ناهنجاری‌های تکامل جنسیت: ژن‌های دخیل در آن و روند مشاوره ژنتیک

رخساره جعفریزدی: کارشناس ارشد ژنتیک انسانی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. jrokhsare@rocketmail.com
***آزاده شجاعی**: متخصص ژنتیک پزشکی، استادیار، گروه ژنتیک پزشکی و بیولوژی ملکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول).
a_shojaei2007@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۶/۹/۲۰ تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۲/۱۶

چکیده

زمینه و هدف: ناهنجاری های تکامل جنسیت گروهی از ناهنجاری‌های ژنتیکی هستند که طی مکانیسم‌های متعدد از جمله ناهنجاری در کروموزوم به صورت جهش‌های کروموزومی و تک ژنی و نقص در گنادها بروز پیدا می‌کنند. مطالعه‌ی دقیق مسیرهای دخیل در تکامل جنسیت به منظور شناسایی ژن‌هایی که در این مسیر حضور دارند، امری ضروری است که به تشخیص بهتر علت بیماری، ارائه‌ی مشاوره‌ی ژنتیک و جلوگیری از تولد فرزند بیمار کمک می‌کند. اطلاعات این مقاله بر اساس نتایج یافته‌های ما از جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Google scholar و PubMed به دست آمده است. در این مقاله مروری به بررسی مطالعات انجام گرفته در این زمینه و بیان روند مشاوره ژنتیک می‌پردازیم.

کلیدواژه‌ها: ناهنجاری تکامل جنسیت، ناهنجاری های کروموزومی، مشاوره ژنتیک

مقدمه

تعیین جنسیت در پستانداران روندی منحصربه‌فرد است که طی آن و در اثر یکسری تغییرات، گناد تمایز نیافته می‌تواند به بیضه و یا تخمدان تمایز یابد. در صورت بروز اختلال در این روند پیچیده‌ی ژنتیکی با گروهی از ناهنجاری‌های ژنتیکی مواجه می‌شویم که به آن‌ها ناهنجاری‌های تکامل جنسیت (Disorders of Sex Development/DSDs) می‌گویند (۱). DSD گروهی هتروژن از بیماری‌های ارثی و مادرزادی است که با تعیین جنسیت و تمایز جنسی مرتبط است. DSD با انواع مختلف آن، ناهنجاری نسبتاً نادری است که شیوع نسبی آن ۱:۴۵۰۰ می‌باشد. گاهی ناهنجاری در کروموزوم‌ها منجر به نقص در تکامل جنسیت می‌شود و در مواردی نقص در گنادها (بیضه در مردها و تخمدان در خانم‌ها) وجود دارد و در برخی دیگر از موارد کروموزوم‌ها و گنادها طبیعی هستند ولی ناحیه‌ی تناسلی به‌درستی شکل نگرفته و به لحاظ ظاهری ناهنجار است. این اختلالات شامل بیماری‌های کروموزومی و تک ژنی می‌باشند که در آن مسیرهای ژنتیکی و هورمونی تکامل طبیعی جنسیت، تغییر یافته و یا مهار شده‌اند. DSD طیف گسترده‌ای از فنوتیپ‌های گوناگون و ۷/۵٪ نقایص هنگام تولد را شامل می‌شود که در این میان‌هایپوسپادیاس با فراوانی ۱ در هر ۳۵۰-۲۵۰ تولد مردان، از همه شایع‌تر است. نکته‌ی مهمی که در مورد این بیماران وجود دارد این است که بر اساس مطالعات انجام شده، این بیماران در برخی موارد علاوه بر مشکلات ناباروری و ابهام جنسی که با آن درگیرند معمولاً دچار ناهنجاری‌های دیگری هم می‌شوند که سایر اندام‌ها را درگیر می‌کند و گاهی بخشی از یک سندرم هستند. در حال حاضر نام‌گذاری این ناهنجاری‌ها بر طبق توافق سال ۲۰۰۶ انجام می‌گیرد که در آن به‌جای واژه‌ی intersex disorders از واژه‌ی disorders of sex development (DSDs) که بار منفی روانی کمتری دارد استفاده می‌شود(۲). بر همین اساس به‌جای عبارت‌هایی همچون هرمافرودیت کاذب مردانه، under virilization در مرد XY و under masculinization در مرد XY از واژه‌ی جایگزین 46,XY DSD ، به‌جای عبارت‌های هرمافرودیت کاذب زنانه، over virilization در خانم XX و over masculinization در خانم

XX از واژه‌ی 46,XX DSD، به‌جای عبارت هرمافرودیت حقیقی از واژه‌ی ovotesticular DSD، به‌جای عبارت مرد XX یا برگشت جنسیتی XX از واژه‌ی 46,XX testicular DSD و به‌جای عبارت برگشت جنسیتی XY از واژه‌ی دیسژنزی کامل گنادی 46,XY استفاده می‌شود(۲).

در این مطالعه مروری با توجه به عوارضی که در این دسته از ناهنجاری‌ها سلامت فرد را به خطر می‌اندازند و فشار عاطفی که فرد بیمار و خانواده‌ی او متحمل می‌شوند، تلاش جهت بهبود وضعیت بیماران برای داشتن طول عمر طبیعی، تصمیم‌گیری درست در تصحیح نوع جنسیت بیمار توسط عمل جراحی، ارائه مشاوره صحیح ژنتیکی به خانواده‌هایی که اختلال ژنتیکی ارثی در آن‌ها شناسایی شده است و ارائه خدمات پیش از تولد و پیشگیری از تولد فرزند مبتلای جدید، با کمک به همکاران بالینی در جهت بهبود این روند ارزشمند خواهد بود.

اطلاعات این مقاله بر اساس نتایج یافته‌های ما از جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Google scholar و PubMed و با جستجوی واژه‌هایی ازجمله: disorders of sex development، DSD، intersex، Gene، molecular diagnostics، management، 46,XY DSD، 46,XX DSD، testicular development، ovarian development به دست آمده است. سپس بر این اساس تعداد ۳۶ مقاله مطالعه و بررسی شد که از این میان ۵ مقاله مروری و مابقی مقاله اصلی بودند.

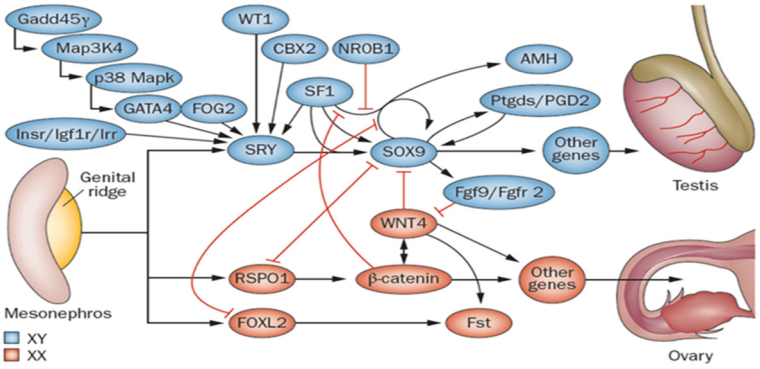
مسیرهای ژنتیکی دخیل در تکامل جنسیت

به‌طورکلی تکامل جنسیت طی دو مرحله انجام می‌شود:

در مرحله‌ی اول که تعیین جنسیت صورت می‌گیرد گناد اولیه قابلیت تمایز به هر دو نوع بیضه یا تخمدان را دارد و در مرحله‌ی بعدی تمایز جنسیت با ترشح هورمون‌های جنسی مربوطه از گنادها و تشکیل اندام‌های جنسی داخلی و خارجی در فرد ادامه می‌یابد. در پایان این دو مرحله، گناد تمایز نیافته به یکی از دو نوع گناد جنسی تمایز می‌یابد. طی اولین مرحله در صورت وجود کروموزوم Y، ژن SRY در سلول‌های سوماتیک گناد تمایز نیافته بیان می‌شود، بیان SRY از طریق یکسری فاکتورهای بالا دست تنظیم می‌شود. محصول این ژن که یک فاکتور رونویسی است منجر به تشکیل بیضه و مهار یکسری ژن‌های دخیل در تعیین جنسیت مؤنث می‌شود. تشکیل بیضه و بیان یکسری از ژن‌ها ازجمله SOX9 به تولید هورمون ضد مجاری مولرین (AMH) می‌انجامد که تشکیل مجاری مولرین را مهار می‌کند و درنهایت با ترشح هورمون تستسترون و دیگر هورمون‌های جنسی مردانه، ساختارهای داخلی دستگاه تناسلی مذکر تشکیل می‌شوند (۱، ۵).

مطابق شکل ۱ در نبود SRY، یعنی زمانی که کروموزوم‌های جنسی فرد به‌صورت XX است با بیان گروهی از ژن‌ها ازجمله CTNNB1 (که به عنوان β-catenin هم شناخته شده) RSPO1، WNT4،FOXL2 و FST که بیان SOX9 را مهار می‌کنند، تشکیل مجاری ولفین مهار شده و مجاری مولرین و تخمدان‌ها شکل می‌گیرند، سپس هورمون استروژن ترشح می‌شود و دستگاه تناسلی داخلی مؤنث شامل لوله‌های فالوپ، رحم و غیره تشکیل می‌شود. حال اگر در هرکدام از این مراحل اختلالی ایجاد شود ناهنجاری‌های تکامل جنسیت بروز می‌یابند(۱، ۳).

ازجمله مسیرهای انتقال سیگنال که در تعیین جنسیت نقش دارند مسیرهای Map-kinase و WNT4–RSPO1 هستند که به ترتیب در تشکیل بیضه و تخمدان نقش دارند. در جریان تکامل جنسی مذکر، بیان SOX9 به‌واسطه‌ی فاکتورهای SRY،RAC1،AXIN1 و MAP3K4 صورت می‌گیرد و SOX9 با ایجاد feed-forward loop موجب بیان FGF9 می‌شود. از طرفی MAP3K4 به کمک کوفاکتور خود بنام Gadd45γ بیان SRY را افزایش می‌دهد همچنین SOX9، AXIN1 و GSK3β با ناپایدار سازی β-catenin مانعی را بر سرراه تکامل تخمدان قرار می‌دهند(۴) . مسیر دیگری که در تکامل جنسیت مذکر نقش دارد مسیر desert hedgehog (DHH) است که با



شکل ۱- ژن های دخیل در تکامل گنادها در دوره ی جنینی. ژن هایی که در شکل به آن ها اشاره شده است، بر اساس مطالعات بـه عنـوان ژن هـای دخیـل در تکامل گنادها در انسان و موش (با حروف بزرگ نوشته شده اند) و یا فقط در موش (حروف کوچک) گزارش شده اند. ژن های مرتبط با تکامل بیضه با رنگ آبی و ژن های دخیل در تکامل تخمدان با رنگ قرمز مشخص شده اند. پیکان ها الزاما بیان کننده ی عملکرد مستقیم یک ژن بر روی ژن دیگر نیستند(۳).

فعال‌سازی ژن‌های HHAT و CYP11A1 و DMRT1 منجر به مهار تمایز سلول‌های گرانولوزا و تمایز سلول‌های سرتولی و لیدیگ می‌شود. نقص در این مسیر می‌تواند به دیسژنزی کامل گنادی منجر شود(۱).

در مسیر تکامل جنسی مؤنث تنظیم منفی بیان SOX9 توسط FOXL2 صورت می‌گیرد که به دنبال آن شکل‌گیری بیضه مهار می‌شود از طرفی با فسفریلاسیون p38 و ERK1/2 (به‌واسطه‌ی RHOA) و AXIN1 (با ناپایدار شدن GSK3β) و FRAT1، β-catenin پایدار شده و موجب تنظیم مثبت بیان ژن‌های FOXL2 و FST می‌شود (۴).

مسیر اپی ژنتیک

در این مسیر(CBX2) Chromobox2 به عنوان بخشی از کمپلکس مهارکننده‌ی polycomb از طریق اتصال به دنباله‌های هیستونی H3K27me3(۵) در بالا دست SRY در تنظیم مثبت آن و سرکوب مسیرهای منجر به شکل‌گیری تخمدان دخالت دارد(۶). محصول این ژن به‌تنهایی به پروموتر SRY متصل شده و در ارتباط با NR5A1 به پروموتر SOX9 هم اتصال می‌یابد در نتیجه محصول پروتئینی SRY این توانایی را بدست می‌آورد که ژن‌های پایین‌دست مانند SOX9 که منتهی به بیان ژن‌های دخیل در شکل‌گیری بیضه می‌شوند را روشن کرده و بیان ژن‌های لازم برای تشکیل تخمدان مانند RSPO1و β-catenin را سرکوب کند(۱).

ناهنجاری‌های تکامل جنسی را می‌توان در سه گروه طبقه‌بندی کرد که در جدول ۱ به آن‌ها اشاره شده است. ناهنجاری‌های کروموزومی از عوامل شایع بیماری‌های تکامل جنسی محسوب می‌گردد. اخیراً برخی ناهنجاری‌های کروموزوم‌های غیرجنسی یافته شده‌اند که می‌توانند علاوه بر کروموزوم‌های جنسی منجر به DSD شوند. شجاعی و همکاران در سال ۲۰۱۳ موردی از تریزومی نسبی بازوی بلند کروموزوم ۷ و مونوزومی بازوی بلند کروموزوم ۱۳ را گزارش کردند که با علائمی از قبیل میکروسفالی، ناتوانی ذهنی، بدشکلی چهره و ناهنجاری ناحیه تناسلی همراه بود(۹). همچنین در سال ۲۰۱۴ Chowdhury S و همکاران حذف هتروزیگوت در ناحیه کروموزومی 19q12 که با 46,XY DSD همراه است را در ۵ بیمار گزارش کردند(۱۰, ۱۱).

مطابق جدول ۱ 46,XY DSD ها انواع مختلفی دارند. تاکنون ژن‌های متعددی شناخته شده‌اند که هرکدام در گروهی از این ناهنجاری‌ها دخیل‌اند اما طی مطالعاتی که در چند سال اخیر صورت گرفته چندین ژن جدید به عنوان کاندید در بروز 46,XY gonadal dysgenesis پیشنهاد شده‌اند که در جدول ۲ آمده‌اند.

در جدول ۱ انواع 46,XX DSD مشاهده می‌شود که می‌توانند به دلایل مختلف ازجمله نقص‌های هورمونی، جابه‌جایی بین کروموزوم‌های X و Y و یا دلایل دیگری که در ادامه به آن‌ها اشاره شده اتفاق بیافتد. برای مثال طبق مطالعات

صورت گرفته حدود ۹۰ درصد از XX testicular DSD های ایزوله حاصل جابه‌جایی بین Y(SRY) و X و یا یک کروموزوم اتوزوم هستند(۱۲) و مابقی به علت دو برابر شدن SRY-box 9 (۸) ،از دست دادن عملکرد RSPO1،جابه‌جایی در SOX9و دوبرابر شدن درSOX3،SOX9 یا SOX10 اتفاق می‌افتند(۱، ۴).

در بررسی‌هایی که در مورد سندرم MRKH)Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser صورت گرفته‌اند علاوه بر جهش اتوزومال غالب در ژن WNT4 (۱۵) و یا دو برابر شدن نسبی ژن SHOX (۱۶) چندین ژن به عنوان کاندید شناسایی شده‌اند که احتمال می‌رود در بروز آن دخیل‌اند این ژن‌ها عبارت‌اند از WT1، PAX2، HOXA7، HOXA13، LHX1، HNF1B و KLHL4 (۱۵).

جدول ۱- طبقه بندی ناهنجاری‌های تکامل جنسیت (۷, ۸)

Chromosomal DSDs	46,XY DSDs		46,XX DSDs	
Sex Chromosomes	Disorders of gonadal development	• Ovotesticular DSD • Complete or partial gonadal dysgenesis, monogenic forms • Syndromic forms	Disorders of Gonadal Development	• Ovotesticular DSD • Testicular DSD • Syndromic forms
Autosomal Chromosomes	Disorders of androgen synthesis	• Syndromic • associated with congenital adrenal hyperplasia and early androgen biosynthesis defects • Associated solely with androgen biosynthesis defects • Associated with endocrine disruption	Disorders of androgen excess	• Congenital adrenal hyperplasia • Aromatase deficiency • Luteoma • Iatrogenic
Complex chromosomal rearrangements	Disorders of androgen action	• Complete and partial androgen insensitivity	Unclassified disorders	• Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome • Complex Syndromic disorders
Chromosomal chimeras	Unclassified disorders	• Hypospadias of unknown genetic origin • Epispadias • Complex syndromic disorders		
Chromosomal mosaicism				

Ovotesticular DSD به حالتی گفته می شود که در یک فرد همزمان بافت Ovarian و Testicular حضور دارد ، موارد نادری از ابتلای مردان با کاریوتایپ 46, XX/47, XXY و 47, XYY/46,XY/45,X نیز طی مطالعات اخیر گزارش شده است(۱۳, ۱۴).

جدول ۲- 46 XY,DSD

نام ژن	لکوس	کلاس پروتئین	جهش	فنوتیپ DSD	سایر فنوتیپ ها	منبع
SRY	Yp11.3	فاکتور رونویسی	حذف، بد معنی، بی معنی	دیسژنزی بیضه یا ovotestis ، امکان تشکیل مجاری مولرین، زنانه یا مبهم شدن ناحیه ی تناسلی خارجی		(۱،۳،۱۷)
SOX9	17q24–q25	فاکتور رونویسی	حذف	دیسژنزی بیضه یا ovotestis(امکان شکل گیری مجاری مولرین) و دستگاه تناسلی خارجی مبهم یا زنانه	دیسپلازی کامپوملیک	(۳)
MAP3K4 (MEKK4)	6q26	ملکول انتقال دهنده ی سیگنال	از دست دادن عملکرد هموزیگوت			(۱۸،۴)
MAP3K1	5q11.2	کیناز	افزایش عملکرد هتروزیگوت در اگزون های۲، ۳،۱۳ و۱۴	دیسژنزی کامل یا جزئی گنادی به همراه تشکیل تخمدان و حضور یا عدم حضور مجاری مولرین و ناحیه تناسلی مردانه، زنانه و یا مبهم		(۴)
GATA4	8p23.1–p22	فاکتور رونویسی	حذف	دیسژنزی کامل گنادی، ناحیه تناسلی مردانه یا مبهم، فقدان مجاری مولرین	بیماری قلبی مادرزادی، هایپوپلازی مادرزادی آدرنال	(۱، ۳،۱۹، ۲۰)
ZFPM2 (FOG2)		فاکتور رونویسی انگشت روی	بد معنی هتروزیگوت	دیسژنزی گنادی		(۲۱،۲۲)

ادامه جدول ۲

(۳)	سندرم ATR-X (Alpha-Thalassemia X-Linked Intellectual Disability) (بد شکلی صورت، عقب ماندگی ذهنی و تالاسمی آلفا)	بیضه های دیسژنتیک، عدم تشکیل مجاری مولرین و مردانه، زنانه یا مبهم شدن دستگاه تناسلی خارجی	حذف	ایجاد کننده ی تغییر در ساختار کروماتین	Xq13.3	ATRX
(۳)	Minifascicular neuropathy	بیضه های دیسژنتیک ، تشکیل مجاری مولرین و زنانه شدن ناحیه ی تناسلی	حذف	ملکول انتقال دهنده ی سیگنال	12q13.1	DHH
(۳،۱۰، ۳۵، ۳۶)	عقب ماندگی ذهنی، میکرو سفالی و بد شکلی	• دیسژنزی گنادی همراه ، ناحیه ی تناسلی خارجی مردانه، زنانه و یا مبهم • 46,XY ovotesticular DSD • دیسژنزی کامل گنادی و یا ابهام تناسلی	• مونوزومی • حذف در اگزون های ۳و۴ • حذف هتروژن در این ژن و ژن DMRT2(به صورت هتروزیگوت مرکب)	فاکتور رونویسی	9p24.3	DMRT1
(۳،۳۷، ۳۸،۵۰)		زنانه شدن ناحیه تناسلی و فقدان مجاری مولرین و دیسژنزی بیضه	حذف هتروزیگوت در اگزون های ۶ تا ۸ الل هایی که از مادر به ارث می رسند	سرکوب کننده ی تومور با فعالیت اکسیدو ردوکتازی	16q23.3 –q24.1	WWOX
(۳۹، ۴۰)		افزایش DHT، کاهش تستوسترون ،عدم بلوغ، کریپتورکیدیسم و ابهام تناسلی	بد معنی، پیرایش		10p15-p14 10p15.1	AKR1C2, AKR1C4
(۴۱، ۴۲)		دیسژنزی گنادی ایزوله			1q25-q31	LHX9
(۴۳)		شکل گیری تخمدان و فنوتیپ کاملا زنانه، دیسژنزی کامل گنادی		گیرنده های انسولینی		IGF1R, IRR، INSR
(۴۴)		دیسژنزی گنادی	دوبرابر شدگی interstitial		6p21.1	SUPT3H
(۴۴)		دیسژنزی گنادی	حذف		2q34	C2ORF80
(۴۵)		کاهش تستوسترون، افزایشLH/FSH، کاهش پاسخ به تحریک باhCG که منجر به هایپوپلازی سلول های لیدیگ و در نتیجه زنانه یا مبهم شدن ناحیه تناسلی	حذف هموزیگوت		2p21	LHCGR
(۴۶، ۴۷)	سندرم اسمیت- لملی- آپیتز		هموزیگوت		11q13.4	DHCR7
(۱، ۴۸)	هایپرپلازی مادرزادی آدرنال، نقص در عملکرد کلیه	کاهش تستوسترون و سایر استروئید های آدرنال، افزایشACTH و رنین ،دیسژنزی گنادی، زنانه شدن ناحیه تناسلی خارجی		کاتالیز واکنش تبدیل کلسترول به پرگننولن	15q23-q24	CYP11A

همراه ناحیه تناسلی مبهم)

ژن‌هایی که در مسیر تعیین جنسیت مذکر فعالیت می‌کنند و جهش در آن‌ها با 46 XY,DSD همراه است در برخی موارد سایر اندام‌ها را نیز درگیر می‌کنند، در جدول ۲ مشاهده می‌شوند. ژن‌هایی که در مسیر تعیین جنسیت مؤنث نقش دارند و جهش در آن‌ها با 46 XX,DSD همراه

ادامه جدول ۲

(۷)	هایپوکالمی، افزایش فشار خون، هایپرپلازی مادرزادی آدرنال	افزایش FSH، LH، ACTH		آنزیم ۱۷-آلفا هیدروکسیلاز	10q24.3	CYP17A1
(۲۸، ۴۹)	از دست دادن نمک در نوزادان تازه متولد شده	کوچک شدن بیضه ها		۲۱-هیدروکسیلاز	6p21.3	CYP21A2
(۵۰-۵۲)	هایپرگلایسمی و استئوفورسیس	کاهش استروژن ها و افزایش آندروژن ها از جمله تستوسترون ، ابهام ناحیه خارجی تناسلی، ساختارهای تناسلی داخلی طبیعی اند		آروماتاز	15q21.1	CYP19A1
(۵۳-۵۵)	هایپرپلازی مادرزادی آدرنال	افزایش پرگننولن، ۱۷-هیدروکسی پرگننولن، DHEA ،کاهش تستوسترون، زنانه یا مبهم شدن ناحیه خارجی تناسلی به همراه هایپوسپادیاس		آنزیم	1p13.1	HSD3B2
(۷، ۵۶، ۵۷)		افزایش نسبت آندروستن دیون به تستوسترون ،ناحیه خارجی تناسلی مبهم یا زنانه	هموزیگوت	آنزیمی تبدیل کننده ی آندرستن دیون به تستوسترون	9q22	HSD17B3
(۲۸، ۵۸، ۵۹)		نقص در سنتز آندروژن ها، افزایش نسبت تستوسترون به دی هیدروتستوسترون، ابهام یا زنانه و یا مردانه شدن (به همراه میکروپنیس و هایپوسپادیاس) ناحیه تناسلی		آنزیمی تبدیل کننده ی تستوسترون به دی هیدروتستوسترون	2p23.1	SRD5A2
(۶۰)	هایپرپلازی مادرزادی آدرنال لیپوئیدی	کاهش سنتز تستوسترون ، زنانه شدن ناحیه تناسلی		پروتئین میتوکندریایی تبدیل کننده ی کلسترول به پرگننولن	8p11.2	StAR
(۶۱)	هایپرپلازی مادرزادی آدرنال، سندرم Antley–Bixler	تجمع متابولیت های استروئیدی، کاهش تستوسترون ، ناحیه تناسلی مبهم			7q11.2	POR
(۶۲)	ایجاد اختلال در مسیر Hedgehog و پالمیتوئیلاسیون ،کوندرودیسپلازی	دیسژنزی گنادی	از دست دادن عملکرد هموزیگوت	آنزیم آسیل ترنسفراز	1q32.2	HHAT
(۶۳)	سندرم (hypertelorism–hypospadias syndrome)Opitz G/BBB			پروتئین متصل شونده به میکروتوبول	Xp22	MID1
(۶۴)	سندرم Opitz		حذف هتروزیگوت		22q11.2	SPECC1L و چند ژن دیگر
(۶۵)	سندرم CHARGE		تغییر چارچوب، بی معنی، به ندرت ریز حذف	سازماندهی کروماتین	8q12	CHD7
(۴۴)		دیسژنزی گنادی	دو برابر شدن		9q21.11	PIP5K1B, PRKACG , FAM189A2
(۶۶)	سندرم کالمن/نقص در آزاد سازی گنادوتروپین ایزوله	نقص در LH				KAL1
(۶۷)	نقص در شکل گیری مغز، چشم، مجاری روده و معده و IUGR	مبهم شدن ناحیه تناسلی ، عقب ماندگی ذهنی	حذف های هتروزیگوت		13q33.2	EFNB2

است و در برخی موارد سایر انـدام‌ها را نیـز درگیـر می‌کنند در جدول ۳ مشاهده می‌شود.

رویکرد مورد استفاده در تشخیص DSD ها

برای تشخیص DSD و علت آن می‌تـوان مطـابق مراحل زیر عمل کرد:

۱. بررسی معیارهای بالینی

تأخیر در بلوغ یا عـدم تکمیـل تمـام علائـم آن، آمنوره یا بروز برخی صفات مردانه مانند رویش مـو در بدن و صدای خشن در دخترها، رشد سـینه در پسرها در دوران نوجوانی، ابهام در ناحیه‌ی تناسلی خارجی به‌صورت واضـح و آشـکار، وجـود تـوده در بخش Labial یا کشاله‌ی ران در فرد به‌ظاهر مؤنث کـه دارای ناحیـه تناسـلی زنانـه اسـت در دوران نوجوانی، بیضه‌هایی که درون حفره‌ی شکمی بـاقی مانده و از آن خارج نشـده باشـند، Micro penis و یـا Hypospadiasis در فـردی کـه دارای ناحیـه

جدول ۳- 46 XX,DSD

منبع	سایر فنوتیپ ها	فنوتیپ DSD	جهش	کلاس پروتئین	لکوس	نام ژن
(۱۷)		تشکیل بیضه (testicularDSD) یا ovotestis ،عدم تشکیل مجاری مولرین، مردانه یا مبهم شدن ناحیه ی تناسلی خارجی	جا به جایی بین X و Y	فاکتور رونویسی	Yp11.3	SRY
(۳)	بد شکلی چهره	testicular DSD, ovotesticular DSD, فاقد مجاری مولرین	دو برابر شدگی، جا به جا یی های متعادل به صورت t(12;17)(q14.3;q24.3) و t(11;17)(p13;q24.3)	فاکتور رونویسی	17q24–q25	SOX9
(۳، ۱، ۲۸، ۶۸)		فقدان اولیه ی تخمدان (primary ovarianfailure)، تخمدان دیسژنتیک به همراه بافت فیبروزه (fibro vascular)، نبود فولیکول ها و سلول های زاینده (germ cells)، ناحیه خارجی تناسلی زنانه، حضور مجاری مولرین	(اکثرا هتروزیگوت و به ندرت هموزیگوت)	گیرنده ی هسته ای	9q33	NR5A1 (SF-1)
(۳, ۲۹)		دیسژنزی گنادی و ابهام تناسلی	بد معنی هموزیگوت	فعال کننده ی رونویسی از ژن هایی که در تشکیل سلول های لیدیگ نقش دارند	Xq28	MAMLD1
(۶۹)		فقدان اولیه ی تخمدان		فاکتور تنظیم کننده که در بالا دست NR5A1 قرار دارد	6q23.3	CITED2
(۳۴)	بروز هایپرکراتوسیس Palmoplantar و سرطانی شدن سلول های squamous پوست	تشکیل بیضه یا ovotestis، فقدان مجاری مولرین و ناحیه تناسلی خارجی مردانه یا مبهم	بد معنی هموزیگوت	ملکول انتقال دهنده ی سیگنال	1p34.3	(R-spondin 1) RSPO1
(۳، ۷۱، ۷۰)	سندرم BPES	دیسژنزی گنادی و مردانه شدن ناحیه خارجی تناسلی			3q23	Foxl2
(۱۵، ۳، ۷۲)	سندرم های Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser وSERKAL	تشکیل بیضه یا تخمدان و یا ovotestis و عدم شکل گیری مجاری مولرین و ناحیه تناسلی خارجی مبهم، مردانه یا زنانه عدم تشکیل رحم یا هایپوپلاستیک شدن آن (جهش هموزیگوت مثلا missense)	دو برابر شدگی	ملکول انتقال دهنده ی سیگنال	1p35	WNT4
(۳)				تنظیم کننده ی اکتیوین و دیگر اعضای خانواده ی TGF-beta	5q11.2	Fst

ادامه جدول ۳

(۳، ۷۳، ۷۴)	کوتاهی قد، میکرو سفالی، تاخیر در رشد و تکامل	testicular DSD ،مبهم یا مردانه شدن ناحیه تناسلی، آتروفی بیضه، تغییر در روند طبیعی اسپرماتوژنز، عدم تشکیل مجاری مولرین	دو برابر شدگی	فاکتور رونویسی	Xq27.1	SOX3
(۴۱، ۴۲)		نقص تکاملی گنادها			1q25-q31	LHX9
(۷۵-۷۷)		فرم ایزوله ی incomplete Mullerian fusion	بی معنی(به صورت غالب)	فاکتور رونویسی	10q26.1	EMX2
(۴۶، ۴۷)	سندرم اسمیت- لملی- آپیتز		هموزیگوت		11q13.4	DHCR7
(۲۸، ۴۹)	از دست دادن نمک در نوزادان تازه متولد شده، هایپرپلازی مادرزادی آدرنال	مبهم شدن ناحیه تناسلی(در نوع کلاسیک)		آنزیم(۲۱-هیدروکسیلاز)	6p21.3	CYP21A2
(۷۸، ۷۹)	هایپوکالمی، افزایش فشار خون همراه با کاهش رنین	افزایش آندروژن(فرم غیر کلاسیک هایپرپلازی مادرزادی آدرنال)، مبهم شدن ناحیه تناسلی		۱۱-بتا هیدروکسیلاز		CYP11B1
(۵۳-۵۵)	هایپرپلازی مادرزادی آدرنال	غیر طبیعی شدن ناحیه خارجی تناسلی		آنزیم	1p13.1	HSD3B2
(۵۷)	سندرم Perrault		هتروزیگوت مرکب	آنزیم پراکسی زومی	5q21	HSD17B4
(۸۰، ۸۱)	سندرم Perrault			آنزیم میتوکندریایی tRNA سنتتاز		LARS2، HARS2
(۲۸،۶۱،۸۲)	هایپرپلازی مادرزادی آدرنال، سندرم Antley–Bixler	نقص در سنتز تستوسترون، افزایش آندروژن ها دوران fetoplacental ، ناحیه تناسلی مبهم			7q11.2	POR
(۶۵)	سندرم CHARGE		تغییر چارچوب، بی معنی، به ندرت ریز حذف	سازماندهی کروماتین	8q12	CHD7
(۱۰)	عقب ماندگی ذهنی، تاخیر در تکامل، تومور ویلمز و tetralogy of Fallot	دیسژنزی گنادی به همراه ابهام تناسلی	دو برابر شدگی		22q11.2	SOX10
(۱۶)	مواردی از سندرم Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser		دو برابر شدگی		Xp22.33، Yp11.2	SHOX

تناسلی مذکر است، داشتن سابقه‌ی خانوادگی مثبت در ابتلا به ناهنجاری‌های تکامل جنسیت مانند سندرم عدم حساسیت کامل به آندروژن و عدم تطبیق ناحیه تناسلی با کاریوتایپ فرد همگی می‌توانند ازجمله نشانه‌های وجود ناهنجاری تکامل جنسیت باشند (۳).

۲. آزمایش بیوشیمیایی

اندازه‌گیری الکترولیت‌های سرم، ۱۷-هیدروکسی پروژسترون، هورمون‌هایی مانند تستوسترون، گنادوتروپین، AMH و هورمون‌های استروئیدی در ادرار طی دوران نوزادی و افزایش هورمون گنادوتروپین در دوران بلوغ(۳) .

۳. سونولوژی

عکس برداری از ناحیه لگن با MRI یا سونوگرافی و یا هر دو(۳).

۴. تشخیص ژنتیکی

اگر تمام نتایج تایید کننده ی وجود بیماری بودند برای اطمینان از یافته ها بررسی های ژنتیکی انجام می‌شوند(۳).

روش‌های تشخیص ژنتیکی

بعد از انجام معاینات بالینی و با توجه به سابقه‌ی خانوادگی اولین قدم انجام کاریوتایپ برای بررسی وضعیت کروموزوم‌های فرد است، نتیجه ی کاریوتایپ به سه شکل مختلف قابل مشاهده است و ادامه ی مراحل برای یافتن علت ژنتیکی ناهنجاری بر اساس این یافته ها صورت می گیرند:

۱. ناهنجاری‌هایی که به علت ناهنجاری

کروموزومی ایجاد می‌شوند و با انجام کاریوتایپ شناسایی می‌شوند و به بررسی های بیشتر سیتوژنتیکی و ملکولی نیاز ندارند (جدول ۱ ستون اول)

۲. اگر کاریوتایپ طبیعی 46,XY مشاهده شد، ناهنجاری‌های تکامل جنسیت را در دو گروه سندرمی و غیر سندرمی بررسی می کنیم:

برای اینکه بدانیم ناهنجاری مورد نظر در کدام گروه قرار می‌گیرد باید اندام‌های جنسی و غیرجنسی را بررسی کنیم اگر تنها اندام‌های جنسی درگیر باشند ناهنجاری غیر سندرمی است و اگر درگیری بقیه ی اندام‌ها، تأخیر در رشد و تکامل توانایی های ذهنی به همراه آن مشاهده شد، این ناهنجاری بخشی از یک سندرم است.

۳. اگر کاریوتایپ طبیعی و 46, XX باشد ناهنجاری‌های تکامل جنسیت را در دو گروه بررسی می کنیم که از طریق بررسی حضور یا عدم حضور مجاری مولرین به وسیله ی سونوگرافی شناسایی و گروه بندی می‌شوند:

در گروه غیر سندرمی‌ها اولین قدم بررسی SRY است. لازم به ذکر است که اکثر ۴۶ XX , Testicular DSD (حدود ۸۰ درصد) به دلیل حضور SRY برروی کروموزوم X یا یک کروموزوم اتوزوم است که به دلیل جا به جا یی بین کروموزوم‌ها اتفاق می افتد.

در صورت عدم تشخیص این فاکتورها به روش‌های گفته شده کروموزوم‌ها را با انجام کاریوتایپ برای وجود باز آرایی های متعادل بررسی میکنیم. وجود باز آرایی های متعادل در دو ژن SOX3 و SOX9 منجر به بروز انواع سندرمی Testicular DSD می‌شود.

به عنوان یک علت دیگر در بروز ناهنجاری‌های دستگاه تناسلی می توان به فاکتورهای محیطی مانند محیط داخل رحم، نارسایی جفت در خون رسانی به جنین و برخی مواد شیمیایی که با ورود به بدن با ترشح هورمون ها تداخل می‌کنند، مثل مواد شیمیایی صنعتی و کشاورزی اشاره کرد.

روش های ملکولی که برای شناسایی ناهنجاری‌های دستگاه تناسلی استفاده می‌شوند عبارت‌اند از:

Array-CGH: تغییر در تعداد کپی ژن‌ها می‌تواند علتی برای بروز DSD ها باشد که با استفاده از روش Array-CGH قابل بررسی است. زمانی که مشخص نیست جهش در چه ژنی باعث بروز بیماری شده تعداد کپی های ژنی در نواحی مختلف کروموزومی بررسی می‌شوند تا ژن مورد نظر را پیدا کنند همچنین برای بررسی همزمان حذف و اضافه در چند ژن کاندید و یا زمانی که یافته‌های فنوتیپی پیچیده اند و با بررسی علائم و استفاده از روش سنگر جهشی را پیدا نکرده ایم از این روش استفاده می‌شود(۲۸). علاوه بر این توصیه می‌شود که در بررسی علت ژنتیکی 46,XY DSD های سندرمی به عنوان اولین قدم از Array-CGH استفاده بشود. البته زمانی که قرار است تغییر در تعداد کپی های یک ژن شناخته شده را بررسی کنیم میتوانیم از روش های FISH, Quantitative PCR وMLPA استفاده کنیم (۲۸) .

Sanger sequencing: علت دیگر می‌تواند جهش در یک ژن منفرد باشد که می توان آنرا به روش توالی یابی سنگر بررسی کرد. زمانی از این روش استفاده می‌شود که یافته‌های فنوتیپی، بیوشیمیایی و شجره نامه ی خانوادگی قویا نشاندهنده ی نقص در یک ژن خاص باشند(۲۸) .

Next-generation sequencing: یک دلیل دیگر بروز این ناهنجاری‌ها می‌تواند توارث چند ژنی باشد مانند سندرم باردت بیدل، امکان بررسی این گروه از ناهنجاری‌ها به روش Next Generation Sequencing وجود دارد(۲۸).

مشاوره ژنتیک: ناهنجاری‌های تکامل بیضه ای غیر سندرمی میتوانند بسته به ژن جهش یافته با الگوهای توارثی اتوزوم مغلوب محدود به جنس (DHH)، اتوزوم غالب محدود به جنس (DMRT1، NR5A1،MAP3K1)، وابسته به (YSRY) و یا وابسته به X (NR0B1) به ارث برسند.

در ناهنجاری‌هایی که توارث اتوزوم مغلوب محدود به جنس دارند، توجه به نکات زیر دارای اهمیت است:

- والدین فرد مبتلا به 46,XY CGD که در ژن

DHH جهش دارد، هتروزیگوت های اجباری و فاقد هرگونه علامت هستند.

▪ در هر بار بارداری احتمال داشتن واریانت های بیماری زای دو اللی برای خواهر و برادران فرد مبتلا ۲۵٪، احتمال هتروزیگوت بودن برای واریانت بیماری زای DHH ۵۰٪ و به احتمال ۲۵٪ نه مبتلا هستند و نه هتروزیگوس. لازم به ذکر است که افراد XY که دارای واریانت های دو اللی بیماری زا هستند، دارای علائم بالینی اند.

▪ افراد XY مبتلا به فرم اتوزوم مغلوب محدود به جنس نقص تکاملی بیضه ای غیر سندرمی قادر به تولید مثل نیستند اما در صورتیکه با استفاده از روش ART (Assisted reproductive technologies) اقدام به فرزند دار شدن کنند تمام فرزندان آن‌ها برای جهش در ژن DHH هتروزیگوت و سالم خواهند بود.

▪ لازم است که قبل از تشخیص واریانت های بیماری زای DHH، خویشاوندان در معرض ابتلا از جهت ناقل بودن بررسی شوند.

در ناهنجاری‌هایی که توارث اتوزوم غالب محدود به جنس دارند، توجه به نکات زیر دارای اهمیت است:

▪ واریانت های بیماری زای MAP3K1 و NR5A1 و حذف های هتروزیگوت در DMRT1 با الگوی توارثی اتوزوم غالب محدود به جنس به ارث می رسند. که ممکن است آن واریانت از مادر به ارث رسیده و یا به‌صورت de novo ایجاد شده باشد.

▪ به‌طورکلی افراد 46,XX که دارای واریانت های بیماری زای هتروزیگوت MAP3K1 یا NR5A1 و یا حذف هتروزیگوت DMRT1 فاقد علائم بالینی اند هرچند که برخی از خانم‌های دارای واریانت بیماری زای هتروزیگوت NR5A1، دارای نقص اولیه در تخمدان (Primary ovarian insufficiency) هستند.

▪ توصیه می‌شود که در صورت یافتن جهش جدید در بیمار برای ارزیابی مادر او وجود این واریانت در او نیز بررسی شود.

▪ تاریخچه ی خانوادگی افراد مبتلا به فرم های غیر سندرمی و اتوزوم غالب محدود به جنس نقص تکاملی testicular ممکن است به دلیل بروز فنوتیپی خفیف یا نفوذ کاهش یافته در والد باشد. در نتیجه سابقه‌ی خانوادگی به‌ظاهر منفی تا قبل از انجام بررسی های لازم قابل تایید نیست.

▪ در صورت عدم تشخیص واریانت ژنتیکی فرد بیمار در DNA حاصل از لکوسیت والد احتمال حضور واریانت جدید در بیمار یا موزائیسم جرم لاین در یک والد وجود دارد.

▪ احتمال ابتلا ی خواهر و برادر های فرد بیمار به وضعیت ژنتیکی والدین فرد بیمار و نوع کروموزوم‌های جنسی خواهر و برادر بستگی دارد: اگر یکی از والدین فرد بیمار دارای واریانت ژنتیکی باشد خطر ابتلا برای افراد XY ۵۰٪ است و افراد XX که واریانت را به ارث برده اند اغلب سالم اند ولی احتمال داشتن فرزند بیمار برای آن‌ها وجود دارد. خانم‌های دارای واریانت بیماری زای هتروزیگوس NR5A1 ، دارای نقص اولیه در تخمدان(primary ovarian insufficiency) هستند.

▪ خواهر و برادر های فرد بیمار حتی با وجود والدین سالم از لحاظ بالینی، به دلیل محدود به جنس بودن این وضعیت همچنان با خطر ابتلا به ناهنجاری تکاملی testicular غیر سندرمی اتوزوم غالب مواجه هستند.

▪ اگر واریانت های بیماری زای NR5A1 و MAP3K1 یا حذف در DMRT1 که در بیمار یافت شده‌اند در DNA لکوسیت هیچ یک از والدین تشخیص داده نشوند، خطر ابتلای خواهر و برادر ها کم است اما به هر حال به دلیل احتمال وجود موزائیسم رده زاینده از احتمال ابتلا در جمعیت بیشتر است.

▪ افراد بیمار اغلب قادر به تولید مثل نیستند به خصوص زمانی که وضعیت ژنتیکی آن‌ها به‌صورت 46,XY است. برخی واریانت های بیماری زای NR5A1 در مردها مانع تولید مثل نمیشود اما با این وجود نیز ممکن است به روش های کمک باروری نیاز باشد. در این صورت احتمال به ارث بردن واریانت بیماری زا برای هر یک از فرزندان ۵۰٪ است و فرزندان 46,XY دارای علائم بالینی و 46,XX ها سالم خواهند بود اگرچه برخی از آن‌ها

کـه دارای واریانـت بیمـاری زای هتروزیگـوس NR5A1 هسـتند، در معـرض خطـر نقـص اولیـه تخمـدان(primary ovarian insufficiency) قـرار دارند.

▪ وجود خطر ابتلا برای سایر اعضای خـانواده بـه وضعیت ژنتیکی فرد بیمار بستگی دارد و اگر یکـی از والدین او بیمـار یـا دارای واریانـت هتروزیگـوس MAP3K1 یا NR5A1 یا حذف هتروزیگـوس در DMRT1 باشـد اعضـای خـانواده‌ی او نیـز ممکـن است در معرض خطر ابتلا باشند.

در بررسی احتمال خطر برای خانواده های مبتلا به فرم وابسته به Y این ناهنجاری لازم است که به نکات زیر توجه بشود:

▪ اکثر بیماران مبـتلا بـه فـرم غیـر سـندرمی و وابسته به Y نقص تکامل testicular دارای جهـش جدید هستند. و در موارد معدودی واریانت بیماری زای SRY را از پدر خود به ارث مـی برنـد کـه در ایـن مـوارد پـدر یـا دارای موزائیسـم سـلول‌های سوماتیک(و احتمالا رده ی زاینده) بـرای واریانـت بیماری زای SRY است و یا اینکه دارای واریـانتی بیماری زا با نفوذ کاهش یافته است.

▪ لازم به ذکر است که نیازی بـه بررسـی مـادر این بیماران وجود ندارد.

▪ احتمال ابتلا برای خواهر و برادر های XY فرد بیمار به وضعیت ژنتیکی پدر وابسـته اسـت(افـراد XX در معرض ابتلا نیستند). از آنجـایی کـه ایـن بیماران در اکثر موارد دارای جهش جدید هسـتند خطر ابتلای XY ها کم اسـت امـا در صـورتی کـه پـدر دارای موزائیسـم رده ی زاینـده یـا واریانـت بیماری زایی از SRY با نفوذ کـاهش یافتـه باشـد ممکن است که آن واریانت را به فرزندان XY خود منتقل کند.

▪ افراد دارای واریانت بیماری زای SRY قادر بـه تولید مثل نیستند مگـر بـا اسـتفاده از روش هـای کمک باروری و در این صورت واریانت بیماری زا را به تمام فرزندان XY منتقل کرده و آن را به هـیچ یک از فرزندان XX منتقل نمی‌کنند.

▪ احتمـال ابـتلا بـرای سـایر افـراد خـانواده بـه وضعیت ژنتیکی پدر فرد بیمار بستگی دارد.

در بررسی احتمال خطر برای افراد خانواده هـای مبـتلا بـه فـرم وابسـته بـه X ناهنجـاری تکامـل Testicular غیر سندرمی توجه به نکـات زیـر لازم است:

▪ پدر فرد مذکر بیمار نمی‌تواند مبـتلا یـا همـی زیگوس برای جهش دو برابر شدن NR0B1 باشـد، بنابراین به بررسی های بیشتر نیاز ندارد.

▪ در خانواده ای که بیش از یک فرد بیمـار دارد، مـادر بـرای جهـش دو برابـر شـدن NR0B1ناقـل اجباری خواهد بود. و در صـورتیکه ایـن جهـش در نمونه ی DNA مادر یافت نشود به ایـن معناسـت که او دارای موزائیسم رده ی زاینده است.

▪ اگر مرد بیمار تنها مورد بیمار در خانواده باشد، ممکن است مادر او ناقل(هتروزیگوت) باشد در غیر این صورت مرد بیمار دارای جهش جدیـد دو برابـر شدگی در NR0B1 خواهد بود. در اغلب موارد فرد بیمار جهش مورد نظر را از مادر سالم و ناقل خـود به ارث می برد.

▪ خطر ابتلا برای خواهر و برادر های فـرد بیمـار بستگی بـه وضـعیت ژنتیکـی مـادر آن‌هـا دارد. در صورتیکه مادر فرد مبتلا دارای یک جهش دو برابر شدگی در NR0B1 باشد، احتمال انتقال آن در هر بارداری ۵۰٪ خواهد بود. افراد 46,XY کـه جهـش را به ارث برده اند بیمـار خواهنـد بـود در حالیکـه افراد 46,XX هتروزیگوس و همیشه سالم خواهنـد بود.

▪ در صورتیکه فردی تنها بیمار در یـک خـانواده باشـد و دو برابـر شـدگی NR0B1 در DNA لکوسیت های مادر یافت نشـود، خطـر ابـتلا بـرای خواهر و برادرها کم است اما بدلیل احتمال وجـود موزائیسم رده ی زاینـده همچنـان بـالاتر از خطـر ابتلا در جمعیت است.

▪ این افراد فاقد قدرت باروری هستند و چنانچـه با استفاده از روش هـای کمـک بـاروری اقـدام بـه بارداری کنند، جهش مـورد نظـر را بـه تمـام زاده های XX منتقل خواهند کرد در حالیکه هیچکدام از زاده های XY آن را به ارث نخواهند برد.

▪ خاله های فرد بیمار ممکن است ناقـل جهـش باشند و فرزندان آن‌ها بسته به نوع کروموزوم‌هـای جنسی شان میتوانند ناقل یا بیمار باشند.

▪ بررسی های ملکولی خانم‌های خویشاوندی که

احتمال ناقل بودن آن‌ها وجود دارد نیازمند تشخیص قبلی دو برابر شدگی NR0B1 در فرد بیمار است.

در مشاوره ژنتیک 46,XX testicular DSD غیر سندرمی باید به موارد زیر توجه کرد:

• انواع SRY-positive اغلب ارثی نیستند و ناشی از یک تبادل غیر معمول جدید بین کروموزوم Y وX است که نتیجه ی آن حضور SRY روی کروموزوم X و نابارووری است. در صورتیکه جابه‌جایی SRY روی یک کروموزوم دیگر صورت بگیرد یا قدرت باروری حفظ شده باشد، الگوی توارث ناهنجاری اتوزوم غالب محدود به جنس خواهد بود.

• آن دسته از ناهنجاری‌ها که به SOX9 مربوطند با الگوی توارث اتوزوم غالب محدود به جنس به ارث می رسند.

• نحوه ی توارث 46,XX testicular DSD های مرتبط با SOX3 تاکنون ناشناخته باقی مانده است.

• الگوی توارث فرم SRY-negative این ناهنجاری ناشناخته است. گرچه مشاهده ی تکرار بیماری در خواهر و برادر ها میتواند نشاندهنده ی الگوی اتوزوم مغلوب آن باشد، اما نمی توان با اطمینان اظهار کرد که علت تکرار بیماری این الگوی توارث است.

در بررسی میزان خطر ابتلا برای افراد یک خانواده که دارای یک فرد مبتلا به SRY-Positive 46,XX Testicular DSD هستند لازم است که به این نکات توجه شود:

• در مواردی که علت ناهنجاری انتقال SRY به کروموزوم X باشد، تقریبا در تمام مردان مبتلا به 46,XX testicular DSD این جابه‌جایی جدید اتفاق افتاده است و والدین فرد بیمار سالم اند و ناقل نیستند. و افراد بیمار به ندرت این جابه‌جایی را به ارث میبرند، در این موارد بررسی کاریوتایپ پدر مرد مبتلا در صورت تقاضای انجام مشاوره ژنتیک از سوی والدین ضروریست و با این بررسی احتمال وجود یک کپی اضافی از ژن SRY بر روی کروموزوم X ارزیابی می‌شود. در این صورت احتمال تکرار بیماری ۵۰٪ است(تمام فرزندان 46,XX مبتلا خواهند بود).

• احتمال ابتلا به این ناهنجاری برای خواهر و برادر های XX فرد بیمار کمتر از ۱٪ (به دلیل ارثی نبودن در اکثر موارد) است و XY ها نیز سالم خواهند بود. در صورتیکه پدر XY دارای دو کپی از ژن SRY باشد(یکی روی کروموزوم X و دیگری روی Y) ، خواهر و برادران XX فرد بیمار به 46,XX testicular یا ovotesticular DSD مبتلا و XY ها سالم خواهند بود. وجود موزائیسم رده ی سلول‌های زاینده در این بیماران مشاهده نشده اما می توان به عنوان یک احتمال در بروز این ناهنجاری‌ها از آن نام برد.

• در مواردی که علت بروز ناهنجاری انتقال SRY به یک کروموزوم اتوزوم باشد، برخی از مردهای مبتلا به SRY-positive 46,XX testicular DSDاین جابه‌جایی را به ارث برده و در برخی به‌صورت جدید اتفاق افتاده است. پدر های سالم ممکن است حامل این جابه‌جایی باشند در حالیکه مادرها سالم اند و ناقل نیستند.

• در صورتیکه فرد بیمار جابه‌جایی بین Y و اتوزوم را به‌صورت جدید داشته باشد خطر ابتلا در خواهر و برادر ها افزایش نخواهد یافت. و اگر پدر حامل SRY ای باشد که به یک کروموزوم اتوزوم انتقال یافته، خواهر و برادر های XX فرد بیمار با احتمال ۵۰٪ SRY جا به جا شده را به ارث برده و به 46,XX testicular یا ovotesticular DSD مبتلا و XY ها سالم خواهند بود.

• افراد مبتلا به SRY-positive 46,XX testicular DSD عقیم هستند.

در بررسی احتمال ابتلای سایر اعضای یک خانواده به 46,XX Testicular DSD مرتبط با SOX9 باید نکات زیر را در نظر گرفت:

• باز آرایی یا دو برابر شدگی در این ژن در فرد بیمار ممکن است به‌صورت جدید اتفاق افتاده باشد.

• والدین فرد بیمار سالم اند. پدر، مرد 46,XY و دارای توانایی تولید مثل است که ممکن است یک واریانت هتروزیگوت از تغییر در تعداد کپی داخل یا اطراف ژن SOX9 را داشته باشد. مادر، خانم 46,XX ای است که دارای قدرت تولید مثل است

و ناقل نیست.

• خطر ابتلا برای خواهر و برادرهای فرد مبتلا به وضعیت ژنتیکی پدر بستگی دارد. در صورتیکه پدر دارای یک تغییر در تعداد کپی های اطراف یا درون ژن SOX9 باشد احتمال به ارث رسیدن آن ۵۰٪ است و افراد 46,XX ای که این تغییر را به ارث می برند در معرض خطر ابتلا به 46,XX testicular یا ovotesticular DSD قرار دارند. در حالیکه افراد 46,XY مردهای قادر به تولید مثل خواهند بود.

• افراد مبتلا به 46,XX testicular DSD مرتبط با ژن SOX9 عقیم هستند.

در بررسی احتمال ابتلای سایر اعضای یک خانواده به 46,XX testicular DSD مرتبط با SOX3 باید نکات زیر را در نظر گرفت:

• تمام مواردی که تاکنون شناخته شده‌اند به‌صورت تک گیر بوده اند و هیچ یک از والدین بیمار نبوده‌اند.

• تمام بیماران خواهر و برادرهای سالم داشته اند.

• افراد مبتلا به 46,XX testicular DSD مرتبط با ژن SOX3 عقیم هستند.

برای بررسی احتمال ابتلای اعضای خانواده به فرم SRY-Negative 46,XX Testicular DSD ها که علت شان وجود واریانت های SOX9 و SOX3 نیست، توجه به نکات زیر الزامی است:

• در مواقعی که این ناهنجاری با الگوی توارث اتوزوم مغلوب به ارث می رسد، والدین فرد بیمار هتروزیگوت های اجباری و بدون علامت هستند.

• در هر بار بارداری احتمال بیمار شدن برای خواهر و برادرهای فرد مبتلا ۲۵٪، احتمال سالم و غیر ناقل بودن آن‌ها ۲۵٪ و احتمال ناقل و بدون علامت بودن شان ۵۰٪ است.

• افراد مبتلا به SRY-negative 46,XX testicular DSDعقیم هستند.

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های مطالعات انجام شده در زمینه مکانیسم های بروزDSD ها، ، ژن‌های دخیل و نحوه ی توارث هر یک از آن‌ها، تعداد زیادی از این ژن‌ها تاکنون شناسایی شده‌اند که می‌توانند در ارائه ی خدمات به بیماران و خانواده‌ی آن‌ها برای داشتن طول عمر طبیعی، تصمیم‌گیری درست در تصحیح نوع جنسیت بیمار توسط عمل جراحی ، ارائه مشاوره صحیح ژنتیکی به خانواده‌هایی که اختلال ژنتیکی ارثی در آن‌ها شناسایی شده است و بررسی های پیش از تولد و پیشگیری از تولد فرزند مبتلای جدید، بسیار ارزشمند باشند.

به هرحال با توجه به کم بودن مطالعه های بالینی در این زمینه، انجام تعداد بیشتری پژوهش انسانی به منظور دستیابی به اطلاعات جامع تر جهت ارائه ی روند تشخیص و پیگیری بیماران به گونه‌ای که برای همکاران بالینی قابل استفاده باشد، پیشنهاد می‌گردد.

منابع

1. Arboleda VA, Sandberg DE, Vilain E. DSDs: genetics, underlying pathologies and psychosexual differentiation. Nat Rev Endocrinol; 2014. 10(10):603-15.
2. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child. 2006;91(7):554-63.
3. Ono M, Harley VR. Disorders of sex development: new genes, new concepts. Nature Reviews Endocrinology. 2013;9(2):79-91.
4. Ostrer H. Disorders of sex development (DSDs): an update. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(5):1503-9.
5.Volkel P, Le Faou P, Vandamme J, Pira D, Angrand PO. A human Polycomb isoform lacking the Pc box does not participate to PRC1 complexes but forms protein assemblies and represses transcription. Epigenetics. 2012;7(5):482-91.
6.Katoh-Fukui Y, Miyabayashi K, Komatsu T, Owaki A, Baba T, Shima Y, et al. Cbx2, a polycomb group gene, is required for Sry gene expression in mice. Endocrinology. 2012;153(2):913-24.
7.Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, Wunsch L, Werner R, Schroder T, et al. Management of disorders of sex development. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(9):520-9.
8.Gomez-Lobo V. Multidisciplinary care for individuals with disorders of sex development. Curr Opin Obstet Gynecol. 2014;26(5):366-71.
9.Shojaei A, Behjati F, Derakhshandeh-Peykar P, Razzaghy-Azar M, Otukesh H, Kariminejad R, et al. Partial trisomy 7q and monosomy 13q in a child with disorder of sex development: phenotypic and

genotypic findings. Gene. 2013;517(1):137-45.

10.Tannour-Louet M, Han S, Corbett ST, Louet JF, Yatsenko S, Meyers L ,et al. Identification of de novo copy number variants associated with human disorders of sexual development. PLoS One. 2010;5(10):e15392.

11.Chowdhury S, Bandholz AM, Parkash S, Dyack S, Rideout AL, Leppig KA, et al. Phenotypic and molecular characterization of 19q12q13.1 deletions: a report of five patients. Am J Med Genet A. 2014;164a(1):62-9.

12.Gao X, Chen G, Huang J, Bai Q, Zhao N, Shao M, et al. Clinical, cytogenetic, and molecular analysis with 46,XX male sex reversal syndrome: case reports. J Assist Reprod Genet. 2013;30(3):431-5.

13.Dutta D, Shivaprasad K, Das R, Ghosh S, Chatterjee U, Chowdhury S, et al. Ovotesticular disorder of sexual development due to 47, XYY/46, XY/45, X mixed gonadal dysgenesis in a phenotypic male presenting as cyclical haematuria: clinical presentation and assessment of long-term outcomes. Andrologia. 2014;46(2):191-3.

14.Ozsu E, Mutlu GY, Cizmecioglu FM, Ekingen G, Muezzinoglu B, Hatun S. Ovotesticular disorder of sexual development and a rare 46,XX/47,XXY karyotype. J Pediatr Endocrinol Metab. 2013;26(7-8):789-91.

15.Pizzo A, Lagana AS, Sturlese E, Retto G, Retto A, De Dominici R, et al. Mayer-rokitansky-kuster-hauser syndrome: embryology, genetics and clinical and surgical treatment. ISRN Obstet Gynecol. 2013;2۰13:628-717.

16.Gervasini C, Grati FR, Lalatta F, Tabano S, Gentilin B, Colapietro P, et al. SHOX duplications found in some cases with type I Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. Genet Med. 2010;12(10):634-40.

17.Hanley NA, Hagan DM, Clement-Jones M , Ball SG, Strachan T, Salas-Cortes L, et al. SRY, SOX9, and DAX1 expression patterns during human sex determination and gonadal development. Mech Dev. 2000;91(1-2):403-7.

18.Warr N, Carre GA, Siggers P, Faleato JV, Brixey R, Pope M, et al. Gadd45gamma and Map3k4 interactions regulate mouse testis determination via p38 MAPK-mediated control of Sry expression. Dev Cell. 2012;23(5):1020-31.

19.Lourenco D, Brauner R, Rybczynska M, Nihoul-Fekete C, McElreavey K, Bashamboo A. Loss-of-function mutation in GATA4 causes anomalies of human testicular development. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(4):1597-602.

20.White S, Ohnesorg T, Notini A, Roeszler K, Hewitt J, Daggag H, et al. Copy number variation in patients with disorders of sex development due to 46,XY gonadal dysgenesis. PLoS One. 2011;6(3):e17793.

21.Tevosian SG, Albrecht KH, Crispino JD, Fujiwara Y, Eicher EM, Orkin SH. Gonadal differentiation, sex determination and normal Sry expression in mice require direct interaction between transcription partners GATA4 and FOG2. Development. 2002;129(19):4627-34.

22.Bashamboo A, Brauner R, Bignon-Topalovic J, Lortat-Jacob S, Karageorgou V, Lourenco D, et al. Mutations in the FOG2/ZFPM2 gene are associated with anomalies of human testis determination. Hum Mol Genet. 2014;23(14):3657-65.

23.Pritchard-Jones K, Fleming S, Davidson D, Bickmore W, Porteous D, Gosden C, et al. The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development. Nature. 1990;346(6280):194-7.

24.Biason-Lauber A, Konrad D, Meyer M, DeBeaufort C, Schoenle EJ. Ovaries and female phenotype in a girl with 46,XY karyotype and mutations in the CBX2 gene. Am J Hum Genet. 2009;84(5):658-63.

25.Swain A, Zanaria E, Hacker A, Lovell-Badge R, Camerino G. Mouse Dax1 expression is consistent with a role in sex determination as well as in adrenal and hypothalamus function. Nat Genet. 1996;12(4):404-9.

26.Ludbrook LM, Bernard P, Bagheri-Fam S, Ryan J, Sekido R, Wilhelm D, et al. Excess DAX1 leads to XY ovotesticular disorder of sex development (DSD) in mice by inhibiting steroidogenic factor-1 (SF1) activation of the testis enhancer of SRY-box-9 (Sox9). Endocrinology. 2012;153(4):1948-58.

27.Guo W, Mason JS, Stone CG, Jr., Morgan SA, Madu SI, Baldini A, et al. Diagnosis of X-linked adrenal hypoplasia congenita by mutation analysis of the DAX1 gene. Jama. 1995;274(4):324-30.

28.Achermann JC, Domenice S, Bachega TA, Nishi MY, Mendonca BB. Disorders of sex development: effect of molecular diagnostics. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(8):478-88.

29.Brandao MP, Costa EM, Fukami M, Gerdulo M, Pereira NP, Domenice S, et al. MAMLD1 (mastermind-like domain containing 1) homozygous gain-of-function missense mutation causing 46,XX disorder of sex development in a virilized female. Adv Exp Med Biol. 2011. 129:707-31.

30.Belville C, Van Vlijmen H, Ehrenfels C, Pepinsky B, Rezaie AR, Picard JY, et al. Mutations of the anti-mullerian hormone gene in patients with persistent mullerian duct syndrome: biosynthesis, secretion, and processing of the abnormal proteins and analysis using a three-dimensional model. Mol Endocrinol. 2004;18(3):708-21.

31.Rossitto M, Ujjan S, Poulat F, Boizet-Bonhoure B. Multiple roles of the prostaglandin D2 signaling pathway in reproduction. Reproduction. 2015;149(1):R49-58.

32.Jameson SA, Lin YT, Capel B. Testis development requires the repression of Wnt4 by Fgf

signaling. Dev Biol. 2012;370(1):24-32.
33.Kim Y, Kobayashi A, Sekido R, DiNapoli L, Brennan J, Chaboissier MC, et al. Fgf9 and Wnt4 act as antagonistic signals to regulate mammalian sex determination. PLoS Biol. 2006;4(6):e187.
34.Jordan BK, Mohammed M, Ching ST, Delot E, Chen XN, Dewing P, et al. Up-regulation of WNT-4 signaling and dosage-sensitive sex reversal in humans. Am J Hum Genet. 2001;68(5):1102-9.
35.Matson CK, Murphy MW, Sarver AL, Griswold MD, Bardwell VJ, Zarkower D. DMRT1 prevents female reprogramming in the postnatal mammalian testis. Nature. 2011;476(7358):101-4.
36.Ledig S, Hiort O, Wunsch L, Wieacker P. Partial deletion of DMRT1 causes 46,XY ovotesticular disorder of sexual development. Eur J Endocrinol. 2012;167(1):119-24.
37.Ludes-Meyers JH, Kil H, Nunez MI, Conti CJ, Parker-Thornburg J, Bedford MT, et al. WWOX hypomorphic mice display a higher incidence of B-cell lymphomas and develop testicular atrophy. Genes Chromosomes Cancer. 2007;46(12):1129-36.
38.White S, Hewitt J, Turbitt E, van der Zwan Y, Hersmus R, Drop S, et al. A multi-exon deletion within WWOX is associated with a 46,XY disorder of sex development. Eur J Hum Genet. 2012;20(3):348.۵۱-
39.Fluck CE, Meyer-Boni M, Pandey AV, Kempna P, Miller WL, Schoenle EJ, et al. Why boys will be boys: two pathways of fetal testicular androgen biosynthesis are needed for male sexual differentiation. Am J Hum Genet. 2011;89(2):201-18.
40.Steiner AZ, Chang L, Ji Q, Ookhtens M, Stolz A, Paulson RJ, et al. 3alpha-Hydroxysteroid dehydrogenase type III deficiency: a novel mechanism for hirsutism. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(4):1298-303.
41.Birk OS, Casiano DE, Wassif CA, Cogliati T, Zhao L, Zhao Y, et al. The LIM homeobox gene Lhx9 is essential for mouse gonad formation. Nature. 2000;403(6772):909-13.
42.Ottolenghi C, Moreira-Filho C, Mendonca BB, Barbieri M, Fellous M, Berkovitz GD, et al. Absence of mutations involving the LIM homeobox domain gene LHX9 in 46,XY gonadal agenesis and dysgenesis. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(6):2465-9.
43.Nef S, Verma-Kurvari S, Merenmies J, Vassalli JD, Efstratiadis A, Accili D, et al. Testis determination requires insulin receptor family function in mice .Nature. 2003;426(6964):291-5.
44.Norling A, Linden Hirschberg A, Iwarsson E, Persson B, Wedell A, Barbaro M. Novel candidate genes for 46,XY gonadal dysgenesis identified by a customized 1 M array-CGH platform. Eur J Med Genet. 2013;56(12):661-8.
45.Kossack N, Simoni M, Richter-Unruh A, Themmen AP, Gromoll J. Mutations in a novel, cryptic exon of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor gene cause male pseudohermaphroditism. PLoS Med. 2008;5(4):e88.
46.Correa-Cerro LS, Porter FD. 3beta-hydroxysterol Delta7-reductase and the Smith-Lemli-Opitz syndrome. Mol Genet Metab. 2005;84(2):112-26.
47.Waye JS, Krakowiak PA, Wassif CA, Sterner AL, Eng B, Nakamura LM, et al. Identification of nine novel DHCR7 missense mutations in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). Hum Mutat. 2005;26(1):59.
48.Sahakitrungruang T, Tee MK, Blackett PR, Miller WL. Partial defect in the cholesterol side-chain cleavage enzyme P450scc (CYP11A1) resembling nonclassic congenital lipoid adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(3):792-8.
49.Huynh T, McGown I, Cowley D, Nyunt O, Leong GM, Harris M, et al. The clinical and biochemical spectrum of congenital adrenal hyperplasia secondary to 21-hydroxylase deficiency. Clin Biochem Rev. 2009;30(2):75-86.
50.Czajka-Oraniec I, Simpson ER. Aromatase research and its clinical significance. Endokrynol Pol. 2010;61(1):126-34.
51.Fukami M, Tsuchiya T, Vollbach H, Brown KA, Abe S, Ohtsu S, et al. Genomic basis of aromatase excess syndrome: recombination- and replication-mediated rearrangements leading to CYP19A1 overexpression. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):E2013-21.
52.Belgorosky A, Guercio G, Pepe C, Saraco N, Rivarola MA. Genetic and clinical spectrum of aromatase deficiency in infancy, childhood and adolescence. Horm Res. 2009;72(6):321-30.
53.Simard J, Ricketts ML, Gingras S, Soucy P, Feltus FA, Melner MH. Molecular biology of the 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase gene family. Endocr Rev. 2005;26(4):525-82.
54.Simard J ,Moisan AM, Morel Y. Congenital adrenal hyperplasia due to 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/Delta(5)-Delta(4) isomerase deficiency. Semin Reprod Med. 2002;20(3):255-76.
55.Pang S. Congenital adrenal hyperplasia owing to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001;30(1):81-99, vi-vii.
56.Faienza MF, Giordani L, Delvecchio M, Cavallo L. Clinical, endocrine, and molecular findings in 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency. J Endocrinol Invest. 2008.۸۵-۹۱:(۱)۳۱;
57.Boehmer AL, Brinkmann AO, Sandkuijl LA, Halley DJ, Niermeijer MF, Andersson S, et al. 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency: diagnosis, phenotypic variability, population genetics, and worldwide distribution of ancient and

transcription factor FOXL ۲is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. Nat Genet. 2001;27(2):159-66.

71.D'Haene B, Nevado J, Pugeat M, Pierquin G, Lowry RB, Reardon W, et al. FOXL2 copy number changes in the molecular pathogenesis of BPES: unique cohort of 17 deletions. Hum Mutat. 2010;31(5):E1332-47.

72.Mandel H, Shemer R, Borochowitz ZU, Okopnik M, Knopf C, Indelman M, et al. SERKAL syndrome: an autosomal-recessive disorder caused by a loss-of-function mutation in WNT4. Am J Hum Genet. 2008;82(1):39-47.

73.Moalem S, Babul-Hirji R, Stavropolous DJ, Wherrett D, Bagli DJ, Thomas P, et al. XX male sex reversal with genital abnormalities associated with a de novo SOX3 gene duplication. Am J Med Genet A. 2012;158a(7):1759-64.

74.Sutton E, Hughes J, White S ,Sekido R, Tan J, Arboleda V, et al. Identification of SOX3 as an XX male sex reversal gene in mice and humans. J Clin Invest. 2011;121(1):328-41.

75.Liu S, Gao X, Qin Y, Liu W, Huang T, Ma J, et al. Nonsense mutation of EMX2 is potential causative for uterus didelphysis: first molecular explanation for isolated incomplete mullerian fusion. Fertil Steril. 2015;103(3):769-74.e2.

76.Taylor HS. The role of EMX2 in uterine development. Fertil Steril. 2015;103(3):633-4.

77.Miyamoto N, Yoshida M, Kuratani S ,Matsuo I, Aizawa S. Defects of urogenital development in mice lacking Emx2. Development. 1997;124(9):1653-64.

78.Nimkarn S, New MI. Steroid 11beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. Trends Endocrinol Metab. 2008;19(3):96-9.

79.Nimkarn S, Gangishetti PK, Yau M, New MI. 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia GeneReviews® [Internet]: Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2002 [updated February 4, 2016. 1993-2016]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1171./

80.Pierce SB, Gersak K, Michaelson-Cohen R, Walsh T, Lee MK, Malach D, et al. Mutations in LARS2, encoding mitochondrial leucyl-tRNA synthetase, lead to premature ovarian failure and hearing loss in Perrault syndrome. Am J Hum Genet. 2013;92(4):614-20.

81.Pierce SB, Chisholm KM, Lynch ED, Lee MK, Walsh T, Opitz JM, et al. Mutations in mitochondrial histidyl tRNA synthetase HARS2 cause ovarian dysgenesis and sensorineural hearing loss of Perrault syndrome. Proc Natl Acad Sci US; 2011. 108(16):654-83..

82.Krone N, Reisch N, Idkowiak J, Dhir V, Ivison HE, Hughes BA, et al. Genotype-phenotype analysis in congenital adrenal hyperplasia due to P450 de novo mutations. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(12):4713-21.

58.Wang Y, Li Q, Xu J, Liu Q, Wang W, Lin Y, et al. Mutation analysis of five candidate genes in Chinese patients with hypospadias. Eur J Hum Genet. 2004;12(9):706-12.

59.Wilson JD, Griffin JE, Russell DW. Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. Endocr Rev. 1993;14(5):577-93.

60.Gonzalez AA, Reyes ML, Carvajal CA, Tobar JA, Mosso LM, Baquedano P, et al. Congenital lipoid adrenal hyperplasia caused by a novel splicing mutation in the gene for the steroidogenic acute regulatory protein. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(2):946-51.

61.Scott RR, Gomes LG, Huang N, Van Vliet G, Miller WL. Apparent manifesting heterozygosity in P450 oxidoreductase deficiency and its effect on coexisting 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(6):2318-22.

62.Callier P, Calvel P, Matevossian A, Makrythanasis P, Bernard P, Kurosaka H, et al. Loss of function mutation in the palmitoyl-transferase HHAT leads to syndromic 46,XY disorder of sex development by impeding Hedgehog protein palmitoylation and signaling. PLoS Genet. 2014;10(5):e1004340.

63.Liu J, Prickett TD, Elliott E, Meroni G, Brautigan DL. Phosphorylation and microtubule association of the Opitz syndrome protein mid-1 is regulated by protein phosphatase 2A via binding to the regulatory subunit alpha 4. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001;98(12):6650-5.

64.Kruszka P, Li D, Harr MH, Wilson NR, Swarr D, McCormick EM, et al. Mutations in SPECC1L, encoding sperm antigen with calponin homology and coiled-coil domains 1-like, are found in some cases of autosomal dominant Opitz G/BBB syndrome. J Med Genet. 2015;52(2):104-10.

65.Sanlaville D, Verloes A. CHARGE syndrome: an update. Eur J Hum Genet. 2007;15(4):389-99.

66.Kim SH. Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann Syndrome: Past, Present, and Future. Endocrinol Metab (Seoul). 2015;30(4):456-66.

67.Andresen JH, Aftimos S, Doherty E, Love DR, Battin M. 13q33.2 deletion: a rare cause of ambiguous genitalia in a male newborn with growth restriction. Acta Paediatr. 2010;99(5):784-6.

68.Lourenco D, Brauner R, Lin L, De Perdigo A, Weryha G, Muresan M, et al. Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency. N Engl J Med. 2009;360(12):1200-10.

69.Fonseca DJ, Ojeda D, Lakhal B, Braham R, Eggers S, Turbitt E, et al. CITED2 mutations potentially cause idiopathic premature ovarian failure. Transl Res. 2012;160(5):384-8.

70.Crisponi L, Deiana M, Loi A, Chiappe F, Uda M, Amati P, et al. The putative forkhead

oxidoreductase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(2):E257-67.

83.EC D, EJ V .Nonsyndromic 46,XX Testicular Disorders of Sex Development. GeneReviews® [Internet]: Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2003 [updated 2015 May 7. 1993-2016]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1416./

84.L M, PY F, CE K .Nonsyndromic Disorders of Testicular Development GeneReviews® [Internet]: Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2008 [updated 2016 Jun 2. 1993-2016]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1547.

Disorders of sex development: involved genes and genetic counseling

Rokhsareh Jafaryazdi, MSc student of Human Genetics, Department of medical genetics and molecular biology, Iran University of medical sciences, Tehran, Iran, jrokhsare@rocketmail.com
***Azadeh Shojaei**, Assistant professor of Iran university of medical sciences, Department of medical genetics and molecular biology, Iran University of medical sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author). a_shojaei2007@yahoo.com

Abstract
Disorders of sex development (DSDs) are a group of genetic abnormalities which develop from different conditions including chromosomal and gonadal disorders. The careful study of underlying pathways of sex development is necessary due to identification of genes that have a role in these pathways. And it can help to better understanding of the cause of disorder, genetic counseling and prevention of birth with the disorder. The informations of this article are obtained from searching through PubMed and Google scholar data banks. In this review article we will discuss the studies about genetic basis of the disorder and expression of genetic counseling process.

Keywords: Disorders of sex development, Ambiguous genitalia, Prenatal diagnosis, Genetic counseling