

## Normal and Abnormal Sexual Differentiation

류 철 희

전북대학교 의과대학 산부인과

### I. 정상 성분화

성의 결정과 분화는 일련의 연속된 과정으로, 성염색체에 의해 결정된 유전적 성 (genetic sex)에 의해 성선 (gonad)의 분화로부터 시작된다. 성선이 분화함에 따라 내·외부 생식기가 발달하고 태아기 전반부에 표현형 성 (phenotypic sex)이 나타나는데 이는 사춘기에 완성된다. 정신적 성분화는 출생 전 호르몬의 영향과 함께 출생 후 사회적인 영향에 의해 결정된다.

인간에서 정상적인 성분화는 다음과 같은 4단계의 연속된 과정을 거쳐 완성된다.

- 1단계: 수정과 유전적 성 결정
- 2단계: 양성 공통 성 기관 형성
- 3단계: 성선(gonad)의 분화
- 4단계: 내부 및 외부 생식기 분화

#### 1. 유전적 성 결정

성분화의 첫 단계는 수정에 의해 이루어진다. 난자와 정자의 수정에 의해 수정란은 46,XX (유전적 여성) 또는 46,XY (유전적 남성)의 핵형을 가진다.

남성으로의 성분화는 Y 염색체 유무에 의해 결정된다. 즉, 고환결정인자 (testis-determining factor, TDF)는 Y 염색체 단완의 성결정 부위 (sex-determining region of Y)에 위치하고 있는데 이 인자의 영향으로 1차 성샘관 (primary sex cord)은 정세관 (seminiferous tubules)으로 발달한다. 고환 형성을 유발하는 유전자가 없으면 미분화된 배아 성선은 난소로 발달한다. 두 개의 X 염색체 장완에 있는 유전자가 난소의 분화와 난포의 성숙을 위해 필요하다. 따라서 수정 시 정해지는 성염색체의 종류가 미분화성선이 남녀 어느 성선으로 분화하는지를 결정한다.

#### 2. 양성 공통 성 기관 형성

남성이나 여성의 성선의 형태학적 특징은 임신 7주에 나타나기 시작한다. 남·여의 초기 생식계는 유사하기 때문에 이 시기는 성분화의 미분화시기 (indifferent stage)로 여겨진다.

## 1) 생식 능선 (gonadal ridge)의 발달

성선의 초기 발달은 임신 5주에 이루어지는데, 중간콩팥 (mesonephros) 안쪽의 중피 (coelomic epithelium)가 두꺼워진 부위에 중간엽 (intermediate mesoderm)을 형성하고, 이것이 증식하여 생식 능선 (gonadal ridge)으로 분화하기 시작한다. 중간엽의 안정과 생식 능선의 형성에는 여러 상염색체에 존재하는 유전자에서 유래한 전사인자 (transcriptional factor)들이 중요한 역할을 한다. 이러한 유전자들은 신장, 부신 및 비뇨생식계의 발달에도 관여한다. 특히 중간엽에서 생식 능선으로의 분화에는 충분한 정도의 WT1과 SF-1의 발현이 필요하다.

1차 성샘끈(primary sex cord)이라는 상피끈이 곧 아래의 중간엽으로 자라 들어가 미분화성선은 바깥 피질 (cortex)과 속 수질 (medulla)로 구분된다.

## \* Factors involved in early gonadal ridge development

Gene	Chromosomal localization	Expression	Function
LHX1 (LIM homeobox gene 1)	11p12-p13	primitive streak, prechordal and intermediate mesoderm, brain, thymus, tonsil	differentiation & development of head, neural and lymphoid tissues, urogenital structures
LHX9 (LIM homeobox gene 9)	1q31-q32	CNS, forelimb & hindlimb, mesenchyme and urogenital system	activation of SF-1 in gonadal primordia
EMX2 (homolog of empty spiracles homeobox gene 2)	10q26.1	Telencephalon and epithelial components of urogenital system	Arealization of neocortex and induction of mesenchyme
PAX2 (Paired box gene2)	10q24.3-q25.1	mesonephros, metanephros, adrenals, spinal cord, hindbrain and optic and otic vesicles	regulation of WT1 expression and of mesenchyme
M33 (CBX2) (chromobox homolog gene 2)	17q25	unknown	regulation of homeotic genes
ARTX (XH2) (Helicase2, X-linked)	Xq13	widespread	nucleotide excision repair and initiation of transcription
Insulin receptor (ir)	19p13.2	widespread	metabolic, cell proliferation
IGF receptor 1 (IgFR1)	15q25-q26	widespread	
Insulin receptor-related receptor	1q21-q23	brain, heart, lung, liver, small intestine, kidney, thymus, spleen, muscle, adipose tissue, and cartilage	
WT1 (Wilms tumor associated gene1)	11p13	urogenital ridge derivatives	DNA- and RNA-binding protein with transcriptional and post-transcriptional regulating capacity
SF-1 (Steroidogenic factor 1)	9q33	Gonadal ridge, adrenal gland primordia, hypothalamus and pituitary	Transcriptional regulation of StAR, steroid hydroxylase, gonadotropins, aromatase, AMH and DAX-1, and stabilization of intermediate mesoderm

## 2) 내부 생식기 (internal ducts)

임신 6~7주까지 남성과 여성의 배아 모두는 2쌍의 생식관 (Wolffian ducts and Müllerian ducts)을 가지고 있다.

## 3) 외부 생식기 (external genitalia)

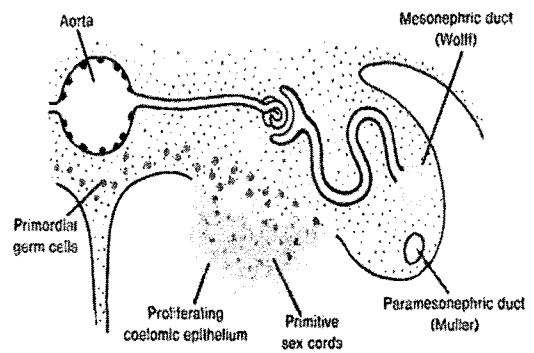
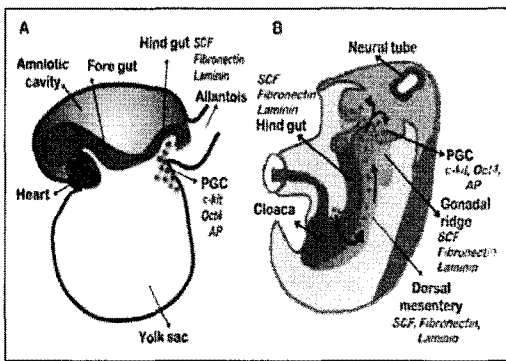
임신 6~7주까지 외부 생식기의 모양새는 남·여성이 비슷한데 생식결절 (genital tubercle), 음순음낭 용기 (labioscrotal swelling), 요생식동 (urogenital sinus) 등이 관찰된다.

## 3. 성선의 분화 (gonadal differentiation)

성선은 3가지 조직 즉, 후복벽을 덮고 있는 중피 (somatic, mesodermal epithelium), 중간엽 (mesenchymal cell of mesonephric origin), 원기종자세포 (primordial germ cell)로부터 유래한다.

### 1) 원기종자세포 (primordial germ cell, PGC)

원시 성세포 (primitive sex cells)들은 임신 4주초에 요막 (allantois)에 가까운 난황주머니의 내배엽세포 (epiblast)에서 기원한다. 임신 4~6주에 걸쳐 원기종자세포는 뒷장관 (hindgut)의 등쪽 장간막 (dorsal mesentery)을 따라 생식 능선으로 이주하며, 임신 6주경에 아래에 있는 중간엽 속으로 들어가 1차 성샘관에 섞이게 된다.



## 2) 난소의 분화

여아 성선의 발생은 서서히 이루어져, 난소는 임신 10주가 되어야 조직학적으로 식별이 가능하다. 그러나 고환에서 testosterone 합성을 시작하는 임신 8주경에 태아 난소도 androgen을 estrogen으로 전환하여 estradiol을 합성한다.

미분화성선의 난소로의 분화에 대한 명확한 기전은 아직 확실하지 않았지만, 두 개의 손상되지 않은 X 염색체가 난소의 분화와 발달에 중요하다. 임신 9주경 중배엽 하방의 원기종자세포가 유사분열에 의하여 증식하고, 난조세포 (oogonia)로 분화한다. 임신 10주경 난조세포는 감수분열 전기로 들어

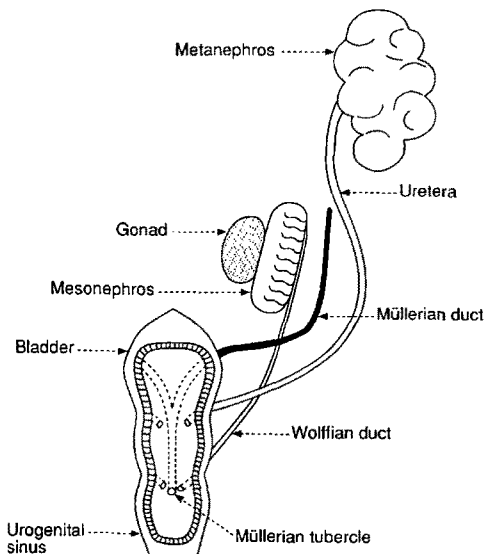
가고, 이를 중배엽 상피 및 중간엽에서 기원한 1층의 난포세포가 둘러싼다. 임신 12주경 실제적인 난소의 발달이 시작되어, 난포세포는 난모세포 (oocyte)로 변화되며, 임신 16주경 일차난포 (primary follicle)가 생성되고 기질세포가 과립막세포로 분화된다. 임신 20주경 체세포가 과립막세포를 형성하고, 원시난포를 형성함으로써 구조적으로 확실한 난소의 형태를 갖춘다. 임신 23~24주경 Graffian follicle을 형성한다. 임신 28주경까지 난모세포의 유사분열은 끝나고 대부분 생식세포는 감수분열의 전기에 들어가서 배란이 될 때까지 (사춘기) diplotene stage에 멈춰있다.

태아 난소는 임신 약 20주에 최고수인 약 7백만 개의 배아세포를 가지며, 그 후로 세포사멸이 진행되어 난포의 폐쇄를 유발하여 출생 무렵에는 2백만개, 사춘기에는 40만개로 감소하며, 이중 400개가 배란된다.

태아 난포세포의 성장, 발달 및 유지는 뇌하수체 성선자극호르몬 중 특히 난포자극호르몬에 의해 영향을 받는다. 여아에서 성선자극호르몬은 임신 20주에 최고치에 도달하는데 난포자극호르몬치가 좀 더 높다.

#### 4. 내부 생식기 분화 (internal genitalia differentiation)

임신 8주경 태아는 남성과 여성 생식관의 원기 (primordium)인 Wolffian duct (mesonephric duct)와 Müllerian duct (paramesonephric duct) 모두를 지닌다. Müllerian duct는 나팔관, 자궁체부, 자궁경부와 질 상부 1/3로, Wolffian duct는 부고환, 정관, 정낭과 사정관으로 분화한다.



Y 염색체에 의해 성선이 고환으로 분화가 결정되면 SRY, SOX9의 활성화에 의해 Sertoli cell에서 물러관역제인자 (AMH)가 생성된다. AMH는 고환의 분화를 유도하면서 동측의 Müllerian duct의 퇴화를 촉진한다. 성선이 없는 경우에는 AMH이 분비되지 않으므로 Müllerian duct는 발달하여 자궁과 나팔관으로 분화되므로, Müllerian duct와 외부 생식기로의 분화와 발달은 난소의 존재 유무에 의해 결정되지 않는 것이다.

여성에서 AMH는 출생 전까지는 분비되지 않으므로 정상적인 여성 내부 생식기의 분화가 이루어질 수 있다. 사춘기 이후에는 여성에서도 난포에서 소량의 AMH가 분비되는데 이는 지나친 원시난포의 동원을 막고, 하나의 우성난포 (dominant follicle)의 발달을 유도한다.

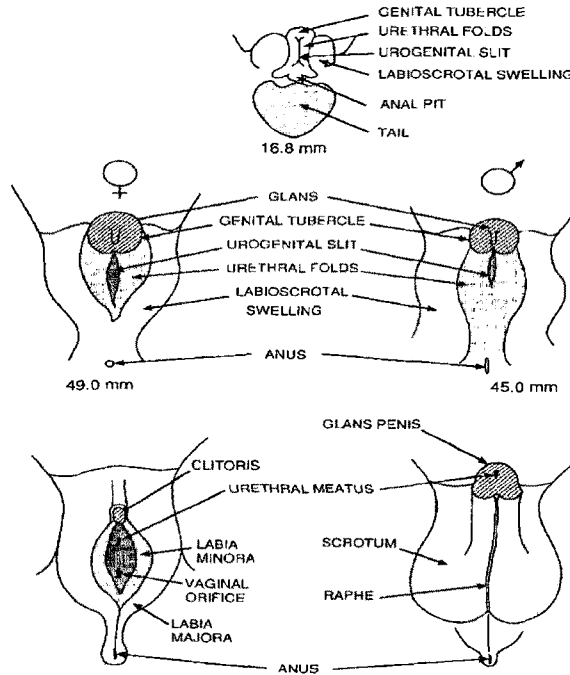
#### 5. 외부 생식기 분화 (external genitalia differentiation)

임신 9주 이전에 외부 생식기는 양쪽 성으로 분화될 잠재력을 갖고 있으며, 공통원기는 생식결절

(genital tubercle), 요도주름 (urethral fold)과 음순음낭팽창 (labioscrotal swelling)으로, 한 쌍의 요도주름이 비뇨생식고랑 (urogenital groove)을 둘러싼다.

남성의 외부 생식기는 고환에서 분비되는 테스토스테론에 의해 분화된다.

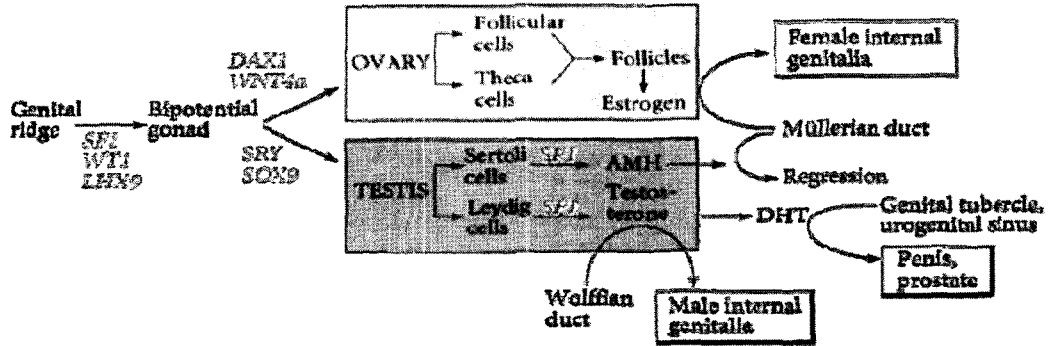
여성 태아에서의 외부 생식기의 분화에는 남성호르몬이 존재하지 않음으로써 이루어진다. 임신 8주에 생식결절은 음핵을 형성하며, 음순음낭종창은 대음순을 형성하고, 요생식동은 요도와 질의 하부를 형성한다. 질 발달을 위한 공동화 (cavitation)는 임신 15주 때 처음으로 관찰되어 임신 18주 때 완성된다.



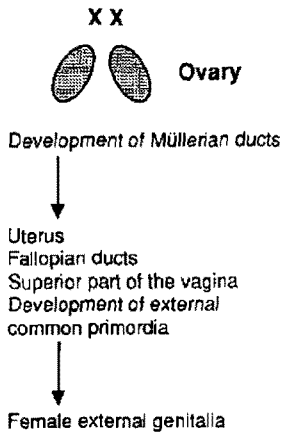
\* Homologous and Analogous organs of male and female reproductive systems

Embryonic source	Homologous organs		Analogous organs	
	adult Male	adult Female	adult Male	adult Female
Gonad (medulla + cortex)	Testes (from medulla)	Ovaries (from cortex)	Testes (from medulla)	Ovaries (from cortex)
Genital tubercle	Glans penis	Clitoris	Glans penis	Clitoris
Genital swelling	Scrotum	Labia majora		
Müllerian duct	Degenerates, leaving only remnants	Fallopian tubes, uterus, part of vagina		
Wolffian duct	Epididymis, vas deferens, seminal vesicles	degenerates, leaving only remnants		
Urethral primordia	Prostate, Cowper's gland	Skene's glands, Bartholin glands	Prostate, Cowper's glands	Skene's glands, Bartholin glands

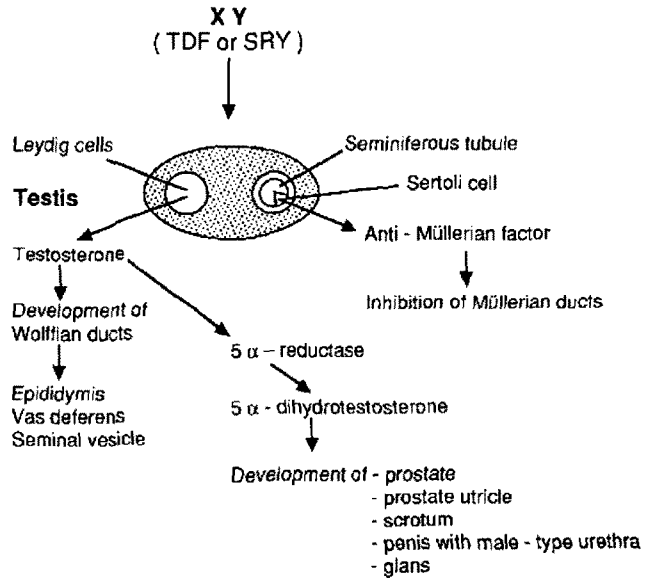
※ Sex determination



**Female differentiation**



**Male differentiation**



II. 성분화 이상

성분화의 이상은 상염색체 뿐만 아니라 X와 Y 염색체에 존재하는 유전 정보가 발현되는 과정의 여러 단계에서 복합적으로 이상이 발생하여 나타난다.

## \* Disorders of fetal endocrinology

## Masculinized females (female pseudohermaphroditism)

Congenital adrenal hyperplasia

21-hydroxylase (P450c21) deficiency

11 $\beta$ -hydroxylase (P450c11) deficiency3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency

Elevated androgens in the maternal circulation

Drug intake

Maternal disease

Aromatase (P450arom) deficiency

## Incompletely masculinized males (male pseudohermaphroditism)

Androgen insensitivity syndrome (androgen receptor abnormalities)

5 $\alpha$ -reductase deficiency

Testosterone biosynthesis defects

3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency17 $\alpha$ -hydroxylase (P450c17) deficiency17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency

Congenital lipoid adrenal hyperplasia (StAR deficiency)

Gonadotropin-resistant testes

Anti-müllerian hormone deficiency

## Disorders of Gonadal Development

male pseudohermaphroditism

Primary gonadal defect-Swyer syndrome

Anorchia

True hermaphroditism

Gonadal dysgenesis

Turner syndrome

Mosaicism

Normal karyotype-Noonan syndrome

## 1. 여성 가성반음양 (female pseudohermaphroditism)

유전적인 성은 여성이나 외부 생식기가 남성화 된 경우를 여성 가성반음양이라 한다. 여성 태아가 남성호르몬에 노출될 경우 요생식동에서 질이 분리되는 것을 억제하고, 음순음낭의 융합과 음핵의 비후를 촉진하기는 하나 그 농도가 높지 않다면 Wolffian duct의 분화는 이루어지지 않는다. 임신 중 언제 남성호르몬에 노출되었는가에 따라 생식기의 애매함의 정도가 달라진다. 정상인 경우 임신 12주

경 여성의 질은 요생식동에서 완전히 분리되어 더 이상 남성호르몬의 영향을 받지 않는다. 따라서 임신 4~12주 사이에 남성호르몬에 노출 시 다양한 정도의 음순음낭의 융합을 일으키며 요생식동은 회음부에 위치한다.

남성화된 여성은 난소를 가지고 있으며 유전적 성은 XX염색체를 가진 여성이다. 그러나 외부 생식기는 정상적인 여성의 형태가 아니다. 애매한 성기를 지닌 유아의 40~45%는 선천성 부신과형성증이 차지하고, 그 외에도 드물게는 모체의 남성호르몬 과다 복용, 남신히르몬 분비 장애, aromatase deficiency 등에 의해 발생할 수 있다.

### 1) 선천성 부신과형성증 (congenital adrenal hyperplasia, adrenogenital syndrome)

선천성 부신과형성증 (congenital adrenal hyperplasia, CAH)는 상염색체 열성으로 유전되는 질환으로 성호르몬 생성에 필요한 효소가 결핍되어 글루코코르티코이드는 생성이 안 되며, 이로 인해 뇌하수체-부신 축이 자극되어 ACTH가 과다 생성되고, 부신피질의 증식과 corticoid precursor가 체내에 과다하게 누적되는 질환이다. 따라서 cortisol/aldosterone이 부족하여 생기는 증상과 androgen과다로 인한 증상이 발현된다.

이 경우 외부 생식기의 남성화 (여성 가성반음양)가 일어난다. 남성호르몬에의 노출 시기와 양에 따라 다양한 정도의 음순음낭주름 융합, 음핵비대, 요도와 질의 해부학적 변화가 일어난다. 임신 10주 이후에는 질과 요도의 분리가 이루어지기 때문에 음핵비대 만이 나타난다. 그러나 12주 이전에 높은 농도의 남성호르몬에 노출될 경우 점진적인 대음순의 융합을 일으켜 요생식동을 형성하고 요도 밀열림증 등을 일으킨다. 대개 부신은 10~12주 이후에 기능을 시작하고 여성의 내부 생식기는 10주 경에 분화가 완성되기 때문에 영향을 받지 않는 대신 외부 생식기는 20주까지 분화가 지속되므로 그 영향을 받는다. 남성호르몬에 조기 노출 (10~12주 경)된 경우에는 완전한 남성형의 외부 생식기를 유발하고, 18~20주경의 늦은 노출의 경우에는 제한된 외부 생식기의 모호성을 보인다.

AMH 분비는 없기 때문에 뿔관 발달은 정상적으로 일어난다. Wolffian duct는 성선에서 국소적으로 분비되는 남성호르몬에 의해 발달이 촉진될 뿐 부신의 남성호르몬에 의해 발달이 촉진되는 것이 아니기 때문에 남성 내부생식기관은 완전히 퇴화된다.

또한 성적 변화와 함께 염분소모 (salt wasting), 혈압상승, 저혈당증 등의 대사 장애가 동반될 수 있다. CAH에 관여하는 효소 결핍은 21-hydroxylase deficiency (95%), 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency (5~8%), 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (3 $\beta$ -HSD) deficiency (rare)의 3종류가 있다.

#### (1) 21-hydroxylase deficiency

CAH의 가장 흔한 원인으로 (40~45%, 1/14000), 6번 염색체의 HLA-B와 D 사이의 21-hydroxylase의 유전자증의 하나인 CYP21B gene mutation에 의해 발생한다. 효소 결핍 정도에 따라서 salt-wasting, simple-virilizing, late-onset(nonclassic, acquired) 등으로 나뉜다.

##### ① salt-wasting ( $\geq 50\%$ )

글루코코르티코이드와 광물부신피질호르몬 (mineralocorticoid) 분비가 결핍된다. 출생시부터 모호한 외부성기, 혈량저하증, 저나트륨혈증, 고칼륨혈증, 증가된 혈장 레닌 활성도, 저 알도스테론 등을 동반한다.



② simple virilizing with adequate aldosterone production

출생시부터 여성 가성반응양 상태를 보인다.

③ late-onset

청소년기 이후에 나타나게 되며, 주로 다모증, 불규칙적인 월경, 불임증 등을 동반한다.

(2) 11β-hydroxylase deficiency

11-deoxycorticosterone (DOC)에서 corticosterone으로의 경로와 11-deoxycortisol에서 cortisol로의 경로가 차단되는 것으로, 이로 인해 남성화 (DHA, DHAS에 의함), 고혈압, 혈장 증대, 저칼륨성 알칼리증 등이 발생한다. 진단은 높은 DOC과 11-deoxycortisol로 확인한다.

(3) 3β-hydroxysteroid dehydrogenase (3β-HSD) deficiency

글루코코르티코이드와 광물부신결절호르몬, 남성호르몬, 여성호르몬이 모두 감소한다. 대부분 영아 시기에 사망한다. 외부 생식기의 모호함 정도는 DHA 과다에 비례한다. 진단은 증가된 17-OHP, DHA, DHEA로 확인한다.

2) 모체의 과다한 남성호르몬

임신 중 모체내에 발생한 남성호르몬 분비 종양이나 프로제스틴, 다나졸 등의 남성호르몬제제의 복용은 여성 태아의 외부 생식기를 남성화 시켜 임신 12주 이후에는 음핵비대만 나타난다. 태아의 부신 기능은 정상이므로 남성화는 더 진행되지 않고, 혈중 스테로이드는 올라가지 않고, 호르몬 치료도 필요 없으며, 이후 발달은 정상적으로 이루어진다. 따라서 절박 유산이나 반복 유산 등의 치료에 프로제스테론이나 17α-hydroxyprogesterone acetate를 사용하는 것 이외의 프로제스틴의 사용은 임신 중 권장되지 않는다.

3) Aromatase (P450arom) deficiency

P450arom은 염색체 15p21.1의 CYP19 유전자에 의해 생성되는 효소로, aromatase 유전자의 돌연변이에 의해 태반의 aromatase 활성 결핍으로 테스토스테론이 에스트로젠으로의 전환 장애가 발생하고 과다하게 축적된 남성호르몬 전구물질이 여성 태아 외부 생식기의 남성화를 유발한다. 또한 임신 2분기의 산모의 남성화, 낮은 에스트로젠 농도 등을 보인다. 산전 진단은 임상양상과 혈중 안드로스테네디온 및 테스토스테론의 증가, 낮은 에스트로젠 등을 이용할 수 있으며 DHA, DHAS를 사용한 loading test도 도움이 된다. Aromatase deficiency시 DHA, DHAS에 반응이 없다.

2. 남성 가성반응양 (male pseudohermaphroditism)

남성 가성반응양에서 성염색체는 XY이고 성선은 고환이지만, 남성으로의 성분화 이상으로 모호한 모습의 성기를 갖는다. 이에 속하는 질환들은 안드로젠 의존성 조직의 무반응 (androgen insensitivity syndrome), 비정상적인 안드로젠 생성, gonadotropin-resistant testis, absent or defective AMH 등에 의하여 발생하며, 다양한 형태의 Wolffian duct 미발달과 부적절한 남성화를 보인다.

1) Androgen insensitivity syndrome (AIS)

46XY의 정상 남성 염색체를 가졌지만 표현형은 여성형을 나타내는 질환으로 남성호르몬 수용체

유전자 결손에 의하여 발생한다. 이러한 수용체 결핍은 X 염색체상에 있는 유전자의 돌연변이로 인하여 발생하는 성염색체 열성 유전 질환이다.

#### (1) Complete androgen insensitivity syndrome

남성호르몬에 대한 반응이 전혀 없는 경우로 Y 염색체가 있으므로 성선은 고환으로 분화된다. 테스토스테론은 분비되지만 수용체 이상으로 그 작용이 발현되지 않아 Wolffian duct의 발달은 일어나지 않고, DHT에 대한 외부 생식기의 반응도 없어 표현형은 여성이 된다.

AMH는 정상적으로 분비되므로 나팔관, 자궁, 질 상부 1/3의 분화는 억제되고, 질은 요생식동에서 기원한 짧은 맹관을 형성한다. 고환은 AMH의 영향으로 어느 정도 하강하여 서혜부 부근에서 발견될 수 있다. 주증상은 사춘기 이후에 나타나는데 원발성무월경으로 병원을 찾는 경우가 많고, estrogen 분비 (남성호르몬의 방향화)로 인해 유방 발달이 이루어지지만 음모와 액모의 발달은 없다. 황체화호르몬 (LH)은 증가되고 테스토스테론은 정상 또는 약간 증가되며, estriol은 증가하고, 난포자극호르몬 (FSH)은 정상이거나 증가한다.

Y 염색체를 가진 dysgenetic gonad와는 달리 AIS에서는 고환 종양 빈도가 5~10% 정도이고 25세 이전에는 드물기 때문에 2차 성징이 발현된 이후인 16~18세경에 고환제거술을 실시한다. 수술 후에는 매일 estrogen 보충요법 (0.625 mg conjugated estrogen이나 1.0 mg estradiol)을 실시한다.

성염색체 열성으로 유전되는 질환이므로 예방적인 성선제거술의 중요성으로 인해 다른 가족에 대한 면밀한 검사가 필요하나 환자의 약 1/3은 가족력 없이 새로운 돌연변이로 발생할 수 있다.

#### (2) Incomplete androgen insensitivity syndrome

표적 장기의 남성호르몬에 대한 수용체의 작용 또는 수용체 양에 부분적인 결함이 있어 발생하는 질환으로 성염색체 열성으로 유전된다. 외부 생식기는 완전 남성 생식기부터 애매한 생식기까지 수용체의 결함 정도에 따라 달라진다. Wolffian system의 구조는 비정상적이며, 고환 종양의 발생 위험도는 높지 않다. 사춘기시기에 여성화 현상이 나타나는데 남성화 현상은 드물다.

#### (3) Reifenstein syndrome

성염색체 열성으로 유전되며, X 염색체의 장완의 q11-12 돌연변이에 의해 나타나는 incomplete AIS의 일종이다. Testosterone 또는 DHT에 대한 저항성이 여러 정도로 나타나고 외부 생식기는 보통 남성으로 요도밀열립증 등이 있다. 정상적으로 사춘기시기에 음모와 액모가 나타나고 유방 발달이 있지만 수염 및 체모의 발달이 없다. 무정자증이나 심한 회소정자증으로 인한 불임증이 나타날 수도 있지만, 일부에서는 남성호르몬 수용체 결손이 매우 미세하여 임신이 가능하기도 하다. 유방발달이 있고 잠복고환이 흔히 관찰되며 Wolffian duct는 남성호르몬의 반응도에 따라 다양하게 발달한다.

#### (4) Infertile male

부분적인 남성호르몬 저항성을 갖는 남성에서는 정상적인 표현형과 여성형 유방이 나타날 수 있다. 고환이 존재하나 무정자증 또는 심한 회소정자증을 보이며 이것이 불임과 관계된다. 정상 남성의 Wolffian system을 가지며 Müllerian system의 발달은 없다. 불임만이 유일한 증상일 수 있고 심하지 않은 경우 임신이 가능하다.

\* Androgen insensitivity syndrome

	5 $\alpha$ -reductase	Complete	Incomplete	Reifenstein	Infertile
Inheritance	AR	XR	XR	XR	XR
Spermatogenesis	decreased	absent	absent	absent	decreased
Müllerian	absent	absent	absent	absent	absent
Wolffian	Male	absent	Male	Male	Male
External genitalia	Female	Female	Female, clitoromegaly	Male, hypospadias	Male
Internal genitalia	Male	Female	Female	Gynecomastia	Gynecomastia

\* AR: Autosomal recessive  
 XR: X-linked recessive

2) 5 $\alpha$ -reductase deficiency

상염색체 열성으로 유전되는 familial incomplete male pseudohermaphroditism으로 심한 요도밀열림증과 질의 미발육을 특징으로 하는 질환이다. Wolffian duct는 정상 남성의 형태로 발달 되지만, urogenital structure와 genital tubercle은 여성의 구조를 유지한다. DHT-dependent structure인 외부 생식기, 요도, 전립선 등은 남성의 구조를 유지하지 못한다. 따라서 출생 때 외부 생식기는 incomplete AIS처럼 애매한 성기를 갖고 있으며, 음핵의 비대, 요생식동의 존재, 다양한 정도의 음순음낭융합 등을 보인다. 이러한 경우 XY 염색체를 가졌지만 보통 여성으로 길러진다. 출생 시 혈중 스테로이드는 정상범위이므로 adrenal disorder를 배제할 수 있다. 그러나 incomplete AIS와는 달리, 사춘기에는 안드로젠의 영향으로 남성화가 일어나며, 유방은 남성형을 유지한다. 일반적으로 여드름은 없고 턱수염이 없다. 성선제거술은 종양발생을 막고 더 이상의 virilization을 막기 위해 조기에 실시한다. 요도밀열림증, 잠복고환의 조기 수술적 교정은 생식능력을 유지하면서 남성으로서의 삶을 영위 할 수 있도록 해줄 수 있다. 성선자극호르몬 자극검사 전·후에 테스토스테론의 혈청 농도가 정상이며, DHT의 반응이 감소되어 testosterone/DHT ratio가 현저히 증가될 때 진단이 확인될 수 있다.

3) Abnormal androgen synthesis

남성 가성반음양의 4%를 차지하는 것으로, 고환에서의 남성호르몬 분비 불능, gonadotropin-resistant testes, congenital lipid adrenal hyperplasia, absent or defective AMH 등이 해당한다.

(1) Defects in testicular steroidogenesis

콜레스테롤에서 테스토스테론을 형성하는데 필요한 3가지 효소 (3 $\beta$ -HSD, P450c17, 17 $\beta$ -HSD) 중 하나라도 결핍이 될 경우 testosterone 합성에 장애가 온다. 이런 질환은 상염색체 열성으로 유전되며, Müllerian duct의 억제제는 보통 완전하나, 외부 생식기의 남성화는 남성호르몬의 생성 정도에 따라 다양하다.

진단은 기저치의 테스토스테론은 낮으며, 안드로스테네디온, 에스트로젠은 증가된다. 3 $\beta$ -HSD, P450c17은 부신에서도 활성화되는 효소이므로, 부신의 호르몬 결핍이 동반되는 경우는 신생아 사망을 초래하기도 한다.

17 $\beta$ -HSD 결핍시 남성 내부 생식기 발달, Müllerian system 부재, 출생시 다양한 여성 외부 생식기,

서혜관 내의 고환 등을 가진다. 사춘기 때 증가된 안드로스테네디온과 estrone이 말초에서 각각 테스토스테론과 estradiol로 전환되어 남성화가 일어난다. 따라서 여성으로 키운 환자에서는 사춘기 전에 남성화를 막고, 고환 종양의 발생을 방지하기 위해 조기 고환제거가 필요하고, 남성으로 키우는 것이 용이한 경우, 외부 생식기를 성형하고, 테스토스테론을 투여한다.

#### (2) Gonadotropin-resistant testes (LH receptor mutations)

남성의 성분화는 태아의 Leydig cell에 의한 테스토스테론 생성에 의존하는데, Leydig cell에서 테스토스테론의 분비는 남성 분화의 결정적인 시기 동안은 hCG에 의해, 그 후로는 임신기간 동안 태아 뇌하수체의 LH에 의해 조절된다.

LH receptor mutation으로 인한 Leydig cell의 미발달 또는 비정상 분화로 인해 LH/hCG에 대한 반응이 감소한다. Leydig cell 기능 정도에 따라 여성 외부 생식기에서부터 거의 정상 남성 외부 생식기(미소음경)까지 다양한 남성화를 보인다.

사춘기에는 고성선자극호르몬성 성선기능저하증 (hypergonadotropic hypogonadism)과 정상 남자 생식기를 보여 준다. 46, XY의 염색체 핵형을 가지며, Müllerian system은 없고, 복강 내 작은 고환이 있으면, 성선자극호르몬에 대해 반응이 없다.

치료는 진단 시 나이와 남성화의 정도에 따라 다르며, 여성 외부 생식기를 갖는 경우는 여성으로 키운다.

#### (3) Congenital lipid adrenal hyperplasia

Steroidogenic acute regulator (StAR) protein은 태반과 뇌를 제외한 부신과 성선에서 steroid synthesis에서 초기에 intracellular acute cholesterol transfer regulator로 작용하는 단백질로, cholesterol를 pregnenolone으로 전환시키는데 관여한다. 따라서 StAR gene mutation에 의한 adrenal & gonadal steroidogenesis failure에 의한 congenital lipid adrenal hyperplasia에서는 남성 가성반응양, 성적유치증, 부신부전증을 유발한다.

Steroidogenesis는 낮은 농도만 이루어지므로, 사춘기에 여성화는 일어나고, tropic hormonal stimulation이 지속되어 intracellular lipid deposit가 일어난다.

환아에서는 심한 염분 소실이 발생하며, aldosterone, glucocorticoid, sex hormone synthesis에 장애가 오며, 대부분 환자에서 영아기에 glucocorticoid와 mineralocorticoid deficiency로 adrenal crisis로 사망한다. 빨리 진단하여, glucocorticoid와 mineralocorticoid로 적절히 치료하면 생존할 수 있다. 이 질환을 갖는 남성 환자는 여성 외부 생식기와 남성 생식관을 가지며 대부분 여자로 양육된다.

태반과 뇌의 steroid 합성은 StAR protein에 비의존적이므로, 태아는 출생시까지 생존할 수 있으나, cholesterol이 고환과 부신 내에 축적되어 StAR protein에 비의존적인 경로에 의한 steroid 합성이 방해받을 수 있다.

#### (4) Defective synthesis, secretion, or response to AMH

AMH의 합성, 분비 또는 반응 장애로 여성 내부 생식기를 갖는 것 이외에는 정상적인 남성의 표현형을 가진다. AMH gene mutation에 의한 AMH 농도 감소나 AMH receptor defect에 의한 작용의 감소에 의해 Müllerian duct regression failure가 발생하며, 단순히 전립선 소실 (prostatic utricle) 비후에서부터 완전한 자궁과 나팔관을 갖춘 것까지 다양하다.

하강하지 아니한 고환과 함께 inguinal hernia sac에 자궁과 나팔관이 존재하기도 한다. 이 질환은 상염색체 열성으로 유전되며, 사춘기 시기에는 고환의 내분비 기능은 정상으로 정자 생성이 일어나고, 수정이 가능한 것으로 보이지만, 고환에서 종양 발생의 빈도가 증가될 수 있다. 치료는 잠복고환을

교정하고 자궁절제술을 시행하는 것이다.

### 3. 진성 반음양 (true hermaphroditism)

난소와 고환 조직이 공존하며, 내부와 외부 생식기의 분화 이상이 관찰되어 성의 지정이 어려울 수 있다. 약 70%는 46,XX 염색체 핵형을 가지며, 일부는 XY 핵형을, 나머지는 섞임증을 나타낸다.

원인은 확실하지 않으며, 46, XY 염색체 핵형을 가진 환자에서 아마도 발견이 안 된 섞임증이나 chimerism을 가질 가능성이 있으며, 46, XX 염색체 핵형을 가진 환자에서는 성염색체 mosaicism, X-Y 교환, Y-상염색체의 전이와 단일 유전자의 돌연변이 등이 원인으로 추정된다. 46, XX 염색체를 가진 환자에서 SRY gene은 양성이다.

성선은 난소고환 (ovotestis)이 가장 흔하며 난소와 고환이 따로 위치할 수도 있다. 내부 생식기는 인접한 성선의 영향을 받으며, 난소 조직에는 난포가, 고환 조직에는 정세관이 존재한다. 고환 조직에는 남성 호르몬과 AMH의 분비가 부족하여 외부 생식기의 남성화 현상이 부적절하게 나타나며, Müllerian system 분화를 억제하지 못한다.

수정 능력은 없으며, 사춘기 때 3/4이 유방 발달 (gynecomastia), 초경 및 남성화 현상이 올 수 있고, 약 5%에서 여러 형태의 생식선 종양이 발생할 수 있다.

애매한 성기를 가진 신생아에서 17-OHP, 남성 호르몬의 농도가 정상이고, 46, XX 염색체를 가질 때 진성 반음양일 가능성이 가장 많으며, 일단 진단되었으면 성의 결정은 외부 생식기의 모습을 근거로 한다. 일반적으로 치료는 남성으로 키울 때에는 난소 조직과 Müllerian system을, 여성으로 키울 때에는 고환 조직과 Wolffian system을 제거해야 한다. 또 악성 종양으로 전환될 위험이 있을 때에는 복강 내 고환 또는 삭상성선을 제거해야 하고, 진단목적으로 성선을 생검할 수도 있다.

### 4. 성선이발생증 (gonadal dysgenesis)

#### 1) Pure gonadal dysgenesis

XX, XY 성선 발생장애는 양측 삭상성선, 여성의 표현형, 터너증후군의 임상 특징이 없는 XX, XY 환자에 해당된다. 사춘기 이후에도 이들은 성적 유지증, 낮은 성선 호르몬치, 정상 또는 큰 키, 유험관증 (euunchoid)양상을 보인다.

##### (1) 46, XX pure gonadal dysgenesis

원인은 알려져 있지 않으나 정상적인 여성의 외부와 내부 생식기를 가지며, 양측에 삭상성선을 가지고 있으나, 키는 정상으로 터너 증후군의 임상적 특징은 없다. 성선모세포종 (gonadoblastoma)의 발생 위험이 높지 않기 때문에 일반적으로 성선을 제거하지 않는다. 그러나 삭상성선을 가지고 있는 경우 남성화 현상이 나타날 수 있으므로 필요시 수술적 제거가 요구되고, 수술 후 estrogen과 progesterone을 투여한다.

##### (2) 46, XY pure gonadal dysgenesis (Swyer syndrome)

고환결정인자 (TDF) 또는 그 수용체에 관계된 성선이상으로 Y 염색체에 있는 SRY gene의 구조적 결함에 의해 TDF가 발생하지 않아서 생길 수 있다. 따라서 고환으로 분화가 안 되고, 태아 초기 난소로 분화되나, 제 2의 X 염색체가 없으므로 임신 중에 퇴화하여 양측 성선이 삭상화되어 fibrous band

로 남는다.

XY 염색체 핵형을 가지지만 Wolffian system은 퇴화하고, 여성형 내부 및 외부 생식기를 가지며 성적 유치증과 일차적 무월경 등이 나타난다. 종양 발생률이 20~30%로 높기 때문에 진단 즉시 고환제거를 실시하고 수술 후 estrogen과 progesterone을 지속적으로 투여한다. 나팔관과 자궁은 donor oocyte에 의한 임신의 가능성이 있으므로 남겨 둔다.

### (3) Testicular regression syndrome

남성의 성분화가 일어나는 중요한 시기에 고환의 기능이 정지되면, 고환 기능이 정지한 시기에 따라 다양한 임상 양상이 나타난다. 고환 기능 결핍이 임신 8주 이전에 발생하면, 내·외부 생식기가 모두 여성으로 분화하게 된다. 임신 후기에 고환 기능 결핍이 생기면 무고환증이나 Vanishing testes로 생식기는 정상 남성의 소견을 보이거나 성선 조직이 없다.

### 2) Mixed gonadal dysgenesis

Y 염색체를 포함하는 mosaicism은 성분화의 이상과 연관될 수 있고 45X/46XY가 가장 흔하며, SRY 유전자 양성으로 어느 정도 태생 전 남성화가 일어나 있다. 체세포 분열시 비분리 또는 후기 지체로 인해 발생하므로 Y 염색체의 구조적 재배열이 흔하다. 표현형은 고환 조직이 어느 정도 존재하는가에 따라 다르며, 애매한 생식기에서부터 정상 남성형 또는 정상 여성형 표현형에 양측 삭상성선을 지닐 수도 있다.

애매하거나 여성 외부 생식기를 가진 대부분의 45X/46XY 환자는 Müllerian system을 가지며 최소한 흔적 자궁을 갖는다. 전형적인 mixed gonadal dysgenesis에서는 한쪽은 삭상성선이 존재하고, 다른 쪽은 이상 형성 또는 정상 고환 조직이 존재한다. 삭상성선이 존재하는 측에는 흔히 나팔관이 존재하고, 고환이 존재하는 쪽에는 AMH의 국소적 분비에 의해 나팔관이 발달되지 않는다. 고환 종양이 20세 이전의 45X/46XY 환자의 약 25%에서 발생하는데 성선모세포종 (gonadoblastoma)이 가장 흔하다. 고환 종양의 발생은 이상 형성된 고환에서 발생하며, 악성과 관계되는 수가 있으므로 삭상제거가 항상 추천된다.

### 3) Turner syndrome

여성에서 가장 흔한 염색체 이상 중 하나로, X 염색체의 소실 (45, X: 60%) 또는 한 X 염색체의 구조적 이상 (Isochromosome Xq, Ring X chromosome)이나 비정상 X 염색체와의 mosaicism (45,X/46,XX or 45,X/46,XY)으로 발생하는데, 가장 흔한 원인은 세포 분열 동안의 비분리이다. 45, XO 핵형은 태아 시기에 자연유산의 빈도가 높다 (99%).

고환 발생이 없고, 표현형은 여성이다.

터너 증후군의 성선 발달은 임신 3개월까지는 정상 분화를 보이지만, 그 이후 oocyte degeneration이 증가하고, ovarian stromal fibrosis가 증가하여 생후 수개월 및 수년 내 난소기능부전에 이른다. 출생 시 여성의 표현형을 나타내지만 사춘기에 원발성 무월경, 성적 미성숙증을 보인다. 그러나 10~20%에서 특히 섞임증 (mosaicism)인 경우에 자연적인 사춘기 이차성징이 발현하고, 2~5%에서는 자연적으로 월경이 오고 임신이 될 수 있다. 임신 시 대동맥박리나 파열은 약 2% 정도의 치사율을 지니므로 임신 전 심장초음파검사를 실시하는 것이 바람직하다. 형제간에는 약 30%의 선천성 기형 (척추이분증, 다운증후군, 선천성 심장기형 등)이 동반될 수 있으므로 용모막 생검, 양수천자 등을 이용한 산전 진

단이 중요하다.

Y 염색체를 동반하는 경우, 20~30%에서 고환 종양이 발생할 수 있다. 따라서 터너 증후군 환자에게서 외부 호르몬 치료 없이 유방발육이나 음모가 발생하는 경우 성선모세포종이나 미분화세포종을 고려하여야 하고 매년 골반진찰과 적절한 추적검사가 필요하며, Y 염색체가 있는 경우 진단 즉시 성서 제거술을 실시한다. 자궁과 나팔관은 공여 난자에 의한 임신이 가능하므로 보존한다.

#### 4) Noonan syndrome

46, XX 또는 46, XY의 정상 염색체 구조 및 정상 성선의 기능을 지니면서 터너 증후군의 특징을 보이는 증후군으로 second mutation gene에 의해 발생하고, 대부분 상염색체 우성으로 유전된다. 다양한 임상 양상은 short stature, webbed neck, shield chest 등을 보이는 점이 터너 증후군과 유사하지만 심장기형은 pulmonic stenosis가 흔하고, fertile하다는 점이 다르다.

### 5. 미분류된 성발달 이상

#### 1) 미소음경 (micropenis)

음경의 구조 형성과 성장은 성선자극호르몬이 고환의 Leydig cell을 자극할 때인 임신 8주에 시작하며, 임신 12~14주 이전의 음경 발달 이상은 요도밀열림증 등의 다른 기형을 동반하게 된다. 임신 14주 이후에 남성호르몬이 부족하면 형태학적으로는 정상이나 음경의 성장이 중단된다. 발기 도지 않은 음경 길이를 측정하여 정상 길이의 2.5 표준편차 이하일 경우 미소음경 (출생시 2.5 cm 미만)이라고 한다.

원인은 시상하부-뇌하수체 기능저하증, 단독 성선자극호르몬결핍증, 일차성 성선기능저하증, 남성호르몬에 대한 저항성 질환 및 특발성이 있다.

생후 첫 3년 내에 남성호르몬 치료를 시행하는 것은 사춘기 때 음경의 성장 반응을 예측하고 나이에 대해 정상 크기의 음경으로 성장시키기 위한 것이다. Testosterone depot를 매 3주마다 3개월간 근육 주사 하거나 DHT cream 또는 androgen patch 등을 사용할 수 있다. 그 후 치료는 사춘기까지 중단하여 필요 없는 골성숙의 촉진을 예방해야 한다. 음경의 성장 능력은 나이가 증가함에 따라 감소하므로 사춘기 때 외부에서 투여하는 androgen의 추가적인 음경 성장 자극 효과는 없다. 음경의 길이가 testosterone 치료 1개월 후에도 2 cm 미만인 경우는 여자로 키우는 것이 추천된다.

#### 2) 요도밀열림증 (hypospadias)

태아기 Leydig cell 기능저하, 표적기관 저항성, 조직에서 필요한 시기에 태아 혈액 내에 testosterone 농도의 부적절한 증가로 인해 남자 태아 외부 생식기의 남성화가 불완전하게 일어난다. Androgen 수용체와 수용체 결합 복합체의 이상, 시상하부-뇌하수체-성선 축의 이상, 5 $\alpha$ -reductase 결핍증, CAH를 갖는 XX 여자, 성염색체 이상, XY 성선 발달 장애의 불완전한 형태, 임신 전반기 3개월에 모체가 progesterone 유사체를 복용한 경우 발생한다.

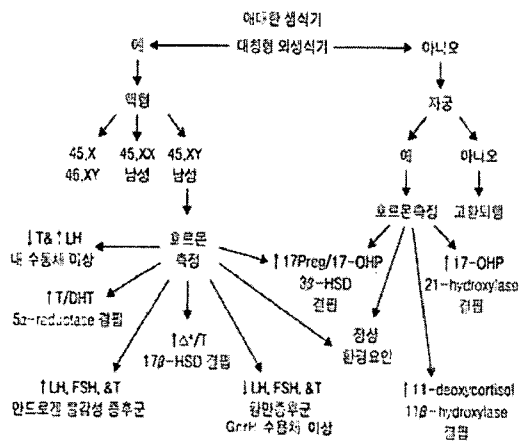
6. 애매한 모습의 성기의 진단 및 성 지정 (gender assignment)

성분화 이상이 있는 환자에서는 가능하면 빨리 정확하게 진단하여 그 환자의 성적 역할, 정신적 성 발달이 정상적으로 이루어질 수 있도록 도와주어야 한다.

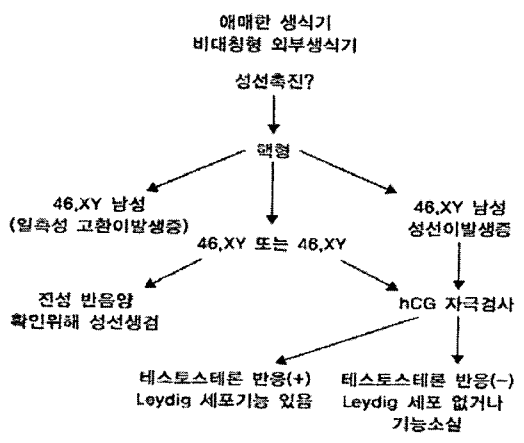
성분화 이상의 가족력, 모친의 남성화 또는 남성 호르몬 작용, 애매한 모습의 성기뿐 아니라, 요도 밀열림증, 잠복고환, 미소음경을 가진 남아 및 부분적 음순 융합과 음핵비대, 서혜부 종괴를 가진 여아에서 성분화의 이상을 생각해야 한다. 외부 생식기를 검사함으로써 음경의 크기, 요도의 열린 위치, 음순음낭융합 정도, 성선의 촉진 여부에 관한 사항을 알아내는데 도움이 되며, 신생아 여아는 주의 깊은 직장 검사로 자궁의 존재유무를 보며 동반된 다른 선천성 기형, 탈수증 및 피부 색소침착 등을 주의 깊게 관찰한다. CAH 중 가장 흔한 21-hydroxylase deficiency는 생명을 위협하는 상황이므로 염분 소실 등의 합병증이 나타나기 전에 조기 진단하는 것이 중요하다.

애매한 모습의 성기를 가진 신생아에서 성선이 만져지지 않을 경우 시행해야 할 첫 검사는 염색체 핵형을 알아보는 것이며, 외부 모습이 남성화된 여아인 경우에는 혈청 내 17-OHP를 측정한다. 염분 소실 유무를 알기 위해 매일 수분 섭취량, 체중, 혈청 전해질 농도, 혈청 레닌 활성도를 측정하고, 초음파, 성기 촬영술 등으로 Müllerian system을 확인할 수 있다. 성선이 음순음낭 또는 서혜부에서 만져지면 확실히 고환 조직이 존재하는 것을 의미한다. 애매한 성기를 가진 46XY 영아에서 Müllerian duct가 없는 경우, 남성 가성반응양을 생각해야 하며, hCG stimulation을 통해 남성호르몬 생합성 유무와 표적장기 수용체 및 대사의 더 자세한 분석을 요한다.

성분화 이상의 가족력이 있을 때는 출생 전 정확한 진단이 필요하며, 융모막 검사나 양수천자로 유전적 성과 HLA 형을 빨리 진단할 수 있다.

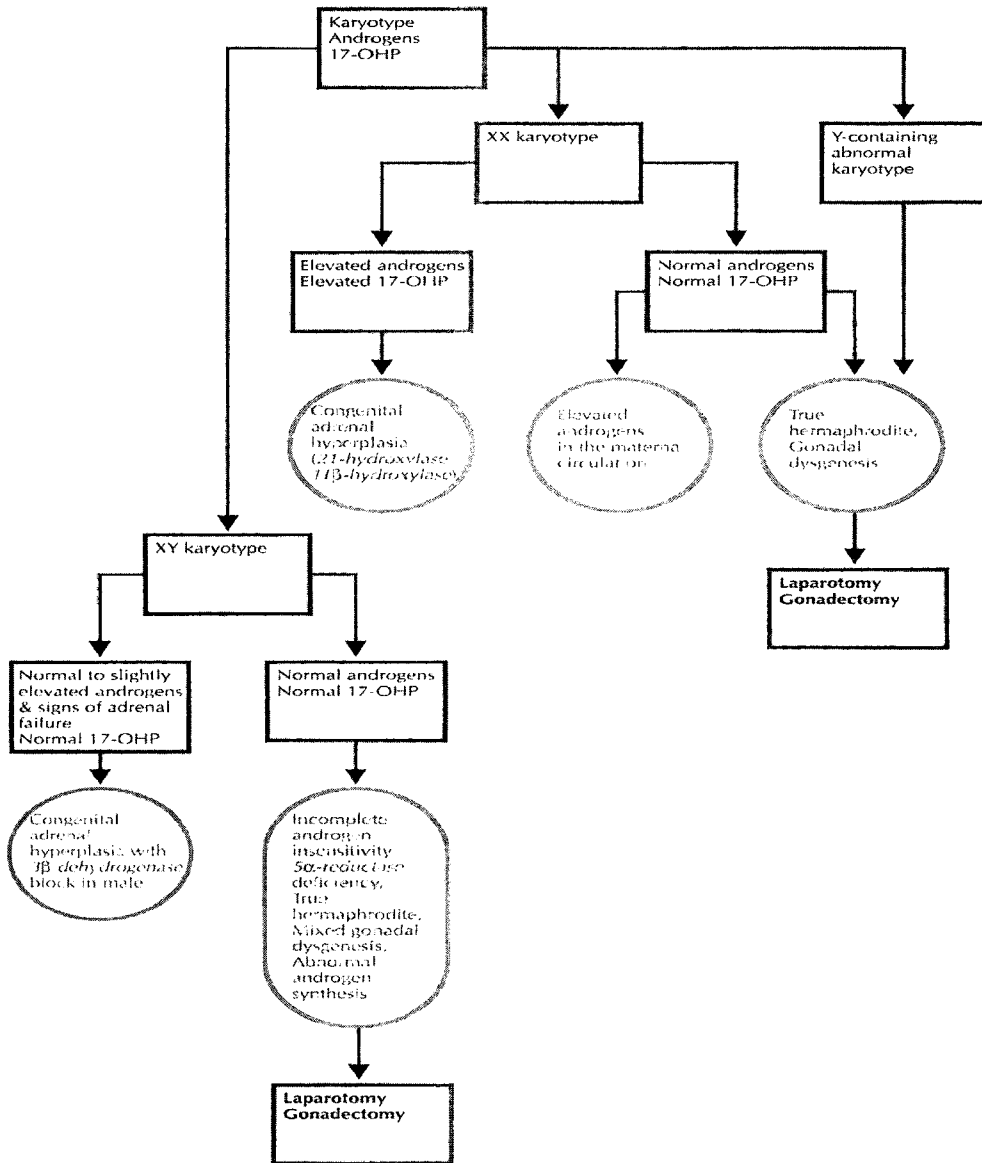


대칭적으로 애매한 생식기를 가진 환아에서의 진단적 접근법.



비대칭적으로 애매한 생식기를 가진 환아에서의 진단적 접근법.





애매한 모습을 가진 신생아에서는 적절한 성을 선택하는 것이 중요하다. 이는 성기의 크기와 기능을 소아 초기까지 교정하고, 환아로 하여금 정상적인 신체 인식과 동일성을 갖고 성장하게 하며, 또 성기를 성인이 될 때까지 정상 크기로 성장시켜 정상적인 성 생활을 유지시키고 수정 능력을 갖게 하기 위해 중요하다. 만일 환아를 여성으로 키우려 할 때는 생후 12개월까지 외부 성기를 교정하며, 남성으로 키우려 할 때는 정상 성기 모습을 갖고 배뇨를 할 수 있게 초등학교 입학 전까지 교정한다.

## 성 지정의 일반 원칙

1. CAH를 가진 46XX, 애매한 성기를 보이거나 출생 전 남성호르몬에 노출된 46XX와 45X/46XY를 가진 환아는 여성으로 키운다.
2. 애매한 성기를 가진 46XY 환아에서는 다음을 고려한다.
  - 1) 서서 소변을 볼 정도로 큰 음경을 가졌는가?
  - 2) 성인이 되어 성생활을 할 수 있을 정도의 성기를 가졌는가?
3. 성기 촬영 상 난형낭-질실 (utricular-vaginal pouch)이 있을 때는 여성으로 키우는 것이 쉬우며 이때 외부 생식기는 여성으로 성형하기가 쉽다. 만일 자궁과 나팔관이 있다면 여성으로 키워야 한다.
4. hCG에 대한 반응이 어떠한가?  
반응이 별로 없으면 사춘기 때 부적절한 testosterone 생성을 의미한다.
5. 환아 가족에 남성호르몬에 대하여 무감각한 환자가 있는가?
6. 환아 부모가 어떠한 성으로 양육할 것인가에 대하여 확신을 가지고 있는가?

## 참 고 문 헌

- Al-Mutair A, Iqbal MA, Sakati N, Ashwal A. Cytogenetics and etiology of ambiguous genitalia in 120 pediatric patients. *Ann Saudi Med* 2004; 24: 368-72.
- Berenbaum SA, Bailey JM. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1102-6.
- Boehmer ALM, Brinkmann AO, Sandkuijl LA, et al. 17 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency: diagnosis, phenotypic variability, population genetics, and worldwide distribution of ancient and de novo mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4713-21.
- Bongiovanni AM. Acquired adrenal hyperplasia: with special reference to 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. *Fertil Steril* 1981; 35: 599-608.
- Cohen-Kettenis PT. Gender change in 46,XY persons with 5 $\alpha$ -reductase-2 deficiency and 7 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav* 2005; 34: 399-410.
- Davenport ML, Punyasavatsut N, Stewart PW, et al. Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome. *Horm Res* 2002; 57: 157-64.
- Dittmann RW. Ambiguous genitalia, gender-identity problems, and sex reassignment. *J Sex Marital Ther* 1998; 24: 255-71.
- Gooren L, Cohen-Kettenis PT. Development of male gender identity/role and a sexual orientation towards women in a 46,XY subject with an incomplete form of the androgen insensitivity syndrome. *Arch Sex Behav* 1991; 20: 459-70.
- Griffin JE, Leshin M, Wilson JD. Androgen resistance syndromes. *Am J Physiol* 1982; 243: E81-7.
- Houk CP, Lee PA. The diagnosis and care of transsexual children and adolescents: a pediatric endocrinologists' perspective. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 103-9. Review.
- Houk CP, Damiani D, Lee PA. Choice of gender in 5 $\alpha$ -reductase deficiency: a moving target. *J Pediatr*

- Endocrinol Metab 2005; 18: 339-45.
- Imperato-McGinley J. 5alpha-reductase-2 deficiency and complete androgen insensitivity: lessons from nature. *Adv Exp Med Biol* 2002; 511: 121-31.
- Kuhnle U, Bullinger M. Outcome of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Surg Int* 1997; 12: 511-5.
- Mendonca BB, Inacio M, Arnhold IJ, Costa EM, Bloise W, Martin RM, et al. Male pseudohermaphroditism due to 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. Diagnosis, psychological evaluation, and management. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 299-309.
- Meyer-Bahlburg HF. Gender and sexuality in classic congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 155-71, viii.
- Meyers-Seifer CH, Charest NJ. Diagnosis and management of patients with ambiguous genitalia. *Semin Perinatol* 1992; 16: 332-9.
- Migeon CJ, Wisniewski AB. Human sex differentiation and its abnormalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 1-18.
- Money J, Schwartz M, Lewis VG. Adult erotosexual status and fetal hormonal masculinization and demasculinization: 46,XX congenital virilizing adrenal hyperplasia and 46,XY androgen-insensitivity syndrome compared. *Psychoneuroendocrinology* 1984; 9: 405-14.
- Muram D, Dewhurst J. Inheritance of intersex disorders. *Can Med Assoc J* 1984; 130: 121-5.
- Migeon CJM, Berkovitz G, Brown TR. Sexual differentiation and ambiguity. In Kappy MS, Blizzard RM & Pagon RA. Diagnostic approach to the newborn with ambiguous genitalia. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 1019-31.
- Pardridge WM, Gorski RA, Lippe BM, Green R. Androgens and sexual behavior. *Ann Intern Med* 1982; 96: 488-501.
- Schwarz HP. Sex reassignment at birth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 1064.
- Shimada K, Matsumoto F, Tohda A. Decision-making process about sex assignment in the neonate with ambiguous genitalia. *Nippon Rinsho* 2004; 62: 390-6.
- Simpson JL. Diagnosis and management of the infant with genital ambiguity. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 137-45.
- Swyer GIM. Male pseudohermaphroditism: a hitherto undescribed form. *Brit Med J* 1955; 2: 709-12.
- Wachtel SS. Human sexual development. *J Endocrinol Invest* 1984; 7: 663-73.
- Wisniewski AB, Migeon CJ. Long-term perspectives for 46,XY patients affected by complete androgen insensitivity syndrome or congenital micropenis. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 297-304.
- Zucker KJ. Intersexuality and gender identity differentiation. *Annu Rev Sex Res* 1999; 10: 1-69.