

正常及異常之性別發展

區分及決定性別：

1. 基因性別
2. 性腺性別
3. 荷爾蒙性別
4. 內生殖器
5. 外生殖器
6. 腦部之性別 (CNS or brain sex)
7. 後天指派決定之性別 (Assignment or rearing sex)
8. 性別鑑定或性別表現

正常發展

建立基因性別

受孕

性腺分化

1. 性腺分化發展在 5-6 週,此時 Primordial germ cell 移行至 gonadal ridges
如果失敗則造成 streak gonad,
六週前為 Bipotential(indifferent)的性腺
(包含 germ cells, special epithelial, mesenchyme and mesonephric duct,
internal and sexternal genitalia undifferentiated)
2. 接下來的分化由基因調控
睪丸基因決定組 (TDF gene) (SRY region of Y, sex determining region of the Y
chromosome)對睪丸分化是必須的,如缺少 TDF gene 會造成 gonadal dysgenesis
TDF 或 SRY 蛋白質基因對適當的性腺發展是需要的,
3. 另外 autosome gene (steroidogenic enzymes) 也是必須的

睪丸的形成：

6-7 週: Sertoli cells, spermatogenic cords, seminiferous tubules, Leydig cells

卵巢的發展：

約於晚兩週發生 Germ cells 於皮質層增生

卵細胞 20 週時五到七百萬

出生時只剩一到兩百萬,此時的卵細胞為 prophase I

在 gonadal dysgenesis(45X)則會有大量的 atresia

管道系統的分化

Ambisexual embryo(八週)暫時並存有 Wolfian(mesonephric) 及 Mullerian(paramesonephric) ducts

決定因素：AMH(MIF)及 testosterone(由睪丸分泌)

* AMH (anti-mullerian hormone): a member of the transforming factor-B family of glycoprotein differentiation factors that includes inhibin and activin.

AMH(由 Sertoli cells 合成)八週時可造成單側 Mullerian tube regression

抑制 oocyte meiosis

促使睪丸下降

AMH 可作為一種 serum marker 去辨別 testicular tissue

Testosterone: 由 Leydig's cells 分泌,促使單側 wolfian duct 分化成 epididymus, vas deferens and seminal vesicles, ejaculatory ducts

局部 paracrine 作用:adjacent gonad

內部的傾向去 feminize

缺乏 AMH-->輸卵管,子宮,陰道上部之發育

缺乏 testosterone: Wolfian system 退化

外陰部的分化

Bipontal(未分化) stage(6 週):neutral primordial:可發育成男性或女性外生殖器

包括 A genital tubercle, a urogenital sinus, two labioscrotal swellings

決定因子：由 Leydig cells 來的 Androgen

在目標組織以 5 α -reductase 把 testosterone(T)變成 dehydrotestosterone(DHT)

男性化 (Masculization):九到十四週

MALE:陰莖，陰囊，penile urethra 或

FEMALE:陰蒂，大陰唇，小陰唇，陰道下段

Abnormal androgen impact: variable external ambiguity

CNS differentiation

Androgen→編輯 CNS 男性行為的潛能

性別的指派

社會的 interaction

gender role is heavily influenced by assignment of sex of rearing followed by social interaction based upon genital appearance and the development of secondary sexual characteristics.

異常性別發展

A. 胎兒內分泌的異常 (disorders of fetal endocrinology)

Masculinized females(female pseudohermaphroditism)

1. Congenital adrenal hyperplasia
 - 21-hydroxylase(P450c21) deficiency
 - 11 β -hydroxylase(p450c11 β) deficiency
 - 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency
2. Elevated androgens in the maternal circulation
 - Drug intake
 - Maternal disease
3. Aromatase(P450arom) deficiency

Incompletely masculinized males(male pseudohermaphroditism)

1. Androgen insensitivity syndromes
2. 5 α -Reductase deficiency
3. Testosterone biosynthesis defects
 - 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency
 - 17 α -hydroxylase(p450c17) deficiency
 - 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency
4. Gonadotropin resistant testes
5. Anti-mullerian hormone deficiency

B. 異常性腺發展

(disorders of gonadal development)

Male pseudohermaphroditism

Primary gonadal defect-Swyer syndrome
Anorchia

True hermaphroditism

Gonadal dysgenesis

Turner syndrome
Mosaicism

Normal karyotype—Noonan syndrome

Female Pseudohermaprodites:(女性假陰陽人)

Karyotype 為 46XX 之女性，雖有卵巢，但沒有正常的女性外生殖器
先天性腎上腺過度增生 CAH(Congenital adrenal hyperplasia)
男性化的外生殖器 Masculinized external genitalia, varying degree
過量的 androgen 被腎上腺皮質 (adrenal cortex) 製造 (12 週)
可與代謝異常 (salt wasting or hypertension) 一起表現

1. 21-hydroxylase deficiency (adrenal only)

A. 為 CAH 最常見的一種 (90%)

B. 症狀

a. 鹽類缺乏 (salt wasting)

b. simple virilizing

c. Late onset (nonclassic, attenuated, acquired) :在青春期或之後才出現多毛症
(Hirsutism), 月經問題及不孕 (mild/mild or mild/severe)

d. Cryptic form: asymptomatic(normal/mild or normal/severe)

C. 自體隱性

D. 第六對染色體 CYP21B gene 的突變

Allelic variants: normal, mild, severe

Homozygous or heterozygous

典型的病人：1/14000 births

帶原者：1/100 Caucasians

非典型的病人：1/30-1000

帶原者：1/3-14(大多數為自體隱性)

E. 診斷：血中 17-OHP(正常值的 50-400 倍)

Baseling(早晨)：normal <200ng/dl

200-800ng/dl 需要 ACTH stimulation test

>800ng/dl: 確定診斷

F. 治療：hydrocortisone(10mg/day)&9-fluorohydrocortisone(100ug/day), cortisol

12-18mg/m² or prednisolone 3.5-5mg/m²

Monitoring: 17-OHP(500-4000ng/dl), ASD, T, PRA(lower limit of normal)

外科治療：陰蒂切除 (前幾年)

陰道重建 (青春期後)

在重大壓力下給予額外的支持，如手術，妊娠，分娩

過度治療會引起 Cushing's syndrome

G. 產前診斷：

在羊水中升高的 ASD

絨毛膜取樣

DNA probes(可在 critical period 前給予治療)

產前治療：Dexamethasone(有顯著的母體副作用)，只有 1/8 之胎兒需治療
在新生兒時密切觀察 adrenal insufficiency

2. 11 β -hydroxylase deficiency(adrenal only,5-8%)

男性化 (virilization) , , 高血壓 , volume overload , hyperkalemic alkalosis

自體隱性 , 位於染色體第八對上 , 有 mild form 存在

診斷 : high DOC & 11-deoxycortisol, low PRA(plasma rennin activity)

產前診斷 : 羊水中 11-deoxycortisol 升高

3. 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency(adrenal and ovary)

降低 glucocorticoid, mineralocorticoid, androgens and estrogens

Severe form:極少存活

Mild form:普遍、輕度多毛、DHEA 升高

自體隱性

診斷 : DHEA 及 DHEAS 顯著升高

4. 17 α -hydroxylase deficiency(adrenal and estrogens)

curtailed synthesis of cortisol, androgens and estrogens

高血壓 , 低血鉀 , infantile female external genitalia , 原發性無月經 (FSH 和 LH 升高) , ambiguity in male

第十對染色體

5. 20-22 desomolase deficiency(adrenal and ovary):致命的

6. 母體循環中 androgen 升高

1. Maternal androgen secreting tumor

2. progestin 或 danazol 攝取 surgical correction for external genitalia is the only indicated treatment

3. Placental aromatase deficiency: DHEA or DHEAS loading test

男性假陰陽人 (Male pseudohermaphrodites)

1. 雄性素不敏感症候群 (AIS : androgen insensitivity syndrome)

完全的雄性素不敏感/TF(testicular feminization)

女性表型 (female phenotype) ;46XY

性聯隱性,1/3 沒有家族史

正常 AMH 活性：睪丸下降至 inguinal ring

睪丸正常發育，Testosterone 正常或輕微上升

在青春期時乳房正常發育，但原發性無月經

稀少或缺乏腋毛及陰毛

短的，盲端的陰道，子宮，卵巢是缺乏的

高的 LH,E2

FSH 正常或升高

10% 患者有原發性無月經症

兒童如有腹股溝疝氣或腹股溝腫塊需懷疑 TF

gonadal tumor 的發生 (overall incidence 5%) 相當晚，很少在 25 歲前

性腺切除 (gonadectomy) 需在青春期後實施 (大約 16-18 歲)

2. 不完全雄性素不敏感/TF(testicular feminization)

性聯隱性，雄性素接受器基因突變 (q11-12 of X)

臨床表現範圍從完全男性化的失敗到完全以男性表現均有

包括陰蒂肥大 (clitoromegaly), 陰唇黏合 (labial fusion)

genital ambiguity, 嚴重的精子過少或無精症, undervirilized fertile male

如果病人之前被當成女性教養，必須行 gonadectomy 以防止惡性病變

如 Reifenstein syndrome(病人之前被當成男性教養)

, 女性化 (feminization), 男性女乳症 (gynecomastia) 會在青春期後發生

他們會不孕且不會對 exogenous androgen 反應

High testosterone, mild elevated LH, high E2, normal to elevated FSH

3. 5 α -reductase deficiency/PPH(pseudovaginal perineoscrotal hypospadias)

自體隱性

正常 wolffian duct virilization(男性化), 但對於 DHT dependent 的構造：

外陰，前列腺，尿道

出生時，陰蒂肥大，嚴重的會陰尿道下裂，薦骨裂 (scrotal cleft, failure of fusion

of labioscrotal folds), 持續的 urogenital opening(separate urethral and vaginal

openings), underdevelopment of vagina

男性化發生在青春期，此時女性會變成男性

較少的體毛，較少的鬚部退縮，無 ance

正常的 spermatogenesis, 男性性慾 (male libido) 及 muscle mass, 聲音低沉

診斷：elevated T/DHT ratio, especially after HCG stimulation

gonadectomy 以防止惡性病變及 virilization(男性化)

Testosterone 生成缺陷

自體隱性

可分五種 enzyme 之缺陷

1. P450_{scc},
2. 3 β -OH dehydrogenase
3. 17 α -hydroxylase
4. 17-20desmolase
5. 17 β -OH dehydrogenase

前三種可能會 adrenal failure 和死亡

17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency

男性內生殖器，沒有 mullerian 構造

出生時有女性外生殖器，睪丸則位於 inguinal canal

會在青春期男性化，或女性化 (feminization) 及男性女乳症 (gynecomastia)

診斷：low testosterone 及升高的前驅物 (如 ASD, estrone)

如當成女性教養需 early gonadectomy

Gonadotropin resistant testes

Leydig cells 退化或異常分化

降低 LH/HCG 的反應

接受器功能或接受器後成分缺陷

基本上是女性，但曖昧不明 (ambiguous) 生殖器，male cryptorchid testes(隱睪) with degenerated Leydig cells, no mullerian duct, present vas and epididymis

Gonadotropin 升高

AMH defects(uterine hernia syndrome)

性聯隱性或自體隱性

AMH 功能失常

正常可生育男性但有 mullerian structures 在 inguinal hernia sac

不正常性腺生成 (abnormal gonadogenesis)

Primary gonadal defects 原始性腺缺損(Testicular regression syndrome)

1. Swyer syndrome(embryonic testicular regression)

睪丸在生殖器分化前沒有繼續發育或已退化

XY karyotype 但有正常女性之內外生殖器

原發性無月經，青春期缺乏第二性徵的發育

Fibrous band areas 移除，接著給予荷爾蒙補充（HRT）

2. 無性腺（Agonadism），睪丸發育不良 testicular dysgenesis (fetal testicular regression)

曖昧不明（ambiguous）的外生殖器，both internal ducts 的殘跡
外科移除 streaks

3. 無睪畸形 Anorchia, vanishing testis

曖昧不明（ambiguous）的男性外生殖器，
有 male wolffian ducts

缺少 mullerian ducts, no detectable 睪丸，smaller phallus

真陰陽人(True hermaphrodites)

同時擁有卵巢及睪丸組織

包含在一個 gonad(ovotestis) 或一側是卵巢，一側是睪丸組織
內在的性器官與鄰近的 gonad 相符

曖昧不明（ambiguous）的外生殖器但有足夠的男性特徵

3/4 有男性女乳症（gynecomastia）

1/2 青春期後有月經

60%XX, few are XY

其餘的為 mosaics with XX line

Gonadal dysgenesis(性腺發育不良)

兩側殘餘的是 streak gonads

Turner syndrome

有一個不正常的 X 染色體或是缺少一個 X 染色體

1/2000-5000 活產的女嬰（98%流產）

Phenotypic female，身高不高（142-147cm），sexual infantilism

Streak gonads composed of white fibrous stroma with no ova or follicles

鰓狀頸（webbed neck），high arched palate，手肘外翻（cubitus valgus）

盾狀胸（broad shieldlike chest），低髮線（low hair line）

short fourth metacarpal bone，短腿（short leg），腎畸形（renal anomalies）；

horseshoe kidney, pelvic kidney, rotational problem, duplication of collecting system）

自體免疫問題，胰島素抗性（insulinresistence），聽力喪失（hearing loss）

心血管問題（cardiovascular abnormalities; bicuspid aortic valve, coarctation of aorta, mitral valve prolapse, aortic aneurysms），肢體淋巴水腫（lymphedema of extremities at birth）

正常智力

通常直到青春期方被診斷

篩檢：甲狀腺功能，抗體，IVP，超音波，心臟超音波，聽力檢查，lipid profile

,糖類代謝，週期骨盆腔檢驗去排除性腺的惡性病變

如有月經或生育能力則因為 mosaic complement

如乳房或 sexual hair 自行發育，必須懷疑 gonadal neoplasia

Pure gonadal dysgenesis

46XX:早發性的卵巢退化 (streak gonads)，無 turner stigma

自體隱性

46XY:正常女性內生殖器，輕微陰蒂肥大

minimal 乳房發育，缺乏 turner 表徵 (stigma)

menstrual function suggests tumor development

有 gonadal tumor 的 risk:15-30%: gonadoblastoma,dysgeminoma,

embryonal carcinoma

早期就需移除腹腔內的 gonad，並保留輸卵管，子宮

Yp(SRY)deletion or loss of function

Partial gonadal dysgenesis

46XY:有部分 testicular development, 曖昧不明 (ambiguous) 的生殖器

Mixed gonadal dysgenesis

45X/46XY 最常見

一側為 streak gonad,一側是發育不良或正常的睪丸

Ductal develop 與同側的 gonad 相符

Phenotype 可從從曖昧不明 (ambiguous) 的生殖器到正常男女的 phenotype 且

有 streak gonads

大多數身材矮小，1/3 有 turner stigma

有 gonadal tumor 的發生率為 25%

外科移除 gonadal tissue

1. 適應症：gonadal tissue with any Y components
2. 儘速移除，除非 complete AI(青春期後再做)
3. 以腹腔鏡處理，嘗試保留子宮及輸卵管

沒有卵巢組織病人的荷爾蒙補充治療

以女孩養育

以 unopposed estrogen(0.3mg premarin or 0.5mg E2 QD)於 10 歲左右開始補充
持續六個月到一年，接著改用 sequential regimen(0.625mg premarin or 1.0mg E2
QD 和 10mg provera for 12 days each month)

身材矮小的病人(如 turner syndrome)，ERT 應直到 bone age 為 11-12 才開始以避
免 epiphysial closure

Growth hormone treatment yields significant growth for at least 6 years(achieving
adult height of over 150cm)

合併低劑量動情素和 recombinant GH 為一最佳組合

曖昧不明 (ambiguous) 的生殖器

1. 首要的診斷需先排除 CAH
2. 親屬的病史
3. 理學檢查
 - a. 是否可觸摸到 gonad? 如在 inguinal regions 或 scrotal folds 發現 gonads
大多為睪丸
 - b. 陰莖 (phallus) 徑及長度? 新生兒 clitoris 長度小於 1cm，正常陰莖
長介於 2.8-4.2 公分
 - c. 尿道口位置 what is the position of uretral meatus? from hypospadias to
urogenital sinus? to what degree are the labiosacral folds fused?posterior
fusion or bifid scrotum?Is there a vagina,vaginal pouch or urogenital
sinus? Is there a uterus? Hyperpigmentation? Dehydration?
Hypotension,hypertension? Turner stigma?
4. Lab:
 - a. Pelvic USG & sinusography
 - b. Karyotype
 - c. Electrolyte
 - d. Androgen(ASD/T/DHEA/DHEAS),17-OHP,11-deoxycortisol,11-deoxycor
tosterone
 - e. ACTH stimulation test, HCG stimulation test
5. 鑑別診斷
由 palpable gonads 和 uterus 的有無，karyotype 可將病人分為四大類
 - a. Female pseudohermaphroditism(FP)
 - b. Male pseudohermaphroditism(MP)
 - c. True hermaphroditism(TH)
 - d. Gonadal dysgenesis(GD)

FP:臨床症狀 adrenal failure 顯示 adrenal enzyme 缺乏

高血鉀(hyperkalemia) and 低血鈉 (hyponatremia) : aldosterone deficiency

高血壓&低血鉀：elevated deoxycorticosterone
Androgen and 17-OHP 可幫助鑑別診斷
Elevated 17-OHP:21-hydroxylase deficiency
Elevated 11-deoxycorticosterone/deoxycortisol:11 β -hydroxylase deficiency
Elevated DHEA with normal 17-OHP:3 β -OH dehydrogenase deficiency
No measurable cortisol/androgen precursors:P450sec deficiency
Elevated progesterone:P450c17 deficiency
Elevated ASD/DHEA:17 β -OH dehydrogenase deficiency
Unresponsive to HCG stimulation: Leydig cell hypoplasia
Elevated T/DHT after HCG stimulation: 5 α -reductase deficiency
Normal ACTH/HCG stimulation: androgen insensitivity

開腹探查的適應症

1. 46XX,且有曖昧不明 (ambiguous) 的生殖器，正常的男性荷爾蒙 (androgen) : TH or mixed GD(gonadectomy is indicated)
2. 46XY,且有曖昧不明 (ambiguous) 的生殖器，正常的男性荷爾蒙 (androgen),沒有可觸摸到的性腺 (gonad): incomplete AI,5 α -reductase deficiency, TH or mixed GD→照女性養育，且行 gonadectomy

兩側性腺切片檢查或切除 (gonadectomy) 已確定 TH 或 GD 的診斷

後來性別的分派 (assignment of sex of rearing)

1. 有次要男性特徵的女性需當女性養育
2. 下列的男性需當男性養育
 - a. isolated hypospadias
 - b. isolated 隱睪症 (cryptorchidism) ,已修補
 - c. 有 uterine hernia syndrome 的男性

所有其他的病人需節育 (sterile)

18 個月時可再分派

外生殖器重建需在 18 個月前施行

socialization and hormonal therapy are important for gender identity