وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مشفى الأطفال الجامعي

دراسة الاضطرابات الوراثية في إبهام الأعضاء التناسلية

Study of genetic disorders in ambiguous genitalia

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في طب الأطفال

بإشراف الأستاذ المساعد الدكتور
محمد علي عجلوني

برئاسة الأستاذ الدكتور
سمير سرور

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. ماوية مازن الدعاس

2016

الفهرس

أولاً: القسم النظري

التحدث إلى الوالدين..... 4

التطور الجنسي الطبيعي..... 7

التمايز الخصوي..... 8

التمايز المبيضي..... 9

تمايز البنى التناسلية الداخلية..... 10

تمايز البنى التناسلية الخارجية..... 10

أسباب إبهام الأعضاء التناسلية..... 11

الأعواز الأنزيمية..... 12

فرط أندروجينات الدم عند الأم الحامل..... 18

عيب تمايز الخصيتين..... 20

عيوب الهرمونات المذكرة..... 21

أسباب مجهولة..... 23

التشخيص..... 24

الدراسة الشعاعية والمخبرية..... 26

برنامج المسح عند الولدان..... 28

التشخيص قبل الولادة..... 28

المعالجة..... 29

أهمية الدراسة الوراثية..... 31

ثانياً: القسم العملي:

هدف البحث..... 32

خطة البحث والبرنامج الزمني لإنجازه..... 32

تصميم البحث وطرائقه..... 32

مكان وزمان الدراسة..... 32

حجم العينة..... 32

مجموعة الدراسة..... 32

نتائج البحث..... 33

مناقشة النتائج..... 48

التوصيات..... 51

المراجع..... 52

يُعد إبهام الأعضاء التناسلية منالمشاكلالجدية التي قد تواجه الأهل عند ولادة طفل جديد ويجب التعامل معها من مختلف النواحي االطبية والاجتماعية والنفسية ويجب وضع خطة علاجية متكاملةللتدبير ولتقرير الجنس بالتواصل مع الأهل.

تكتشف معظم حالات إبهام الأعضاء التناسلية عند الولادة ويقدر معدل حدوثها ب 1\1000 [1]من كل ولادة حية.

في الحقيقة يشكل إبهام الأعضاء التناسلية تحدياً كبيراً للطبيب لأن الخلل نادر والتشخيص السريري صعب عادة، أضف إلى ذلك الحاجة للبدء بالعلاج الهرموني المعيض باكراً وإمكانية إجراء تداخل جراحي لإعادة تصنيع الغدد التناسلية.

يوصف الرضع الذين يمتلكونتعارضاً خِلقياً بين الأعضاء التناسلية الخارجيةمن جهة وبين الغدد التناسلية و الصيغة الصبغية الجنسية من جهة أخرى بأنهم أطفال مصابون باضطراب في التطور الجنسي(Disorders of Sex Development (DSD.

وقد قسمت اضطرابات التطور الجنسي DSD إلى أربعة مجموعات رئيسة:[6]

- **اضطرابات الصبغيات الجنسية مثل الصيغة 46,xy/ 45,x0: والتي دعيت سابقاً عسر تصنع الغدد التناسلية المختلط .**
- **اضطرابات التمايز الجنسي المبيضي الخصوي: والتي دعيت سابقاً بالخنوثة الحقيقية.**
- **اضطرابات التطور الجنسي للأفراد ذوي 46,xy مع نقص ترجلvirilization: والتي دعيت سابقاً بالخنوثة الذكرية الكاذبة كاضطرابات التطور الخصوي واضطرابات صنع أو عمل الأندروجين.**
- **اضطرابات التطور الجنسي للأفرادذوي 46,xx مع ترجل: أو إبهام الأعضاء التناسلية الأنثوية والتي دعيت سابقا بالخنوثة الأنثوية الكاذبة**

تعد الأسباب الجينية من أهم العوامل التي تؤثر في التمايز الجنسي، وتشمل عسر تصنع الغدد التناسلية والخنوثة الحقيقية وانقلاب الجنس ويعبر عنها بالتذكير عند الأنثى و نقص التذكير عند الذكر.

يعتبر فرط تنسج الكظر الخلقي عند الإناث وخاصة عوز 21 هيدروكسيلاز أشيع سبب لحدوث التذكير عند الاناث، في حين يعتبر خلل إنتاج التستوسترون أو استقلابه أو التداخل مع آلية عمله بالمحيط مسبباً لإبهام الأعضاء عند الذكور.

هناك تصنيف واسع لإبهام الأعضاء التناسلية يعتمد بالدرجة الأولى على الصيغة الصبغية[1]:

1) طفل xx مع علامات تذكير:

هنا تكون الغدد التناسلية عبارة عن مبيضين والأعضاء التناسلية الداخلية أنثوية أما الأعضاء الظاهرة فتكون مذكرة - بسبب الأندروجين الجائل- بدرجات متفاوتة تتراوح من ضخامة بظر حتى التحام شفرين كامل وأشيع سبب لهذه الحالة عند الأنثى هو فرط تنسج الكظر الخلقي وهو حالة تورث بشكل جسمي مقهور ينجم عن خلل أنزيمي في تصنيع الستيروئيد الكظري مما يؤدي الى تراكمه وتحوله الى أندروجين، وإن أشيع عوز أنزيمي معروف في هذا المجال هو عوز 21 هيدروكسيلاز يليه عوز 3 بيتا هيدروكسي ستيروئيد دي هيدروجيناز.

ويساعد في تشخيصه معايرة مستوى الستيروئيدات في المصل والبول.

2) طفل xyمع نقص في التذكير:
يتظاهر الطفل سريرياً بإحليل تحتي خلفي ، صفن مشطور ، اضطراب بنزول الخصى.

ينجم إنتاج التستوسترون غير الكافي عن عسر تصنع الخصى أو عن خلل أنزيمي موروث وهذا نادر.

أشيع سبب في هذه المجموعة متلازمة عدم الحساسية للأندروجين AIS والتي عرفت سابقاً بمتلازمة التأنيث الخصوي وهي اضطراب موروث مرتبط بالجنس ناجم عن المقاومة المحيطية لعمل الأندروجين.

يليه عوز5ألفا ريدكتاز وهو مرض وراثي جسمي مقهور ينجم عن عوز ديهيدروتستوسترون اللازم لتذكير الأعضاء الظاهرة عند تشكل الجنين المبكر.

3) **الخنوثة الحقيقية: هي وجود النسيجين المبيضي والخصوي في الغدد التناسلية، ويكون النمطالنووي غالباً 46,XXوقد يكون أحياناً 46,XYأو صيغة موزاييكية وغالباً ما يكون الطرف الأيمن مذكراً والطرف الأيسر أكثر تأنيثاً.**
4) **عسر تصنع الغدد التناسلية المختلط: تكون هنا إحدى الغدد التناسلية(اليمنى غالباً) خصية، وتكون الغدةالمقابلة شريطية مؤلفة من لحمة مبيضية بدون بيوض وغالباً ماتكون الصيغة الصبغية هنا 46,X0أو 46,XYويعد عدم التناظر علامة فارقة في التشخيص.**

5) **أشكال عائلية شديدة تشيع عند الأفارقة السود مما يرجح السبب الجيني للإبهام كما أن عدة عائلات يكون لديهم الذكور46,XX يترافق مع خنوثة حقيقية وهذا يرجح المنشأ الجيني للخلل الموجود.**

6) شذوذات تطورية خلقية (تشريحية) كاضطرابات المقذرة والتشوهات بالأعضاء التناسلية الظاهرة.

7) متلازمات وراثية تترافق مع أعضاء تناسلية مبهمة مثل: متلازمة برادر ويلي ومتلازمة.Sanjad-Sakati.

8) لا يمكن نفي أن هناك العديد من الحالات تبقى مجهولة السبب رغم الاستقصاءات الواسعة.

التطور الجنسي الطبيعي:(6)

تمتلك كل الأجنة XX,XY بنى تكاثرية متشابهة في المراحل الباكرة من التطور الجنيني ويشار إلى هذه الفترة بالفترة الحيادية جنسياً، وتستمر هذه المرحلة المبهمة جنسياًحتى تشكل الغدد التناسلية ثنائية القدرة بحلول الأسبوع الحملي السابع، حيث يبدأتطور الخصى لدى الأجنة الحاملين للصبغيYلذلك يصبحون متمايزين جنسياً عن الأجنة غير الحاملين للصبغي Y .

تتابع بعد ذلك الغدة التناسلية المتمايزة تحديد النمط الجنسي الظاهري.

تساهم جينات متعددة في التمايز الجنسي السوي و تؤدي الطفرات التي تصيبها إلى اضطرابات متنوعة في التطور الجنسي.

يتطور العرف البولي التناسلي كنمو خارجي للظهارة الجوفية الجنينية في الأسبوع الحملي 4 – 6 ويشتق منه كل من: الغدد التناسلية، قشر الكظر، الكليتين، والجهاز التناسلي، ويبدو أن هذا القرب الفيزيائي للكلية الجنينية المتوسطة هام للتمايز الغدي التناسلي اللاحق، ونظراً لكون المبيض والخصيتين جزءاً من الجهاز البولي التناسلي المتطور نجد أن موقعهما البدئي هو أعلى البطن قرب الكليتين.

بينما يتحدد التمايز الأولي للغدة التناسلية نحو خصية أو مبيض من خلال الصيغة الصبغيةXX-XY ، تؤثر عوامل محلية (كالهرمونات المفرزة منالغدد التناسلية المتطورة أو عوامل الانتساخ الخاصة بالنسيج) على تمايز البنى التناسلية الداخلية والخارجية. يؤدي أي خلل في التسلسل الطبيعي للأحداث إلى اضطراب التمايز الجنسي والذي قد يتظاهر على شكل تمايز غدي تناسلي شاذ أو تمايز أعضاء تناسلية داخلية شاذ أو إبهام الأعضاء التناسلية الظاهرة.

التمايز الخصوي:

تبدأ الغدة التناسلية التي تملك الصبغي Y بالتعبير عن الجين SRY (Sex determining Region on the Ychromosome) :

وهو عامل الانتساخ الذي يعتقد أنه الأساس في تسلسل الأحداث الجزيئية لتشكل الخصى فهو يعمل على تمايز خلايا سرتولي وبدء عملية التمايز الجنسي المذكر.

بعد ذلك يبدأ الجين (SRY RELATED HMG BOX CONTAINING 9) :SOX9 بالتعبير عن نفسه وهو ضروري من أجل تمايز خلايا سرتولي وإنتاج الكولاجين النمط الثاني، حيث أنه يعمل على تحريض ظهور أنزيم بروستاغلاندين D سنتثاز وبالتالي تحريض صنع البروستاغلاندين وعبر حلقة تلقيم راجع إيجابي حيث تقوم خلايا سرتولي النامية بإفراز البروستاغلاندين D2 مما يسبب تعبئة أعداد إضافية من خلايا سرتولي وتسبب طفراته عسر تصنع هيكلي وعكس الجنس عند الأشخاص XY ، كما أن تضاعفه هو السبب الوحيد المعروف لعكس الجنس عند الأشخاصXY.

العامل I المولد للستيروئيد (Steroidogenic Factor I) SF-I:

هو عامل الانتساخ الغدي التناسلي الأساسي الذي يلعب أيضا دوراً في اصطناع الستيروئيد والخصوبة والتمايز الجنسي المذكر ، كما أن الطفرات التي تصيبه تسبب: نقص تصنع الكظر مع قصور كظري، عدم تصنع الغدد التناسلية أو قصور الغدد التناسلية الناجم عن نقص الحاثات الغدية التناسلية ، خصى هاجرة، صغر حجم القضيب وانقلاب الجنس عند الأشخاص XY.

يسبق التعبير عن كل من SF-I – SOX9 التعبير عن جين AMH Anti Mullerian Hormone(الهرمون المضاد لقناة موللر) .

جين (Wilms Tumor) WT-1: و هو عامل انتساخ يساهم في كلا التطورين الغدي التناسلي والكلوي كما تسبب الطفرات في هذا الجين3أنماط ظاهرية متمايزة هي:

1. **يسبب حذف هذا الجين متلازمة WAGR (ورم ويلمز ، غياب القزحية، تشوهات كلوية تناسلية).**
2. **تسبب تخرب واحد من المماكبات الثلاث لهذا الجين متلازمة دينيس دراش Denys Drash وهي عبارة عن قصور كلوي مترقي مع إبهام أعضاء تناسلية ذكرية كاذب وورم ويلمز.**
3. **متلازمة فريجر Frasier Syndrome: وهي تشمل إبهام أعضاء تناسلية ذكرية كاذب ، عسر تصنع قندي وفشل كلوي.**

إذاً تترافق كل طفرات هذا الجين مع تشوهات كلوية ، والطفرات التي تسبب متلازمتي دينيس دراش أو فريجر قد تسبب عكس جنس كامل عند الأشخاص XY.

أيضاً هناك عامل النمو الأرومي الليفي 9:

هو عامل هام في عملية التطور الخصوي حيث يؤدي غيابه في الفئران إلى انحدار باكر في التعبير عن الجين SOX9 وبالتالي توقف تمايز خلايا سرتولي وإطلاق التعبير عن الجين WNT4 وتحويل الخلايا الإنتاشية من مذكرة إلى مؤنثة.

هذا ويعتمد تمايز خلايا لايديغ على (PDGFR -a).

يحدث التمايز الخصوي بشكل أبكر من التطور المبيضي، ويكون ظهور خلايا سرتولي البدئية في خصى الجنين البشري في الأسبوع 7-6 هو أول دليل على التمايز الخصوي للغدة التناسلية النامية، ويعكس عدد خلايا لايديغ مستوى الحاثات الغدية التناسليةفي الجسم.

التمايز المبيضي:

تنجم عملية التمايز المبيضي عن غياب التعبير عن الجين SRY وتشير الأدلة الحديثة إلى وجود جينات معينة أخرى تؤثر على هذا التمايز، من أهمها:

The Dose Sensitive Sex reversal locus on the X chromosome:

وهو عامل انتساخ خاص بالغدة التناسلية ومنظم علوي لعملية التمايز في المبيض.

وتكون الطفرات التي تصيبه مسؤولة عن نقص تصنع الكظر الخلقي وقصور الغدد التناسلية التالي لنقص الحاثات الغدية التناسلية ويعتبر العامل المضاد للخصية في المبيض، كما أن تضاعف هذا الجين قد يكبت الجين SRY ويسبب عكس الجنس لدى الافراد XY.

و يعد الجينانWnt4, Wnt7a مسؤولين عن جزيئات إشارة وجدت في قناة موللر وأظهرت تعبير قندي خاص لدى الأفراد XX، يكبت الجين Wnt4 التمايز الجنسي الذكري وإنتاج الأندروجين المبيضي ومن طفراته تضاعف القطعة من الصبغي 1P35 – P31 والتي تترافق مع عكس الجنس لدى الأفراد XY.

و تترافق طفرة فقدان وظيفة الجين Wnt4 مع غياب طمث بدئي لدى المرأة كنتيجة لعدم تصنع قناة موللر وفرط أندروجين الدم.

ولم تسجل حتى الآن طفرات للجين Wnt7a.

تساهم عوامل الانتساخ سواء الذكرية أو الأنثوية في تشكل الغدد التناسلية ثنائية الكمون و هي ضرورية لعمليات التطور في الأنسجة الأخرى باستثناء الجين SRY حيث تؤثر طفرات الجين SRY على تطور الغدد التناسلية والبنى التكاثرية الأخرى فقط ولا تترافق مع تشوهات جسمية أخرى، أما طفرات الجينات الأخرى فتترافق مع تشوهات غير غدية تناسليةكما ذكرت سابقاً.

تمايز البنى التناسلية الداخلية:

في البدء توجد قناتا وولف وموللر في كلا الجنسين.

في الذكور بحلول الأسبوع الحملي السابع تقريباً تبدأ خلايا سرتولي بإفراز العامل المثبط لموللر والتي تسبب تراجع قناة موللر، ثم بعد ذلك بقليل تبدأ خلايا لايديغ بإنتاج التستوسترون الذي يثبت قناة وولف ويحث على تطور البربخ والقناة المنوية والحويصل المنوي.

عند الإناث يؤدي نقص هذه الهرمونات إلى تراجع قناة وولف ويسمح بتطور قناة موللر إلى قناة فاللوب والرحم وعنق الرحم والثلث العلوي من المهبل.

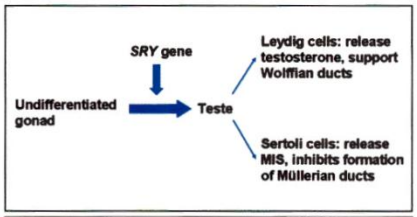


Figure 15-12: Normal Differentiation of the Male

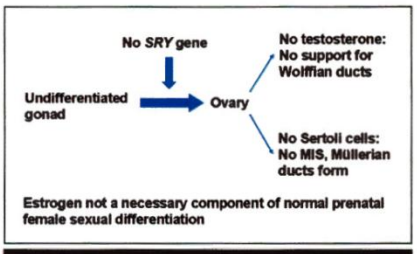


Figure 15-13: Normal Differentiation of the Female

جدول (1) يوضح التمايز الجنسي

تمايز البنى التناسلية الخارجية:

تتمايز كل من الحدبة التناسلية والطيات الإحليلية والتبارز الصفني الشفري إلى الأعضاء التناسلية الظاهرة.

تصبح الأعضاء التناسلية الظاهرة متمايزة جنسياً في الأسبوع الحملي التاسع تقريباً بعد أن تكون خلايا لايديغ قد أصبحت تنتج كمية كافية من التستوسترون مما يسمح بالاصطناع المحيطي للديهيدروتستوسترون وهو الشكل الفعال عبر أنزيم 5 الفا ريدكتاز فتلتحم تحت تأثيره الطيات الإحليلية لتشكل الجسم الاسفنجي والإحليل القضيبي، وتتطور الحدبة التناسلية إلى الجسم الكهفي للقضيب، وتلتحم الطيات الصفنية الشفرية لتعطي كيس الصفن.

يولد الرضع 46,XY الذين لديهم نقص في أنزيم 5الفا ريدكتاز مع وظيفة خصوية طبيعية لكن مع أعضاء تناسلية خارجية مبهمة.

يتطور قضيب اسطواني بطول 2 مم بحلول الأسبوع التاسع من الحمل، وفي الأسبوع 14- 12 تلتحم الطيات الإحليلية لتشكيل الإحليل الكهفي والجسم الاسفنجي وتصبح الأعضاء الخارجية مذكرة بشكل واضح بالأسبوع 14 من الحمل بغض النظر عن موقع الخصيتين.

وتشير نسبة الحدوث المرتفع للإحليل التحتي عند البشر إلى أن عملية الالتحام الإحليلي هي عملية منظمة بشكل دقيق وحساسة للتغيرات الطفيفة.

يكتمل المظهر الخارجي للأعضاء التناسلية الذكرية بعد التحريض الجنيني الأساسي عبر HCG (الهرمون المشيمائي المنمي للغدد التناسلية) ويتلوه تحريض خلايا لايديغ لإفراز التستوسترون بوساطة الهرمون الملوتن LH.

في ظل غياب الأندروجينات في الأجنة XX تلتحم الطيات الإحليلية والتورم الشفري الصفني وبالتالي يتطور الشفر الصغير والشفر الكبير على الترتيب، وتشكل الحدبة التناسلية البظر، ويتشكل الجزء السفلي من المهبل من التشكل القنوي للصفيحة المهبلية.

وبحلول الأسبوع 11 من الحمل يبرز البظر وتنفصل الحواف الوحشية للثلم البولي التناسلي ويحدث نمو بظري أصغري مع تمايز للشفر الكبير بشكل واضح وللشفر الصغير بشكل أقل نمواً مع وجود فتحتين بولية ومهبلية في الأسبوع 20 من الحمل.

يكتمل انفصال المهبل عن الإحليل (غير المعتمد على الهرمونات) لدى الإناث في الأسبوع 12 من الحمل، لذلك فإن التعرض للأندروجين الزائد قبل ذلك الانفصال قد يسبب الالتحام الشفري وتطور إحليل قضيبي أو جيب بولي تناسلي، أما التعرض اللاحق فيسبب فقط ضخامة البظر وتحول الطيات الشفرية إلى صفن.

أسباب إبهام الأعضاء التناسلية:(6)

- **الأعواز الأنزيمية:**

عوز أنزيم 21 هيدروكسيلاز.

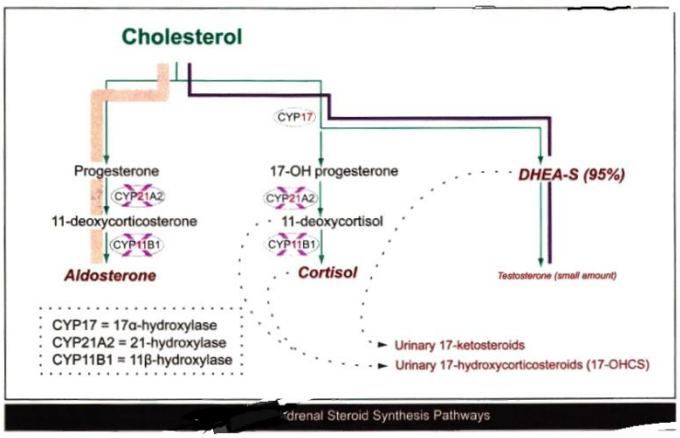
عوز أنزيم 11 هيدروكسيلاز.

عوز أنزيم 3 بيتا هيدروكسي ستيروئيد دي هيدروجيناز.

عوز أنزيم الأروماتاز.

- **الأورام الأمومية المحدثة للاسترجال (أورام قشر الكظر أو المبيض).**
- **تناول الأدوية المولدة للذكورة للأم خلال الحمل كالتستوسترون أو المركبات البروجسترونية الفعل.**
- **المقاومة للقشرانيات السكرية.**
- **عيب في تمايز الخصيتين.**
- **عيب في الهرمونات المذكرة.**
- **عيب في مستقبلات الأندروجين.**
- **أسباب مجهولة.**

أولاً: الأعواز الأنزيمية:أهم وأشيع سبب لإبهام الأعضاء التناسلية:



جدول (2) يوضح طريق اصطناع الستيروئيدات

أولاً: عوز أنزيم 21 هيدروكسيلاز:

يمثل أهم الأسباب المؤدية لإبهام الأعضاء التناسلية الخارجية عند الإناث، كما أنه يمثل النمط الأشيع من حالات فرط تنسج قشر الكظر الخلقي ويعود لحدوث طفرات في جين 21 هيدروكسيلاز CYP21A2 المتوضع على الصبغي 6P21.3 والموافقة لمنطقة معقد التوافق النسيجي من الصنف الثالث.

تتراوح نسبة حدوثه بين1l15000 – 1l5000 مع اختلافات عرقية.

يعمل هذا الأنزيم بمرحلة متأخرة في تركيب الكورتيزول مما يسبب عوزه، أما الستيروئيدات الطليعية المتراكمة فتذهب إلى طريق تشكيل الأندروجينات وبالتالي حدوث إبهام الأعضاء التناسلية الخارجية عند الإناث، كما أن العوز النسبي للكورتيزول يؤدي إلى تناقص التثبط الراجع السلبي مما يؤدي إلى زيادة ACTH فيستجيب قشر الكظر بزيادة مكافئة في إنتاج الأندروجينات الكظرية ولذلك تعكس العلامات السريرية مظاهر فرط الأندروجينية وعوز القشرانيات المعدنية والسكرية ويتعلق هذا العوز بشدة الخلل الأنزيمي المرافق.

تمنع نقص فعالية هذا الأنزيم تحول 17 هيدروكسي بروجسترون إلى 11 ديوكسي كورتيزول في المنطقة الحزمية (وهي الموقع البدئي الرئيسي لاصطناع الكورتيزول) كما تمنع تحول البروجسترون إلى دي أوكسي كورتيكوستيرون في المنطقة الكبية (وهو الموقع البدئي الرئيسي لاصطناع الألدوستيرون).

بالإضافة إلى تحول 17 هيدروكسي بروجسترون إلى أندروستينديون DHEA, DHEAS مما يسبب ارتفاعاً في تركيز الأندروجينات عند الأجنة الإناث المصابات، كما يمكن لل 17 هيدروكسي بروجسترون أن يسلك طريقاً آخر متحولاً إلى DHT (وهو مايدعى بالطريق الخلفي)، ويتمثل هذا الطريق في إرجاع 17 هيدروكسي بروجسترون بالموقع 5 ألفا معطياً بالنهاية الأندروستانديول الذي يرجع بدوره في الموقع 3 ألفا ليعطي DHT.

لعوز هذا الأنزيم ثلاثة أشكال:

- **شكل مضيع للملح: وهو يشكل حوالي 75% من حالات العوز، يتظاهر بأوائل مرحلة الوليد بسبب إبهام الأعضاء التناسلية لدى الرضيعات وعند تأخر التشخيص تصاب الرضيعة بتجفاف ناقص الصوديوم مفرط البوتاسيوم (حيث لايستطيع المرضى تركيب كميات كافية من الألدوستيرون للمحافظة على توازن الصوديوم) مع ضعف رضاعة ووسن وإقياءات معندة.**
- **شكل غير مضيع للملح أو الشكل المذكر البسيط: وهو يشكل 25% من الحالات حيث يكون إنتاج الألدوستيرون كافياً ولا يضيع الملح مع وجود علامات استرجال.**
- **شكل ثالث ذو بدء متأخر: نمط خفيف غير مضيع للملح ولا توجد علامات استرجال عند الولادة.**

يتراوح تذكير الأعضاء التناسلية الظاهرة عند الإناث المصابات من ضخامة بظرية إلى إحليل تحتي عجاني مع انحراف القضيب إلى الالتحام التام للطيات الشفرية الصفنية والشفرية الإحليلية، وقد تكون درجة التذكير بحيث يظن أن الرضيعة المصابة هي ذكر مع عدم هبوط خصيتين ثنائي الجانب.

كما أنه لا يتظاهر الرضع الذكور المصابين حتى عمر 3-2 أسابيع (مالم يكتشف المرض باختبار المسح عند الولدان) حيث يصابون بفشل نمو وضعف رضاعة ووسن وتجفاف ناقص الصوديوم مفرط البوتاسيوم، وفي الشكل غير الكلاسيكي قد لا يكتشف الذكر المصاب حتى يأتي بأعراض بلوغ مبكر أو فرط نمو الأعضاء التناسلية.

تكون الحالات المضيعة للملح مميتة في حال تأخر التشخيص أو فقدانه، وقد أنقصت برامج مسح الولدان الحديثة من المراضة والوفيات المرافقة لقصور الكظر الحاد.

ترتفع عادة تراكيز 17 هيدروكسي بروجسترون عند الرضع المصابين إلى أكثر من 5000 نانو غرام / دل و أكثر من ذلك غالباً، كما يرتفع تركيز كل من الأندروستينديون والبروجسترون، وفي بعض الحالات يساعد قياس فعالية الرينين في البلازما لتحري الوظيفة القشرية المعدنية، أما قياس 21ديوكسي كورتيزول فهو اختبار مفيد للغاية ولكن توافره محدود للأسف.

يتواجد الرحم عند الرضيعات المصابات ويمكن تحريه بالإيكوغرافي ولكن تكون المبايض صغيرة جداً بهذا العمر بحيث لا يمكن رؤيتها بالإيكوغرافي (ولكن يبقى موقعها سوياً) رغم التعرض الزائد للأندروجينات قبل الولادة، ولا تشاهد أية بنى داخلية مشتقة من قناة وولف.

اكتشف حالياً أكثر من مئة طفرة للجينCYP21A2 ، تسبب معظم الطفرات انقلابات جينية بحيث تسبب خللاً في التعاقب الطبيعي لمرمزات جين CYP21A1P ، ويختلف حدوث تواتر طفرات معينة باختلاف المجموعات العرقية.

تملك الإناث المصابات القدرة الكاملة للعب الدور الجنسي الأنثوي بشكل طبيعي بما في ذلك إنجاب الأطفال فيما لو عولجن بالشكل المناسب، لذلك من المهم جداً كشف هذا الاضطراب لدى الولدان الذين لديهم أعضاء تناسلية مبهمة.

وفي كلا الجنسين يؤدي فرط الأندروجينات الكظرية إلى التحام باكر للمشاشات وبالتالي قصر قامة في النهاية.

إذاً فإن التظاهرة البارزة في هذا الاضطراب هي الاسترجال المترقي المترافق مع تقدم النمو الجسمي، ويسبب فرط الأندروجينات لدى الإناث المصابات إلى تأثر الجيب البولي التناسلي ومنع تشكل عملية الانفصال المهبل عن القناة الإحليلية، كما يتفاعل الأندروجين مع مستقبلات الأندروجين المتوضعة في جلد الأعضاء التناسلية مما يؤدي إلى ضخامة في البظر، والتحام الطيات الشفرية.

تقدر شدة الاسترجال بوساطة التصنيف المطور من قبل برادرPrader:

الدرجة الأولى: فرج طبيعي لكن مع ضخامة بظرية.

الدرجة الثانية: التحام شفري جزئي مع ضخامة بظرية.

الدرجة الثالثة: التحام شفري صفني مع وجود فوهة واحدة للجيب البولي التناسلي مع ضخامة بظرية.

الدرجة الرابعة: التحام الطيات الشفرية الصفنية مع وجود فوهة واحدة في قاعدة القضيب.

الدرجة الخامسة: تذكير تام مع وجود قضيب ذكري، التحام شفري تام وانفتاح صماخ البول في الحشفة(مظهر ذكر مع اختفاء خصى).

هذا وتختلف درجة إبهام الأعضاء التناسلية بين الإناث المصابات اعتماداً على عدة عوامل:

1. **كمية الإفراز الكظري من الأندروجينات.**
2. **مقدار التحول المحيطي إلى مركبات أندروجينية أكثر فعالية مثل دي هيدرو تستوسترون المنقلب من التستوسترون بوساطة الأنزيم المحيطي 5 ألفا ريدكتاز.**
3. **تركيز مستقبلات الأندروجين في الأنسجة.**

كما يجعل التعرض الزائد للأندروجين قبل الولادة المصابين سواء ذكور أو إناث أكثر طولاً من المتوسط عند الولادة، كما أن الإناث المصابات لديهم مستويات من LH أعلى من الطبيعي بالنسبة للأولاد الأصحاء، وبسبب عدم وجود اضطراب في إفراز AMHإلى تتطور البنى التناسلية الداخلية من قناة موللر بشكل طبيعي.

ومع استمرار التعرض الزائد للأندروجين بعد الولادة تطور الإناث غير المعالجات ضخامة متقدمة بالبظر، وفي سن المراهقة تتظاهر المصابات غير المسيطر على مرضهن بشكل جيد بالعد والشعرانية وخلل وظيفة المبيض.

وعلى الرغم من فرط النمو الجسمي في الطفولة لدى المرضى من كلا الجنسين فإن الطول النهائي غالباً ما يكون دون المقبول بالمقارنة مع الأطفال الأصحاء.

وبينما ينمو المرضى غير المعالجين بشكل سريع فإن المرضى المعالجين بجرعات عالية من الستيروئيدات السكرية ربما يعانون من تأخر في النمو.

وبالنسبة للوظيفة التوالدية لدى المصابات بعوز 21 هيدروكسيلاز:

يتأخر العمر المتوسط لبدء الدورة الطمثية لدى الإناث المعالجات بشكل غير كافي بالمقارنة مع الأقران الأصحاء وغالباً ماتملك المصابات صورة سريرية مشابهة لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات مع إثبات على الإيكوغرافي على وجود كيسات متعددة، بالإضافة لتوقف الإباضة مع نزوف طمثية غير منتظمة مع أعراض فرط أندروجين.

يطمث معظم النسوة المصابات في النهاية، وبشكل عام يعتمد انتظام الطمث على كفاية المعالجة، وقسم صغير من المصابات لا يطمثن ويكن غير قادرات على تثبيط مستويات البروجسترون حتى عندما تكون مستويات 17 هيدروكسي بروجسترون مثبطة بشكل كافي. كما يثبط تطور الثدي لدى المصابات وهي مشكلة عكوسة بالمعالجة عادة.

أما أثناء الحمل فتدبر المصابات بشكل أفضل بالهيدروكورتيزون أو بالبريدنيزون، مع رفع الجرعات بسبب تغير استقلاب الستيروئيد أثناء الحمل.

يجب اعتبار أن المعالجة موجهة للأم الحامل وليس للجنين لأن الهيدروكورتيزون والبريدنيزون لا يعبران المشيمة بشكل فعال، وعلى الرغم من ارتفاع التستوسترون لدى الأم الحامل إلى600-400 نانو غرام/ دل فإن الإناث غير المصابات من نسل هذه الأم لا يظهرن أي استرجال في الأعضاء التناسلية الظاهرة ويفسر ذلك من خلال الأروماتاز المشيمي الذي يمنع بشكل فعال الأندروجين الوالدي من الوصول للجنين، كما أن ارتفاع الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي الوالدي ومعاكسة الأندروجين بوساطة البروجسترون ربما تحصر أيضاً مرور الأندروجينات عبر المشيمة، ولا يوجد إثبات عن زيادة نسبة التشوهات التناسلية عند نسل النسوة المصابات.

أعراض عوز 21 هيدروكسيلاز المضيع للملح:

يلعب الألدوستيرون دوراً أساسياً في التوازن الدموي الطبيعي للصوديوم، و يسبب عوزه فقداناً للصوديوم من خلال الكلية والكولون والغدد العرقية، تظهر أعراض غير نوعية لضياع الملح مثل:

قلة الشهية وضعف الرضاعة، القيء، الوسن، فشل كسب الوزن، تجفاف، زرقة وزلة تالية لاضطرابات في سرعة ونظم القلب، و تتطور في النهاية الصدمة ثم الموت في حال تأخر التدبير.

وتبدأ عادة الأعراض في المرضى المصابين بشدة باكراً في الأسبوع 4-1 من العمر مع وجود نقص صوديوم وارتفاع البوتاسيوم وارتفاع رينين الدم ونقص الألدوستيرون، وقد يظهر معظم المرضى تحسناًفي توازن الصوديوم وتحسناً نسبياً في تركيب الألدوستيرون مع تقدم العمر مما يسمح بتعديل الوارد من الملح ومن الستيروئيدات المعدنية المعيضة مع مراقبة دقيقة لرينين البلازما.

وبشكل عام تكون شدة التذكير أعظم عند الرضع المضيعين للملح بالمقارنة مع غير المضيعين للملح.

عوز 21 هيدروكسيلاز غير المضيع للملح أو المذكر البسيط:

تكون الأعراض متنوعة في هذه الحالات وقد تظهر بأي عمر،وبعض المرضى المصابين بهذا الشكل ليس لديهم أعراض واضحة للمرض بينما تكون لديهم شذوذات كيميائية حيوية مشابهة لتلك الموجودة لدى المرضى الأعراضيين وبمتابعتهم تبين غالباً أن علامات فرط الأندروجين تظهر وتخبو مع الوقت بعد الولادة، قد تظهر مجموعة من الأعراض لفرط الأندروجين تشمل الظهور الباكر لأشعار العانة، تقدم العمر العظمي، تسارع النمو بالطفولة، ولدى النساء تكون العلامات الشائعة هي عدم انتظام الطمث، والمبيض متعدد الكيسات، العد، الشعرانية، ويلاحظ نقص خصوبة وقصر قامة نهائي لدى المرضى، كما تؤدي المعالجة بالديكساميتازون إلى تراجع كل العلامات بينما تحتاج الشعرانية لمدة أطول للاستجابة وهي سنة على الأقل.

عادة تكون الإناث المصابات ذات أعضاء تناسلية ظاهرة سوية عند الولادة وقد تتواجد درجة من الإبهام فيها، وتكون بعض الإناث وكل الذكور لا أعراضيين تماماً.

ثانياً: عوز 11 بيتا هيدروكسيلاز:

يتميز فرط تنسج قشر الكظر الخلقي العائد لعوز 11 بيتا هيدروكسيلاز بعوز القشرانيات السكرية وإفراز مفرط للأندروجين وفرط ضغط الدم.

ويعبر عن هذا الأنزيم في المنطقة الحزمية لقشر الكظر ويعمل على تحويل 11 دي أوكسي كورتيزول إلى كورتيزول، ويندرهذا النمط من العوز(يشكل حوالي 3-5% من حالات فرط التنسج الخلقي لقشر الكظر) ولا تحدث مظاهر ضياع الملح في هذا العوز فأغلب المرضى كما قلنا مفرطو التوتر، ولكن قسم منهم يكون سوي التوتر أو لديه فرط توتر متقطع فقط، ويحدث الاسترجال عند كل المرضى وهو بشدة أو أكثر شدة من الاسترجال في عوز 21 هيدروكسيلاز.

قد يختلف النمط الظاهري عند أفراد نفس العائلة (من حيث درجة التذكير وارتفاع ضغط الدم) مع أنهم يتشاركون بنفس الطفرة.

تتضمن الموجودات المخبرية النموذجية القلاء ناقص البوتاسيوم وارتفاع تركيز 11 دي أوكسي كورتيزول المصل، وقد تبدي تراكيز كل من 17 هيدروكسي بروجيسترون والأندروستينديون والتستوسترون ارتفاعاً طفيفاً وتكون تراكيز الرينين منخفضة أو مكبوتة أساساً.

على الرغم من أن الاستجابة الهرمونية المحرضة بـACTH بين الحملة متغايري الزيخوت عادة تكون سوية، إلا أنه سجل ارتفاع في 11 دي أوكسي كورتيزول و11 دي أوكسي كورتيكوستيروئيد.

ثالثاً: أعراض عوز 3 بيتا هيدروكسي ستيروئيد دي هيدروجيناز:

يؤدي هذا العوز إلى تذكير الأعضاء التناسلية الخارجية للأجنة ذويXX,46 بسبب زيادة اصطناع DHEA.

أما الأجنة 46,XY فنجد لديهم تذكير غير تام وإبهام للأعضاء التناسلية الخارجية ثانوي لعوز التستوسترون ولكن مع سلامة البنى المشتقة من قناة وولف.

يعمل هذا الأنزيم على تحويل طلائع الستيروئيد إلى ستيروئيدات وتؤدي الطفرات فيه إلى نقص اصطناع القشرانيات السكرية والمعدنية والجنسية.

يضيع مرضى عوز هذا الأنزيم الملح عادة لكن يكونوا أقل استرجالاً، وتتضمن الموجودات المخبرية ارتفاع كل من البريغنولون و17 هيدروكسي بريغنولون وDHEAمع ارتفاع نسبة الرينين بالأشكال المضيعة للملح.

رابعاً: عوز الأروماتاز المشيمي:

هو اضطراب جسمي مقهور نادر يحدث فيه تذكير مترق للأم الحامل بالجنين المصاب حيث نجد لديها:

شعرانية، ضخامة بظرية، عد، صلع جبهي، بالإضافة لارتفاع التراكيز المصلية للأندروجينات في الدم (التستوسترون،DHT والأندروستينديون) مع انخفاض الأستروجينات(الأستراديول، الاسترون والاسترول)، أما بعد الولادة فتتراجع مظاهر فرط الأندروجينمع عودة مستويات الأندروجينات للقيم السوية.

ونجد عند المولود الأنثى ذات46,XX تذكيراً مختلف الشدة غير عكوس يتراوح من الضخامة البظرية إلى الالتحام الشفري الصفني والإحليل التحتي العجاني.

وعلى العكس مما سبق يولد الذكر 46,XY كذكر سوي الأعضاء التناسلية الداخلية والخارجية، ولكنه يتظاهر عادة بعد البلوغ بقامة طويلة مع آلام هيكلية ونقص النضج الهيكلي وعقم مرافق، وبدراسة الرجال المصابين بعوز الأروماتاز تبين ترافق عوز الاستروجين مع البدانة البطنية المقاومة للأنسولين وتراجع الخصوبة.

يلعب أنزيم الأروماتاز دوراً هاماً في اصطناع الاستروجينات بدءاً من الأندروجينات، و تؤدي الطفرات المعطلة لعمل هذا الأنزيم إلى عيب في تحويل الأندروجيناتإلى استروجينات مما يؤدي إلى فرط الأندروجينية، وبالإضافة إلى دورها في صنع الاستروجين أثناء المراهقة والكهولة، تحول الأروماتاز الموجودة في المشيمة الأندروجينات الآتية من الجنين إلى استروجينات وبالتالي لها دور واق من التأثير المذكر القوي لهذه الأندروجينات الجنينية على الأم الحامل.

ثانياً: فرط أندروجينات الدم عند الأم الحامل

و يشمل:

- **الأدوية ذات الفعل الأندروجيني المتناولة أثناء الحمل:**

ومن أهم الأدوية ذات الفعل الأندروجيني نذكرالبروجسترون، الدانازول، التستوسترون والبروجستين بالإضافة لبعض الأدوية ذات التأثير السلبي والمعطل للغدد الصماوية كالفينتوئين والمبيدات الحشرية الكلورية العضوية التي تثبط فعالية الأروماتاز المشيمية.

إن خطر استرجال الأم أو الجنين بسبب التعرض لهرمون خارجي غير معروف.

وفيما يخص الجنين الأنثى فإن التأثيرات سوف تعتمد على وقت التعرض لهذا الهرمون الخارجي أثناء الحمل، حيث يترافق التعرض الباكر مع إبهام أعضاء تناسلية غير عكوس كالتحام الطيات الشفرية الصفنية، أما التعرض بعد الأسبوع الحملي 12فيسبب ضخامة بظريةفقط.

لا يوجد دليل على أن معايرة الأندروجينات والبروجيستينات في الحبل السري تفيد في تحديد خطر استرجال الجنين في هذه الحالة، أما علامات الاسترجال لدى الحامل فسوف تتراجع بمجرد التوقف عن تناول الدواء أو الهرمون الخارجي.

- **اللوتنة أثناء الحمل والأورام المفرزة للأندروجين لدى الأم الحامل كبعض الأورام المبيضية والكظرية.**

قد يسبب فرط الأندروجين لدى الحامل شعرانية واسترجالاً لدى الأم بالإضافة لإمكانية استرجال الأجنة الإناث.

أهم الأسباب الورمية لفرط الأندروجين أثناء الحمل فهي:

الأورام الملوتنة.

الكيسات الملوتنة الصندوقية.

أورام خلايا لايديغ – سيرتولي.

أورام المبيض المتنوعة.

أورام كروكنبرغ(وهي نقائل سرطان الجهاز المعدي المعوي إلى المبيض).

المبيض متعدد الكيسات.

أورام الكظر.

تتضمن الأعراض الوالدية : الشعرانية، العد، الصلع الجبهي، الضخامة البظرية، وخشونة الصوت.

أما العلامات السريرية فقط فتتضمن جس كتلة بطنية عائدة لوجود ورم أو كيسة.

توحي الشعرانية المزمنةبشكل كبيربوجود كيسات ملوتنة صندوقية على الرغم من إمكانية حدوث أورام مسترجلة أثناء الحمل.

أما بدء الاسترجال أثناء الحمل فيقترح الأسباب الورمية الأخرى بالإضافة إلى عوز الأروماتاز المشيمي أو إعطاء الأدوية الخارجية.

يفيد الإيكوغرافي الحوضي في التمييز بين الأورام الكيسية والصلبة في المبيض، وبين الإصابة الأحادية أو ثنائية الجانب، وبين الأورام المبيضية والكظرية.

تكون الكيسات الملوتنة الصندوقية ثنائية الجانبدائماً تقريباًوتكون الأورام الملوتنة هي صلبة ثنائية الجانب في نصف الحالات و تكون أورام كروكنبرغ صلبة وعادة ثنائية الجانب.

و تكون باقي الأورام المبيضية أحادية الجانبعادة ، فالأورام الصلبة وأحادية الجانب ترجح الخباثة عادة.

يتميز الحمل الطبيعي بارتفاع مترقٍ في التراكيز المصلية للتستوسترون الكلي، وهذا يعود بشكل أساسي لارتفاع تراكيز الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي، مع زيادة متاخرة في التستوسترون الحر المصلي والأندروستينديون، وهما يرتفعان أكثر لدى الحامل المصابة بفرط الأندروجين من منشأ داخلي.

أما عند النسوة اللائي يعانين من الاسترجال بسبب أدوية أوهرمونات خارجية تكون قيم التستوسترون والأندروستينديون منخفضة لأن الهرمونات الخارجية هي ستيروئيدات صنعية وغير مقيسة بالتحاليل الكاشفة عن التستوسترون أو الأندروجينات الأخرى.

كما أن الاسترجال لدى الجنين الأنثى هو مؤشر لارتفاع تراكيز الأندروجينات في مصل الأم، لكن ليس كل الحوامل اللائي لديهن تراكيز أندروجينية مرتفعة في مصلهن يلدن إناث مسترجالات مثل الحوامل المصابات بالكيسات الملوتنة الصندوقية.

قد يعطي قياس الأندروجينات في عينة الدم المأخوذة من الحبل السري عبر الجلد معلومات تشخيصية مفيدة عند النساء المصابات بالأورام الملوتنة إذا أجريت باكراً في الحمل ، ولكن هذا الإجراء لا يمكن إنجازه قبل عملية التمايز للأعضاء التناسلية الجنينية،وبالتالي لا يمنع حدوث الضرر لدى الجنين الأنثىوهو ضرر غير قابل للعكس.

المعالجة:

تتراجع الأورام الملوتنة بعد الولادة، ولكن تسبب في معظم الحالات استرجالالجنين الأنثى، إلا أنها نادرة لدى الحوامل التي لاتعاني من علامات سريرية لزيادة الأندروجين، أو عندما تكون عينة الدم من الحبل السري ذات تراكيز طبيعية من الأندروجين.

أما في الكيسات الملوتنة الصندوقية فلا توجد مخاطر من الاسترجال لدى الأجنة الإناث حتى لو كانت تراكيز الأندروجينات مرتفعة في مصل الدم، كما أن هذه الكيسات تتراجع بعد الولادة ولا تتطلب تداخل جراحي.

أما باقي الأورام فتعالج دوائياً أو جراحياً حسب نوعها ومرحلتها.

إن الأجنة الذكور لا تتعرض لأي مخاطر بسبب زيادة أندروجين الدم لدى الأم.

ثالثاً: عيب بتمايز الخصيتين:

اضطرابات الصبغي Y : بحال وجود حذف بالذراع القصير للصبغي Y أو حذف المورثة SRY لا يحدث تمايز ذكري، ويكون النمط الشكلي أنثوياً بحال تطور قناتي موللر لكن المبيضان يكونان شريطيين.

أما اضطرابات الذراع الطويل للصبغي Yفلا تؤثر على التمايز الذكري وإنما يحدث عقم وقصر قامة.

ذكرت عدة متلازمات فيها عيب في التمايز الخصوي نذكرمنها:

Denys DrashSyndrome :

تكون الصيغة الصبغية 46,XY، وتتضمن هذه المتلازمة إصابة كلوية، قصور كلوي بعمر ثلاث سنوات، إبهام أعضاء تناسلية، ورم ويلمس، قصور كامل بوظيفة الخصيتين وبالتالي عدم وجود خلايا لايديغ وعدم وجود التستوسترون وكذلك عدم وجود خلايا سرتولي وعدم إفراز العامل المثبط لموللر، لذا تكون قناتي موللر موجودتين.

WAGR Syndrome:

تتضمن هذه المتلازمة ورم ويلمس، غياب قزحية، تشوهات كلوية تناسلية، تأخر عقلي، الذكور 46,XY لديهم إبهام أعضاء تناسلية أو خصية هاجرة.

السبب حذف نسخة من الصبغي 11P13 والتي تحمل المورثة الكابحة لورم ويلمس والتي تكون أيضاَ ضرورية لتطور الخصيتين.

Camptomelic Syndrome:

وهي متلازمة وراثية ذات وراثة جسمية قاهرة تترافق مع قصر بالطرف أو نقص تصنع فيه، يكون النمط الوراثي 46,XY مع أعضاء تناسلية أنثوية داخلية وخارجية.

Swyer Syndrome: أو مايدعى (XY Pure gonadal dysplasia)

السبب طفرة بمورثة SRY مما يسبب غياب خلايا لايديغ وبالتالي غياب التستوسترون مع غياب خلايا سرتولي وغياب العامل المثبط لموللر.

يكون النمط الظاهري أنثوياً بشكل كامل منذ الولادة مع وجود مهبل ورحم وقناتي فاللوب ولكن عند البلوغ لاتتشكل الاثداء ولا يحدث الطمث وتكون الغدد التناسلية غير متمايزة ويمكن أن تكون شريطية، يكون الصبغي Y طبيعياً بالدراسة الصبغية، و يكون الطول طبيعي و ويجب استئصال الغدد التناسلية عند التشخيص فوراَ لأنها تكون معرضة للخباثة.

رابعاً: عيب بالهرمونات المذكرة:

- ✓ **عدم تصنع خلايا لايديغ:**

يحدث بسبب طفرة بمستقبلات LHCG والتي هي ضرورية لكي تستجيب ل LH و

HCG لذا تغيب خلايا لايديغ وبالتالي لا يوجد تستوسترون بينما تكون خلايا سرتولي

موجودة والعامل المثبط لموللر موجود وبالتالي تكون الأعضاء التناسلية الخارجية

أنثوية مع غياب الرحم وقناتي فالوب، وعند البلوغ, لا تتطور الصفات الجنسية

الثانوية وتكون مستويات التستوسترون قليلة جداً ولا تستجيب ل HCG.

- ✓ **فرط تصنع قشر الكظر الشحماني: هو الشكل الأشد من فرط تصنع قشر الكظر الخلقي، هنا تقوم الخصيتان بإنتاج العامل المثبط لموللر مما يمنع تطور قناتي موللر لكن بدون إنتاج الستيروئيد لذا تكون الأعضاء التناسلية الظاهرة مؤنثة بسبب غياب الأندروجين الذي يدعم تطور قناتي وولف.**

✓ **الأعواز الأنزيمية:**

عوز 3 بيتا هيدروكسي ستيروئيد ديهيدروجيناز.

عوز 17 هيدروكسيلاز.

عوز 17 كيتوستيروئيد ريدكتاز أو 17 بيتا هيدروكسي ستيروئيد ديهيدروجيناز: وهو الأنزيم الأخير باصطناع التستوسترون والذي يحول الأندروستينديون إلى تستوسترون والاسترون إلى استراديول، ينتقل بوراثة جسمية مقهورة.

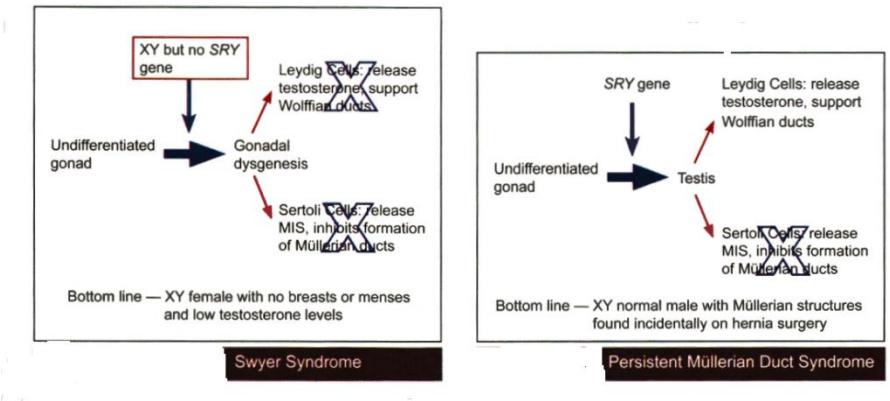
الأفراد الذكور صبغياً XY يكون لديهم نمط ظاهري أنثوي كامل مع غياب قناتي موللر مع مهبل قصير، عند البلوغ يتحول جزء من الأندروستينديون إلى تستوسترون محيطياً وتظهر علامات الاسترجال، وإثبات التشخيص يكون بقياس مشعر التستوسترون إلى الأندروستينديون.

✓ **متلازمة بقاء قناتي موللر: Persistent Mullerian Duct Syndrome**

النمط الظاهري أنثوي والنمط الوراثي XY.

الخلل يكون بخلايا سرتولي التي تقوم بإنتاج العامل المثبط لموللر مما يؤدي إلى تطور قناتي موللر، بينما تعمل خلايا لايديغ بشكل جيد وتنتج التستوسترون الذي يدعم قناتي وولف.

غالباً ماتشخص أثناء عمل جراحي لإنزال خصية هاجرة حيث يجد الجراح رحم وقناتي فاللوب.



جدول (3) يوضح الفرق بين متلازمة بقاء قناتي مولر ومتلازمة سوير

- **بسبب عيب بمستقبلات الأندروجين:**

✓ **عوز 5 ألفا ريدكتاز:**

تنتقل بوراثة جسمية مقهورة، نقص إنتاج ديهيدروتستوسترونDHT الضروري لتطور الأعضاء التناسلية الخارجية الذكرية.

سريرياً: قضيب صغير، صفن مشطور، جيب بولي تناسلي، خصى ضمن القناة الإربية، جيب مهبلي blind vaginal pouch

غالباً ماتعامل عند الولادة كأنثى وعند البلوغ يحدث زيادة بحجم القضيب والصفن مع تشكل النطاف.

- ✓ **متلازمة عدم الحساسية للأندروجين:**

السبب الأشيع للخنوثة الذكرية الكاذبة، وهي اضطراب وراثي مرتبط بالصبغي X يحدث فيه عيب بمورثة مستقبلات الأندروجين.

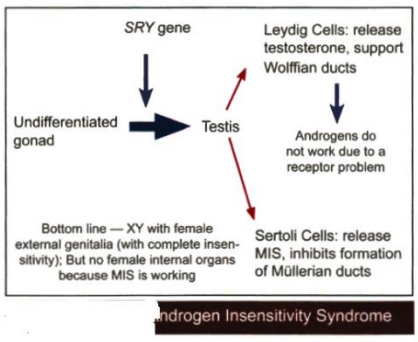
النمط الوراثي للمصابين 46,XY و يكون النمط الظاهري أنثوياً بشكل تام أو ذكرياً مع إبهام أعضاء تناسلية وهذا يعتمد على درجة المقاومة للأندروجين، كل المرضى لديهم خصى مع مستويات تستوسترون سوية أو مرتفعة.

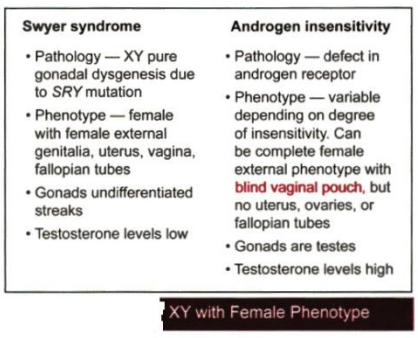
سريرياً: أعضاء تناسلية ظاهرية أنثوية والمهبل عبارة عن جيبblind pouch ، لا يوجد رحم، قناتي فاللوب قد تكون موجودة أو غائبة، الخصيتان موجودتان ضمن البطن تنتجان التستوسترون و DHT، عند البلوغ يتطور الثدي بشكل طبيعي لكن لايحدث طمث ولا تظهر أشعار العانة والإبط ، الطول يكون طبيعي.

1 -2% من الإناث لديهم قصة إصلاح فتق إربي.

مايميز هذه المتلازمة هو مستويات التستوسترون الطبيعية أو المرتفعة.

يجب استئصال الغدد التناسلية عند التشخيص خوفاً من التسرطن.





جدول (4) يوضح متلازمة عدم الحساسية للأندروجين

خامساً: أسباب مجهولة:

Smith LemliOptizSyndrom:

طفرة بأنزيمات اصطناع الكوليسترول، تنتقل بصفة وراثية جسمية مقهورة، تتضمن:

فشل نمو، صغر محيط رأس، إطراق، التحام أصابع، تأخر عقلي شديد، إبهام أعضاء تناسلية مع غياب قناتي موللر.

لها نمطان:

النمط الأول: يترافق مع تضيق بواب.

النمط الثاني: يترافق مع هيرشبرنغ، مميت خلال السنة الأولى.

- **الخنوثة الحقيقية: يوجد كلاً من النسيج الخصوي والمبيضي، الأعضاء التناسلية تكون مذكرة أو مؤنثة أو مبهمة.**

التشخيص:

القصة والأعراض السريرية:

يجب أخذ قصة عائلية مفصلة تتضمن قصة وفيات رضع غير مفسرة، القرابة، العقم، فقد يموت الرضع المصابون بالمتلازمة الكظرية التناسلية قبل أن يوضع التشخيص، كما أن حالات المتلازمة الكظرية التناسلية تورث كصفة جسمية مقهورة.

يجب أن تتضمن القصة أيضاً تفصيلاً لظروف ماقبل الولادة كالتعرض أثناء الحمل لأدوية مع السؤال عن وجود أعراض تذكير لدى الأم أثناء الحمل.

الفحص الفيزيائي:

تتراوح الموجودات السريرية من ضخامة بظرية طفيفة أو أشفار ذات مظهر صفني وحتى الدرجات الأشد من إبهام الأعضاء التناسلية، فقد يصعب تمييز مصابة 46,XX لديها ضخامة بظرية شديدة والتحام شفرين خلقي عن مريض مصاب 46,XY لديه إحليل تحتي عجاني وخصى هاجرة وصفن مشقوق.

تلتحم الطيات الشفرية الصفنية من الخلف للأمام ولذلك قد يتراوح التحامها من التصاق شفري خلفي فقط إلى نصف صفن ملتحم جزئياً إلى صفن ملتحم بشكل تام مع التحام شفري إحليلي يمتد حتى منتصف الفوهة الإحليلية.

يجب أن يلاحظ موقع الفوهة الأحليلية وإذا ما كان هناك فتحة عجانية واحدة أو اثنتين، قد يشير عدم إمكانية جس الخصيتين إلى أنثى مذكرة كما في المتلازمة الكظرية التناسلية، ولكن يجب أن يتبادر للأذهان أن المريض قد يكون ذكراً مع خصى هاجرة، وعادة ماتكون الخصى

في البنى المجسوسة بالطيات الشفرية الصفنية، ولكنها قد تكون مبايض أو حتى عنق رحم بشكل نادر، وتملك الخصى عادة بنية بيضوية مميزة.

عادة مايكون طول البظر أقل من 1سم رغم وجود بعض الاختلافات النادرة، ويتطلب قياس البظر تحديداً دقيقاً للنهاية القريبة مع استبعاد الجلد المغطي، ويجب تحري الفوهة الإحليلية بالرؤية المباشرة أو بمراقبة مجرى البول أو بالإدخال الحذر لقثطرة بولية رفيعة.

وإذا شوهد التبول فيجب ملاحظة مجرى البول واتجاهه وقطره وقوته، كما قد يعطي اتجاه القثطرة الموضوعة معلومات بدئية هامة، فإذا كانت باتجاه فوهة الشرج وأمكن جسها تحت جلد العجان فهي غالباً في الجيب البولي التناسلي(كما يحدث عادة عند تذكير الأجنة 46,XX الناجم عن عوز 21 هيدروكسيلاز)، ويشتبه بوجود إحليل قضيبيإذا اتجهت أمامياً وكانت غير مجسوسة.

تقاس النسبة الشرجية التناسلية بالمسافة بين الشرج والعويكشة الخلفية مقسوماً على المسافة بين الشرج وقاعدة القضيب، فإذا كانت <0.5 فإن هذا يشير إلى وجود تمايز أنثوي أي تذكير مع التحام شفري خلفي.





قد لايكون المس الشرجي ضرورياً لكن الإيكوغرافي الحوضي هو أحد الاستقصاءات الأولية التي يجب إجراؤها، وإذا أجري المس الشرجي فقد نتمكن من جس عنق الرحم على الخط المتوسط وقد استعمل مقياس برادر لتصنيف درجة الاسترجال للأعضاء التناسلية الخارجية.

بالإضافة إلى الفحص التناسلي لابد من إجراء فحص كامل يشمل الوزن والطول وموجودات أخرى للتأكد من كون الموجودات الملاحظة متعلقة بسن الحمل، حيث تملك الإناث الخدج بظراً بارزاً نظراً لقلة النسيج الشحمي تحت الجلد واكتمال نمو البظر قبل الثلث الأخير من الحمل.

الدراسة المخبرية والشعاعية :

تتضمن الدراسة المخبرية والشعاعية المبدئية الفحص بالأمواج فوق الصوتية للبطن والحوض مع إجراء صيغة صبغية.

يزودنا الإيكوغرافي بمعلومات حول وجود أو عدم وجود رحم، وأيضاً حول حجم وشكل الغدد التناسلية والكظرين، عندما لا يمكن جس الغدد التناسلية مع تناظر الأعضاء التناسلية الخارجية المبهمة، وعند وجود الرحم والمبيضين يكون التشخيص المحتمل هو أنثى مع متلازمة كظرية تناسلية غالباً.لابد من إجراء شوارد المصل، فعالية الرينين البلاسمية وقياس 17 هيدروكسي بروجسترون والكورتيزول.

الصيغة الصبغية ضرورية لتحديد الجنس حتى لو أجريت قبل الولادة، وعادة ماتكفي عينة الدم المحيطي.

ويعطينا قياس FSH-LH معلومات عن وظيفة المحور الوطائي النخامي الغدي التناسلي ويعطي قياس الهرمونات الستيروئيدية مؤشراً على مكان العيب في حلقة صنع الستيروئيد.

يوضع تشخيص فرط تنسج قشر الكظر الخلقي العائد لعوز 21هيدروكسيلاز بوجود ارتفاع 17 هيدروكسي بروجسترون عند الوليد المصاب، بينما يكون رينين البلاسما مرتفعاً والألدوستيرون منخفضاً.

أما تشخيص عوز 11 بيتا هيدروكسيلاز فيوضع حين وجود القلاء ناقص البوتاسيوم، بالإضافة إلى تراكيز عالية من كل من 11 دي أوكسي كورتيزول و 11 دي أوكسي كورتيكوستيرون وارتفاع طفيف من 17هيدروكسي بروجسترون أحياناً، وتكون مستويات الرينين والألدوستيرون مثبطة.

بالنسبة لعوز 3 بيتا هيدروكسي ستيروئيد دي هيدروجيناز فنجد ارتفاع تركيز الستيروئيدات خاصة DHEA، وفي الأشكال المضيعة للملح ارتفاع فعالية رينين البلاسما.

يجب قياس الشوارد وفعالية رينين البلاسما عند الاشتباه بالأشكال المضيعة للملح، ولا نجد نموذجياً نقص الصوديوم وارتفاع البوتاسيوم في الدم عند الولادة بل يتطور لاحقاً خلال الأسبوع الأول من العمر.

يشكل قياس استجابة 17 هيدروكسي بروجسترون لحقن ACTH الصنعي وريدياً مفتاح التشخيص لكل أشكال متلازمة عوز21 هيدروكسيلاز، وخاصة لتشخيص الأشكال الأخف من المتلازمة، حيث يحقن ACTH بعد أخذ عينة دم مبدئية ثم يعاد أخذ عينة الدم بعد 30-60 دقيقة لقياس الاستجابة الهرمونية المحرضة بالACTH (الكورتيزول و17 هيدروكسي بروجسترون) مع مقارنتها بالقيم السوية للأطفال من نفس العمر والجنس.

ترتفع القيم القاعدية والمحرضة بشكل ملحوظ عند المرضى المصابين بالأشكال المضيعة للملح والمذكرة البسيطة من عوز21 هيدروكسيلاز، أما استجابة الكورتيزول فهي غائبة أو أقل من السوي.

بينما يملك المرضى المصابون بالأشكال الخفيفة المتأخرة البدء أو الخفية قيم قاعدية سوية إلى مرتفعة قليلاً ولكن مع ارتفاع هذه القيم استجابة للACTH إلى مافوق القيم المقبولة للاستجابة الطبيعية (أي من1500 حتى أكثر من 10000 نانوغرام/دل) وتكون استجابة الكورتيزول طبيعية.

تعكس قيم الACTH القاعدية في البلازما شدة عوز 21 هيدروكسيلاز والكورتيزول (أي تكون مرتفعة بشدة في الأشكال الشديدة، وقد تكون سوية في المرضى المصابين بالأشكال الخفيفة والتي قد لا يظهر فيها قصور كظري صريح).

يرتفع عادة إفراز 17 كيتو ستيروئيد في بول 24 ساعة، ولكن يفيد هذا الاختبار في مراقبة فعالية المعالجة الكابحة أكثر من كونه اختباراً تشخيصياً بدئياً.

يعد قياس فعالية الرينين في البلاسما واستجابته لتحديد الملح اختباراً ذا أهمية خاصة، حيث يملك معظم المرضى المصابين بعوز 21هيدروكسيلاز المذكر البسيط قيماً عالية من الرينين، وتزداد أكثر على حمية محددة الملح مؤكدة العوز الجزئي للستيروئيدات المعدنية عند هؤلاء المرضى وقدرتهم على المحافظة على صوديوم المصل سوياً فقط بزيادة التنبيه للمنطقة الكبية.

تحول الكميات الزائدة من 17 هيدروكسي بروجسترون بشكل جزئي إلى أندروستينديون الذي ينقلب بدوره في المحيط إلى تستوسترون .

لا تؤثر عادة الأشكال الخفيفة من المتلازمة في تمايز الأعضاء التناسلية الظاهرة، ولذلك فهي لاتترافق عادة مع إبهام الأعضاء الخارجية.

يزداد حالياً توافر المقايسات الجينية الجزيئية لتحديد الأساس الجزيئي للأعضاء المبهمة ولقد وفرت المعلومات المتاحة عن الطفرات الخاصة مجالاً أكبر للاستشارة الوراثية حول الاضطرابات الموروثة في التمايز الجنسي.

يمكن أيضاً استخدام تقنيات التنظير لتحديد علاقة المهبل بالإحليل وعنق المثانة وتحري الفوهة الواحدة للجيب البولي التناسلي، ويمكن تحديد هذه العلامات باستعمال تنظير المثانة مع وضع قثطرة قبل أو أثناء التصوير الراجع الظليل لتحديد الإحليل وإن أمكن المهبل والرحم، وهذه المعلومات ضرورية عند التخطيط للجراحة الإصلاحية لتحديد خطر الاختلاطات الطبية أو لتحديد جنس الوليد.

وإذا كانت هذه الإجراءات غير مفيدة فقد يستطب تنظير البطن لرؤية الغدد التناسلية أو أخذ خزعة منها ورؤية البنى التناسلية الداخلية.

قد يساعد التصوير الطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي في تحديد العلاقات التشريحية لهذه البنى.

برامج المسح عند الوليد:

تستخدم في عدة مناطق من العالم لكشف الولدان المصابين بالمتلازمة الكظرية التناسلية التقليدية، ويقيس عدد منها تركيز 17 هيدروكسي بروجسترون في نقطة دم مأخوذة على ورق نشاف، وتكون النتائج السلبية الكاذبة غير شائعة عادة. أما الارتفاع الطفيف في تركيز 17 هيدروكسي بروجسترون المأخوذ في الدم الكامل فعادة مايكشف بهذه الطريقة وخاصة عند الخدج، ويعزى هذا الارتفاع الطفيف (أي حالات الإيجابية الكاذبة) إلى:

- **الخداج.**

- **الستيروئيدات ذات التفاعل المتصالب.**
- **العينة المأخوذة قبل بلوغ ال36 ساعة من العمر.**
- **العوز متخالف الألائل لأنزيم 21 هيروكسيلاز.**
- **فرط تنسج قشر الكظر الخلقي ذو البدء المتأخر.**

مما يعقد الموقف ويجعل من الصعوبة أخذ قرار واضح فيما يتعلق بالتشخيص والبدء بالمعالجة بالقشرانيات السكرية، ولذلك تم اختيار الحدود الدنيا لتركيز 17 هيدروكسي بروجسترون المتحرى في الدم بحيث تقلل من الحالات الإيجابية الكاذبة والكشف فقط عن كل حالات الرضع المصابين بالشكل المضيع للملح أو المذكر البسيط.

وعادة ماتغفل فقط حالات الرضع المصابين بالمتلازمة ذات البدء المتأخر.

يمكن أن تعطي المعالجة بالقشرانيات السكرية قبل الولادة أو أثناء مرحلة الوليد نتائج سلبية كاذبة لاختبار المسح.

إذا اشتبه بالمتلازمة لابد من إجراء الفحوص المخبرية النوعية لتشخيصها حتى ولو كانت نتائج المسح سلبية لعوز 21 هيدروكسيلاز.

التشخيص قبل الولادة لحالات فرط التنسج القشري الكظري الخلقي:

يمكن إجراء ذلك بعدة طرق:

1-يمكن قياسالستيروئيدات الكظرية للجنين المصاب في السائل الأمنيوسي (17هيدروكسي بروجسترون في عوز 21 هيدروكسيلاز، و11 دي أوكسي كورتيزول في عوز 11 هيدروكسيلاز)، لكن تفيد هذه المقاربة فقط في حال كون الجنين مصاباً بالأشكال الشديدة المضيعة للملح، لأن هذه الستيروئيدات قد لا ترتفع فوق المعدل المقبول للسوي في الأشكال غير المضيعة للملح.

2-تطابق نمط معقد التوافق النسيجي HLA للحالة والمأخوذة من خلايا السائل الأمنيوسي للجنين مع نمط HLA لحالة قريب مصاب.

3-التشخيص الجيني: فيما لو حددت الطفرة الجينية سابقاً عند الأخ المصاب فإن التشخيص المعتمد على تحليل DNAيعد الاستراتيجية الأفضل في التشخيص قبل الولادة ولكنه معرقل بالتعقيد الجيني المتعلق بموقع أنزيم 21 هيدروكسيلاز.

المعالجة

يتركز الانتباه على القضية المحورية في هذا الموضوع ألا وهي جنس المولود وذلك أثناء انتظار نتائج الدراسات المخبرية الأولية، وفي الظروف المثالية يتوفر فريق كامل يتولى هذه المهمة ويتألف من جراح أطفال أو أخصائي بولية عند الأطفال خبير في الجراحة البولية التناسلية الإصلاحية وخبراء في علم السلوك (طبيب نفسي- عامل اجتماعي)، أخصائي غدد عند الأطفال وأخصائي حديثي الولادة ويمكن لهذا الأخير تسهيل التواصل مع الأهل وتنظيم العناية بالوليد مع ضرورة وجود أخصائي في الأمراض الوراثية لإجراء المشورة الوراثية.

يجب حضور الأهل في النقاشات التي تدور وإشراكهم في اتخاذ القرار النهائي لاختيار جنس مولودهم وطرح المداخلات الجراحية الممكنة في جو من الصراحة والوضوح والحساسية القصوى لتحقيق أفضل مايمكن للطفل، وعند نضوج الطفل لابد من شرح صادق ومبسط له حول حالته ليتحول من فرد صامت إلى عضو واع بشكل تام ومشارك في عملية اتخاذ القرار مع الأخذ بعين الاعتبار رغبات الطفل حول نفسه وجنسه.

تبدأ المعالجة النوعية حين يوضع التشخيص الأكيد للمرض مع الأخذ بعين الاعتبار كل من جنس المولود، وإمكانية اللجوء للجراحة، ووقت هذه الجراحة، وخطة المعالجة الدوائية، الاستشارة النفسية والدعم المتواقت والملائم.

على الرغم من تأكيد فعالية المعالجة بالكورتيزون في حالات فرط تنسج قشر الكظر الخلقي المسببة لإبهام الأعضاء التناسلية الأنثوية الخارجية (ولاسيما عوز21 هيدروكسيلاز) إلا أن تدبير هذا الاضطراب بقي صعباً ,حيث تسبب المعالجة المفرطة بالكورتيزون تأخراً بالنمو حتى بغياب أعراض وعلامات كوشينغ، أما المعالجة الناقصة فتؤدي إلى استمرار فرط الأندروجينات الكظرية التي تسرع انغلاق المشاش مؤدية إلى نفس النتيجة (أي تثبيط النمو) بالإضافة للتظاهرات الأخرى المتعلقة بفرط الأندروجينية.

يجب أن تقرر جرعة الستيروئيد الملائمة بناء على نمط الإفراز السوي المتوقع للكورتيزول والذي يقدر ب 12.5مغ/م2/يوم حيث وضعت جرعة 20-10مغ/م2/يوم من الهيدروكورتيزون.

يبدو أن الجرعات فوق الفيزيولوجية المعطاة للمصابين ضرورية لإحداث تثبيط كافٍ للأندروجين الكظري ولتقليل إمكانية حدوث قصور كظري.

ولا يمكن استخدام صيغة واحدة من المعالجة لكل المرضى مع ملاحظة أن المرضى حديثي التشخيص وخاصة الرضع سيحتاجون إلى جرع بدئية أكبر لتثبيط المحور الوطائي النخامي الكظري مفرط النشاط.

إن أغلب جداول فعالية الستيروئيدات القشرية وجرعها مبنية على فعاليتها كأدوية مضادة للالتهاب ولذلك تملك الستيروئيدات الصنعية طويلة التأثير كالديكساميتازون تأثيراً أكبر مثبطاً للنمو، ولذلك يجب تجنبها عند الأطفال والمراهقين، حيث يفضل استعمال الهيدروكورتيزون الفموي مقسمة على ثلاث جرعات عند الأطفال في فترة النمو، حيث أن نصف العمر القصير للهيدروكورتيزون يقلل من تثبيط النمو والتأثيرات الجانبية للمركبات الأخرى طويلة التأثير والأكثر قوة مثل البريدنيزون والديكساميتازون، ويمكن استعمال البريدنيزون والديكساميتازون بفعالية عند البالغين والمراهقين الذين اكتمل عندهم الالتحام العظمي.

تعمل المعالجة القشرية المعدنية على إعادة حجم البلازما للسوي في الأشكال المضيعة للملح، وتتخلص من نقص الحجم الذي يشجع على إفراز ACTH، ولذلك غالباً ماتقود هذه المعالجة إلى استعمال الجرع الأدنى من الستيروئيدات السكرية لضبط المرضى المصابين وبذلك تحسن النمو وتجنب الكسب غير المرغوب به للوزن عند البالغين.

يتوفر دواء واحد قشري معدني للاستعمال الفموي وهو الفلودروكورتيزون أو الفلورونيف، وعندما لا يمكن تطبيقه عند المرضى المنهكين بشدة يمكن تطبيق الهيدروكورتيزون الوريدي

مع المحلول الملحي النظامي بجرعة 20مغ من الهيدروكورتيزون (حيث أن لهذه الجرعة تأثير قشري معدني مكافئ للفلورونيف).

يجب زيادة جرعة الستيروئيدات القشرية السكرية في أوقات الشدة، وعادة ماتكفي مضاعفتها أو إعطاؤها كثلاث أضعاف الجرعة اليومية الاعتيادية لمنع القصور الكظري، ونحتاج لجرعات أعلى في الجراحات الكبرى تصل إلى 100مغ/م2/يوم من الهيدروكورتيزون مقسمة على أربع جرعات وريدية متساوية لمدة 24ساعة على الأقل قبل العمل الجراحي وبعده قبل أن تخفض بعد ذلك خلال عدة أيام إلى جرعة الصيانة.

كما يجب على كل العائلات أن تحتفظ بحقن هيدروكورتيزون مع القدرة علىإعطائها عضلياً في الحالات الإسعافية، وتكون الجرعة 25مغ للرضع و50مغ للأطفال أقل من أربع سنوات و100مغ لسواها. وتتشابه الستيرئيدات المعدنية من حيث أن جرعها لا تعتمد على الوزن أو مساحة سطح الجسم ، إنما تكون الجرع الأعلى عند الرضع نظراً لعدم حساسيتهم للستيروئيدات المعدنية (مؤكداً بتراكيز الألدوستيرون العالية لديهم في المصل)، والمحدودية النسبية للمدخول من الصوديوم في هذا العمر، أما الأطفال الأكبر تكون جرعة الإعاضة (0.05-0.15مغ/يوم).

يجب الانتباه إلى عدم جدوى الستيروئيدات المعدنية مالم تتوفر كمية ملائمة من الصوديوم في العضوية، ولهذا تضاف كمية من ملح الطعام إلى طعام الرضع يومياً.

ويجب أن يعلم الأهل كيفية طحن وإعطاء الحبوب، وكيف يتصرفون في حال نفدت هذه الحبوب ومتى يجب تطبيق جرعات الشدة.

الدعم النفسي الاجتماعي والاستشارة الوراثية:

يجب توفير الرعاية النفسية الاجتماعية لأهالي المرضى المحيطين من قبل خبراء في الصحة النفسية ولهذا قيمة خاصة في مراحل الطفولة والمراهقة.

ويجب تنظيم زيارات دورية للعيادة الغدية للتعرف على هموم الأهل فيما يتعلق بحالة طفلهم وتزويدهم بآخر المستجات الطبية وأساليب المعالجة المتوفرة والتأكد من تلقي الدعم النفسي الجيد.

أهمية الدراسة الوراثية:

تستطب الاستشارة الوراثية لأن حالات المتلازمة الكظرية التناسلية تنتقل بصفة جسمية مقهورة ويجب إعلام الأهل حول خطورة الرجعة للحالة في الولادات التالية.

يحدد تحليل الصبغيات جنس المولود xy - xx أو النمط الموزاييكي.

و يعتمد خطر النكس عند الإخوة على نمط الوراثة (جسمي مقهور– جسمي قاهر - مرتبط بالجنس)

- **بحال جسمي مقهور تكون نسبة الخطورة 25 %.**
- **بحال جسمي قاهر ليس هناك خطورة للنكس إلا إذا كان أحد الأبوين مصاباً أو لديه نمط موزاييكي.**
- **بحال الوراثة مرتبطة بالجنس : 50 % من الذكور سيصابون إذا كانت الأم حاملة.**

أدت معرفة الجينات المسؤولة عن عملية التمايز الجنس الى الكشف عن الأحداث الجزيئية المسؤولة عن التمايز الجنسي السوي والشاذ، كما أدى التوسع المعرفي حول العوامل البيئية والهرمونية والوراثية المسؤولة عن هذا التمايز إلى نتائج مفيدة لكل من الأهل والطفل والأطباء من حيث إمكانية تثقيف الأهل حول الآليات الامراضية لحالة طفلهم وإنذارها وخطر النكس في الحمول التالية.

ورغم كل التقدم الحاصل في اكتشاف الأساس الجزيئي لاضطرابات تمايز الأعضاء التناسلية يبقى العامل الأهم في تدبير الطفل المصاب بإبهام الأعضاء التناسلية هو الفهم العميق والتعاطف والحساسية من قبل الكادر الطبي أثناء تعاملهم مع أهل الطفل المصاب.

القسم العملي

هدف البحث :

- دراسة إبهام الاعضاء التناسلية وعلاقة العوامل الجينية في حدوثها.

خطة البحث والبرنامج الزمني لإنجاز البحث:

خطة البحث :

متابعة نتائج دراسة أطفال مقبولين بشكوى أعضاء تناسلية مبهمة وتحديد ارتباط العوامل الجينية والدراسة الصبغية في التشخيص الباكر والتصرف حسبها لتحديد الجنس و مساعدة الأهل في التعامل مع المشكلة ليكونوا عنصراً فعالاً في اتخاذ القرار حول الطفل .

تصميم البحث وطرائقه:

- **تصميم الدراسة:**

دراسة حشدية (cohort).

- **مكان وزمان الدراسة:**

مشفى الأطفال الجامعي بدمشق ومخبر البحوث الوراثية في كلية الطب البشري في جامعة دمشق.

تجرى الدراسة خلال الفترة الزمنية الممتدة من تاريخ 5- 2015 وحتى تاريخ 5 – 2016على الأطفال المقبولين في مشفى الأطفال و المراجعين لمخبر البحوث الوراثية والذين لديهم أعضاء تناسلية مبهمة.

- **حجم العينة المدروسة:**

خمسين حالة

- **مجموعة الدراسة:**

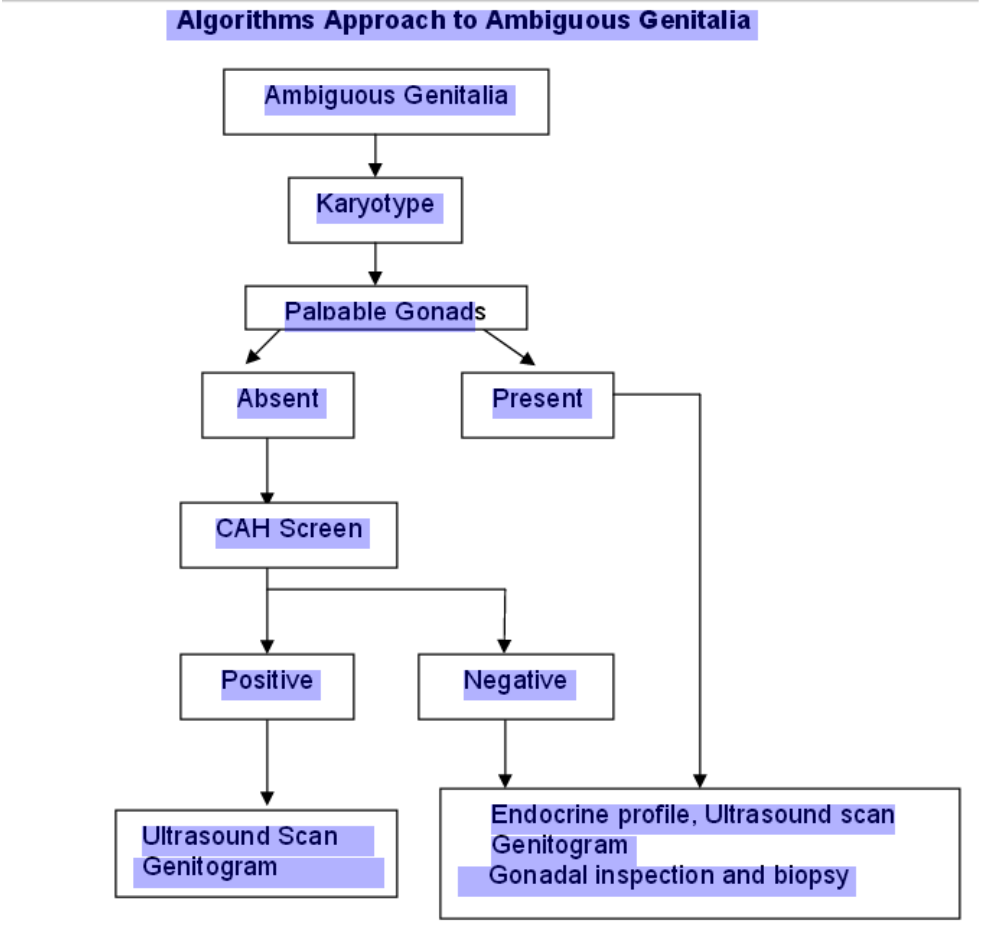
تمت دراسة جميع الأطفال المقبولين بشكوى إبهام أعضاء تناسلية في مختلف الشعب الطبية بمشفى الأطفال إضافة إلى المرضى الذين اجري لهم استشارات وراثية في مخبر البحوث الوراثية في كلية الطب البشري في جامعة دمشق وأجري لهم دراسة صبغية وهرمونية وشعاعية لدراسة السببيات و الترافقات المرضية وتحديد الجنس بالتشاور مع الأهل.

وصف العيّنة:

اشتملت العيّنة المدروسة على 50 طفلاً كانوا من مختلف الأعمار و بفئات عمريّة محددة كما سيأتي ,حيث استخدم برنامج (SPSS V.22) لتحليل البيانات وتجميعها و فرزها حسب المعايير الخاصّة فكانت الجداول التكراريّة الآتية بأعدادها و بنسبها المئويّة.

طرائق الدراسة:

تم اختيار المرضى من الأطفال المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي والمراجعين لمخبر البحوث الوراثية والذين لديهم إبهام أعضاء تناسلية وتم وضع استبيان خاص لكل طفل يتضمن عمر الطفل و أصله الجغرافي ووجود قرابة بين الوالدين ووجود قصة عائلية والموجودات السريرية ونتائج الفحوص المخبرية والشعاعية ونتيجة الصيغة الصبغية والتشخيص المحتمل.



جدول (5) : مقاربة طفل لديه أعضاء تناسلية مبهمة[9]

أجريت المقاربة كما المخطط (5) السابق، عند عدم جس الأقناد كان يجرى 17 هيدروكسي بروجسترون وعند وجوده مرتفعاً تم وضع عوز أنزيم 21 هيدروكسيلاز كسبباً لإبهام الأعضاء

التناسلية مع إجراء تصوير صدوي ، وعند جس الأقناد كان يجرى تصوير صدوي مع الدراسة الهرمونية، مع إجراء صيغة صبغية لكل الأطفال.

كما تم وضع تشخيص عوز أنزيم 11 بيتا هيدروكسيلاز عند وجود ارتفاع بالضغط الشرياني دون معايرة 11 دي أوكسي كورتيزول بسبب عدم إمكانية إجرائه.

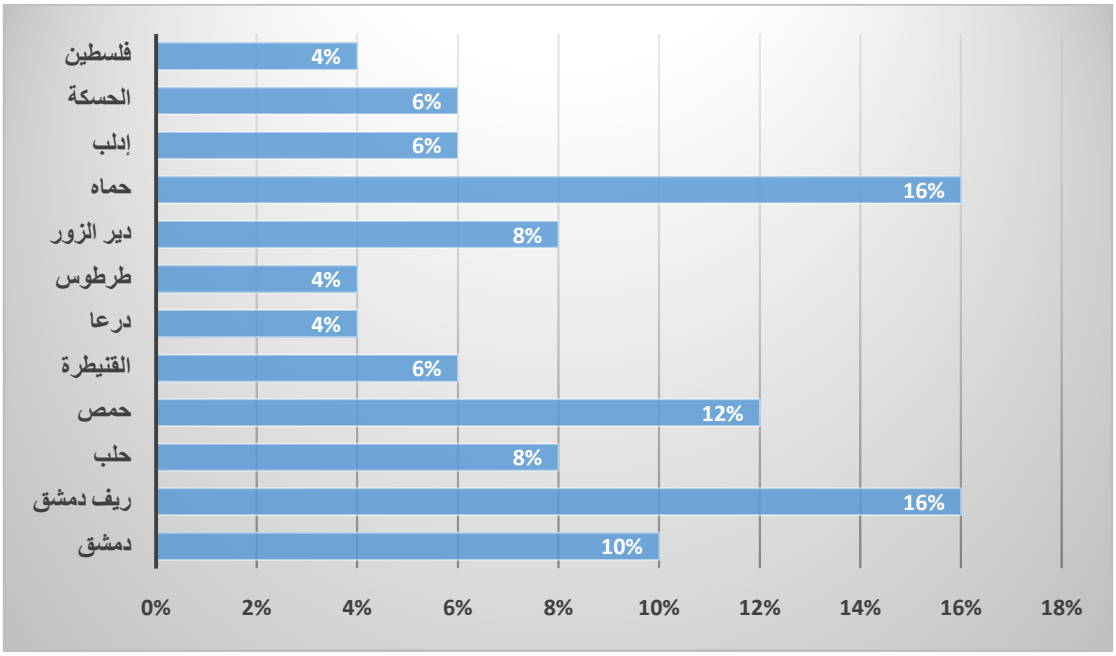
تم إجراء تصوير صدوي لكل المرضى وعند عدم اتضاح المعالم أجري الرنين المغناطيسي للحوض وعند وجود الأقناد ضمن البطن أو القناة الإربية مع دراسة هرمونية سوية وضع سوء تصنع الأعضاء التناسلية الظاهرة سبباً لإبهام الأعضاء التناسلية.

من الاستجواب السريري تبين وجود قصة تناول أدوية مذكرة أثناء الحمل وتم وضع التشخيص كسبب لأبهام الأعضاء التناسلية.

نتائج البحث:

- توزع الحالات حسب الأصل الجغرافي:

تفاوتت النسب بين المحافظات السورية والجدول التالي يبين توزع الحالات حسب الأصل الجغرافي.

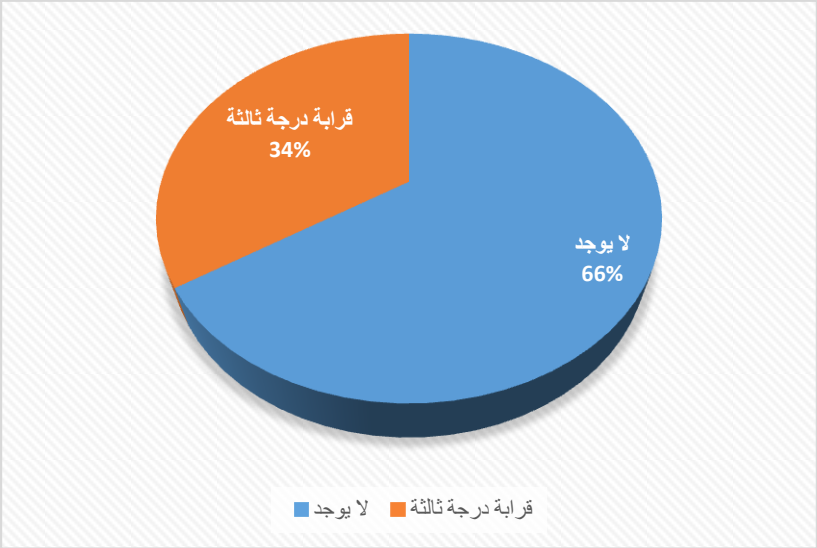


مخطط (6) يوضح التوزع الجغرافي

نلاحظ أن معظم الحالات كانت من محافظتي حماه وريف دمشق لكن بشكل عام لا يمكننا الاعتماد على هذه المعطيات لأنها تعود إلى قدرة الأهل وإمكانية الوصول إلى مشفى الأطفال بسبب الظروف الراهنة.

- القرابة بين الوالدين:

تبين وجود قرابة بين الوالدين ب 17 حالة وكانت النسبة 33%



مخطط (7)يوضح القرابة بين الوالدين

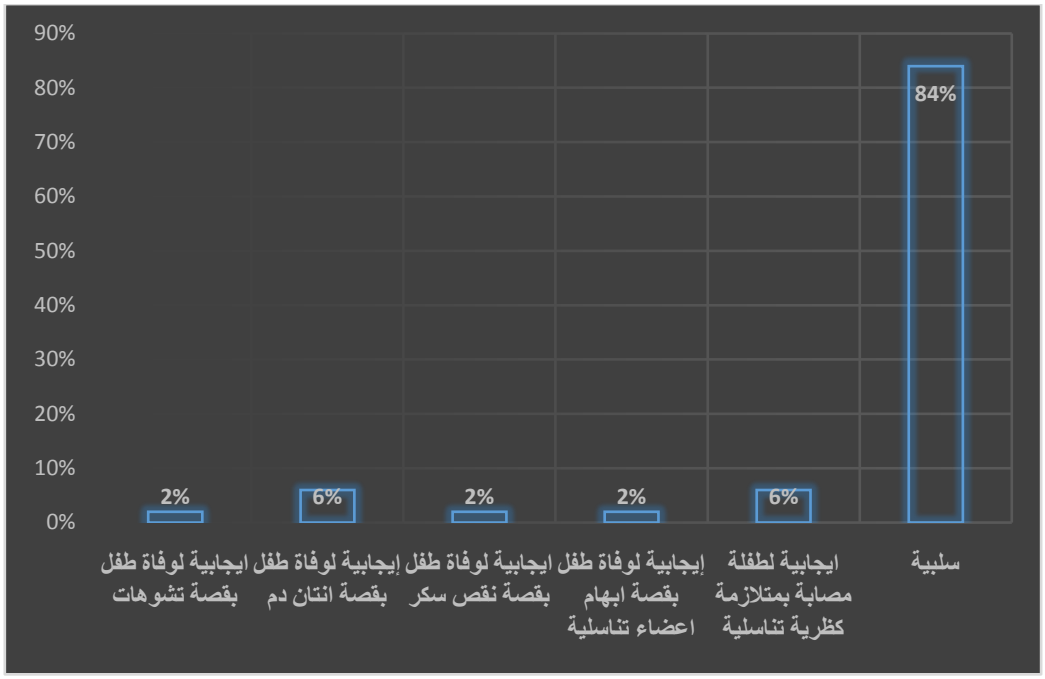
- القصة العائلية:

تبين وجود قصة عائلية إيجابية في 8 حالات، أي بنسبة 16%

وتعددت حالات القصة العائلية الإيجابية فكانت:

- ✓ قصة عائلية لوفاة طفل بقصة تشوهات في حالة الطفل الذي لديه عدم انثقاب شرج.
- ✓ قصة عائلية إيجابية لوجود متلازمة كظرية تناسلية عند الأخت في حالة الطفلة التي تبين وجود عوز أنزيم 21 هيدروكسيلاز النمط غير المضيع للملح.
- ✓ قصة عائلية لوفاة طفل بقصة إنتان دم عند حالتين شخص لهما عوز أنزيم21 هيدروكسيلاز.
- ✓ قصة عائلية لوفاة طفل بنقص سكر دم عند حالة شخص لها عوز أنزيم21 هيدروكسيلاز.
- ✓ قصة عائلية لوفاة طفل بقصة إبهام أعضاء تناسلية عند حالة شخص لها عوز أنزيم21 هيدروكسيلاز.
- ✓ قصة عائلية لوجود متلازمة كظرية تناسلية عند اولاد الخالة في حالة شخص لها عوز أنزيم 21 هيدروكسيلاز.

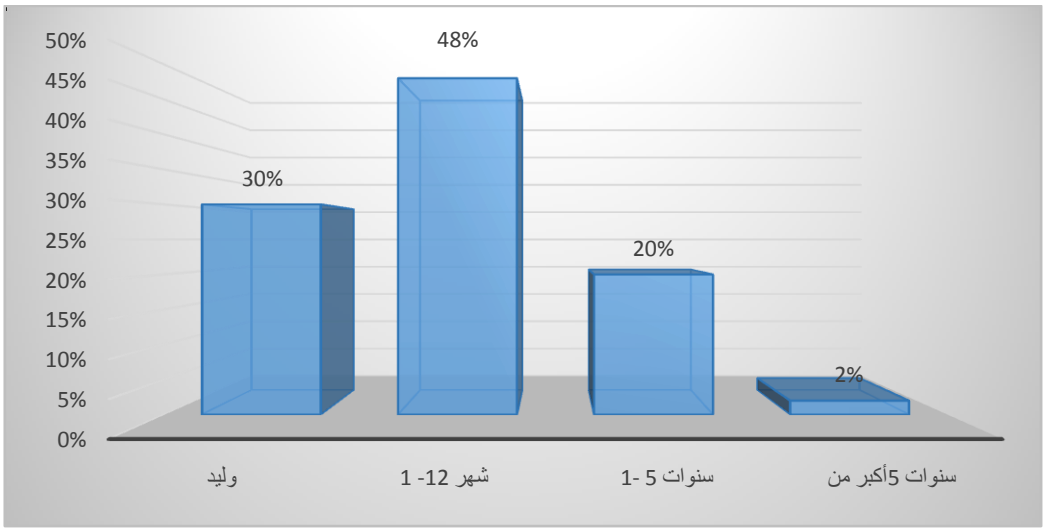
كما في الجدول التالي:



مخطط (8) يوضح حالات القصة العائلية

- العمر عند التشخيص:

نلاحظ أن معظم الحالات تم تشخيصها خلال العام الأول وخاصة بمرحلة الوليد.



مخطط (9) يوضح الفئات العمرية

- الأعراض السريرية المرافقة لإبهام الأعضاء التناسلية:

تنوعت الأعراض السريرية المرافقة عند التشخيص، وكان أهمها:

التجفاف، الوهن والوسن، عدم كسب الوزن، ضعف الرضاعة، الإقياءات، كذلك الأعراض العصبية ومنها الاختلاجات (المرافقة وغير المرافقة لنقص السكر)، صغر محيط الرأس، تأخر التطور النفسي الحركي.

كذلك أهم العلامات السريرية المرافقة: التجفاف، التثبط العام، الصدمة، علامات فرط الأندروجين (العد، الشعرانية، خشونة الأصوات)، الفتق الإربي .

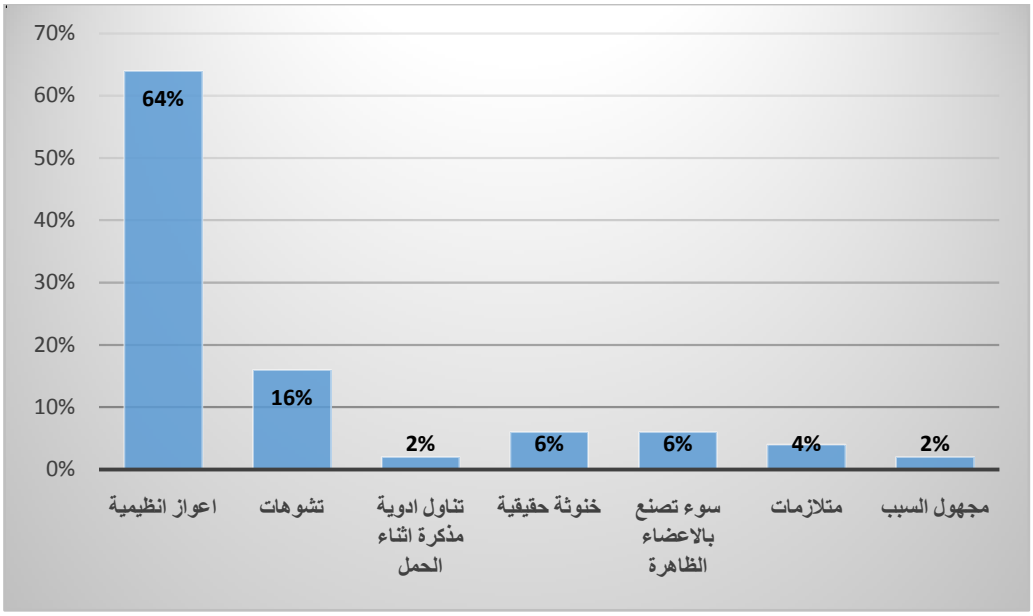
التشوهات المرافقة: رتق شرج، شفة الأرنب، انشقاق شراع الحنك، تشوهات كلوية، عينية، عصبية.

- أسباب إبهام الأعضاء التناسلية:
  - أعواز أنزيمية: في 32 حالة، بنسبة 64% وكانت أسبابه:
- عوز أنزيم 21 هيدروكسيلاز:

النمط المضيع للملح في 17 حالة، بنسبة 34%

النمط غير المضيع للملح في 14 حالة، بنسبة 28%

- عوز أنزيم 11 هيدروكسيلاز: في حالة واحدة، بنسبة 2%
  - خنوثة حقيقية: في 3 حالات، بنسبة 6%
  - تناول أدوية مذكرة أثناء الحمل: في حالة واحدة، بنسبة 2%
  - سوء تصنع بالأعضاء التناسلية الظاهرة: في 3 حالات، بنسبة 6%.
  - متلازمات، بنسبة 4%:
- متلازمة تورنر: حالة واحدة، بنسبة 2%
- متلازمة سيلفر: حالة واحدة، بنسبة 2%
  - في سياق تشوهات متعددة: في 8 حالات، بنسبة 16%
- تشوهات كلوية: في حالتين.
- عدم انثقاب شرج: في حالة واحدة.
- تشوه ات كلوية مع انشقاق شراع الحنك: في حالة واحدة.
- تشوهات كلوية وعصبية: في حالة واحدة.
- تشوهات عصبية وعينية: في حالة واحدة.
- تشوهات عصبية: في حالتين.
  - مجهولة السبب : طفالة جنسية وقصور درق وإصابة بالنوى القاعدية، بنسبة2%.



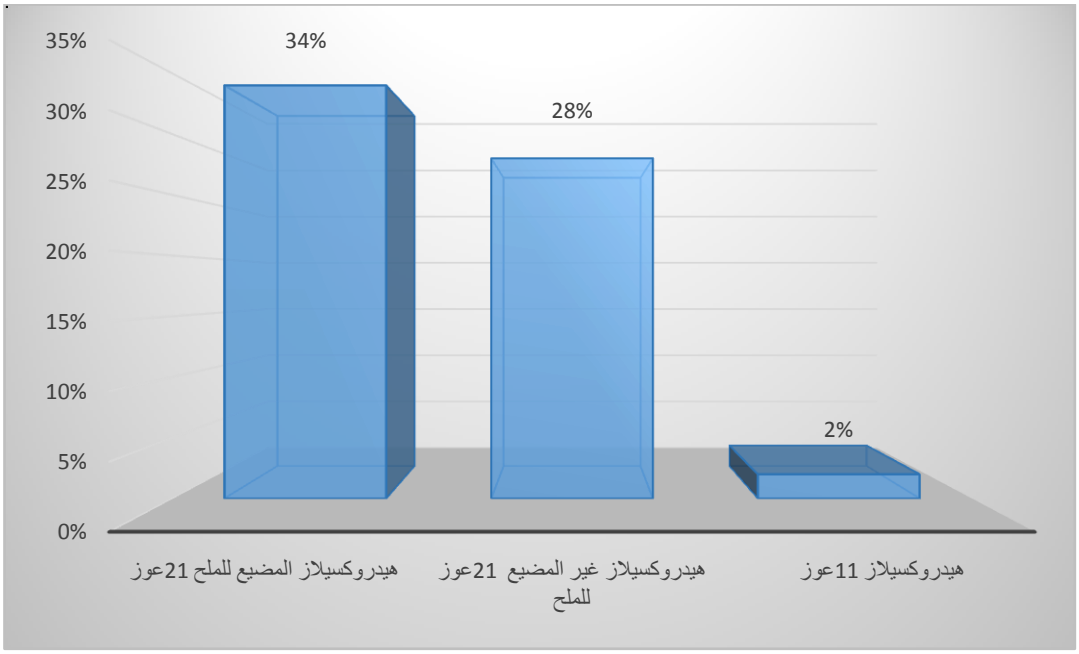
- **مخطط(10) يوضح أسباب إبهام الأعضاء التناسلية**

أسباب إبهام الأعضاء التناسلية حسب تصنيف اضطرابات التطور الجنسي DSD:

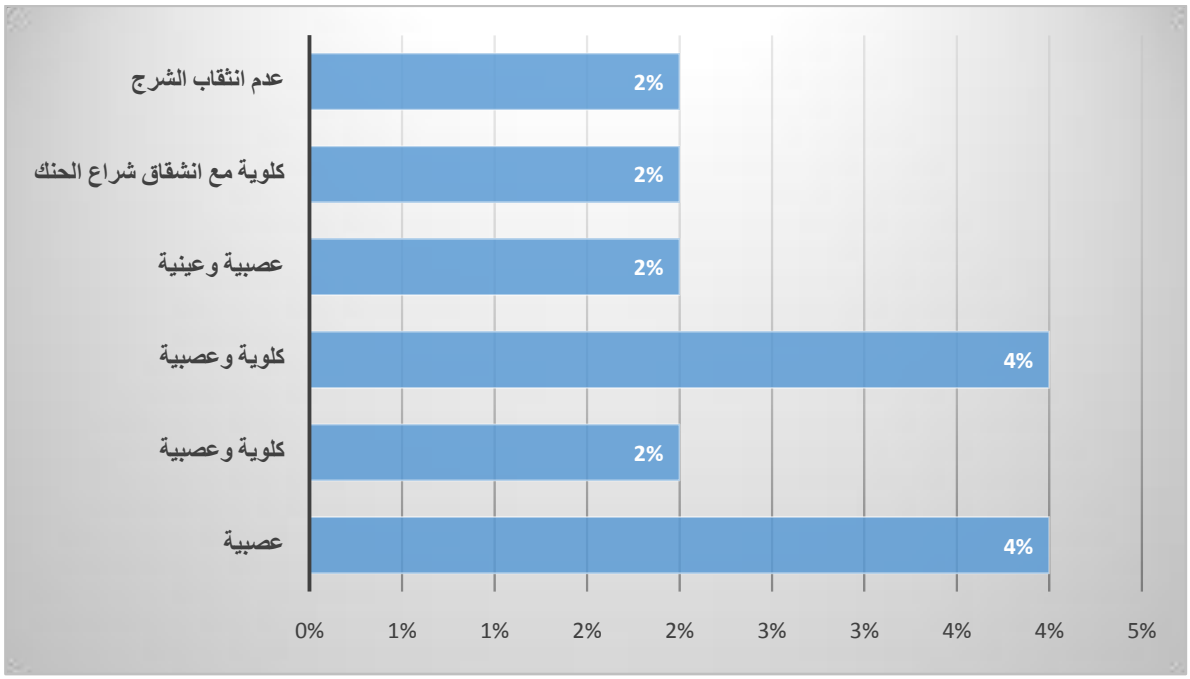
اضطرابات التمايز الجنسي المبيضي الخصوي : 6% من الحالات.

اضطرابات التطور الجنسي للأفراد 46XY مع نقص ترجل 24% من الحالات وتشمل حالات التشوهات وسوء تصنع الأعضاء التناسلية الظاهرة ومتلازمة سيلفر.

اضطرابات التطور الجنسي للأفراد 46XX مع ترجل : 66% من الحالات وتشمل الأعواز الأنزيمية وتناول الأدوية المذكرة أثناء الحمل.



- **مخطط (11) يوضح أنواع الأعواز الأنزيمية**



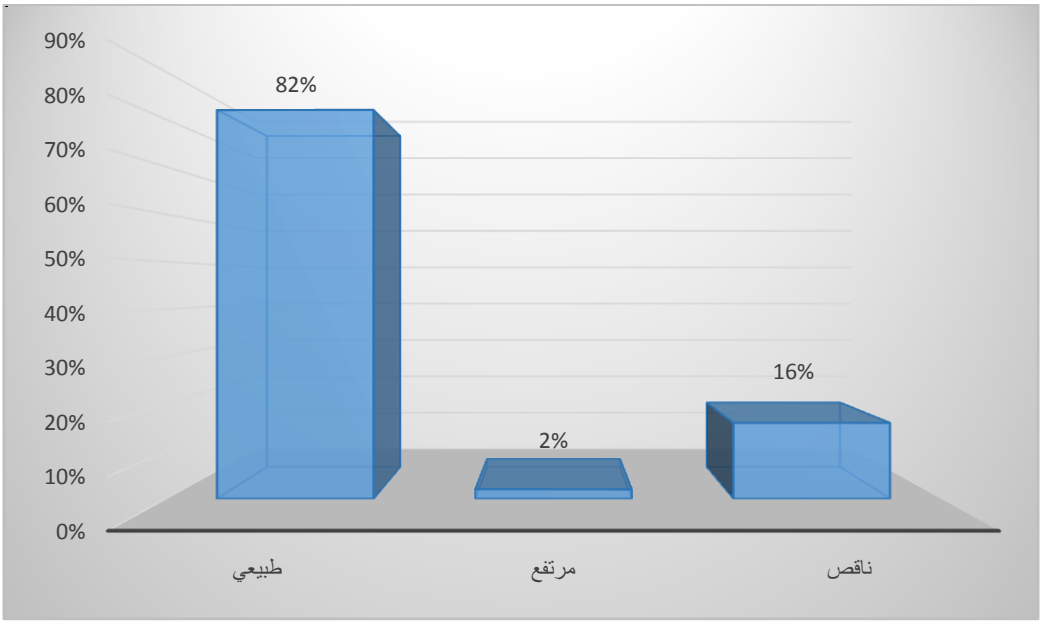
- **مخطط (12) يوضح التشوهات التي كانت لدى الأطفال**

- قياس الضغط الشرياني:

أجري في كل الحالات، وكانت القيم طبيعية في 41 حالة وكان هناك غالباً صعوبة بقياس الضغط الشرياني لاسيما بعمر الوليد.

كان هناك ارتفاع في قيم الضغط الشرياني في حالة واحدة شخصت لاحقاً عوز 11 هيدروكسيلاز.

وكانت القيم منخفضة في 8 حالات بسبب الوهط الوراني عند القبول.



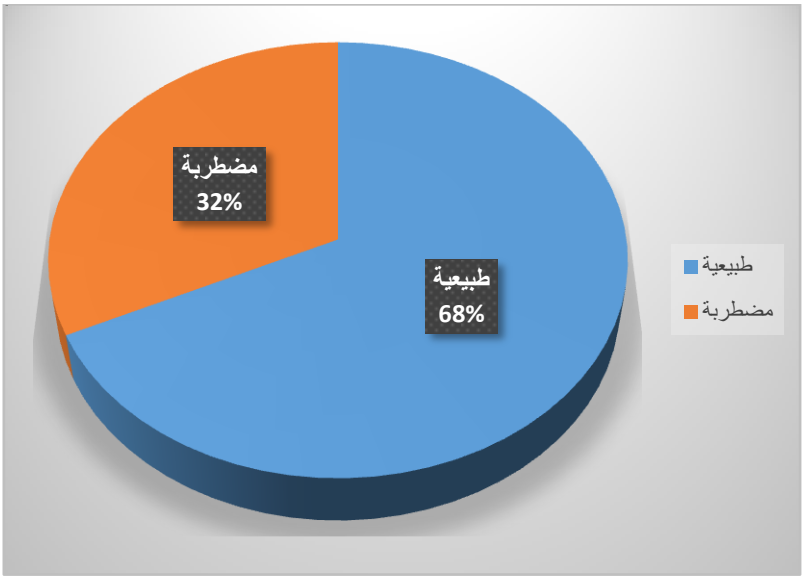
مخطط (13) يوضح قيم الضغط الشرياني

الدراسة المخبرية:

تضمنت شوارد الدم، سكر الدم، الكورتيزول، ACTH ، 17 هيدروكسي بروجسترون، DHEA، التستوسترون، الصيغة الصبغية. وهذه التحاليل الهرمونية فقط التي قمنا بإجرائها في دراستنا بسبب عدم توفر باقي التحاليل في مشفانا وصعوبة إجرائها في مخابر خارجية بسبب عدم قدرة الأهل المادية.

- شوارد المصل:

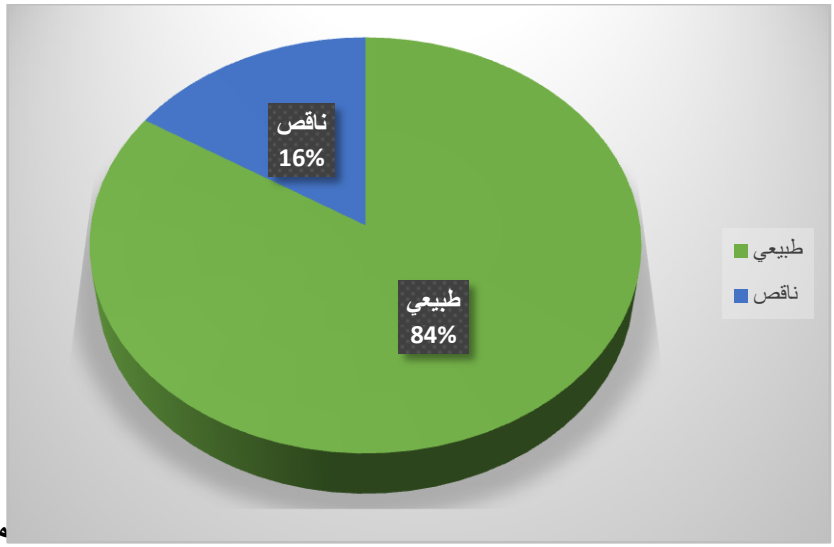
تم إجراؤها في كل الحالات وكانت مضطربة في 16 حالة وهي حالات عوز 21 هيدروكسيلاز النمط المضيع للملح.



مخطط (14) يوضح نتائج شوارد الدم

- سكر الدم:

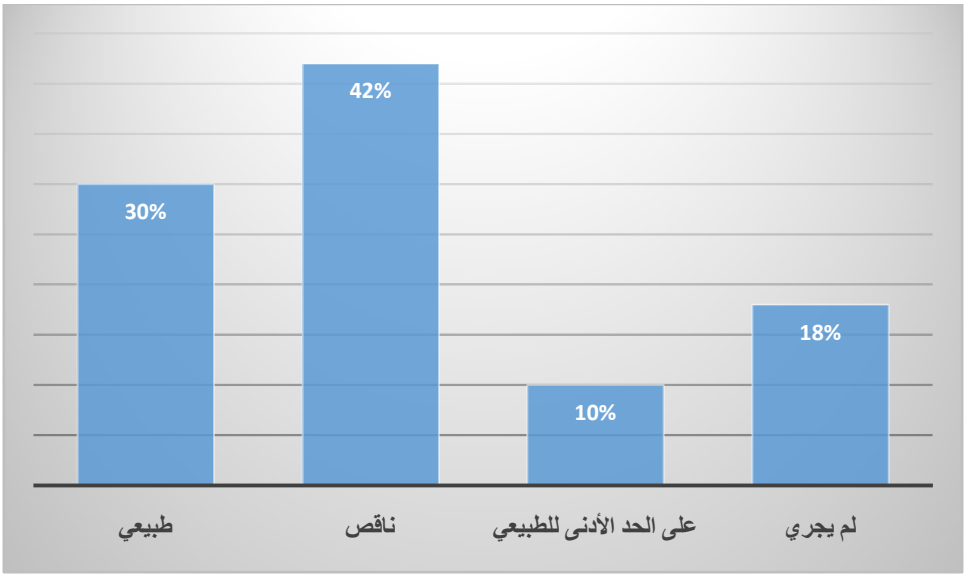
تم إجراؤه في كل الحالات وكان منخفضاً في 8 حالات وهي من حالات عوز 21 هيدروكسيلاز النمط المضيع للملح.



مخطط (15) يوضح قيم سكر الدم

- كورتيزول الدم:

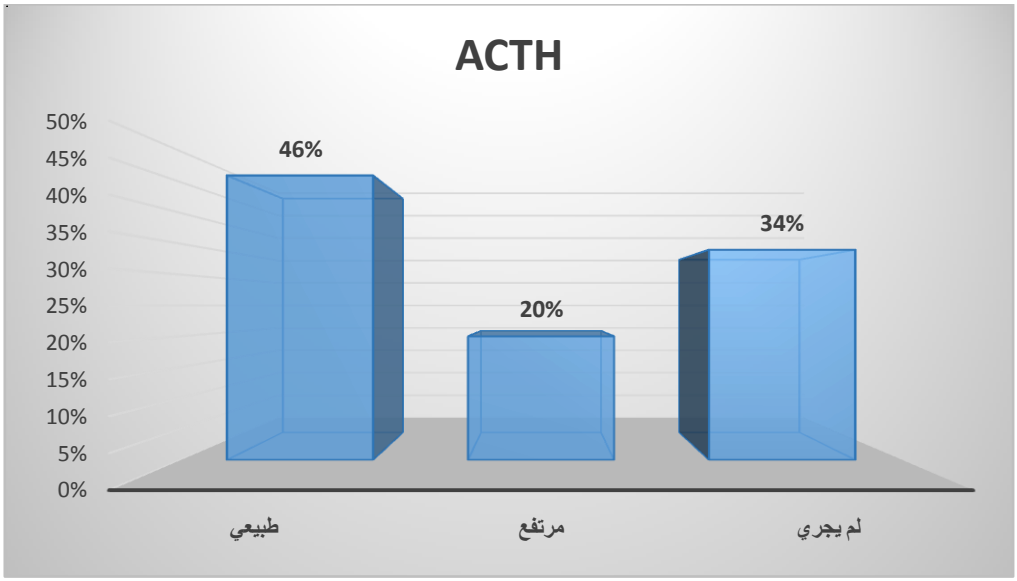
تم معايرته في 41 حالة وكان طبيعياً في 15 حالة، وناقصاً في 21 حالة وعلى الحد الأدنى للطبيعي في 5 حالات وذلك في حالات عوز 21 هيدروكسيلاز بنوعيه، ولم يجرى في 9 حالات وهي حالات الإبهام المرافقة للتشوهات والتي استبعدت فيها الأسباب الغدية والحالة التي شخصت متلازمة سيلفر.



مخطط (16) يوضح مستوى الكورتيزول في المصل

- عيار ال ACTH :

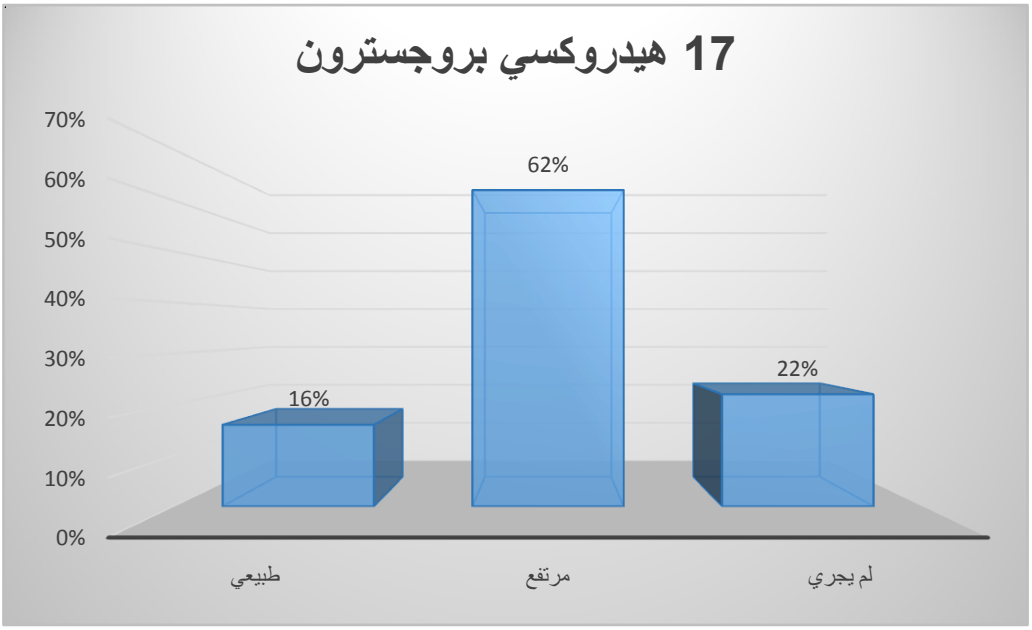
تم معايرته في 33 حالة وكان طبيعيًفي 23 حالة، ومرتفعاً في 10 حالات وهي من حالات المتلازمة الكظرية التناسلية، ولم يجرى في 17 حالة وهي الحالات التي ترافقت مع تشوهات وسوء تصنع بالأعضاء التناسلية الظاهرة والخنوثة الحقيقية وعند وجود قيمة كورتيزول طبيعية وتناول الأدوية المذكرة أثناء الحمل.



مخطط (17) يوضح قيم ال ACTH

- عيار 17 هيدروكسي بروجسترون:

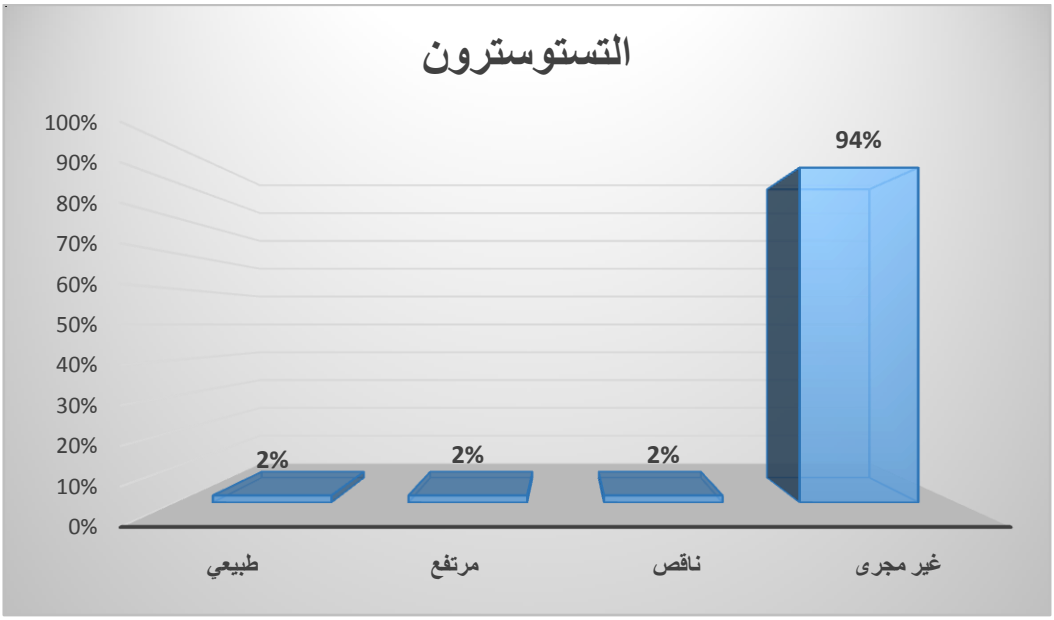
تم معايرته في 39 حالة وكان مرتفعاً في 31 حالة وهي حالات عوز 21 هيدروكسيلاز بنوعيه، وطبيعيًفي 8 حالات وهي حالات الخنوثة الحقيقية ومتلازمة تورنر والحالة المجهولة السبب، ولم يجرى في 11 حالة وهي حالات التشوهات وسوء تصنع الأعضاء الظاهرة ومتلازمة سيلفر.



مخطط (18) يوضح قيم 17 هيدروكسي بروجسترون

- عيار التستوسترون في المصل:

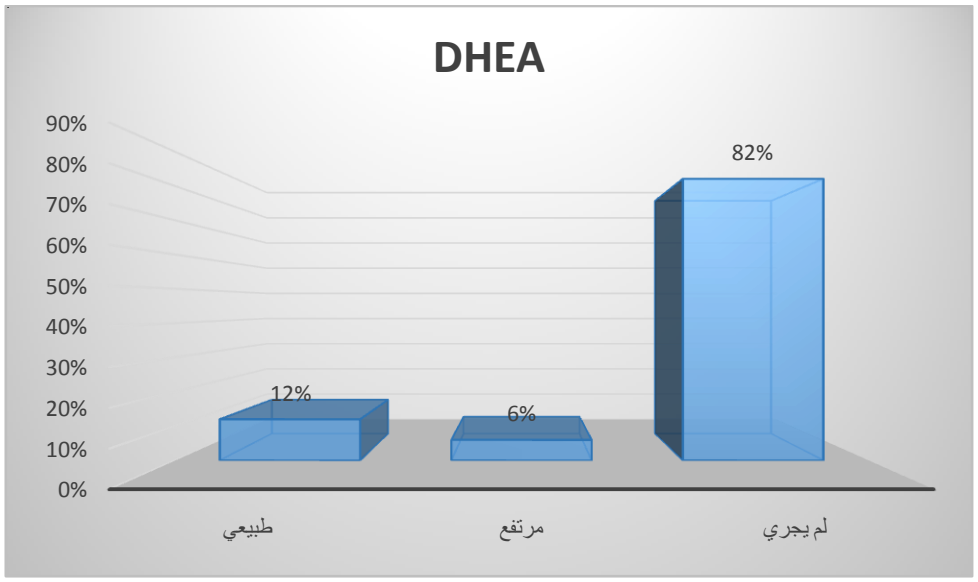
تم إجراؤه في 3 حالات وكان طبيعياً في حالة واحدة وكانت خنوثة حقيقية، ومرتفعاً في حالة واحدة وكانت عوز 21 هيدروكسيلاز النمط غير المضيع للملح كانت تراجع بأعراض استرجال مع إبهام أعضاء، ومنخفضاً في حالة واحدة وهي الحالة مجهولة السبب.



مخطط (19) يوضح قيم التستوسترون

- عيار ال DHEA :

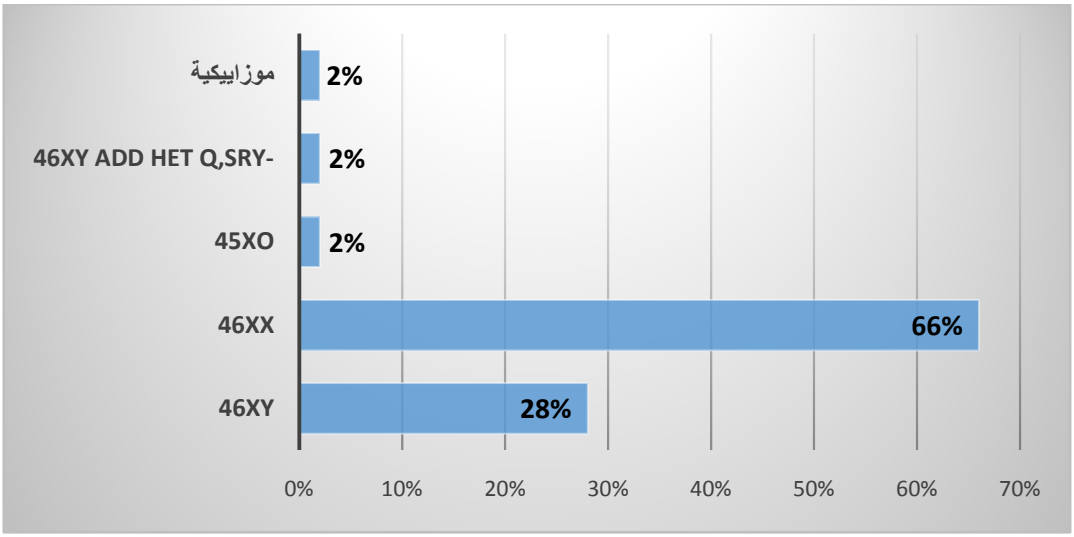
تم إجراؤه في 9 حالات وكانت من حالات المتلازمة الكظرية التناسلية وكان مرتفعاً في 6 حالات ، وطبيعياً في 3 حالات.



مخطط (20) يوضح قيم الDHEA

- الصيغة الصبغية:

تم إجراؤها في كل الحالات وقد كانت من العوامل المهمة في تحديد الجنس وقد تنوعت النتائج فقد كانت 46,XX في 33 حالة وهي حالات المتلازمة الكظرية التناسلية (عوز 21 هيدروكسيلاز و عوز 11 هيدروكسيلاز) ، وكانت 46,XY في 14 حالة وتضمنت حالات التشوهات وسوء تصنع الأعضاء التناسلية الظاهرة وإحدى حالات الخنوثة الحقيقية ومتلازمة سيلفر والحالة مجهولة السبب، وكانت 45,X0 في حالة واحدة وهي متلازمة تورنر، وكانت الصيغة موزاييكية في حالة واحدة كانت خنوثة حقيقية، وكانت الصيغة الصبغية ذكرية سلبية ال SRY في حالة واحدة أيضاً كانت تمثل خنوثة حقيقية.



مخطط (21) يوضح نتائج الصيغة الصبغية

الدراسة الشعاعية:

- التصوير بالأمواج فوق الصوتية:

تم إجراؤه بكل الحالات وقد استهدف دراسة الغدد التناسلية والرحم والكظرين وقد تبين من خلاله وجود الرحم في معظم حالات المتلازمة الكظرية التناسلية عدا بعض الحالات التي لم تتوضح المعالم بشكل جيد فاستكملت الدراسة بإجراء مرنان للحوض.

كان الكظران طبيعيين غير متضخمين بكل الحالات التي شملتها دراستنا.

شوهد الرحم في لوحده في 14 حالة، حالة واحدة شخصت خنوثة حقيقية، و 13 حالة شخصت متلازمة كظرية تناسلية.

شوهد رحم مع مبيضين في 6 حالات شخصت متلازمة كظرية تناسلية.

شوهد رحم مع مبيضين مع خصيتين في حالة واحدة شخصت متلازمة كظرية تناسلية.

شوهد رحم مع خصيتين في حالة واحدة شخصت خنوثة حقيقية.

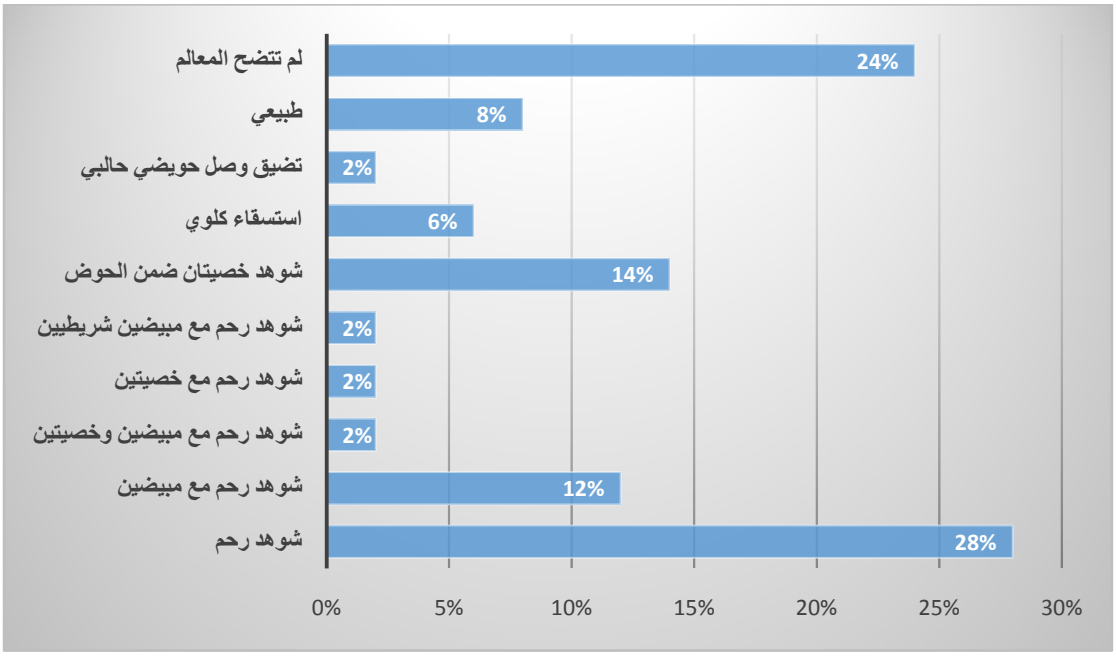
شوهد رحم شريطي مع مبيضين شريطيين في حالة واحدة شخصت متلازمة تورنر.

شوهدت الخصيتان ضمن الحوض في 7 حالات، وهي حالات التشوهات وسوء تصنع الأعضاء التناسلية الظاهرة.

شوهد استسقاء كلوي في 3 حالات وهي حالات التشوهات الكلوية، إحداهما ترافقت مع تضيق بالوصل الحويضي الحالبي.

كان التصوير الصدوي طبيعياً في 4 حالات، وهي: حالة من حالات سوء تصنع الأعضاء التناسلية الظاهرة، ومتلازمة سيلفر، وفي الحالة التي فيها قصة تناول أدوية مذكرة أثناء الحمل، والحالة مجهولة السبب.

لم تتضح المعالم في 12 حالة حيث تم استكمال الدراسة بإجراء رنين مغناطيسي للحوض.



مخطط (22) يوضح نتائج التصوير الصدوي

- الرنين المغناطيسي للحوض:

تم إجراؤه في 21 حالة وذلك في الحالات التي كان فيها صعوبة في تمييز المناسل وكانت معالم الحوض والبنى التشريحية فيه غير واضحة بشكل جيد في التصوير الصدوي وقد ساعد في مشاهدة الرحم في 11 حالة لم يشاهد فيها بوساطة الإيكو غرافي، كما شوهد المبيضان في 8 حالات لم يكن واضحاً فيها بالتصوير الصدوي.

وقد أظهرت نتائج المرنان:

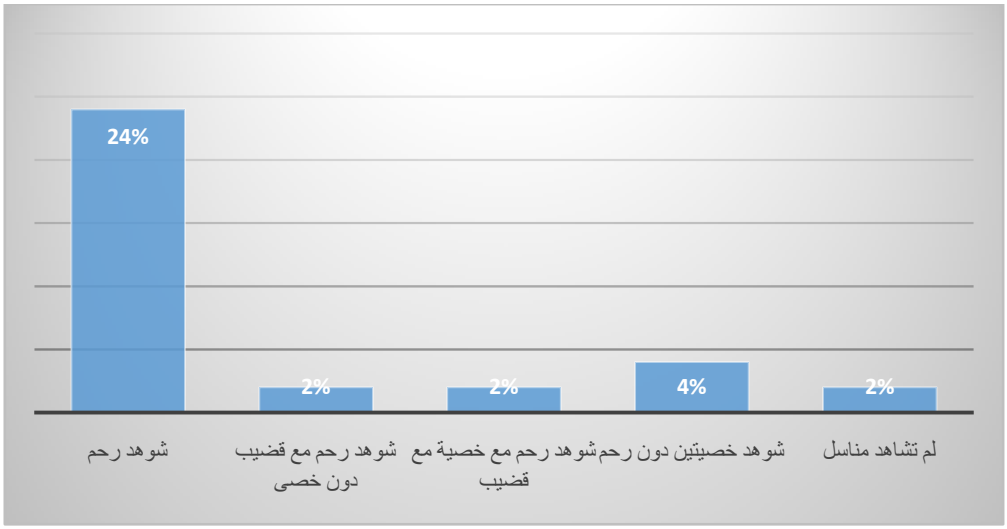
شوهد رحم فقط في 15 حالة شخصت متلازمة كظرية تناسلية.

شوهد رحم مع قضيب دون خصى في حالتين شخصتا متلازمة كظرية تناسلية.

شوهد رحم مع مع خصية مع قضيب في حالة واحدة شخصت خنوثة حقيقية.

لم تشاهد مناسل في حالة واحدة من حالات التشوهات.

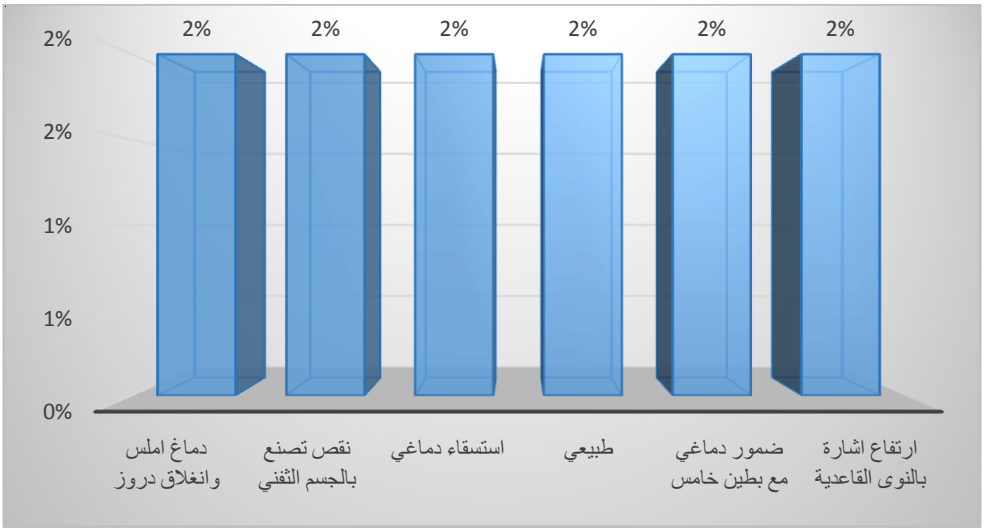
شوهدت خصيتين ضمن الحوض في حالتين من حالات التشوهات.



مخطط (23) يوضح نتائج مرنان الحوض

- الرنين المغناطيسي للدماغ:

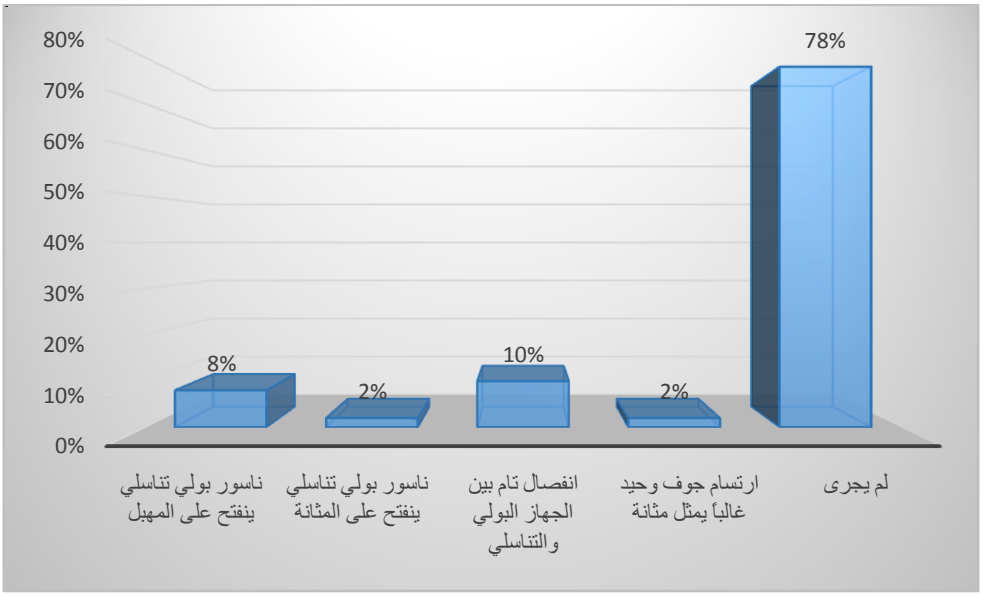
تم إجراؤه في 6 حالات وهي الحالات التي راجعتنا بشكاية عصبية من اختلاج وتأخر تطور روحي حركي بالإضافة للأعضاء التناسلية المبهمة وشخصت تشوهات متعددة وكانت النتائج هي دماغ أملس ونقص تصنع بالجسم الثفني واستسقاء دماغي وضمور دماغي، وشوهد ارتفاع بإشارة النويات القاعدية في الحالة مجهولة السبب، وكان طبيعيًفي حالة تم إجراؤه لوجود تشوهات متعددة قلبية وكلوية وتناسلية بالإضافة لصغر محيط الرأس بالفحص السريري.



مخطط (24) يوضح نتائج مرنان الدماغ

- التصوير الظليل للجيب البولي التناسلي:

تم إجراؤها في 11 حالة وذلك في الحالات التي كان فيها التصاق تام بالأشفار أو عند وجود فوهة تناسلية بولية مشتركة، وقد أظهرت في معظم الحالات وجود ناسور بولي تناسلي مع مرور المادة الظليلة إلى المهبل في 4 حالات، وأحياناً إلى المثانة في حالة واحدة، كما أظهرت انفصال تام بين الجهاز البولي والتناسلي في خمس حالات، كما أظهرت ارتسام جوف وحيد يمثل المثانة في حالة واحدة شخصت فيما بعد متلازمة تورنر.

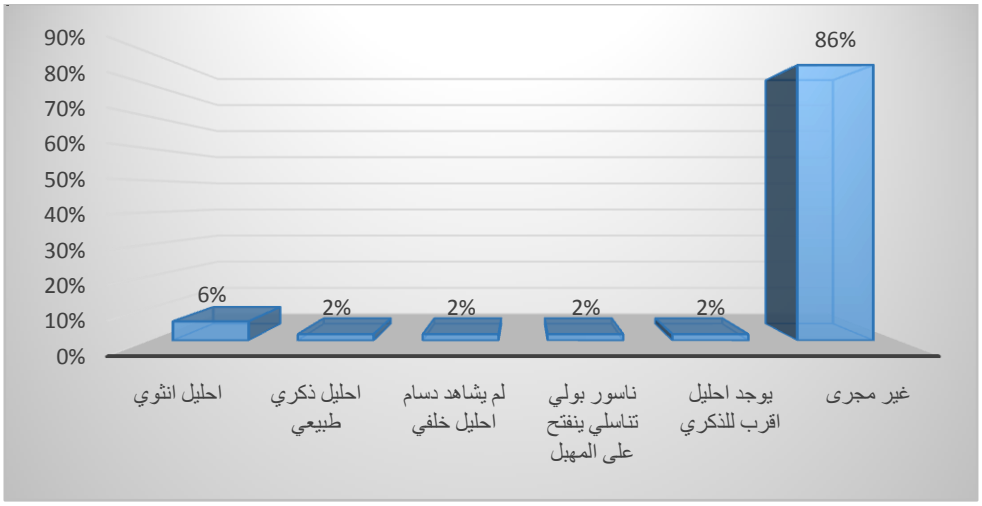


مخطط (25) يوضح نتائج تصوير الجيب البولي التناسلي

- التنظير البولي:

أجري في 7 حالات، وفي معظم الحالات تحضيراً للعمل الجراحي حيث كان يحدد نمط الإحليل وتفاصيل الجيب البولي التناسلي، وفوهة انفتاح المهبل على الإحليل وعن الفوهة المشتركة للجيب، وكانت النتائج التي ظهرت:

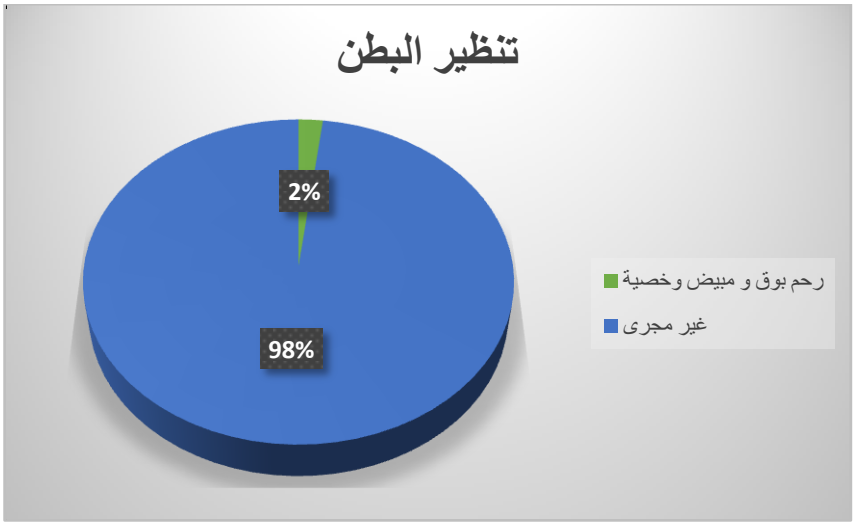
إحليل أنثوي في 3 حالات، إحليل ذكري طبيعي في حالة واحدة، وإحليل أقرب للذكري في حالة واحدة، لم يشاهد دسام إحليل خلفي في حالة واحدة كانت تتضمن تشوهات كلوية، كما شوهدت فوهة انفتاح الناسور البولي التناسلي على المهبل في حالة واحدة.



مخطط (26) يوضح نتائج التنظير البولي

- تنظير البطن:

تم إجراؤه في حالة واحدة وهي حالة الخنوثة الحقيقية ذات النمط الموزاييكي حيث تبين وجود رحم وبوق ومبيض أيسر وخصية يمنى.



مخطط(27) يوضح نتائج تنظير البطن

مناقشة النتائج

تمت الدراسة على عينة من خمسين طفل لديهم أعضاء تناسلية مبهمة وتم قبولهم في مشفى الأطفال الجامعي أوراجعو مخبر البحوث الوراثيق خلال سنة كاملة 2015-5 وحتى 2016-5 وأهم النتائج التي وصلت إليها الدراسة أن أسباب إبهام الأعضاء التناسلية قسمت إلى7 مجموعات رئيسية وأن أشيع الأسباب هو الأعواز الأنزيمية خاصة عوز أنزيم 21 هيدروكسيلاز بنمطيه المضيع وغير المضيع للملح، بنسبة 64%. يتلوها الإبهام في سياق التشوهات حيث كانت بنسبة 16%، خاصة التشوهات الكلوية والعصبية وانشقاق شراع الحنك. وكذلك سوء تصنع الأعضاء الظاهرة بنسبة 6%، وحالات الخنوثة الحقيقيةبنسبة 6% أيضاً. وكانت ضمن متلازمات وراثية وهي متلازمتي سيلفر وتورنر بنسبة 4%.

وبسبب تناول أدوية مذكرة أثناء الحمل بنسبة 2%

وبقي السبب مجهولاً حيث تضمنت الحالة إضافة إلى الأعضاء التناسلية المبهمة إصابة بالنوى القاعدية وقصور بالغدة الدرقية بنسبة 2%.

بالمقارنة مع دراسة أخرى تم نشرها في أكتوبر عام 2004 في قسم الأطفال في مشفى الملك فيصل التخصصي في المملكة العربية السعودية. وهي دراسة على مدى 10 سنوات بين الفترة 1999 – 1989 شملت 120 طفل من الجنسين راجعوا بقصة إبهام أعضاء تناسلية، وكانت النتائج:

63 حالة فيها أسباب الإبهام أعواز أنزيمية، أي بنسبة 53% .

19 حالة ترافقت مع تشوهات، أي بنسبة 15.8%

8 حالات بسبب متلازمات، أي بنسبة 7%

10 حالات بسبب سوء تصنع بالأعضاء التناسلية الظاهرة، أي بنسبة 8.3%

7 حالات مجهولة السبب، أي بنسبة 6%

6 حالات بسبب متلازمة عدم الحساسية للأندروجين، أي بنسبة 5%

2 حالة بسبب آفات استقلابية، أي بنسبة 1.6%

5 حالات بسبب عوز 5 ألفا ريدكتاز، أي بنسبة 4%

كذلك الدراسة التي أجريت في كشمير شمال الهند عام 2005 والتي تضمنت خمسين حالة من الأطفال المراجعين بقصة إبهام أعضاء تناسلية وكانت النتائج:

متلازمة كظرية تناسلية بنسبة 54% ، في سياق تشوهات متعددة بنسبة 18% ، تشوهات بالأعضاء التناسلية الظاهرة بنسبة 16% ، عدم الحساسية للأندروجينات بنسبة 8% ، ضمن متلازمات وراثية: تورنر و إدوارد بنسبة 4% .

نلاحظ من خلال دراستنا وكلا الدراستين أن أهم أسباب إبهام الأعضاء التناسلية هي الأعواز الأنزيمية وخاصة عوز أنزيم 21 هيدروكسيلاز، يليه التشوهات المتعددة وسوء تصنع الأعضاء التناسلية الظاهرة، يليه المتلازمات الوراثية ، أما عدم الحساسية للأندروجين فهو سبب هام لإبهام الأعضاء التناسلية وكان بنسبة 5% في الدراسات الأخرى لكن لم يكن موجوداً ضمن الحالات التي تمت دراستها في مشفانا.

التوصيات

يجب توفير كافة التحاليل الهرمونية بصورة كاملة ودائمة إضافة للدراسات الصبغية المتنوعة وإمكانية إجراء وكشف الطفرات المتنوعة للأمراض الوراثية في مخابر مشفى الأطفال وذلك لتسهيل التشخيص وإجراء الدراسة الكاملة لجميع الحالات لجعل كافة الدراسات ذات مصداقية عالية.

يجب توفير الأدوية المطلوبة لاسيما للمتلازمة الكظرية التناسلية وخاصة الستيروئيدات المعدنية بشكل دائم وبأسعار مناسبة لكافة المرضى.

يجب زيادة نشر التثقيف والوعي حول أسباب إبهام الأعضاء التناسلية لا سيما تلك المتعلقة بالمتلازمة الكظرية التناسلية بين السكان من جهة ، والأطباء من جهة أخرى وذلك لعلاج وتدبير الحالات الإسعافية والمهددة للحياة في الوقت المناسب، وكذلك لمساعدة الأهل للتقليل من التأثيرات النفسية السلبية لإبهام الأعضاء التناسلية عليهم وعلى العائلة والطفل المصاب.

ضرورة تطبيق المسح الباكر عند الولدان لاسيما في الحالات ذات القصة العائلية الإيجابية أو في حالات زواج الأقارب وذلك لإنجاز التشخيص والتدبير الباكر.

ضرورة توفير وسائل التشخيص قبل الولادة وتطبيق المعالجة داخل الرحم وذلك لتقليل التأثيرات النفسية السلبية والتداخلات الجراحية بعد الولادة في حال ولادة طفل مصاب بإبهام أعضاء تناسلية.

ضرورة إجراء مشورة وراثية لذوي الأطفال المصابين من أجل الحمول القادمة.

ضرورة التأكيد على التحضير الجيد لمرضى المتلازمة الكظرية التناسلية قبل العمل الجراحي خوفاً من تطور قصور كظري حاد قاتل أثناء الجراحة.

ضرورة وجود متابعة جيدة وتامة لجميع المرضى بعد تخريجهم وتزويدهم بكافة التحاليل والفحوص التي تم إجراؤها لهم من أجل المتابعة لاحقاً.

المراجع:

1. *Harold Chen; Atlas of genetic diagnosis and counseling.(second edition); Ambiguous Genitalia, 98 . Springer science (2012).*
2. *MacLaughlin, D. T., &Donahoe, P. K. Sex determination. and differentiation (Review). The New England Journalof Medicine(2004), 350, 367–378*
3. *MacLellan, D. L., & Diamond, D. A. Recent advances inexternal genitalia.(2006).Pediatric Clinics of North America,53,449 :464.*
4. *Mark A. Sperling, MD Pediatric Endocrinology, Third Edition 2008 ;127 – 511*
5. *Speiser, PW, White, PC. Congenital adrenal hyperplasia.2003 ; 349 : 776*
6. *Nelson, Text Book OF Pediatric 20th ;2750, 2715*
7. *Colin D. Rudolph , Abraham M. Rudolph , George E Lister , Lewis First , Anne A. Gershon*. **Rudolph's Pediatrics, 22nd Edition***2001 ; 121: 566*
8. *Migeon CJ and Wisniewski AB : Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21 – hydroxylase deficiency : A guide for patient and their families,2001; 276: 521*
9. **Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. Policy statement,July 2000. American Academy of Paediatrics.**
10. **Technical Report: Congenital Adrenal Hyperplasia (RE0027) , December 2000.American Academy of Paediatrics.**
11. **Baumgartner-Parzer, SM, Nowotny, P, Heinze, G, et al. Carrier frequency of congenital adrenal hyperplasia in a middle European population. 2005. J ClinEndocrinolmetab.**