

İKİ KARDEŞ NEDENİYLE İNKOMPLET TESTİKÜLER FEMİNİZASYON SENDROMU

Hale ÖREN*, Atilla BÜYÜKGEBİZ*, Nevin UZUNER*
Bahattin ÖREN*, Derya ERÇAL*, Dinç ÖZAKSOY**,
Tanju AKTUĞ****

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı*
D.E.Ü. Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı**
D.E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı***

ÖZET

Inkomplet testiküler feminizasyon, androjene kısmi duyarlılık sonucu ortaya çıkan bir erkek pseudohermafroditizm nedenidir. 46 XY kromozom yapısına sahip erkekte normal testis dokusu bulunmakta, ancak yetersiz virilizasyon sonucu dış genitaliada değişiklikler oluşmaktadır. Endokrin polikliniğimize ses tonunda kalınlaşma ve anormal genitalia yakınmalarıyla başvuran 16 yaşındaki kız hastaya ileri tetkikler sonucu inkomplet testiküler feminizasyon tanısı konmuş, sesinin kalın olduğu öğrenilen 12 yaşındaki kız kardeşinde de aynı patoloji saptanmıştır. X'e bağlı resesiv genetik geçişli bu hastalığın kardeşlerde beraberce rastlanması nadir olduğu için sunumu uygun görülmüştür.

Anahtar sözcükler: Erkek pseudohermafroditizm, inkomplet testiküler feminizasyon, iki kardeş

SUMMARY

Incomplete testicular feminization is one of the causes of male pseudohermaphroditism occurring as a result of partial androgen insensitivity. This disorder is associated with a variable degree of virilization of the external genitalia in a 46 XY male with normal testes. A 16-year-old girl who admitted to our pediatric endocrinology department with the complaints of ambiguous genitalia and voice change was diagnosed as incomplete testicular feminization according to her clinical, laboratory, and radiological findings. With the help of the family history, her 12-year-old sister was also diagnosed as incomplete testicular feminization. We presented the cases because two patients in the same family having this disorder is rare.

Key words: Male pseudohermaphroditism, incomplete testicular feminization, two patients in the same family.

Inkomplet testiküler feminizasyon erkek pseudohermafroditizm nedenlerinden birisidir. 46 XY kromozom yapısındaki bu hastalarda normal testis dokusu bulunmakta, ancak androjenik etkiye karşı duyarlılık olması nedeniyle dış genitaliada değişik derecelerde virilizasyon görülmektedir. Hastalar bir ölçüde maskülinizasyon gösterebilir, doğumda fallusta büyüme ve labioskrotal füzyon ortaya

çıkabilir. Testisler inguinal kanalda veya labioskrotal kanalda olabilmekte, vajina kör bir biçimde sonlanmakta, uterus bulunmamaktadır. Pubertede seste kalınlaşma, aksiller ve pubik kıllanma görülebilir, meme gelişimi normal olabilir. Bozukluk dihidrotestesteron için sitozomal reseptörlerde sayıca yetersizlik, androjenreseptör kompleksinin disosiasyonunda eksiklik veya postreseptör nedenlerle

ortaya çıkmakta. X'e bağlı resessiv geçiş görülmektedir (1,2).

Bu makalede klinik, laboratuvar ve radyolojik tetkikleri sonucunda inkomplet testiküler feminizasyon tanısı alan, fenotipi kız iki kardeş sunulmaktadır.

OLGU 1:

16 yaşındaki kız hasta ses tonunun kalınlaşması ve cinsiyet organında belirsizlik şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Ailenin bu yakınmaları ilk kez bir yıl önce farkettiği, meme gelişiminin ve adet kanamasının başlamadığı öğrenildi. Öz geçmişinde bir özellik olmayan hastanın soy geçmişinde anne-baba arasında 2. derece akrabalık olduğu, 12 yaşındaki kız kardeşinde de 3 aydır seste kalınlaşmanın başladığı, dayısının çift cinsiyet nedeniyle 12 yaşında opere edildiği öğrenildi.

Fizik muayenesinde ağırlık 43 kg (%3-10), boy 158 cm (%25), vital fonksiyon bulguları doğal, ses kalın ve maskülin özellikli, yüz ve ekstremitelerde kıllanma artmış, meme gelişimi evre I, aksiller kıllanma mevcut, pubik kıllanma evre III, inkomplet labioskrotal füzyon, tek ürogenital sinüs açıklığı, 3X1 cm boyutlarında fallus, labioskrotal kıvrımlar içinde sağda 3X2 cm, solda 3X2 cm çapında gonadlar mevcuttu (Şekil 1 ve 2). Diğer sistem bulguları normal olarak değerlendirildi.



Şekil 1. 16 Yaşındaki hastanın fenotipik görünümü

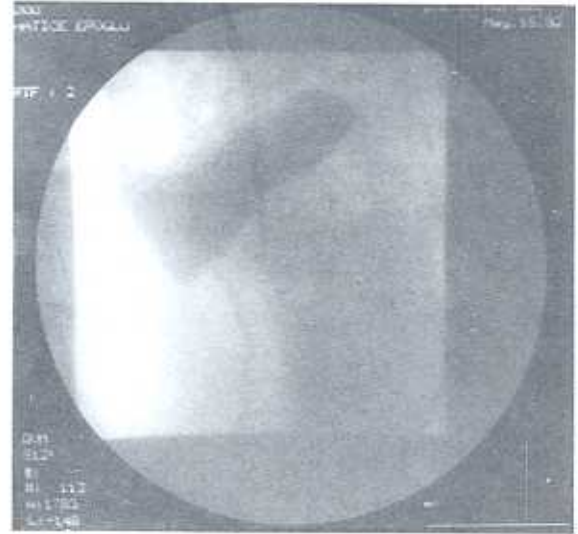


Şekil 2. Fenotipi kız olan hastada dış genital görünüm

Laboratuvar incelemelerinde rutin idrar,hemogram, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, hormon tetkiklerinde FSH: 6,4 mIU/ml(N:0-13 mIU/ml), LH: 10,3 mIU/ml (N: 0-25 mIU/ml), serbest testesteron: 18,6 pg/ml (N: 0,6-40pg/ml), testesteron:283,9ng/dl (N:Yaşa göre 270-1070ng/dl), Östradiol: 40 pg/ml (N: 0-44 pg/ml), DHEA-S:185µg/ml(N:80-560µg/ml),17-OH progesteron: 1,2 ng/ml (N: 0,1-1,2 ng/ml), aldesteron: 140 pg/ml (N: 70-350 pg/ml), kortizol: 10µg/dl (N: 5-25 µg/ml), olarak saptandı. Yapılan hCG stimülasyon testinde başlangıç testesteron ve dihidrotestesteron değerleri sırasıyla 270 ng/dl (N: 270-1070 ng/dl) ve 56 ng/dl (Evre III'e göre N<60 ng/dl), test sonu testesteron ve dihidrotestesteron değerleri ise 630 ng/dl ve 140 ng/dl bulundu. El bilek grafisinde kemik yaşı Greulich-Pyle metodu ile 16 yaşla uyumlu bulundu. Buccal smearda %2 Barr cisimi görüldü, Kromozom tetkikinde 46 XY saptandı. Batın ultrasonografisinde alt batında uterus ve overler izlenmedi, inguinal kanalda sağda 38 X 22 mm, solda 38 X 20 mm-ebadında gonadlar görüldü. Genitogram ile rudimenter bir vajen tespit edildi, uterus ve overler mevcut değildi (Şekil 3).

Erkek pseudohermafrodit ön tanısı ile tetkik edilen hastaya fizik muayene ve laboratuvar

tetikleri sonucunda inkomplet testiküler feminizasyon tanısı kondu. Psikiyatri konsültasyonunda feminen cinsel kimliğin tam identifiye edildiği hasta seks konseyine çıkarıldı: gonadların eksizyonu, perineoplasti, vajinoplasti, hormonoterapi ve psikoterapi uygun görüldü.



Şekil 3. Genitogram ile saptanan rudimenter vajen.

OLGU 2

12 yaşındaki kız hasta 3 aydır ses kalınlığı olması ve ablasında inkomplet testiküler feminizasyon saptanması nedeniyle polikliniğe çağrıldı. Öz geçmişinden 9 yaşında sağ inguinal hemi nedeniyle opere edildiği öğrenildi,

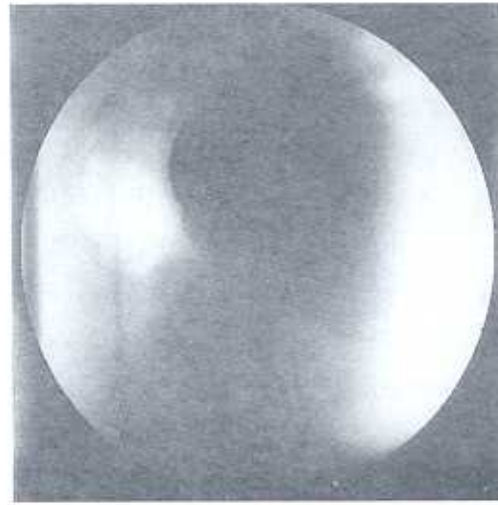
Fizik muayene ağırlık 34 kg (%10-25), boy 144 cm (% 10-25), vital fonksiyon bulguları doğal, ses kalınlaşmış, meme gelişimi evre I, pubik kıllanma evre I-II, tek ürogenital sinüs açıklığı ve ufak bir klitoris mevcuttu (Şekil 4). Sağda inguinal herni skarı mevcut olan hastada gonadlar palpe edilemedi.



Şekil 4. Olgu 2'nin dış genitaliasının görünümü.

Laboratuvar incelemelerinde hemogram, rutin idrar, elektrolitler, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal, hormon tetkiklerinde FSH: 12,6 mIU/ml (N: 0-13 mIU/ml), LH: 2,9 mIU/ml (N: 0-25 mIU/ml), serbest testesteron: 1,5 pg/ml (N: 0,6-40 pg/ml), testesteron: 30,3 ng/dl (N: Yaşa göre 6-86 ng/dl), östradiol: 32 pg/ml (N: 0-44 pg/ml), DHEA-S: 251 µg/ml (N: 80-560 µg/ml), 17-OH progesteron: 1,1 ng/ml (N: 0,1-1,2 ng/ml), aldesteron: 80 pg/ml (N: 70-350 pg/ml), kortizol: 12 µg/dl (N: 5-25 µg/dl)

olarak bulundu. Yapılan hCG stimülasyon testinde test öncesi testesteron ve dihidrotestesteron değerleri sırasıyla 50 ng/dl (N: 6-86 ng/dl) ve 12 ng/dl (Evre I'e göre N<20ng/dl), test sonu testesteron ve dihidrotestesteron değerleri ise sırasıyla 108 ng/dl ve 68 ng/dl olarak bulundu. Kemik yaşı Greulich Pyle metodu ile 12 yaşla uyumlu saptandı. Kromozom analizi 46 XY olarak değerlendirildi. Batın ultrasonografisinde uterus ve overler izlenmedi, testis ile uyumlu gonadlar görüldü. Genitogramda rudimenter bir vajen mevcuttu, uterus saptanmadı (Şekil 5).



Şekil 5. Olgu 2'nin genitogramında izlenen rudimenter vajen.

Hastada fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonucunda erkek pseudohermafroditizm-inkomplet testiküler feminizasyon düşünüldü. Seks konseyine çıkarılan hastada testis, kord ve elemanlarının eksize edilmesi, perineoplasti, vajinoplasti, hormonoterapi ve

psikoterapi planlandı.

TARTIŞMA

Ses kalınlaşması ve cinsiyet organında belirsizlik olması nedeniyle başvuran 16 yaşındaki kız hastada dış genitaliyanın görünümü, testislerin olması, aksiller ve pubik kıllanmanın bulunması, meme gelişiminin olmaması, testesteron ve dihidrotestesteron düzeylerinin normal olması, genitogramda uterus görülmemesi, vajinanın kör bir biçimde sonlanması ve 46 XY genetik yapıya sahip olması nedeniyle erkek pseudohermafroditizm-inkomplet testiküler feminizasyon düşünüldü. Ayırıcı tanıda dış genitaliadaki inkomplet patoloji, meme gelişiminin olmaması, seksüel kıllanmanın bulunması nedeniyle komplet testiküler feminizasyon ekarte edilmiş yine düşük plazma testesteron seviyesi ile karakterize Swyer sendromu, gerçek agonadizm, Leydig hücre aplazisi, 17-ketosteroid redüktaz eksikliği gibi hastalıklar testesteron seviyesinin normal olması nedeniyle tanıda düşünülmemiştir (1-3). İnkomplet androjen cevapsızlığı ile seyreden Reifenstein sendromunda ise fallus büyüklüğü genelde normal olup, perineal hipospadias sık görülmekte, yüzde kıllanma ve ses değişiklikleri ise oluşmamaktadır (2). İlk hastamızda genital yapının özellikleri ve meme gelişiminin olmaması nedeniyle ayırıcı tanıda en çok 5 alfa-redüktaz eksikliği üzerinde durulmuş, hCG stimülasyon testinde testesteron/dihidrotestesteron oranının yüksek bulunma-

ması nedeniyle 5 alfa-redüktaz eksikliği ekarte edilmiştir (3). İnkomplet testiküler feminizasyonda meme gelişiminin bazı olgularda olduğu, bazı olgularda ise meme gelişiminin görülmediği bildirilmektedir (1).

Olgunun ses kalınlaşması nedeniyle ileri tetkik için çağrılan kardeşinde de dış genitaliyanın görünümü, seste kalınlaşma, 46 XY kromozom yapısı, hormonal tetkikler ve genitogram sonucunda inkomplet testiküler feminizasyon tespit edilmiştir. Literatürde X'e bağlı resessiv geçiş gösteren bu hastalığın aynı ailede nadir de olsa birden çok kişide olabileceği, hipospadias, kriptorizm gibi değişik dış genitalia kusurları ile birlikte görülebileceği bildirilmektedir (4,5). Aynı ailede komplet ve inkomplet testiküler feminizasyonun beraber görülmesi ise tarif edilmemiştir (2).

İnkomplet testiküler feminizasyonlu hastalar, olgularımızda olduğu gibi aile tarafından genellikle kız olarak yetiştirilmekte, sıklıkla seks konseyinde de seçim bu yönde yapılmaktadır (1,4). Bu hastalarda gonadların malignansi riski nedeniyle zamanlama olarak erken dönemde veya sekonder seks karakterleri geliştikten sonra postpubertal dönemde çıkarılması tartışmalı olup tanı konduğu anda çıkarılması görüşü son yıllarda daha benimsenmektedir (1,2,6-8). Hastalarımızda gonadektomi, perineoplasti ve vajinoplasti uygulanmış; östrojen tedavisi ve psikoterapi başlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Hall R, Besser M. Disorders of sexual differentiation. Fourth edition, New York: Churchill Livingstone Company, 1989; 281-97.
2. Behrman RE, Vaughan VC, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics. Fourteenth edition, Philadelphia: WB Saunders Company, 1992; 1468-9.
3. Lanes RL. Ambiguous genitalia, micropenis and cryptorchidism. In: Lifshitz F, ed. Pediatric Endocrinology, second edition, New York: Marcel Dekker Inc, 1990; 363-4.
4. Likourinas M, Conidaris D, Alivizatos G, Dimopoulos A. Testicular Feminization Syndrome in three sisters. Br J Urol 1990; 65: 298
5. Matsumoto T, Yamashi H, Kimiya K, Ueda T, Kumazawa J. Incomplete testicular feminization syndrome. A case occurring in a family with frequent hypospadias. Urol Int 1991; 101-3.
6. Shah R, Woolley MM, Costin G. Testicular feminization: The androgen insensitivity syndrome. Pediatr Surg 1992; 27: 757-60.
7. Rutgers JL, Scully RE. The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): a clinicopathologic study of 43 cases. Int J Gynecol Pathol 1991; 10: 126-44.
8. Young RH, Lawrence WD, Scully RE. Juvenile granulosa cell tumor: Another neoplasm associated with abnormal chromosomes and ambiguous genitalia. Am J Surg Pathol 1985; 9: 737-43.