Presentation of a Case of XX Male Syndrome (de la Chapelle Syndrome)

ARTICLE INFO
DOI: 1052547/sjrm.11.3.4

Article Type

Case Report

Authors

Mohammad Reza Nateghi[1,2*], Leila Alijani[1], Maryam Sanaye Naderi[1,2], Hadis Mohammadian[1]

1- Sarem Gynecology, Obstetrics and Infertility Research Center, Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Science (IUMS), Tehran, Iran.
2- Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran.

Corresponding Authors:
Mohammad Reza Nateghi; Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran.
Address: Sarem Women Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran. Postal code: 1396956111, Phone: +98 (21) 44670888, Fax: +98 (21) 44670432.

Received: 13 July 2026
Accepted: 16 September 2026
e Published: 22 October 2026

Article History

ABSTRACT

Introduction: 46,XX testicular disorder/difference of sex development (46,XX testicular DSD), also known as De la Chapelle syndrome, is a rare disorder of sex development characterized by testicular development and a male phenotype despite a 46,XX karyotype. In most cases, translocation of the **SRY** gene from the Y chromosome to the X chromosome plays a central role in the pathogenesis of the condition. Discordance between fetal sex predicted by cell-free fetal DNA (cfDNA) screening and ultrasonographic findings may represent one of the earliest clues to this disorder.

Case Report: A 35-year-old woman with a history of three miscarriages and one successful delivery was followed during her fifth pregnancy. Second-trimester screening indicated a risk of 1 in 1,700 for Down syndrome. Anomaly ultrasound revealed a left choroid plexus cyst and mild bilateral pyelectasis. Cell-free DNA (cfDNA) screening, with a fetal fraction of 8.82%, indicated a low risk for the chromosomal abnormalities assessed but reported the fetal sex as female. In contrast, the fetal sex was reported as male on multiple subsequent ultrasound examinations, and a detailed ultrasonographic examination demonstrated the presence of testes. Amniocentesis was recommended; however, the parents declined the procedure. The infant was delivered by cesarean section at an appropriate gestational age, with Apgar scores of 10 and 9 at 1 and 5 minutes, respectively. Physical examination revealed a completely male phenotype. Postnatal karyotyping demonstrated a **46,XX** karyotype, raising the possibility of 46,XX testicular DSD. Subsequently, SRY gene testing was performed to investigate the molecular basis underlying the condition, and the result was positive.

Conclusion: This case highlights the importance of recognizing discordance between cfDNA screening results and ultrasonographic findings. In such circumstances, careful ultrasonographic evaluation, genetic counseling, and cytogenetic and molecular investigations may play important roles in the diagnosis of DSD and in planning appropriate postnatal follow-up.

Keywords: 46,XX testicular DSD; de la Chapelle Syndrome; cfDNA; Karyotype; SRY; Disorder of Sex Development; Prenatal Screening.

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-14]

[DOI: 1052547/sjrm.11.3.4]

Copyright© 2026, ASP Ins. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License which permits Share (copy and distribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-Noncommercial terms.

معرفی یک مورد سندرم نوزاد پسر با ژنوتیپ XX (de la Chapelle Syndrome)

محمدرضا ناطقی [۱،۲*]، دکتر لیلا علیجانی[۱]، مریم صنایع نادری[۱،۲]، حدیث محمدیان[۱]

[۱] مرکز تحقیقات زنان زایمان و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

[۲] مرکز تحقیقات سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم تهران، ایران

چکیده

مقدمه: 46,XX Testicular DSD (سندرم دلا شاپل) یک اختلال نادر در تمایز جنسی است که در آن با وجود کاریوتایپ 46XX، تشکیل بیضه و فنوتیپ مردانه رخ می‌دهد. در بیشتر موارد، انتقال ژن SRY از کروموزوم Y به X در پاتوژنز بیماری نقش دارد. ناهمخوانی بین جنس پیش‌بینی‌شده با DNA آزاد جنینی (cfDNA) و یافته‌های سونوگرافی می‌تواند یکی از نخستین سرنخ‌های این اختلال باشد.

گزارش مورد: خانم ۳۵ ساله با سابقه سه سقط و یک زایمان موفق، در بارداری پنجم تحت مراقبت قرار گرفت. غربالگری سه‌ماهه دوم خطر سندرم داون را ۱ در ۱۷۰۰ نشان داد. در سونوگرافی آنومالی، کیست شبکه کوروئید چپ و پیلوکتازی خفیف دوطرفه مشاهده شد. آزمایش cfDNA با Fetal Fraction برابر ۸.۸۲ درصد از نظر اختلالات مورد بررسی کم‌خطر بود، اما جنس جنین را دختر گزارش کرد؛ در حالی که جنس جنین در سونوگرافی‌های متعدد پسر گزارش شده و در سونوگرافی تخصصی نیز بیضه‌ها مشاهده شدند. آمنیوسنتز پیشنهاد شد، اما والدین با انجام آن موافقت نکردند. نوزاد در هفته بارداری مناسب با سزارین و آپگار ۹/۱۰ متولد شد و در معاینه، فنوتیپ کاملاً مردانه داشت. کاریوتایپ نوزاد پس از تولد 46,XX گزارش شد و تشخیص 46,XX Testicular DSD مطرح گردید. آزمایش SRY برای بررسی مکانیسم مولکولی بیماری درخواست شد، که نتیجه آن مثبت گزارش گردید.

نتیجه‌گیری: این مورد بر اهمیت توجه به ناهمخوانی بین cfDNA و یافته‌های سونوگرافیک تأکید می‌کند. در چنین شرایطی، ارزیابی دقیق سونوگرافیک، مشاوره ژنتیک و بررسی‌های سیتوژنتیک و مولکولی می‌توانند در تشخیص DSD و برنامه‌ریزی پیگیری‌های بعدی نقش مهمی داشته باشند.

کلیدواژه‌ها: 46,XX Testicular DSD؛ سندرم دلا شاپل؛ cfDNA؛ کاریوتایپ؛ SRY؛ اختلال تمایز جنسی؛ غربالگری پیش از تولد.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۶/۱۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۶/۲۵

*نویسنده مسئول: محمدرضا ناطقی ؛ مرکز تحقیقات زنان، زایمان و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

آدرس: تهران، شهرک اکباتان، فاز ۳، میدان بسیج، بیمارستان فوق تخصصی صارم.

کد پستی: ۱۳۹۶۹۵۶۱۱۱. تلفن: ۰۲۱۴۴۶۷۰۸۸۸. فکس: ۰۲۱۴۴۶۷۰۴۳۲.

مقدمه

تمایز جنسی انسان فرایندی پیچیده و چندمرحله‌ای است که از زمان لقاح آغاز شده و حاصل تعامل هماهنگ میان جنس کروموزومی، تعیین سرنوشت گنادها، تمایز دستگاه تناسلی داخلی و خارجی و تنظیم دقیق شبکه‌ای از عوامل ژنتیکی و هورمونی است [۱]. در شرایط معمول، ترکیب کروموزومی 46XX با مسیر تمایز تخمدانی و فنوتیپ زنانه و ترکیب 46XX با فعال‌شدن مسیر تمایز بیضه و فنوتیپ مردانه همراه است. با این حال، اختلال در هر یک از مراحل این فرایند می‌تواند موجب ایجاد ناهمخوانی میان جنس کروموزومی، گنادی و آناتومیک شود که در قالب مجموعه‌ای از شرایط تحت عنوان اختلالات یا تفاوت‌های تمایز جنسی (DSD)[۱] شناخته می‌شوند [۲]. این اختلالات طیف بالینی و ژنتیکی گسترده‌ای دارند و ممکن است از بدو تولد با ابهام تناسلی تظاهر کنند یا در برخی افراد تا دوران بلوغ و بزرگسالی، به‌ویژه در زمینه اختلال عملکرد گنادی، هیپوگنادیسم یا ناباروری، تشخیص داده نشوند [۳].

در میان انواع DSD، اختلالات مرتبط با کاریوتایپ 46XX از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند. در این گروه، بسته به مکانیسم ژنتیکی و مسیر مختل‌شده، ممکن است رشد گنادی به سمت تخمدان، بافت بیضه یا ترکیبی از هر دو پیش برود [۴]. یکی از نادرترین و از نظر زیست‌شناختی قابل‌توجه‌ترین اشکال این گروه، 46XX Testicular DSD است که در گذشته با عنوان سندرم مرد XX یا سندرم "دلا شاپل"[۲] شناخته می‌شد. در این وضعیت، فرد دارای دو کروموزوم X است، اما برخلاف انتظار، گنادها به سمت تشکیل بیضه تمایز پیدا می‌کنند و در بسیاری از موارد، فنوتیپ خارجی مردانه شکل می‌گیرد [۵]. شیوع این اختلال حدود یک مورد در هر ۲۰،۰۰۰ تولد پسر برآورد شده است و بخش قابل‌توجهی از مبتلایان، به دلیل فقدان یا اختلال شدید اسپرم‌زایی، در سنین بالاتر و در جریان بررسی ناباروری تشخیص داده می‌شوند [۶].

[۱] Differences/Disorders of Sex Development
[۲] de la Chapelle Syndrome

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-14]

[DOI: 1052547/sjrm.11.3.4]

تکوین بیضه در جنین تحت کنترل یک شبکه پیچیده از ژن‌های تعیین‌کننده سرنوشت گنادی است که در میان آنها ژن SRY[۳] نقش محوری دارد. این ژن که به‌طور طبیعی بر بازوی کوتاه کروموزوم Y قرار دارد، با فعال‌کردن مسیرهای پایین‌دستی، از جمله SOX9، زمینه تمایز گناد اولیه به سمت بیضه را فراهم می‌کند [۷]. در بخش عمده موارد 46XX Testicular DSD، ژن SRY در فرد 46XX قابل شناسایی است. در این موارد، انتقال قطعه‌ای از کروموزوم Y حاوی SRY به یکی از کروموزوم‌های X، معمولاً در جریان نوترکیبی غیرطبیعی طی میوز پدری، می‌تواند موجب فعال‌شدن مسیر تمایز بیضه در جنینی شود که فاقد کروموزوم Y کامل است [۸، ۹]. با این حال، همه موارد 46XX Testicular DSD وابسته به SRY نیستند و در موارد SRY-Negative، تغییرات ژنتیکی مؤثر بر مسیرهای تمایز بیضه، از جمله تغییرات مرتبط با SOX9، SOX3، NR5A1 و WT1 می‌توانند در ایجاد فنوتیپ نقش داشته باشند. بنابراین، کاریوتایپ 46XX به‌تنهایی برای تعیین مکانیسم مولکولی این اختلال کافی نیست و بررسی‌های مولکولی تکمیلی می‌توانند در طبقه‌بندی دقیق‌تر بیماران نقش داشته باشند [۱۰، ۱۱].

از نظر بالینی، 46XX Testicular DSD اغلب با فنوتیپ مردانه طبیعی یا تقریباً طبیعی در بدو تولد همراه است و به همین دلیل ممکن است در معاینه اولیه نوزاد شناسایی نشود. در بسیاری از مبتلایان، تشخیص در دوران پس از بلوغ و در پی بروز کوچک بودن بیضه‌ها، ژنیکوماستی، هیپوگنادیسم یا ناباروری صورت می‌گیرد. در مقابل، بخشی از بیماران ممکن است از بدو تولد با درجاتی از ابهام تناسلی شناسایی شوند. این تنوع فنوتیپی نشان می‌دهد که رابطه میان جنس کروموزومی، تمایز گنادی و ظاهر خارجی دستگاه تناسلی همیشه یک رابطه ساده و مستقیم نیست و در برخی موارد، نخستین نشانه بیماری ممکن است نه در معاینه بالینی، بلکه در بررسی‌های ژنتیکی یا تصویربرداری دوران جنینی آشکار شود [۱۲، ۱۱].

همزمان با پیشرفت فناوری‌های تشخیصی در پزشکی جنین، استفاده از DNA آزاد جنینی موجود در گردش خون مادر (cfDNA)[۴] به یکی از مهم‌ترین ابزارهای غربالگری غیرتهاجمی دوران بارداری تبدیل شده است. cfDNA به‌طور گسترده برای غربالگری آنیوپلوئیدی‌های[۵] شایع مورد استفاده قرار می‌گیرد و امکان ارزیابی اطلاعات مرتبط با کروموزوم‌های جنسی و پیش‌بینی جنس جنین را نیز فراهم کرده است. با وجود دقت بالای این روش، cfDNA ماهیت غربالگری دارد و معادل یک آزمایش تشخیصی قطعی مانند آمنیوسنتز یا نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی نیست. بنابراین، نتیجه cfDNA باید در کنار اطلاعات بالینی، یافته‌های سونوگرافی و در صورت وجود یافته‌های غیرمنتظره، نتایج آزمایش‌های تشخیصی تفسیر شود [۱۳، ۱۴].

یکی از چالش‌های مهم در کاربرد cfDNA، مشاهده ناهمخوانی جنس جنین (Fetal Sex Discordance) میان نتیجه آزمایش و جنس مشاهده‌شده در سونوگرافی یا پس از تولد است. این وضعیت ممکن است در اثر عوامل مختلفی از جمله خطاهای فنی، تفاوت میان DNA جفت و جنین، موزائیسم، شرایط مربوط به کروموزوم‌های جنسی و یا اختلالات تمایز جنسی ایجاد شود [۱۵]. بررسی‌های انجام‌شده نشان داده‌اند که با گسترش استفاده از cfDNA، موارد ناهمخوانی جنس جنین در دوران بارداری زودتر شناسایی می‌شوند و این ناهمخوانی می‌تواند نخستین نشانه وجود یک اختلال ژنتیکی، کروموزومی یا اختلال در مسیر تمایز جنسی باشد. از این رو، مشاهده جنس متفاوت در cfDNA و سونوگرافی نباید صرفاً به‌عنوان یک خطای آزمایشگاهی یا تصویربرداری تلقی شود و نیازمند ارزیابی سیستماتیک و مشاوره تخصصی است [۱۶، ۱۷].

در سال‌های اخیر، گزارش‌هایی از تشخیص پیش از تولد 46XX Testicular DSD به دنبال یافته غیرمنتظره در غربالگری غیرتهاجمی پیش از تولد[۶] (NIPT) یا cfDNA منتشر شده است. برای مثال، در یک گزارش موردی، نتیجه غیرطبیعی NIPT و اختلاف میان کاریوتایپ جنین و یافته‌های سونوگرافی منجر به تشخیص 46XX Male Syndrome شد؛ در گزارش دیگری نیز 46XX Testicular DSD به صورت پیش از تولد شناسایی و وجود SRY بر روی کروموزوم X با آمنیوسنتز تأیید شد. این گزارش‌ها نشان می‌دهند که ترکیب اطلاعات حاصل از غربالگری غیرتهاجمی، سونوگرافی و آزمایش‌های تشخیصی می‌تواند امکان شناسایی برخی موارد نادر DSD را پیش از تولد فراهم کند [۱۸، ۱۹].

با وجود این، ناهمخوانی میان جنس گزارش‌شده توسط cfDNA و جنس مشاهده‌شده در سونوگرافی همچنان یک چالش تشخیصی مهم در طب مادر و جنین محسوب می‌شود، زیرا طیف علل آن گسترده است و افتراق میان خطای آزمایش، اختلاف ژنتیکی جفت و جنین، موزائیسم و DSD نیازمند ارزیابی دقیق و چندتخصصی است. از سوی دیگر، تشخیص زودهنگام چنین شرایطی می‌تواند امکان برنامه‌ریزی مناسب برای ارزیابی‌های تکمیلی، مشاوره ژنتیک، آماده‌سازی خانواده و طراحی مسیر پیگیری پس از تولد را فراهم کند. راهنماهای بالینی نیز بر این اصل تأکید دارند که در صورت وجود یافته‌های غیرمنتظره یا ناهنجاری‌های سونوگرافی، مشاوره ژنتیک و در صورت لزوم انجام آزمایش تشخیصی باید در کنار غربالگری cfDNA مورد توجه قرار گیرد [۲۰، ۲۱].

از این منظر، گزارش مواردی که در آنها ناهمخوانی میان یافته‌های cfDNA، سونوگرافی و وضعیت کروموزومی پس از تولد وجود دارد، می‌تواند به افزایش آگاهی متخصصان درباره یکی از علل نادر Discordance جنسی کمک کند. مورد حاضر از این جهت قابل توجه است که در یک بارداری، cfDNA جنس جنین را دختر گزارش کرد،

[۳] Sex-Determining Region of Y (SRY)
[۴] cell-free fetal DNA
[۵] Aneuploidy
[۶] Non-invasive prenatal testing (NIPT)

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-14]
[DOI: 1052547/sjrm.11.3.4]

در حالی که سونوگرافی‌های متعدد و بررسی تخصصی وجود فنوتیپ و بیضه‌های جنین را به نفع جنس مردانه مطرح کردند؛ پس از تولد نیز نوزاد دارای فنوتیپ خارجی مردانه بود، اما کاریوتایپ XX,۴۶ گزارش شد. این مجموعه یافته‌ها منجر به مطرح‌شدن تشخیص 46XX Testicular DSD و ارجاع نوزاد برای ارزیابی ژنتیکی و پیگیری چندتخصصی شد. بنابراین، هدف از گزارش این مورد، تشریح یک مورد نادر از46XX Testicular DSD با تظاهر به صورت ناهمخوانی پیش از تولد میان cfDNA و سونوگرافی، بررسی اهمیت تشخیصی این Discordance و تأکید بر ضرورت رویکرد چندتخصصی در ارزیابی موارد مشابه است.

معرفی مورد

یک زن باردار ۳۵ ساله (با سابقه ۵ بار بارداری و یک زایمان موفق منجر به تولد نوزاد دختر سالم) در طول پنجمین بارداری خود در بیمارستان فوق تخصصی صارم تهران تحت مراقبت قرار گرفت. موارد قبلی سقط جنین او بین سال‌های ۲۰۱۷ تا ۲۰۱۹ رخ داده و با روش کورتاژ مدیریت شده بودند. پس از بررسی علت سقط‌های مکرر، او تحت ایمونوتراپی با لنفوسیت قرار گرفته و با داروهای آسپرین و انوکساپارین[۷] درمان شده بود. چهارمین بارداری او در سال ۲۰۲۱ منجر به تولد نوزادی سالم شده بود. بیمار سابقه کم‌کاری تیروئید داشت و تحت درمان مناسب جایگزینی هورمون تیروئید قرار داشت. پیش از بارداری فعلی، بررسی‌های معمولِ پیش از بارداری انجام شد و به دلیل بالا بودن سطح هورمون محرک تیروئید[۸] (TSH)، دوز دارو تنظیم گردید. در طول بارداری فعلی، مصرف آسپرین و مکمل‌های اسید فولیک و همچنین ویتامین‌های B6 و B12 ادامه یافت. همچنین یک دوز یادآور (بوستر) ایمونوتراپی با لنفوسیت تجویز و پس از آن، اجازه اقدام برای بارداری داده شد. نتایج غربالگری سه‌ماهه اول طبیعی گزارش گردید. در طول بارداری، کوتاهی دهانه رحم (سرویکس) تشخیص داده شد و عمل سرکلاژ سرویکس انجام گرفت.

غربالگری سه‌ماهه دوم، خطر پایینی را برای سندرم داون (۱ در ۱۷۰۰) نشان داد. در سونوگرافی دقیق بررسی ناهنجاری‌ها (آنومالی اسکن)، یک کیست در شبکه کوروئید[۹] سمت چپ و اتساع خفیف لگنچه کلیه (پیل‌اکتازی)[۱۰] در هر دو طرف مشاهده شد. از آنجا که پیش‌تر غربالگری cfDNA انجام نشده بود، درخواست انجام NIPT صورت گرفت. آزمایش cfDNA کسر جنینی (fetal fraction) را ۸.۸۲ درصد نشان داد و خطر پایینی را برای ناهنجاری‌های کروموزومیِ مورد بررسی گزارش کرد. با این حال، یافته‌ای غیرمنتظره در مورد جنسیت جنین گزارش شد: آزمایش cfDNA جنسیت جنین را دختر نشان می‌داد، در حالی که در سونوگرافی‌های قبلی، جنسیت جنین همواره پسر تشخیص داده شده بود. به دلیل این عدم تطابق میان نتایج cfDNA و یافته‌های سونوگرافی، بررسی‌های تکمیلی توصیه شد. برای روشن شدن وضعیت کروموزومی جنین، انجام آمنیوسنتز پیشنهاد گردید، اما والدین از انجام آن خودداری کردند. بنابراین، سونوگرافی دقیق مجددی انجام شد. در سونوگرافی تخصصی، بیضه‌های جنین مشاهده شدند که این یافته، علی‌رغم گزارش جنسیت دختر توسط آزمایش cfDNA، مؤید جنسیت فنوتیپی پسر بود. روند بارداری ادامه یافت و نوزاد در سن بارداری مناسب به روش سزارین متولد شد؛ نمرات آپگار او در دقایق اول و پنجم به ترتیب ۱۰ و ۹ بود. معاینه فیزیکی بلافاصله پس از تولد، فنوتیپ دستگاه تناسلی خارجی کاملاً مردانه را نشان داد. با توجه به عدم تطابق جنسیت تعیین‌شده پیش از تولد و اختلاف میان جنسیت فنوتیپی و نتایج آزمایش cfDNA، ارزیابی سیتوژنتیک پس از تولد انجام شد. کاریوتایپ، ترکیب کروموزومی 46XX را نشان داد.

بر اساس مجموعه‌ای از یافته‌ها شامل فنوتیپ مردانه، مشاهده بیضه‌ها در سونوگرافی پیش از تولد و کاریوتایپ ,46XX ، تشخیص احتمالی «اختلال/تفاوت در تکامل جنسی (DSD) نوع بیضه‌ای 46XX (که با نام سندرم دلا شاپل نیز شناخته می‌شود) مطرح گردید. سپس نوزاد برای مشاوره ژنتیک و ارزیابی‌های مولکولی تکمیلی ارجاع داده شد. طبق نظر مشاور ژنتیک، محتمل‌ترین مکانیسم، جابه‌جایی (ترانس‌لوکاسیون) ژن SRYاز کروموزوم Y به کروموزوم X بود که منجر به فعال‌سازی مسیر تمایز بیضه‌ای، علی‌رغم فقدان کروموزومY ، شده بود. برای تأیید مکانیسم ژنتیکی زمینه‌ای، آزمایش مولکولی برای بررسی ژن SRY انجام شد که نتیجه آن مثبت گزارش گردید. خانواده در خصوص تشخیص بیماری، ضرورت پیگیری توسط تیمی متشکل از متخصصان رشته‌های مختلف و مسایل احتمالی که ممکن است در دوران کودکی و بلوغ بروز کنند، مشاوره ژنتیک دریافت کردند. پس از آن، نوزاد در کلینیک کودکان تحت پیگیری قرار گرفت و ارزیابی‌های مداوم و هماهنگی میان مراقبت‌های ژنتیکی و مراقبت‌های تخصصی کودکان انجام شد.

بحث

46,XX Testicular Disorder/Difference of Sex Development (46,XX Testicular DSD) که به‌طور کلاسیک با عنوان سندرم "دلا شاپل" نیز شناخته می‌شود، یکی از نادرترین اشکال اختلالات تمایز جنسی است و با وجود کاریوتایپ 46XX، با تشکیل بیضه و درجات متفاوتی از فنوتیپ مردانه مشخص می‌شود [۲۲، ۲۳]. این اختلال از نظر بالینی اهمیت ویژه‌ای دارد، زیرا در بسیاری از مبتلایان، فنوتیپ خارجی مردانه در بدو تولد طبیعی یا تقریباً طبیعی است و تشخیص ممکن است تا دوران نوجوانی یا بزرگسالی و در جریان بررسی ناباروری، هیپوگنادیسم یا سایر اختلالات عملکرد گنادی به تأخیر بیفتد. شیوع این اختلال حدود ۱ مورد در هر ۲۰،۰۰۰ تا ۲۵،۰۰۰ تولد پسر گزارش شده است [۱۰]. در مورد حاضر، برخلاف الگوی معمول تشخیص دیررس، نخستین سرنخ به وجود اختلال تمایز جنسی در دوران جنینی و به

---

[۷] Enoxaparin
[۸] Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)
[۹] Choroid Plexus
[۱۰] Pyelectasis (Pelviectasis)

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-14]
[DOI: 1052547/sjrm.11.3.4]

دنبال ناهمخوانی میان نتیجه cfDNA و یافته‌های سونوگرافیک ایجاد شد.

از نظر مولکولی، شایع‌ترین مکانیسم شناخته‌شده در 46XX Testicular DSD، انتقال قطعه‌ای از کروموزوم Y حاوی ژن SRY به یکی از کروموزوم‌های X است. SRY با فعال‌سازی مسیر تمایز بیضه، به‌ویژه از طریق شبکه مولکولی مرتبط با SOX9 می‌تواند سرنوشت گناد اولیه را به سمت تمایز بیضه‌ای هدایت کند، حتی در غیاب یک کروموزوم Y کامل. این انتقال معمولاً در جریان نوترکیبی غیرطبیعی طی میوز پدری رخ می‌دهد. در نتیجه، وجود کاریوتایپ 46XX الزاماً به معنای فقدان تمام مواد ژنتیکی مرتبط با کروموزوم Y نیست. در مقابل، در گروهی از بیماران که SRY در آنها شناسایی نمی‌شود، تغییرات در ژن‌ها و مسیرهای پایین‌دستی تعیین جنس، از جمله *SOX9*، *SOX3*، *NR5A1* و سایر عوامل مرتبط با تمایز گنادی، می‌توانند در ایجاد فنوتیپ نقش داشته باشند [۱۰، ۲۴]. بنابراین، در بیمار حاضر، انجام آزمایش SRY و در صورت منفی بودن، بررسی‌های مولکولی گسترده‌تر برای تعیین مکانیسم زمینه‌ای اهمیت دارد.

یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های مورد حاضر، ناهمخوانی پایدار میان جنس گزارش‌شده توسط cfDNA و جنس مشاهده‌شده در سونوگرافی بود. cfDNA موجود در خون مادر عمدتاً از جفت منشأ می‌گیرد و بنابراین اطلاعات ژنتیکی به‌دست‌آمده از آن لزوماً معادل یک آزمایش مستقیم روی سلول‌های جنینی نیست. اگرچه cfDNA یکی از دقیق‌ترین روش‌های غربالگری غیرتهاجمی برای آنیوپلوئیدی‌های شایع محسوب می‌شود، اما یک آزمون تشخیصی قطعی نیست و می‌تواند تحت تأثیر عوامل بیولوژیک و فنی قرار گیرد [۲۵]. به همین دلیل، نتیجه cfDNA باید در زمینه یافته‌های بالینی و سونوگرافیک تفسیر شود و در صورت وجود Discordance ، بررسی تشخیصی تکمیلی مورد توجه قرار گیرد.

در 46XX Testicular DSD، یک توضیح مهم برای این ناهمخوانی آن است که ممکن است قطعه کوچک Y حاوی SRY بر روی کروموزوم X وجود داشته باشد، در حالی که مقدار DNA اختصاصی Y در cfDNA برای عبور از آستانه تشخیص روش مورد استفاده کافی نباشد. در چنین شرایطی، جنین از نظر کاریوتایپ 46XX است و بنابراین cfDNA نیز می‌تواند در غیاب سیگنال قابل تشخیص از کروموزوم Y، جنس جنین را دختر گزارش کند؛ در حالی که وجود SRY انتقال‌یافته در ژنوم جنین می‌تواند تمایز بیضه‌ای و فنوتیپ مردانه را ایجاد کرده باشد. این مکانیسم پیش‌تر به‌عنوان یکی از علل Discordance میان NIPT و فنوتیپ جنسی یا کاریوتایپ توصیف شده است [۲۶]. بنابراین، در مورد حاضر، نتیجه Female در cfDNA را نمی‌توان به‌تنهایی به‌عنوان رد جنس فنوتیپی مردانه تلقی کرد؛ بلکه باید آن را در چارچوب محدودیت‌های بیولوژیک روش و احتمال وجود قطعه کوچک Y یا SRY انتقال‌یافته تفسیر کرد.

یافته‌های سونوگرافیک این مورد نیز از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. جنس جنین در چندین بررسی سونوگرافیک به‌صورت مردانه گزارش شد و در سونوگرافی تخصصی، مشاهده بیضه‌ها شواهد بیشتری در حمایت از تمایز گنادی مردانه فراهم کرد. این یافته‌ها با گزارش‌های قبلی از موارد 46XX Testicular DSD همخوانی داشتند که در آنها اختلاف میان جنس گزارش‌شده توسط NIPT و یافته‌های سونوگرافی موجب بررسی‌های بیشتر و در نهایت تشخیص اختلال تمایز جنسی شد [۲۶، ۲۷]. در یک گزارش منتشرشده در سال ۲۰۲۳ نیز 46XX Testicular DSD پس از یافته غیرمنتظره NIPT شناسایی شد و آمنیوسنتز، وجود SRY بر روی کروموزوم X را نشان داد [۲۷]. همچنین یک گزارش موردی در سال ۲۰۲۶، موردی از نوزاد با فنوتیپ کاملاً مردانه را توصیف کرد که NIPT جنس جنین را دختر پیش‌بینی کرده بود و بررسی‌های پس از تولد وجود مواد ژنتیکی Y و SRY را نشان داد [۲۸]. مجموعه این شواهد نشان می‌دهد که Discordance جنسی میان غربالگری cfDNA و سونوگرافی می‌تواند، هرچند به‌ندرت، نخستین علامت یک اختلال تمایز جنسی باشد.

با این حال، Discordance میان cfDNA و سونوگرافی علل متعددی دارد و 46XX Testicular DSD تنها یکی از تشخیص‌های افتراقی آن محسوب می‌شود. خطاهای آزمایشگاهی یا نمونه‌گیری، اختلاف بین DNA جفت و جنین، موزائیسم محدود به جفت، ناهنجاری‌های ساختاری کروموزوم‌های جنسی، وجود کروموزوم Y پنهان یا قطعه‌ای و سایر انواع DSD می‌توانند با چنین الگویی همراه باشند. بنابراین، در مواجهه با چنین Discordance ای، نباید صرفاً بر اساس یکی از دو روش، جنس ژنتیکی یا گنادی جنین را تعیین کرد. بررسی دقیق سونوگرافیک، بازبینی نتیجه غربالگری، مشاوره ژنتیک و در صورت پذیرش والدین، انجام آزمایش تشخیصی مانند آمنیوسنتز می‌تواند به افتراق علل مختلف کمک کند. راهنمای فعلی ACOG نیز تأکید می‌کند که cfDNA یک تست غربالگری است و معادل آزمایش تشخیصی نیست؛ همچنین در شرایطی که یافته‌های غیرمنتظره یا غیرطبیعی وجود دارد، ارزیابی دقیق‌تر و در صورت لزوم آزمایش تشخیصی باید مورد توجه قرار گیرد [۱۵، ۲۹].

در مورد حاضر، آمنیوسنتز برای بررسی وضعیت کروموزومی جنین پیشنهاد شد، اما والدین با انجام آن موافقت نکردند. در نتیجه، تشخیص قطعی کروموزومی تا پس از تولد به تعویق افتاد. اگرچه عدم انجام آمنیوسنتز محدودیتی برای تشخیص پیش از تولد محسوب می‌شود، اما پیگیری سونوگرافیک و مشاهده بیضه‌ها، همراه با فنوتیپ مردانه پس از تولد، زمینه کافی برای انجام کاریوتایپ نوزاد را فراهم کرد. کاریوتایپ 46XX در کنار فنوتیپ کاملاً مردانه و مشاهده بیضه‌ها، احتمال 46XX Testicular DSD را به‌طور جدی مطرح کرد. با این حال، از آنجا که نتیجه آزمایش SRY در زمان تهیه این گزارش هنوز در دسترس نیست، مکانیسم مولکولی دقیق بیماری را نمی‌توان قطعی دانست. این نکته باید در تفسیر مورد مورد توجه قرار گیرد و تشخیص مولکولی نهایی پس از مشخص‌شدن وضعیت SRY و در صورت نیاز بررسی سایر ژن‌های مرتبط با مسیر تمایز بیضه انجام شود.

تشخیص زودهنگام این اختلال، حتی در نوزادی که فنوتیپ خارجی کاملاً مردانه دارد، از نظر بالینی اهمیت دارد. افراد مبتلا به 46XX

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-14]
[DOI: 1052547/sjrm.11.3.4]

Testicular DSD اغلب به دلیل اختلال شدید یا فقدان اسپرم‌زایی دچار ناباروری هستند و ممکن است در سال‌های بعد با هیپوگنادیسم، تأخیر یا اختلال بلوغ، ژنیکوماستی یا کاهش عملکرد گنادی مواجه شوند. از این رو، تشخیص در دوره نوزادی می‌تواند امکان ایجاد یک برنامه پیگیری طولانی‌مدت را فراهم کند. چنین پیگیری‌ای می‌تواند شامل ارزیابی رشد و تکامل، وضعیت هورمونی و عملکرد گنادی در زمان مناسب، پایش روند بلوغ و ارزیابی وضعیت بیضه‌ها باشد. همچنین، تشخیص زودهنگام فرصت مناسبی برای مشاوره تدریجی و متناسب با سن خانواده درباره ماهیت اختلال، پیامدهای احتمالی آینده و مسائل مرتبط با باروری فراهم می‌کند.

از منظر مدیریت بالینی، این مورد بر اهمیت رویکرد چندتخصصی در DSD تأکید دارد. مدیریت چنین بیماری‌هایی صرفاً به تعیین کاریوتایپ محدود نمی‌شود و ممکن است به همکاری متخصص طب مادر و جنین، متخصص زنان و زایمان، متخصص اطفال، غدد کودکان، ژنتیک پزشکی، اورولوژی کودکان و در مراحل بعدی متخصص غدد و باروری نیاز داشته باشد. هدف از این رویکرد، نه‌تنها تعیین مکانیسم ژنتیکی بیماری، بلکه فراهم‌کردن مراقبت متناسب با وضعیت گنادی، رشد، بلوغ، سلامت روانی-اجتماعی و باروری آینده فرد است. در مورد حاضر، ارجاع برای مشاوره ژنتیک و پیگیری کودکان پس از تشخیص 46XX، گام مهمی در جهت ایجاد چنین مسیر مراقبتی بود.

یکی دیگر از نکات قابل توجه این مورد، نقش بالقوه سونوگرافی در مواجهه با یک نتیجه غیرمنتظره cfDNA است. اگرچه cfDNA در غربالگری آنیوپلوئیدی‌ها عملکرد بسیار بالایی دارد، اما اطلاعات مربوط به جنس جنین نیز باید در چارچوب ماهیت غربالگری این آزمایش تفسیر شود. در شرایطی که نتیجه cfDNA با یافته‌های تکارشونده سونوگرافی تناقض دارد، تکرار یا ارزیابی تخصصی سونوگرافیک می‌تواند اطلاعات ارزشمندی درباره فنوتیپ جنین فراهم کند. در بیمار حاضر، مشاهده بیضه‌ها در سونوگرافی تخصصی اهمیت ویژه‌ای داشت، زیرا نشان داد که نتیجه cfDNA به‌تنهایی نمی‌تواند وضعیت تمایز جنسی جنین را توضیح دهد.

این گزارش همچنین دارای چند محدودیت است که باید مورد توجه قرار گیرد. نخست، تشخیص مولکولی بیماری در زمان تهیه گزارش هنوز تکمیل نشده و بنابراین وضعیت SRY و محل احتمالی آن در ژنوم بیمار مشخص نیست. دوم، به دلیل عدم انجام آمنیوسنتز، امکان بررسی مستقیم وضعیت کروموزومی جنین در دوران بارداری وجود نداشت و تشخیص 46XX پس از تولد انجام شد. سوم، اطلاعات مربوط به ارزیابی‌های هورمونی، تصویربرداری گنادها پس از تولد و بررسی سایر ژن‌های مسیر تمایز جنسی در زمان گزارش حاضر محدود است. بنابراین، اگرچه یافته‌های بالینی و سیتوژنتیک به‌شدت به نفع 46XX Testicular DSD هستند، تعیین مکانیسم ژنتیکی دقیق و تکمیل فنوتیپ بالینی بیمار به پیگیری طولانی‌تر و بررسی‌های مولکولی نیاز دارد.

در مجموع، مورد حاضر نشان داد که Discordance میان جنس پیش‌بینی‌شده توسط cfDNA و جنس مشاهده‌شده در سونوگرافی می‌تواند فراتر از یک اختلاف ساده در نتایج غربالگری باشد و در موارد نادر، نخستین سرنخ یک DSD باشد. ترکیب cfDNA ، ارزیابی دقیق سونوگرافیک، کاریوتایپ و آزمایش‌های مولکولی می‌تواند مسیر تشخیص این بیماران را تسهیل کند. در بیمار حاضر، گزارش جنس مؤنث توسط cfDNA در کنار شواهد مکرر سونوگرافیک به نفع جنین مذکر، تولد نوزاد با فنوتیپ کاملاً مردانه و سپس شناسایی کاریوتایپ 46XX، زمینه را برای تشخیص 46XX Testicular DSD فراهم کرد. این تجربه بر ضرورت تفسیر یکپارچه نتایج غربالگری و تصویربرداری و همچنین اهمیت مشاوره ژنتیک و پیگیری چندتخصصی در موارد Discordance جنسی تأکید می‌کند.

نتیجه‌گیری

ناهمخوانی میان جنس گزارش‌شده توسط cfDNA و یافته‌های سونوگرافیک می‌تواند، هرچند به‌ندرت، نخستین نشانه یک اختلال تمایز جنسی مانند 46,XX Testicular DSD سندرم دلا شاپل باشد. این مورد نشان می‌دهد که نتیجه cfDNA، علی‌رغم دقت بالای آن در غربالگری اختلالات کروموزومی، باید در کنار یافته‌های بالینی و سونوگرافیک و با در نظر گرفتن ماهیت غربالگری آن تفسیر شود. در صورت وجود Discordance پایدار، ارزیابی دقیق سونوگرافیک، مشاوره ژنتیک و در صورت امکان انجام آزمایش‌های تشخیصی سیتوژنتیک و مولکولی می‌تواند به تشخیص صحیح کمک کند. شناسایی زودهنگام DSDامکان برنامه‌ریزی برای پیگیری طولانی‌مدت، ارزیابی عملکرد گنادی و هورمونی و ارائه مشاوره مناسب به خانواده را فراهم می‌کند. بنابراین، رویکرد یکپارچه و چندتخصصی در مواجهه با ناهمخوانی جنس جنین می‌تواند نقش مهمی در تشخیص و مدیریت به‌موقع موارد نادر DSDداشته باشد.

ملاحظات اخلاقی

در انجام این پژوهش، تمامی اصول اخلاق در تحقیق‌های پزشکی و زیستی مطابق با بیانیه هلسینکی رعایت شد و حفظ حقوق، کرامت، و حریم رازداری شرکت کننده لحاظ شد.

تعارض منافع

در این مطالعه هیچگونه تعارض منافعی وجود ندارد.

منابع مالی

هزینه‌های این طرح توسط مرکز تحقیقات زنان، زایمان و ناباروری صارم تأمین گردیده است.

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-14]

[DOI: 1052547/sjrm.11.3.4]

منابع

1. Guha Biswas P, Steffi A, Balasundaram S, Sex Determination and Sex Differentiation. Journal of Forensic Dental Sciences, 2021. 12: 72-78.

2. Lauber-Biason A, Konrad D, Meyer M, DeBeaufort C, Schoenle E, Ovaries and Female Phenotype in a Girl with 46,XY Karyotype and Mutations in the CBX2 Gene. American journal of human genetics, 2009. 84: 658-63.

3. Bailez MM, Costanzo M, Ruiz J, Different Sexual Development, in Pediatric Surgery: Pediatric Urology, P. Puri, Editor. 2023, Springer Berlin Heidelberg :Berlin, Heidelberg. p. 659-684.

4. Alkhzouz C, Bucerzan S, Miclaus M, Mirea AM, Miclea D, 46,XX DSD: Developmental, Clinical and Genetic Aspects. Diagnostics (Basel), 2021. 11.(8).

5. Ashfaq S, Siddiqui A, Shafiq W, Azmat U, A Rare Presentation of Disorder of Sex Development. Cureus, 2021. 13(1): e12782.

6. Erturk B, Altan M, Simsek-Kiper PO, Guvenoglu M, Oguz SH, P-40 A rare cause of male infertility: 46, XX testicular disorder of sex development. JCEM Case Rep. 2024 Jan 12;2(Suppl 1):luad146.040. doi/10/1210 :jcemcr/luad146.040. eCollection 2024 Jan.

7. Peng W, Zhao Q, Chen J, Peng H, Jiang H, Gene therapy for disorders of sex development: current applications and future challenges. Front Genet, 2025. 16: 1661127.

8. Akinsal EC, Baydilli N, Demirtas A, Saatci C, Ekmekcioglu O, Ten cases with 46,XX testicular disorder of sex development: single center experience. Int Braz J Urol, 2017. 43(4): 770-775.

9. Osaka A, Ide H, Matsuoka K, Iwahata T, Kobori Y, Ban S, et al., SRY-positive testicular disorder of sexual development with Leydig cell tumor. American Journal of Men's Health, 2020: 155798832097007.

10. Ferrari MTM, Silva E, Nishi MY, Batista RL, Mendonca BB, Domenice S, Testicular differentiation in 46,XX DSD: an overview of genetic causes. Front Endocrinol (Lausanne), 2024. 15: 1385901.

11. Listyasari N, Santosa A, Juniarto A, SRY-negative in 46, XX Male Testicular DSD: a case report. Journal of Biomedicine and Translational Research, 2020. 6: 97-100.

12. Cumeras-Osuna J, Clemente-León M, Campos-Martorell A, Xunclà M, Cueto-González AM, Yeste-Fernández D, Natural History of 46, XX Testicular Disorder of Sex Development: Case Report from Birth to Puberty. 2025.

13. Meng Y, Yan Y, Yue X, Li Y, Mo Y, Advances in cfDNA research for pregnancy-related diseases. Front Cell Dev Biol, 2025. 13: 1600532.

14. Yu T, Xu X, Wei Q, Non-invasive prenatal testing: advances, applications, and limitations in prenatal screening. Biomedical Research and Therapy, 2025. 12(5): 7418-7423.

15. Witchel SF, Rajkovic A, Yatsenko SA, Discrepancies Between Sex Prediction and Fetal Sex After Prenatal Noninvasive Cell-Free DNA Screening. J Endocr Soc, 2025. 9(2): bvaf007.

16. Griffin LB, McCarthy M, Russo ML, Navigation of Prenatal Care With Sex Discordance Between Cell-free DNA and Ultrasound Findings. Clin Obstet Gynecol, 2023. 66(3): 616-623.

17. Richardson E, Scott F, McLennan A, Sex discordance identification following non-invasive prenatal testing. Prenatal Diagnosis, 2017. 37: 1298-1304.

18. Mansfield N, Boogert T, McLennan A, Prenatal diagnosis of a 46,XX male following noninvasive prenatal testing. Clin Case Rep, 2015. 3(10): 849-53.

19. Ritter M, Muehlschlegel G, Hodde F, Weekes J, Alice MO, Holterhus P-M, et al. Case report of a newborn child with dsd due to 46, XX/46, XY chimerism. in Endocrine Abstracts. 2025. Bioscientifica.

20. Balaguer N, Mateu-Brull E, Martínez-Conejero JA, Cervero A, Navarro R, Jiménez-Almazán J, et al., Tell me y: anticipation of sex discrepancies

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-14]

[DOI: 1052547/sjrm.11.3.4]

in cell-free DNA testing due to maternal genetic abnormalities: a case report. Front Genet, 2024. 15: 1502287.

21. Ayala N, Kole MB, Forcier M, Halliday J, Russo ML, Sex discordance between cell-free fetal DNA and mid-trimester ultrasound: a modern conundrum. Prenatal Diagnosis, 2019.4514-516.
22. Thaker N, Parihar P, Dhande R, Raj N, Unadkat B, A Case of de la Chapelle Syndrome. Cureus, 2023. 15(11): e48150.

23. Gong Y, Yin X, Xu J, Li Y, Liu Q, Zhou S, et al., Retrospective analysis of children with 46,XX testicular/ovotesticular DSD: a 10-year single-center experience. Frontiers in Endocrinology, 2025. Volume 16 - 2025.

24. Yavas Abalı Z, Guran T, Diagnosis and management of non-CAH 46,XX disorders/differences in sex development. Front Endocrinol (Lausanne), 2024. 15: 1354759.

25. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. Obstet Gynecol, 2020. 136(4): e48-e69.

26. De Falco L, Savarese G, Suero T, Amabile S, Ruggiero R, Savarese P, et al., Detection of SRY-positive46,XX male syndrome by the analysis of cell-free fetal DNA via non-invasive prenatal testing. Clin Case Rep, 2019. 7(10): 1977-1981.

27. Shen H, Liu Y, Wang C, Wang R, Di Z, Huang X, et al., Prenatal diagnosis of 46,XX testicular disorder of sex development with SRY-positive : A case report and review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2023. 289: 140-144.

28. Tobia-Gonzalez S, Barganski N, Miller M, Renck A, Smith-Harrison L, Prenatal sex discordance revealing SRY-positive 46,XX testicular disorder of sex development. Urology Case Reports, 2026. 67: 103525.

29. Srivastava S, Sharma S, SRY-negative 46, XX testicular disorder of sex development (de la Chapelle syndrome) presenting with primary infertility: a case report. JBRA Assisted Reproduction, 2026. 30.433:(2).

[Downloaded from saremjrm.com on 2026-11-14]

[DOI: 1052547/sjrm.11.3.4]