

گزارش یک مورد نادر بیماری هرمافرودیسیم حقیقی در زن ۲۶ ساله

دکتر مصطفی ایزانلو^۱، دکتر المیرا تیموری^{۲*}، دکتر شهره سعید^۳

۱. استادیار گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۲. دستیار تخصصی پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۳. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۲/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۵/۰۸

خلاصه

مقدمه: هرمافرودیتیسیم واقعی با وجود همزمان بافت‌های بیضه و تخمدان در یک بیمار مشخص می‌شود. این گزارش مورد به بررسی یک مورد اختلال اووتستیکولار در زن ۲۶ ساله می‌پردازد.

معرفی بیمار: کودکی ۶ ماهه با ابهام در اندام تناسلی شامل وجود همزمان برجستگی شبیه آلت تناسلی مردانه و واژن توسط والدین به بیمارستان قائم مشهد مراجعه و بر اساس کاریوتایپ ۴۶، XX عمل جراحی برداشتن برجستگی انجام گرفت. بعد از سن بلوغ، بیمار دارای رحم، تخمدان، پستان، عادت ماهیانه نرمال و فاقد ریش و خشونت صدا بوده است؛ به‌طوری‌که در معاینات بالینی علائمی از جنسیت مردانه نداشته است. بیمار به‌دلیل داشتن روحیه مردانه برای عمل تغییر جنسیت در سن ۲۶ سالگی اقدام کرده و عمل هیستورکتومی و سالپنگو اوفورکتومی انجام گرفته است. حدود ۴ ماه بعد، عمل ماستکتومی نیز انجام گرفت. رحم از نظر ویژگی‌های ماکروسکوپی و میکروسکوپییک نرمال بود، اما در هیستوپاتولوژی، مخلوط بافت بیضه و تخمدان در گناد راست مشاهده گردید و اختلال اووتستیکولار تشخیص داده شد.

نتیجه‌گیری: وجود کاریوتایپ نرمال و زنانه در کودکی منجر به عدم تشخیص بیماری برای فرد مورد مطالعه گردید، در صورتی‌که در نظر گرفتن اختلال اووتستیکولار برای بیمار مورد مطالعه و انجام پروسه‌های تشخیصی و درمانی در سال‌های ابتدایی زندگی می‌توانست در بهبود کیفیت زندگی بیمار تأثیرگذار باشد. در عین حال که اختلال اووتستیکولار یک ناهنجاری نادر و پیچیده با گزارش‌های اندک است، ایجاد یک دستورالعمل منظم برای ارزیابی و درمان این بیماران در کشور دارای اهمیت است.

کلمات کلیدی: اختلال رشد جنسی، اووتستیس، تشخیص دیر هنگام، کاریوتایپ ۴۶XX

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر المیرا تیموری؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۲۲۲۱۳؛ پست الکترونیک: elmira_teymouri@yahoo.com

مقدمه

اختلال رشد جنسی، یک بیماری مادرزادی با نرخ بروز ۱ در هر ۴۵۰۰ تولد نوزاد زنده است و شامل نقص و اختلال در کروموزومها، گنادها و رشد آناتومیکال جنسی می‌باشد (۱، ۲). این اختلال منجر به نقص در دستگاه تناسلی خارجی، داخلی و نقص در بلوغ بیمار می‌شود. شیوع اختلال اووتستیکولار کمتر از ۱۰٪ از اختلالات رشد جنسی را شامل می‌شود و بروز کلی آن ۱ به ۱۰۰۰۰۰ تولد نوزاد زنده است (۱). در این نوع اختلال جنسی، هر دو نوع بافت تخمدان و بیضه در یک فرد وجود دارد (۳). از مجموع موارد تشخیص داده شده اختلال اووتستیکولار، ۴۶ XX کروموزوم در ۵/۵۹٪ موارد مشاهده می‌شود و ۱۲/۳٪ افراد دارای ۴۶ XY کروموزوم هستند (۴). اندام تناسلی خارجی، فنوتیپ‌های متغیری را نشان می‌دهد که از یک مرد نرمال تا یک زن نرمال را شامل می‌شود. با این حال، دستگاه تناسلی مبهم، شایع‌ترین تظاهر بیماری است و در ۹۰٪ موارد ذکر شده است (۵). اندام تناسلی تغییر شکل یافته، دارای اثر منفی بر سلامت روانی اجتماعی و همچنین فیزیولوژیکی بیماران و خانواده‌های آنها می‌باشد. لاپاراسکوپی یا لاپاراتومی با بیوپسی گناد یا گنادکتومی، امکان تأیید بافت‌شناسی هر دو بافت تخمدان و بیضه را فراهم می‌کند (۶). در این مطالعه، بیماری معرفی می‌شود که به دنبال وجود ابهام تناسلی در سنین کودکی، تشخیص بیماری برای او در سنین بزرگسالی انجام گرفت.

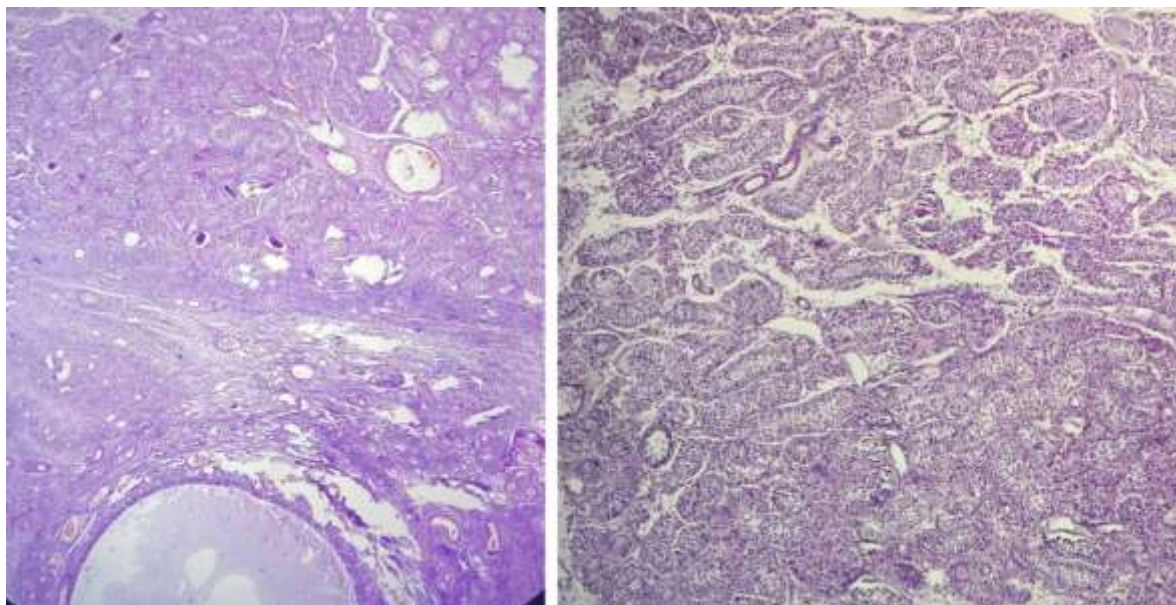
معرفی بیمار

کودکی ۶ ماهه به دلیل ابهام در اندام تناسلی، شامل وجود همزمان برجستگی شبیه آلت تناسلی مردانه و واژن، توسط والدین به بیمارستان قائم مشهد آورده شد. آزمایش ژنتیک کودک نشان‌دهنده کاریوتایپ ۴۶ کروموزومی و XX بود و بر این اساس، عمل جراحی برای برداشتن برجستگی شبیه آلت تناسلی مردانه انجام گرفت. فرد مورد مطالعه بعد از سن بلوغ دارای

رحم، تخمدان، پستان، عادت ماهیانه نرمال و فاقد ریش و خشونت صدا بود؛ به طوری که در معاینات بالینی، علائمی از جنسیت مردانه مشاهده نشد. با این حال، بیمار به دلیل داشتن روحیه مردانه، سرانجام در سن ۲۶ سالگی برای عمل تغییر جنسیت به پزشک مراجعه کرده و عمل هیستورکتومی و سالپنگو اوپورکتومی برای بیمار انجام گرفت. حدود ۴ ماه بعد نیز عمل ماستکتومی برای بیمار انجام گرفت.

از نظر ماکروسکوپی، نمونه‌های رحم شامل هیستورکتومی کامل و سالپنگو اوپورکتومی دوطرفه با وزن ۴۰ گرم بود. ابعاد رحم شامل ۴ سانتی‌متر کورنو-کورنو، ۲/۵ سانتی‌متر فاندوس-قسمت پایین رحم و ۲ سانتی‌متر قدیمی خلفی بود. طول و عرض سرویکس به ترتیب ۳/۵ و ۲/۵ سانتی‌متر بود. میانگین ضخامت اندومتریوم برابر ۰/۳ سانتی‌متر و ضخامت میومتریوم در حدود ۱ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. اندازه‌های تخمدان راست ۵/۵×۱/۵×۳/۵ سانتی‌متر و تخمدان چپ ۵/۵×۱/۵×۲/۵ سانتی‌متر و اندازه لوله فالوپ راست و چپ به ترتیب ۵ و ۳ سانتی‌متر گزارش شد. نمونه پولیپ رحم شامل بافت لاستیکی کرمی به ابعاد ۱×۱/۱×۳ بود.

در شرح میکروسکوپی، اندومتریوم دارای نسبت غدد به استرومای نرمال بود. غدد اندومتریوم دارای شکل و اندازه نامنظم، پوشیده شده از سلول‌های سودو استریفای بدون آتیبی و استروما و دارای توزیع عروق خونی بود. غدد اندوسرویکال با سلول‌های اپی‌تلیال موسینوس بدون دیسپلازی با متاپلازی اسکواموس و اپی‌تلیوم اسکواموس اگزوسرویکال بدون تغییرات دیسپلاستیک یا کولیوسیتیک گزارش گردید. در تخمدان راست، مخلوطی از بافت‌های تخمدان و بیضه یا اووتستیس مشاهده شد (شکل ۱). توبول‌های تستیکولار فاقد ژرم سل و فقط دارای سرتولی بود. تخمدان چپ دارای چندین فولیکول سیستمیک بود که یکی از آنها ویژگی لوتینیزاسیون را نشان می‌داد.



شکل ۱- تصاویر هیستولوژی اووتستیس مربوط به تخمدان راست. تصویر سمت چپ با بزرگ‌نمایی ۱۰۰ نشان‌دهنده مخلوط بافت تخمدان و بیضه و تصویر سمت راست با بزرگ‌نمایی ۱۰۰ مربوط به بافت بیضه در اووتستیس است.

یک زن نرمال بود، با این حال هیستوپاتولوژی تخمدان راست، نشان‌دهنده اختلال اووتستیکولار در فرد بود. در این بیمار وجود ابهام در اندام تناسلی در ماه‌های اول بعد از تولد گزارش شد که از علائم بالینی اختلال اووتستیکولار می‌باشد (۲). در اکثر موارد اختلال اووتستیکولار، علت دقیق بیماری ناشناخته باقی‌مانده است و شایع‌ترین ترکیب کروموزومی در این بیماران مشابه آنچه در این مطالعه گزارش گردید، کاریوتایپ ۴۶، XX است که به‌طور معمول منجر به رشد جنسی زنانه می‌شود (۲).

در مطالعه گانی و همکاران (۲۰۱۷) که بر روی ۶۴ فرد مبتلا به اختلال اووتستیکولار انجام گرفت، رحم در ۴۸٪ موارد مشاهده شد. در بین این افراد، رحم نرمال در ۳۱٪، رحم هیپوپلاستیک در ۱۶٪ و همی-یوتروس در ۱٪ موارد مشاهده گردید. همچنین رابطه‌ای بین وجود رحم و وجود تخمدان مشاهده نشد (۷). در مطالعه برونو و همکاران (۲۰۲۰) بیمار مبتلا به اختلال اووتستیکولار دارای یک رحم طبیعی، یک گناد چپ با بافت تخمدان معمولی و یک گناد سمت راست با ظاهر متفاوت و بافت مختلط بیضه و تخمدان بود (۸) که از نظر ویژگی‌های رحم و تخمدان مشابه مورد مطالعه حاضر بود. در نمونه‌ای دیگر، سونوگرافی شکمی، وجود

در شرح میکروسکوپی پولیپ رحم، بافت اندوسرویکال پولیپوئید شامل غدد نامنظم و دایلیتد بود که توسط اپی‌تلیوم اندوسرویکال با متاپلازی اسکوآموس بدون نشانه‌ای از دیسپلازی پوشیده شده بودند. همچنین استرومای فیبروتیک همراه با عروق دارای دیواره ضخیم در این ناحیه قابل مشاهده بود.

به‌طور کلی از نظر تشخیصی، اندومتریوم در فاز پرولیفراتیو بوده و میومتریوم فاقد تغییرات اختصاصی پاتولوژیک بود. اندوسرویکس نیز دارای اندوسرویسیت مزمن همراه با متاپلازی اسکوآموس بدون نشانه‌ای از دیسپلازی بود. همچنین اگزوسرویکس دارای سرویسیت مزمن بوده و کویلوسیتوز و دیسپلازی مشاهده نشد. لوله‌های فالوپ چپ و راست بدون تغییرات اختصاصی پاتولوژیک گزارش شدند. اندوسرویکال پولیپ با متاپلازی اسکوآموس و بدون دیسپلازی تشخیص داده شد. در نهایت بر اساس بررسی نمونه بافتی تخمدان راست، تشخیص اووتستیس برای بیمار گزارش گردید.

بحث

در این مطالعه مشاهده شد که بیمار ۲۶ ساله علاوه بر فنوتیپ و کاریوتایپ زنانه، از نظر ویژگی‌های ماکروسکوپی و میکروسکوپی مربوط به رحم نیز مانند

یک رحم کوچک را در یک بیمار نشان داد (۹). بر اساس مطالعه حاضر و مطالعات منتشر شده، ممکن است رحم با ویژگی‌های متفاوتی از حالت یک رحم نرمال تا رحم پاتولوژیک گزارش شود.

سن تشخیص اختلال اووتستیکولار برای بیماران می‌تواند تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله تظاهرات بالینی مانند دستگاه تناسلی مبهم، ژنیکوماستی و عوامل اجتماعی مؤثر بر تعیین جنسیت فرد باشد. در برخی موارد ممکن است افراد تا سن بلوغ که ویژگی‌های جنسی ثانویه آشکارتر می‌شوند، تشخیص داده نشوند (۱۰، ۱۱). در عین حال بسیاری از بیماران مبتلا به اختلال اووتستیکولار ممکن است بلافاصله پس از تولد و یا در چند سال اول زندگی تشخیص داده شوند؛ به‌عنوان مثال، در مطالعه کیم و همکاران (۲۰۱۹) ۶۵٪ از بیماران با اندام تناسلی مبهم در سن متوسط ۱ ماهگی، با دامنه سنی بین ۱ روز تا یک‌سال و نیم مراجعه کرده بودند (۱۲). در مطالعه مروری گذشته‌نگر کیم و همکاران (۲۰۱۰) میانگین سنی در تشخیص هیستولوژیک بیماری برابر ۵ سال و یک ماهگی با محدوده سنی بین یک ماهگی تا ۲۸ سال بود (۱۳). در موارد اندکی نیز بیماری در دوران نوجوانی تشخیص داده می‌شوند. به‌عنوان مثال، در مطالعه موردی کوی و همکاران (۲۰۲۳)، تشخیص بیماری در یک نوجوان ۱۵ ساله گزارش شد که بیمار به‌صورت علامت‌دار به پزشک مراجعه کرده بود (۱۴).

به‌طور کلی، در حالی که اکثر موارد اختلال اووتستیکولار در دوران نوزادی یا کودکی به‌دلیل دستگاه تناسلی مبهم تشخیص داده می‌شود، مواردی نیز وجود دارد که مشابه بیمار گزارش شده در این مطالعه، تشخیص به‌طور قابل توجهی دیرتر اتفاق می‌افتد. این مسأله تأکیدی بر نیاز به آگاهی و ارزیابی مداوم افراد مراجعه‌کننده با رشد جنسی غیرمعمول می‌باشد. در موارد دستگاه تناسلی مبهم که در ماه‌های ابتدایی بعد از تولد قابل تشخیص است، اختلال اووتستیکولار باید در تشخیص افتراقی در نظر گرفته شود تا تصمیم‌گیری مناسب بر اساس مورد توسط تیم پزشکی اتخاذ گردد (۶، ۱۲).

در موارد اختلال اووتستیکولار که در دوران نوزادی تشخیص داده می‌شود، تعیین جنسیت بر اساس ظاهر اندام تناسلی خارجی، تشکیل غدد و پتانسیل باروری است (۱۵). یکی از مطالعاتی که روندهای تشخیصی و درمانی را در بیماران مبتلا به اختلال اووتستیکولار در ماه‌ها و سال‌های ابتدایی زندگی بیماران اجرایی کرده است، مطالعه مائو و همکاران (۲۰۱۷) بود. در این مطالعه شرح روندهای تشخیصی و درمانی برای بیماران با میانگین سنی ۲۰ ماه انجام گرفت و از این نظر می‌تواند برای موارد مشابه مانند این مطالعه مورد استفاده قرار گیرد (۶).

نتیجه‌گیری

وجود کاریوتایپ نرمال ۴۶، XX در کودکی منجر به تأخیر و دشواری در تشخیص بیماری بیمار شده بود، در حالی که در نظر گرفتن اختلال اووتستیکولار و انجام فرآیندهای تشخیصی و درمانی مرتبط در سال‌های ابتدایی زندگی می‌توانست تأثیر قابل توجهی در بهبود کیفیت زندگی بیمار به‌ویژه پس از بلوغ و در دوران بزرگسالی داشته باشد. در عین حال که اختلال اووتستیکولار یک ناهنجاری نادر و پیچیده با گزارش‌های اندک است، تدوین و اجرای یک برنامه منظم برای ارزیابی و درمان این بیماران در کشور از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

ملاحظات اخلاقی

برای نگارش این گزارش مورد، رضایت آگاهانه از بیمار اخذ گردید و تمامی اطلاعات هویتی وی به‌طور کامل محرمانه باقی‌مانده است.

مشارکت نویسندگان

دکتر مصطفی ایزانلو و دکتر المیرا تیموری ایده‌پردازی، جمع‌آوری اطلاعات و تجزیه و تحلیل داده‌ها؛ دکتر المیرا تیموری نوشتن مقاله و دکتر شهره سعید جمع‌آوری اطلاعات مطالعه را به عهده داشتند.

1. Becker RE, Akhavan A. Prophylactic bilateral gonadectomy for ovotesticular disorder of sex development in a patient with mosaic 45, X/46, X, idic (Y) q11. 222 karyotype. Urology Case Reports 2016; 5:13-6.
2. Ovotesticular Disorder of Sex Development 2016 [Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/ovotesticular-disorder-of-sex-development/>].
3. Sircili MH, Denes FT, Costa EM, Machado MG, Inacio M, Silva RB, et al. Long-term followup of a large cohort of patients with ovotesticular disorder of sex development. The Journal of urology 2014; 191(5S):1532-6.
4. de Andrade JG, Andrade LA, Guerra-Junior G, Maciel-Guerra AT. 45, X/46, XY ovotesticular disorder of sex development revisited: undifferentiated gonadal tissue may be mistaken as ovarian tissue. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 2017; 30(8):899-904.
5. Sultan C, Paris F, Jeandel C, Lumbroso S, Galifer RB. Ambiguous genitalia in the newborn. In Seminars in reproductive medicine 2002; 20(3):181-8.
6. Mao Y, Chen S, Wang R, Wang X, Qin D, Tang Y. Evaluation and treatment for ovotesticular disorder of sex development (OT-DSD)-experience based on a Chinese series. BMC urology 2017; 17:1-7.
7. Ganie Y, Aldous C, Balakrishna Y, Wiersma R. The spectrum of ovotesticular disorders of sex development in South Africa: a single-centre experience. Hormone research in paediatrics 2017; 87(5):307-14.
8. Bruno ZV, Nogueira CS, de Lima Saintrain MV, Nobre NM, Cavalcante DI, Gomes ND, et al. Disorder of sex development: a case of late-diagnosed ovotestis and its postsurgical follow-up. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology 2020; 33(4):425-8.
9. Özdemir M, Kavak RP, Yalcinkaya I, Guresci K. Ovotesticular disorder of sex development: an unusual presentation. Journal of clinical imaging science 2019; 9:34.
10. Molina Díaz JM, Martínez Domínguez LG, Hernández Trejo KE. Clinical Heterogenicity in Children with Ovotesticular Disorder of Sex Development: Experience at Children's Hospital of Mexico Federico Gomez. Clinical Oncology and Research; 2022.
11. Chowdhary S, Upadhyaya M, Rai G, Kaur M, Singh NK, Sharma K, et al. Ovotesticular Disorder of Sex Development in a Tertiary Care Center in North India: A Single-center Analysis over a 5-year Period. National Journal of Clinical Anatomy 2023; 12(3):138-42.
12. Kim YM, Oh A, Kim KS, Yoo HW, Choi JH. Pubertal outcomes and sex of rearing of patients with ovotesticular disorder of sex development and mixed gonadal dysgenesis. Annals of pediatric endocrinology & metabolism 2019; 24(4):231-6.
13. Kim MK, Lee YA, Chung HR, Shin CH, Yang SW. Clinical Findings and Characteristics of Gonad at Diagnosis of Ovotesticular Disorders of Sex Development. Journal of Korean Society of Pediatric Endocrinology 2010; 15(2):114-9.
14. Bbs K, Ad A, Djiwa T, Ke K, Na A. Ovotesticular disorder of sex development in a 46 XY adolescent: a rare case report with review of the literature. BMC Women's Health 2023; 23(1):549.
15. Kuhnle U, Krahl W. The impact of culture on sex assignment and gender development in intersex patients. Perspectives in Biology and Medicine 2002; 45(1):85-103.

Report of a Rare Case of True Hermaphroditism in a 26-year-old Woman

Mostafa Izanlu¹, Elmira Teymouri^{2*}, Shohreh Saeed³

1. Assistant Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
2. Resident, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
3. Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Abstract

Received: Apr 23, 2025 Accepted: Jul 30, 2025

Introduction: True hermaphroditism is characterized by a patient's simultaneous presence of testicular and ovarian tissues. This case report describes a case of ovotesticular disorder in a 26-year-old woman.

Case presentation: A 6-month-old child with ambiguous genitalia, including the simultaneous presence of a penis-like protrusion and a vagina, was referred to the Ghaem hospital Mashhad by her parents, and due to the karyotype 46, XX, surgical removal of the protrusion was performed. After puberty, the patient had a normal uterus, ovaries, breasts, menstrual cycle, and no beard or hoarseness, so she did not have any signs of male gender on clinical examination. Due to her masculine spirit, the patient underwent sex reassignment surgery at the age of 26 and underwent hysterectomy and salpingo-oophorectomy. Approximately 4 months later, a mastectomy was also performed. The macroscopic and microscopic features of the uterus were normal. However, in histopathology, a mixture of testicular and ovarian tissue was observed in the right gonad, and ovotesticular disorder was diagnosed.

Conclusion: The presence of a normal and female karyotype in childhood led to the failure to diagnose the disease for the present case, whereas considering ovotesticular disorder for the studied patient and performing diagnostic and therapeutic procedures in the early years of life could have been effectively improved the patient's quality of life. At the same time, since ototesticular disorder is a rare and complex abnormality with few reports, it is important to establish a systematic guideline for the evaluation and treatment of these patients in the country.

Keywords: Late Diagnosis, Ovotestis, Sex Development Disorder, 46XX karyotype

► Please cite this article as:

Izanlu M, Teymouri E, Saeed Sh. Report of a Rare Case of True Hermaphroditism in a 26-year-old Woman. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2025; 28(5):78-83. DOI: 10.22038/ijogi.2025.86504.6373