

بازمانده خند را

طبابت هنراست،

هنرنا، مکنی قلب و اندیشه



سرشناسه عنوان و نام پدیدآور	مجمیدیان، امید، ۱۳۷۱ - ژنیتالیای اطفال ۲: خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بورد با پاسخ تشریحی ویژه آزمون ارتقاء و بورد تخصصی ۱۴۰۵ Campbell-Walsh-Wein Urology 13ed 2025
مشخصات نشر مشخصات ظاهری	ترجمه و تلخیص: دکتر امید مجیدیان - پاسخ دهی به سوالات ۱۴۰۴: محمد امین حسام عارفی تهران: کاردیا، ۱۴۰۵ - ۲۴۰ ص: مصور (بخشی رنگی)، جدول (بخشی رنگی).
شابک مدیر برنامه ریزی و تولید وضعیت فهرست نویسی یادداشت	ریال: شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۴۱۴-۳ دوره: ۹-۴۰۹-۴۰۴-۶۲۲-۹۷۸ ج ۱۵ الله شهاددی فیپا
عنوان دیگر	کتاب حاضر بر گرفته از کتاب Campbell-Walsh-Wein_Urology_13ed 2025 " اثر آلن ج. واین... او دیگران است. پرورستان - سرطان / Prostate-- Cancer ادرار -- اندامها -- بیماریها / Urinary organs -- Diseases اورولوژی / Urology پرورستان -- سرطان -- آزمونها و تمرینها Prostate -- Cancer -- Examinations, questions, etc ادرار -- اندامها -- بیماریها -- آزمونها و تمرینها Urinary organs -- Diseases -- Examinations, questions, etc
موضوع شناسه افزوده شناسه افزوده شناسه افزوده رده بندی کنگره رده بندی دیویی شماره کتابشناسی ملی	واین، آلن ج. / Wein, Alan J. کمبل، ویلیس کوهون، ۱۸۸۰ - ۱۹۴۱ م. / Campbell, Willis C. (Willis Cohoon), 1880-1941 RC2۸۰ ۶۵/۶۱۶ ۹۱۶۳۲۶۳ فیپا

چاپ و لیتوگرافی: رزیدنت یار نوبت چاپ: اول ۱۴۰۵ شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۴۱۴-۳ شابک دوره: ۹-۴۰۹-۴۰۴-۶۲۲-۹۷۸ تیراژ: ۱۰۰ جلد بها: ریال	کتاب: ژنیتالیای اطفال ۲ بر گرفته از کتاب Campbell-Walsh-Wein_Urology_13ed 2025 ترجمه و تلخیص: دکتر امید مجیدیان - پاسخ دهی به سوالات ۱۴۰۴: محمد امین حسام عارفی ناشر: انتشارات کاردیا صفحه آرا: رزیدنت یار - صبا درخشان فرد طراح و گرافیسیت: رزیدنت یار - مهرداد فیضی
--	---

آدرس: تهران میدان انقلاب - کارگر جنوبی - خیابان روانمهر - بن بست دولتشاهی پلاک ۱ واحد ۱۸
شماره تماس: ۶۶۴۱۹۵۲۰ - ۰۲۱ - ۸۸۹۴۵۲۰۸، ۰۲۱ - ۸۸۹۴۵۲۱۶، ۰۲۱ - شماره تماس ویژه: ۹۱۰۹۵۹۶۷ - ۰۲۱

www.residenttyar.com

هر گونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.

ژنیتالیای اطفال ۲

خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بورد با پاسخ تشریحی

ویژه آزمون ارتقاء و بورد تخصصی ۱۴۰۵

Campbell-Walsh-Wein_Urology_13ed 2025



ترجمه و تلخیص

دکتر امید مجیدیان

رتبه ۵ درصد بورد تخصصی ۱۴۰۲

استادیار دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

پاسخدهی به سوالات ارتقاء و بورد ۱۴۰۴

دکتر محمد امین حسام عارفی

رتبه ۴ بورد تخصصی ۱۴۰۳

استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمان



سیاس و ستایش شایستهٔ پروردگاری که کرامتش ناممذود و رمتش بی پایان است. اوست که بشر را دانش بیاموخت و با قلم آشنا کرد. به انسان رفعت آن داد که علم را به خدمت گیرد و با قلم خود و رسم فطوط گویا آن را به دیگران نیز بیاموزد.

فدایا از شاکران درگاهت و مقیقت جوین راهت قرارم ده و یاری ام کن تا در آموختن نلغزم و آن چه را آموختم، به شایستگی عرضه کنم.

رزیدنت یار، حامی و پیشرو در نظام کمک آموزشی پزشکی کشور به سبک نوین و مطابق با آخرین پیشرفت های آموزشی در میطه پزشکی با کادری مجرب و آشنا طی ۱۸ سال گذشته از منظر متفحصین همواره بهترین محصولات را ارائه و در دسترس مخاطبین خود قرار داده است.

اثر پیش رو با توجه به محتوی بسیار غنی در مبحث اورولوژی گردآوری شده و با استفاده از مفهومی نمودن مباحث و روان سازی توسط مؤلف ممتزم از منابع و رفرنس بوده و در روال گذر از گروه کنترل کیفیت رزیدنت یار با جمعی از اساتید رتبه A را به خود اختصاص داده است، امید است با مطالعه تمام مباحث پیش رو با یاری خداوند متعال پیروز و پایدار باشید.

مدیرمسئول انتشارات

مرجان پورندیم



هوالشافی

سلامت کودکان سنگ بنای سلامت فردای جامعه است .

بیماری هر کودک تنها درگیر کننده ه فود کودک نیست، بلکه تمامی افراد اطراف، خانواده و جامعه را درگیر می کند.

بیماری های کودکان چالش ها و دقت نظر زیادی می طلبد، درمان کودکان تضمین آینده این مرز و بوم است. در

این کتاب سعی شده است جهت افزایش آگاهی و سواد متفحصین آینده و ارائه راه ملی برای

بیماری های اورولوژی اطفال تهیه گردد.

امیدوارم که رزیدنت ها و آینده سازان علم طب، با استفاده از این کتاب بتوانند بیماران را به بهترین وجه درمان

کنند.

با تشکر از دکتر علی اصغر رضایی که در تهیه این ترجمه کمک شایانی داشتند.

تقدیم به مادر و همسر عزیزم

امید مجیدیان

فهرست مطالب



فصل ۵۹: تفاوت های رشد جنسی: سبب شناسی، ارزیابی و مدیریت پزشکی.....	۱۱
سؤالات و پاسخنامه فصل ۵۹.....	۶۹
فصل ۶۰: مدیریت جراحی تفاوت های تمایز جنسی و ناهنجاری های کلوآکال و آنورکتال ..	۷۵
سؤالات و پاسخنامه فصل ۶۰.....	۱۳۳
فصل ۶۱: ملاحظات ارولوژیک در پیوند کلیه اطفال	۱۳۷
سؤالات و پاسخنامه فصل ۶۱.....	۱۶۵
فصل ۶۲: ترومای دستگاه ادراری-تناسلی در کودکان.....	۱۶۹
سؤالات و پاسخنامه فصل ۶۲.....	۲۲۳

تفاوت های رشد جنسی: سبب شناسی، ارزیابی و مدیریت پزشکی

تفاوت های (اختلالات) رشد جنسی (DSD) به طور کلی به عنوان شرایطی تعریف می شوند که در آن ویژگی های کروموزومی، گنادی یا آناتومیک جنسی به طور معمول دوتایی مذکر یا مؤنث نیستند. برخی از نمونه های شناخته شده شامل هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH)، DSD اووتستیکولار (OVT) و سندرم عدم حساسیت به آندروژن (AIS) می باشند. مراقبت از بیماران مبتلا به DSD نیازمند رویکرد چند تخصصی است و به طور مداوم در حال تحول می باشد. این فصل به مرور رشد طبیعی جنسی، تشخیص های تفاوت های رشد جنسی و ارزیابی DSD احتمالی در گروه های سنی مختلف پرداخته و پیشرفت ها و بحث های اخیر در مراقبت را مورد بحث قرار می دهد.

با توجه به تشخیص های خاص DSD، هر شرایط از نظر یافته های خاص و توصیه های مدیریتی منحصر به فرد آن شرایط شرح داده خواهد شد. این اطلاعات در بخش های ابتدایی این فصل گنجانده شده است. با توجه به بحث های رایج موجود در مورد مدیریت پزشکی و جراحی توصیه شده برای تمام بیماران مبتلا به DSD، خواننده به بخش های انتهایی این فصل برای بحث دقیق در مورد موضوعات مرتبط که بر بسیاری از DSDها تأثیر می گذارند، از جمله تعیین جنس، نقش و زمان جراحی و مدیریت گنادی ارجاع داده می شود.

اصطلاح شناسی

افراد دارای صفات intersex/DSD از دوران باستان شناخته شده اند (دوان ۲۰۱۸). اصطلاحات از "هرمافرودیت" به "intersex" و سپس به "DSD" تکامل یافته اند. آخرین به روزرسانی نامگذاری پزشکی در بیانیه اجماع سال ۲۰۰۶ توسط لی و همکاران (۲۰۰۶) منتشر شد. این بیانیه منجر به توصیه برای استفاده از اصطلاح "DSD" به جای "intersex" گردید. علاوه بر این، اصطلاحات منسوخ شده مانند "تغییر جنس" و "هرمافرودیت" با اصطلاحاتی که تصور می شد دقیق تر و کمتر تحقیرآمیز هستند جایگزین شدند (جدول ۵۹.۱)



TABLE 59.1 Revised Nomenclature

PREVIOUS	PROPOSED
Intersex	DSD
Male pseudohermaphrodite	46,XY DSD
Female pseudohermaphrodite	46,XX DSD
True hermaphrodite	Ovotesticular DSD
Mixed gonadal dysgenesis	Mixed gonadal dysgenesis (unchanged)
XX male or XX sex reversal	46,XX testicular DSD
XY sex reversal	46,XY complete gonadal dysgenesis

From Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, the European Society for Paediatrics: Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics* 118(2):e488–e500, 2006, Table 1, p e489.

پیشنهادی	قبلی
DSD	intersex
DSD 46,XY	شبه هرمافرودیت مذکر
DSD 46,XX	شبه هرمافرودیت مؤنث
DSD اووتستیکولار	هرمافرودیت واقعی
دیسژنزی گنادی مختلط (بدون تغییر)	دیسژنزی گنادی مختلط
46,XX DSD بیضه ای	مرد XX یا تغییر جنس
دیسژنزی گنادی کامل 46,XY	تغییر جنس XY

اگرچه پانل اجماع سال ۲۰۰۶ متشکل از بیماران، پزشکان و حامیان قصد داشت از طریق توصیه های جدید اصطلاحات را بهبود بخشد، بسیاری از افراد مبتلا، اصطلاح "اختلالات" را منفی و به طور غیر ضروری پزشکی سازی شده می دانند و ترجیح می دهند از اصطلاحات متفاوتی از جمله "intersex" (به ویژه هنگامی که به هویت اشاره می شود)، "تفاوت های رشد جنسی" به عنوان جایگزینی کمتر آسیب زا برای "DSD"، یا نام تشخیص خاص خود استفاده کنند (جانسون و همکاران، ۲۰۱۷). در حال حاضر، هیچ اجماعی بین پزشکان و افراد مبتلا در مورد اصطلاحات ترجیحی وجود ندارد. داده های حاصل از نظرسنجی نشان می دهد که بیشتر برای بیماران و والدینشان معمول است که خود را با استفاده از تشخیص خود توصیف کنند تا اصطلاح "DSD". همچنین درباره بهترین و دقیق ترین اصطلاحات برای توصیف اندام تناسلی که به طور معمول مذکر یا مؤنث نیست، عدم شفافیت و بحث وجود دارد. "اندام تناسلی مبهم" مکرراً استفاده شده است، اگرچه "اندام تناسلی غیرمعمول" یا "اندام تناسلی nonbinary" ممکن است دقیق تر و کمتر انگ زا باشند. در این فصل، ما انتخاب کرده ایم که از اصطلاح "DSD" به عنوان مخفف تفاوت های رشد جنسی و "اندام تناسلی غیرمعمول" استفاده کنیم، با این اذعان که این اصطلاحات به طور جهانی ترجیح داده نمی شوند. نویسندگان همچنین تصدیق می کنند که در مورد استفاده از عکس برداری از اندام تناسلی



در انتشارات بحث وجود دارد. بنابراین، تعداد محدودی عکس از اندام تناسلی خارجی برای استفاده در این فصل انتخاب شده است؛ این عکس ها به طور هدفمند برای به حداکثر رساندن سود آموزشی انتخاب شده اند.

همانطور که توافق جهانی در مورد اصطلاحات وجود ندارد، دیدگاه های متفاوتی نیز در مورد اینکه کدام شرایط خاص زیر چتر DSD قرار می گیرند وجود دارد. مزایای طبقه بندی طیف وسیعی از شرایط به عنوان DSD شامل گروه بندی تشخیص های با شباهت های بالینی برای اهداف تحقیقاتی و مزایای روانی-اجتماعی ارتباط با افرادی است که تظاهرات بالینی مشابهی دارند، حتی اگر تشخیص ها متفاوت باشد. همچنین، افراد با بسیاری از شرایط مختلف DSD از تخصص چندرشته ای مشابه بهره می برند، حتی زمانی که نیازهای دقیق بر اساس تشخیص فردی و شرایط شخصی متفاوت است. حتی با این مزایای بالقوه، مکرراً این سؤال مطرح می شود که آیا هیپوسپادیای پروگزیمال، CAH و برخی اختلالات کروموزوم جنسی باید DSD در نظر گرفته شوند.

در میان اورولوژیست ها، هیپوسپادیای پروگزیمال (پنوسکروتال، اسکروتال یا پرینه) بحث زیادی در مورد طبقه بندی به عنوان DSD ایجاد می کند. در حالی که برخی از اورولوژیست ها در نظر گرفتن همه بیماران با هیپوسپادیای پروگزیمال به عنوان مبتلا به DSD را مفید می دانند (اغلب با استفاده از اصطلاح DSD 46,XY با علت ناشناخته)، برخی دیگر فکر می کنند که DSD فقط باید زمانی استفاده شود که یک تشخیص خاص و نام گذاری شده DSD مشخص شده باشد. اگرچه رویکرد اخیر ممکن است برخی از بحث های اجتماعی و قانونی که همراه با DSD است را کاهش دهد، اما مزایای بالقوه زیادی برای بیمار در تعیین اینکه آیا یک DSD خاص وجود دارد یا خیر وجود دارد (جدول ۵۹.۲). بنابراین، حفظ دیدگاه باز در مورد احتمال تشخیص DSD و ارائه گزینه هایی برای آزمایش غدد درون ریز و ژنتیکی برای بیماران با هیپوسپادیای پروگزیمال (حتی با بیضه های نزول کرده) بالقوه مفید است.

TABLE 59.2 Potential Implications of a DSD Diagnosis

TOPIC	IMPLICATION
Sex designation/future gender identity	• Can help inform sex designation in infancy, based on gender identity data from adult populations (if available)
Surgical counseling	• Possible higher hypospadias surgical complication rates
Fertility potential	• Predict fertility potential by DSD diagnosis • Determine eligibility for experimental gonadal tissue cryopreservation
Hormonal function	• Proactive monitoring of hormone function for peer-concordant pubertal development, growth, bone health
Gonadal tumor risk	• Anticipatory guidance, screening, or gonadectomy for conditions in which there is a known gonadal tumor risk
Multisystem comorbidities	• Targeted screening for associated comorbidities
Genetic transmission	• Counseling about future pregnancies, possibility of transmission of condition to future offspring
Psychosocial health	• Community connections for peer support • Behavioral health professional support • Individual benefit of an explanation for genital difference

From Johnson EK, Whitehead J, Cheng EY: Differences of sex development: current issues and controversies. *Urol Clin North Am* 50(3):433-446, 2023; Table 3, p 4 of in press article.



پیامدهای بالقوه یک تشخیص DSD

موضوع پیامد

تعیین جنس / هویت جنسی آینده: می تواند به تعیین جنس در نوزادی بر اساس داده های هویت جنسی در جمعیت بزرگسال (در صورت وجود) کمک کند

مشاوره جراحی: احتمال نرخ عوارض جراحی بالاتر در هیپوسپادیاس

پتانسیل باروری: پیش بینی پتانسیل باروری بر اساس تشخیص DSD تعیین واجد شرایط بودن برای انجماد بافت گنادی تجربی

عملکرد هورمونی: پایش پیشگیرانه عملکرد هورمونی برای رشد بلوغ هماهنگ با همسالان، رشد، سلامت استخوان

خطر تومور گنادی: راهنمایی پیشگیرانه، غربالگری یا گنادکتومی برای شرایطی که خطر تومور گنادی شناخته شده وجود دارد

عوارض چند سیستمی: غربالگری هدفمند برای عوارض مرتبط

انتقال ژنتیکی

• مشاوره در مورد بارداری های آینده، احتمال انتقال شرایط به فرزندان آینده

سلامت روانی - اجتماعی: ارتباطات اجتماعی برای حمایت همتا

• حمایت متخصص سلامت رفتاری

• مزیت فردی داشتن توضیحی برای تفاوت تناسلی

همچنین در مورد اینکه آیا CAH باید یک DSD در نظر گرفته شود، عدم توافق وجود دارد. اگرچه CAH اغلب به عنوان

شایع ترین تشخیص در رده DSD 46,XX توصیف می شود، بسیاری از افراد مبتلا به CAH (و مراقبان آنها) با

اصطلاح DSD همذات پنداری نمی کنند و خود را intersex نمی بینند (سیمانسی و همکاران، ۲۰۲۱). دلایل ذکر

شده برای طبقه بندی CAH جدا از DSD شامل مشاهده CAH به عنوان یک بیماری غدد درون ریز، به جای تمرکز بر تفاوت

بالمقوه تناسلی، و عدم وجود اندام تناسلی غیرمعمول در میان اکثر افراد با کاریوتیپ 46,XY و CAH است. در یک مطالعه در

سال ۲۰۲۰ بر روی بیمارانی که برای شرایط DSD به مراقبت بالینی دسترسی داشتند، افراد مبتلا به CAH (و مراقبان آنها)

بیشتر از "فقط تشخیص" برای توصیف خود استفاده می کردند در مقایسه با افراد مبتلا به سایر تشخیص های DSD.

اورولوژیست ها باید از این بحث آگاه باشند، زیرا می تواند بر تمایل بیماران مبتلا به CAH برای دسترسی به مراقبت بالینی در

کلینیک های "DSD" یا شرکت در مطالعاتی که از اصطلاح "DSD" استفاده می کنند تأثیر بگذارد.

مانند CAH، سندرم ترنر (TS) و سندرم کلاین فلتر (KS) نیز در محدوده مورد نظر سیستم طبقه بندی پیشنهادی بیانیه

اجماع ۲۰۰۶ قرار دارند. با این حال، TS (کاریوتیپ های فاقد کروموزوم Y) و KS خطر بدخیمی گنادی را افزایش

نمی دهند و (معمولاً) با رشد غیرمعمول اندام تناسلی خارجی همراه نیستند. بنابراین، این دو شرایط اغلب جدا از سایر

شرایط DSD که یک یا هر دو این ویژگی ها را دارند در نظر گرفته می شوند و اغلب در یک محیط چندرشته ای جدا از کلینیک



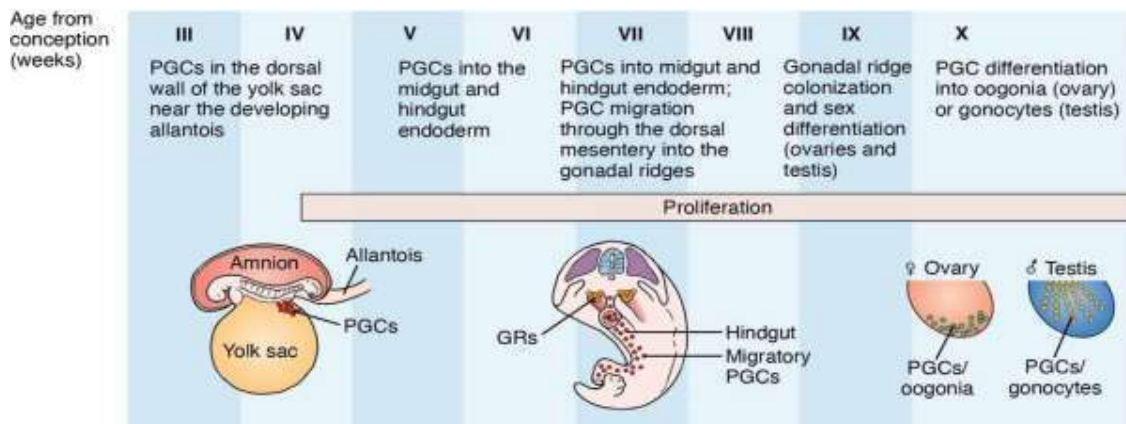
DSD مراقبت می شوند. با اذعان به تمایز از سایر شرایط DSD، TS و KS در این فصل گنجانده شده اند، زیرا اورولوژیست ها باید با ویژگی های گنادی و سایر ویژگی های سیستمیک این شرایط آشنا باشند.

رشد طبیعی جنسی

رشد جنسی یک فرایند پویا و متوالی است که در سه مرحله رخ می دهد: تعیین جنسیت کروموزومی، جنسیت گنادی و جنسیت فنوتیپی. اولین مرحله تعیین جنسیت کروموزومی است. این مرحله در لقاح تعیین می شود و توسط کاریوتیپ، یعنی مجموعه کروموزوم های X و Y تعریف می گردد.

مرحله دوم در رشد جنسی، تعیین جنسیت گنادی است. جنسیت گنادی به ویژگی های بافت شناسی و عملکردی بافت گنادی اشاره دارد. جنین ها با یک گناد دو قابلیت (دوپتانسیل) آغاز می کنند. کنش و واکنش های فعال سازی و سرکوب بیان ژن ها وجود دارد که منجر به رشد بافت بیضه ای یا تخمدانی و رشد سلول های زایا به اووسیت یا اسپرماتوسیت می شود. مهاجرت سلول های زایای اولیه (PGC) از دیواره پشتی کیسه زرده از طریق مزانترا به سمت سطح میانی - شکمی medioventral برجستگی ادراری - تناسلی (urogenital ridge) در هفته پنجم بارداری آغاز می شود (د فلیچی، ۲۰۱۳؛ شکل ۵۹.۱). تبدیل سلول های زایای اولیه به اسپرماتوگونی و اووگونی ناشی از تمایز بخش های اپیتلیال گناد است که به عنوان طناب های بیضه ای و تخمدانی شناخته می شوند.

(شکل ۵۹.۱)



مهاجرت سلول های زایای اولیه

در هفته ۳، سلول های زایای اولیه در حال شکل گیری هستند و در امتداد دیواره کیسه زرده مهاجرت می کنند تا به بخش خلفی جنین برسند. تا هفته ۵، آنها به سطح برجستگی های گنادی (GR) رسیده اند. PGCs، سلول های زایای اولیه.



رشد بیضه به عوامل رونویسی متعددی وابسته است. یکی از اولین ژن های تعیین کننده بیضه SRY (ژن ناحیه تعیین کننده جنسیت بر روی کروموزوم Y) است. پروتئین SRY به عنوان یک فاکتور رونویسی عمل می کند که تعامل پروتئین-پروتئین را تقویت می کند، از سلول های برجستگی ادراری-تناسلی مذکر در حال رشد حمایت می کند و بیان ژن های پایین دست را فعال می نماید. متعاقباً آبخاری از رشد رخ می دهد که شامل افزایش تنظیم SOX9 و فعال سازی سایر فاکتورهای رونویسی، مولکول های سیگنال دهی و فاکتورهای رشد است. برخی از این ژن ها همچنین در رشد سایر دستگاه های بدن نقش دارند، مانند MYRF (قلبی، چشمی)، SOX9 (استخوان، غضروف)، WT1 (کلیه)، SF1 (آدرنال) و DAX1 (آدرنال). جدول ۵۹.۳ نشان می دهد که چگونه ژن های دخیل در بسیاری از DSDها منجر به درگیری سایر دستگاه های بدن نیز می شوند. سلول های لیدیگ در (interstitium) بین لوله ها تشکیل می شوند و مسئول تولید تستوسترون هستند. سلول های سرتولی رشد کرده و از اسپرماتوزنز حمایت می کنند و در داخل لوله های سمینفر تشکیل می شوند. در طول رشد بیضه، سلول های زایای اولیه (PGCs) رشد را متوقف کرده و از ورود به میوز (و در نتیجه پیشرفت به سمت اسپرماتوزوئید بالغ) تا زمان بلوغ جلوگیری می شوند، زمانی که پیشرفت به سمت رشد اسپرماتوسیت رخ می دهد. رشد بیضه حدود ۲ هفته از رشد تخمدان جلوتر است.

TABLE 59.3 Selected Genetic Causes of 46,XY Differences of Sex Development (DSDs)

GENE	INHERITANCE	GONAD	UTERUS	EXTERNAL GENITALIA	ASSOCIATED FEATURES
DISORDERS OF TESTIS DEVELOPMENT					
WT1	AD	Dysgenetic testis	+/-	Female or atypical	Wilms tumor, renal abnormalities, gonadal tumors (WAGR, Denys-Drash and Frasier syndromes)
CBX2	AD	Ovary	+	Female	
SF1	AR/AD (SL)	Dysgenetic testis/Leydig dysfunction	+/-	Female or atypical	Primary adrenal failure; primary ovarian insufficiency in female (46,XX) relatives
SRY	Y	Dysgenetic testis or ovotestis	+/-	Female or atypical	
SOX9	AD	Dysgenetic testis or ovotestis	+/-	Female or ambiguous	Campomelic dysplasia
MAP3K1	AD (SL)	Dysgenetic testis	+/-	Female or atypical	
GATA4	AD	Dysgenetic testis	-	Female, atypical or male	Congenital heart disease
ZFPM2	AD	Dysgenetic testis	-	Female, atypical or male	
ARX	X	Dysgenetic testis	-	Male or atypical	Developmental delay; X-linked lissencephaly
SAMD9	AD	Dysgenetic testis/Leydig dysfunction	+	Female, atypical or male	Myelodysplasia, infection, growth restriction, adrenal hypoplasia, enteropathy
DHH	AR	Dysgenetic testis/Leydig dysfunction	+	Female	Minifascicular neuropathy
MAMLD1	X	Dysgenetic testis/Leydig dysfunction	-	Hypospadias	
DAX1	dupXp21	Dysgenetic testis	+/-	Female or atypical	
WNT4/RSP01	dup1p35	Dysgenetic testis	+	Atypical	



TABLE 59.3 Selected Genetic Causes of 46,XY Differences of Sex Development (DSDs)—cont'd

GENE	INHERITANCE	GONAD	UTERUS	EXTERNAL GENITALIA	ASSOCIATED FEATURES
DISORDERS OF ANDROGEN SYNTHESIS					
<i>LHR</i>	AR	Testis	–	Female, atypical or micropenis	Leydig cell hypoplasia
<i>DHCR7</i>	AR	Testis	–	Variable	Smith-Lemli-Opitz syndrome: coarse facies, second-third toe syndactyly, failure to thrive, developmental delay, cardiac and visceral abnormalities
<i>StAR</i>	AR	Testis	–	Female or atypical	Congenital lipid adrenal hyperplasia (primary adrenal failure)
<i>CYP11A1</i>	AR	Testis	–	Atypical	Primary adrenal failure
<i>HSD3B2</i>	AR	Testis	–	Atypical	CAH, primary adrenal failure ± salt loss, partial androgenization due to ↑ DHEA
<i>CYP17</i>	AR	Testis	–	Female or atypical	CAH, hypertension due to ↑ corticosterone and 11-deoxycorticosterone, except in isolated 17,20-lyase deficiency
<i>CYB5A</i>	AR	Testis	–	Atypical	Apparent isolated 17,20-lyase deficiency; methemoglobinemia
<i>POR</i>	AR	Testis	–	Atypical or male	Mixed features of 21-hydroxylase deficiency and 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency, sometimes associated with Antley-Bixler craniosynostosis
<i>HSD17B3</i>	AR	Testis	–	Female or atypical	Partial androgenization at puberty, ↑ androstenedione-to-testosterone ratio
<i>SRD5A2</i>	AR	Testis	–	Atypical or micropenis	Partial androgenization at puberty, ↑ testosterone-to-dihydrotestosterone ratio
<i>AKR1C2</i> (<i>AKR1C4</i>)	AR	Testis	–	Female or atypical	Decreased fetal DHT production
DISORDERS OF ANDROGEN ACTION					
Androgen receptor	X	Testis	–	Female, atypical, micropenis or normal male	Phenotypic spectrum from complete androgen insensitivity syndrome (female external genitalia) and partial androgen insensitivity (atypical) to normal male genitalia and infertility

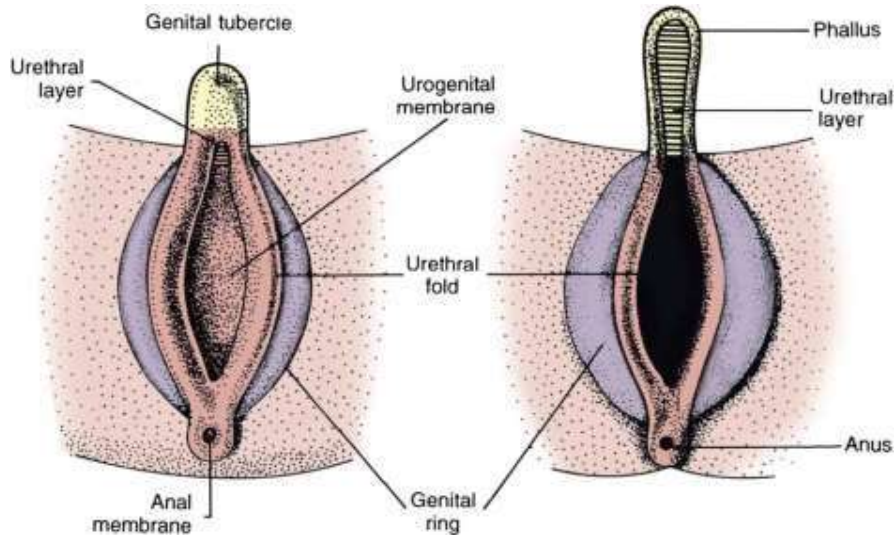
AD, Autosomal dominant; *AKR1C2*, aldo-keto reductase family 1 member 2; AR, autosomal recessive; ARX, aristaless related homeobox, X-linked; CAH, congenital adrenal hyperplasia; *CBX2*, chromobox homologue 2; *CYB5A*, cytochrome b5 P450 oxidoreductase; *CYP11A1*, P450 cholesterol side-chain cleavage; *CYP17*, 17 α -hydroxylase and 17,20-lyase; *DAX1*, dosage sensitive sex-reversal, adrenal hypoplasia congenita on the X chromosome, gene 1; DHEA, dehydroepiandrosterone; *DHCR7*, sterol 7 β reductase; *DHH*, desert hedgehog; *GATA4*, GATA binding protein 4; *HSD17B3*, 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 3; *HSD3B2*, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2; *LHR*, LH receptor; *MAP3K1*, mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1; *SF1*, steroidogenic factor 1; *SL*, sex-limited; *SOX9*, *SRY*-related HMG-box gene 9; *SRD5A2*, 5 α -reductase type 2; *SRY*, sex-related gene on the Y chromosome; *StAR*, steroidogenic acute regulatory protein; *WAGR*, Wilms tumor, aniridia, genitourinary anomalies, and mental retardation; *WNT4*, wingless-type mouse mammary tumor virus integration site, 4; *WT1*, Wilms tumor-related gene 1; *ZFPM2*, zinc finger protein, multitype 2.

Modified from Finlayson C, Jameson J, Achermann JC: Sex development. In Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, et al., editors: *Harrison's principles of internal medicine*, ed 21, New York, 2022, McGraw Hill, Table 390-4. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095§ionid=265440492>.



رشد تخمدان کمتر شناخته شده است اما نیازمند سیگنال دهی $Rspo1/Wnt4/\beta\text{-catenin}$ و همچنین شبکه تنظیم ژنی $Foxl2/Runx1$ است. طناب های قشری و مدولری تخمدان حدود هفته ۸ وجود دارند و به دنبال آن خوشه های سلول زایا حدود هفته ۱۰ ظاهر می شوند. فاکتورهای سیگنال دهی اضافی برای رشد طبیعی فولیکول مورد نیاز است. فولیکول های اولیه حدود هفته ۱۶-۱۷ بارداری رشد می کنند، توسط لایه ای از سلول های فولیکولی (گرانولوزا) احاطه می شوند، سپس وارد میوز شده و حدود هفته ۲۰ به فولیکول های اولیه تبدیل می شوند. در تخمدان در حال رشد، برخلاف بیضه، سلول های زایای اولیه (PGCs) وارد میوز می شوند به طوری که حدود ۱ میلیون عدد از آنها در هنگام تولد وجود دارد.

مرحله سوم در رشد جنسی، تعیین جنسیت فنوتیپی است. این مرحله به ساختارهای تولیدمثلی داخلی و خارجی و آناتومی تناسلی و ویژگی های جنسی ثانویه اشاره دارد. همانطور که بافت گنادی ابتدا دو قابلیت دارد، اندام تناسلی داخلی و خارجی نیز دو قابلیت هستند. همه جنین ها با ساختارهای ولفی (پیش سازهای ساختارهای داخلی مذکر)، ساختارهای مولری (پیش سازهای ساختارهای داخلی مؤنث)، یک سینوس ادراری-تناسلی، غده تناسلی (genital tubercle)، برجستگی های ادراری-تناسلی (urogenital swellings) و سلول های زایای اولیه (PGCs) آغاز می کنند. شکل ۵۹.۲ ظاهر اندام تناسلی خارجی تمایزنیافته را نشان می دهد. رشد ویژه هر جنس تحت تأثیر عملکرد هورمون ها رخ می دهد.



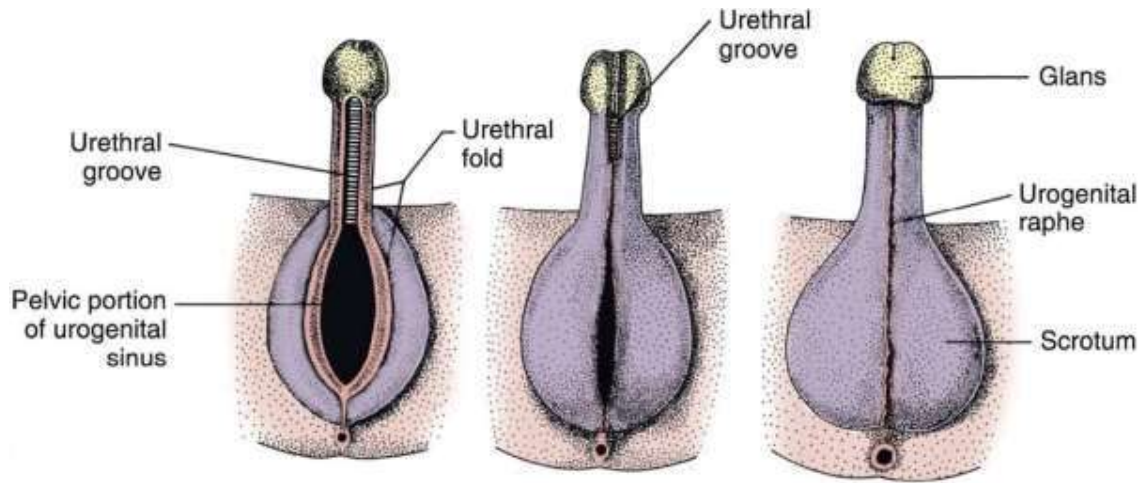
شکل ۵۹.۲ نمودار شماتیک اندام تناسلی خارجی در دوره تمایزنیافته.



رشد مذکر - طبیعی

سلول های سرتولی در داخل بیضه، هورمون ضد مولری (AMH)، همچنین به عنوان ماده مهارکننده مولری شناخته می شود) را در حدود هفته ۷-۸ بارداری تولید می کنند که منجر به پسرقت ساختارهای مولری می شود، معمولاً تا حدود هفته ۱۰ کامل می شود. سلول های لیدینگ در داخل بیضه مدت کوتاهی پس از تشکیل خود، در حدود هفته ۹ بارداری، تستوسترون تولید می کنند. در ابتدا، سنتز آندروژن خود مختار است، اما سپس به ترشح گنادوتروپین جفتی انسانی (hCG) جفت و بعداً در بارداری، به ترشح هورمون لوتئینی (LH) توسط غده هیپوفیز جنین وابسته می شود. آندروژن ها برای مردانه سازی ساختارهای مجرای ولفی، سینوس ادراری-تناسلی و غده تناسلی ضروری هستند (ژوست و همکاران، ۱۹۷۳). بین هفته های ۹ و ۱۳، مجاری ولفی به اپیدیدیم و واز دفران تمایز می یابند که به سینوس ادراری-تناسلی در سطح غده مولری باز می شود.

در برخی سلول ها، تستوسترون توسط $5-\alpha$ ردوکتاز داخل سلولی به دی هیدروتستوسترون (DHT) تبدیل می شود. DHT با میل ترکیبی و پایداری بیشتری نسبت به تستوسترون به گیرنده آندروژن متصل می شود. بنابراین، در بافت هایی که در زمان تمایز جنسی مجهز به $5-\alpha$ ردوکتاز هستند (به عنوان مثال، پروستات، سینوس ادراری-تناسلی، اندام تناسلی خارجی)، DHT آندروژن فعال است. رشد اندام تناسلی خارجی ناشی از تحویل سیستمیک تستوسترون با تبدیل موضعی به DHT است. غده تناسلی ضخیم و دراز می شود تا آلت تناسلی (پنیس) را تشکیل دهد، و چین های پیشابراهی (urethral folds) از خلف به قدام روی شیار پیشابراهی (urethral groove) جوش می خورند (شکل ۵۹.۳). در نزدیکی مثانه، پیشابراه توسط پروستات احاطه شده است. برجستگی های ادراری-تناسلی (urogenital swellings) به سمت خلف غده تناسلی مهاجرت کرده و جوش می خورند تا کیسه بیضه (اسکروتوم) را تشکیل دهند. تا هفته ۱۲-۱۳ بارداری، اندام تناسلی جنین مذکر با بسته شدن شکاف ادراری-تناسلی دراز شده کامل می شود. تحت تأثیر آندروژن و فاکتور رشد شبه انسولین-۳ ترشح شده توسط بیضه های جنینی، رشد آلت و نزول بیضه در سه ماهه سوم بارداری رخ می دهد. (برای جدول زمانی کامل تمایز طبیعی جنسی به شکل ۵۹.۴ مراجعه کنید).



شکل ۵۹.۳

نمودار شماتیک تمایز اندام تناسلی خارجی مذکر. (برگرفته از:

(Martinez-Mora J: Development of the genital tract. In Martinez-Mora J, editor: Intersexual states: disorders of sex differentiation, Barcelona, 1994, Ediciones Doymier, p 53).

