



İnfertil Bir Erkekde “De La Chapelle” Sendromu: Olgu Sunumu

Muhammed Cihan Temel¹, Caner Ediz², Serkan Akan³, Ömer Yılmaz⁴

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Servisi Üsküdar, İstanbul, ORCID: 0000-0002-8677-8504

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Servisi Üsküdar, İstanbul, ORCID: 0000-0001-9717-1209

3 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Servisi Üsküdar, İstanbul, ORCID: 0000-0002-6066-0401

4 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Servisi Üsküdar, İstanbul, ORCID: 0000-0002-4433-9431

Geliş: 26.05.2018; Revizyon: 09.07.2018; Kabul Tarihi: 23.07.2018

Öz

46 XX erkek sendromu çok nadir görülen bir hastalık olup, ilk olarak 1964 yılında De La Chapelle ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır¹. Hastalar normal genital yapıdan ambiguus genitalya kadar değişebilen bir genital görünüme sahip olabilirler². Y kromozomundaki cinsiyet belirleyen SRY genini içeren bir parçanın X kromozomuna translokasyonu ile geliştiği düşünülen bir hastalıktır. Genellikle erkek fenotipinde gelişme olur ve Y kromozom eksikliğine bağlı testiküler yetmezlik tablosu gelişir². Otuz dört yaşında 10 aydır evli bir erkek hasta infertilite nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde bilateral testislerin atrofik olduğu izlendi. Hastada hipergonadotropik hipogonadizm ve azospermi saptandı. Hastanın karyotip analizi 46,XX olarak saptandı ve X kromozomunda SRY sinyali mevcuttu. Moleküler analizde hastanın Y kromozomunun p kolunun SRY ve ZFY bölgelerini içerdiği saptandı. Ayrıca AZFa, AZFb, AZFc delesyonu bulunduğu görüldü. Bu hastalarda spermatogenez olmadığından testis biyopsisi ve spermogram uygun değildir⁸. Hastalıkta başlıca tedavi testosteron replasmanıdır. Ayrıca profesyonel bir genetik danışmanlık için hastanın yönlendirilmesi uygundur. De La Chapelle sendromu, infertilite ile polikliniğe başvuran bilateral testis atrofisinin eşlik ettiği primer hipogonadizmlili hastaların ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken bir hastalıktır.

Anahtar kelimeler: 46 XX testiküler bozukluk, SRY Geni, Erkek İnfertilitesi

DOI: 10.5798/dicletip.497953

Yazışma Adresi / Correspondence: Muhammed Cihan Temel, Sultan Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Servisi Selimiye Mahallesi, Sıhhiye Caddesi, 34668 Üsküdar / İstanbul / Türkiye, e-mail: dr.cihantemel@gmail.com

“De La Chapelle” Syndrome In An Infertile Male: A Case Report

Abstract

46 XX male syndrome is a very rare disease, first described by De La Chapelle et. al in 1964¹. Patients may have a genital appearance that varies from normal genital to ambiguous genitalia. It is thought that a fragment containing the sex-determining SRY gene in Y chromosome is believed to develop by translocation into the X chromosome. Usually the male phenotype and a testosterone deficiency due to Y chromosome deficiency develops². A 34-year-old male patient married for ten months applied to our clinic for infertility. Bilateral testes were atrophic on physical examination. Hypergonadotropic hypogonadism and azoospermia were detected in the patient. The patient's karyotype analysis was 46, XX and there was an SRY signal on the X chromosome. In molecular analysis, the patient's Y chromosome was found to contain SRY and ZFY regions of the p-arm. It was also observed that there were AZFa, AZFb, AZFc deletions. Because these patients do not have spermatogenesis, testis biopsy and spermogram are not appropriate⁸. The main treatment in the disease is testosterone replacement. It is also advisable that the patient be directed for professional genetic counseling. De La Chapelle syndrome is a rare disease that should be kept in mind in the differential diagnosis of patients with primary hypogonadism who are admitted to polyclinics with infertility.

Keywords: 46 XX testicular disorder, SRY Gene, Male infertility.

GİRİŞ

46, XX erkek sendromu, ilk olarak 1964 yılında De La Chapelle ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır¹. Çok nadir bir hastalık olup 4-5/100000 oranında görülmektedir⁸. 46, XX erkek sendromu normal genital yapıdan ambiguus genitalya kadar değişebilen bir genital görünüme sahip olabilen bir hastalıktır². Bu hastaların çoğu puberte sonrası normal pubik kıllanma ve normal penis boyuna sahip olmalarına rağmen jinekomasti, küçük testisler ve azospermi bulunur. Y kromozomundaki cinsiyet belirleyen SRY genini içeren bir parçanın X kromozomuna translokasyonu ile geliştiği düşünülen bir hastalıktır². Puberte döneminde erkek fenotipinde gelişme olmaktadır⁵. Y kromozomunun eksikliğine bağlı olarak ta erkeklerde testiküler yetmezlik tablosu gelişmektedir. Klinik olarak bilinen 3 fenotipi mevcuttur: Sendromik XX testiküler bozukluk, XX ovotestiküler bozukluk (gerçek hermafroditler) ve izole XX testiküler bozukluklar⁵. Bu vaka sunumunda infertilite ile başvuran ve 46,XX erkek sendromu tanısı alan yetişkin bir erkek olguya alakalı deneyimimizi paylaşmak istedik.

OLGU

Otuz dört yaşında 10 aydır evli olan erkek hasta, çocuk sahibi olamama şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde bilateral testislerin atrofik olduğu izlendi ve jinekomasti saptanmadı. Özgeçmiş ve soy geçmişi anlamlı bir özellik yoktu. Ailesinde herhangi bir cinsiyet bozukluğu yada kromozom anomali hastalığı mevcut değildi. Hastanın herhangi bir ereksiyon problemi veya erektil disfonksiyon yakınması yoktu. Hastanın boyu 170 cm, ağırlığı 80 kg ve BMI 27,68 kg/m² idi. Laboratuvar incelemelerinde; tam kan ve biyokimyasal parametreleri normal idi. Spermogram incelemesi 15 gün ara ile iki defa değerlendirildi ancak hücre görülmedi. FSH ve LH yüksek olup sırasıyla FSH 36,16 mIU/ml (1,5-12,4 mIU/ml) ve LH 12,83 mIU/ml (1,7-8,6 mIU/ml) saptandı. Total testosteron 3.04 ng/ml (2.18-9.05) idi. Diğer hormon değerleri normaldi. Skrotal ultrasonografide; her iki testis skrotumda izlenmiş olup boyutları normalden küçüktü (sağ testis; 22 mm, sol testis; 20 mm). Hipergonadotropik hipogonadizm ve azospermi saptanan hastada genetik ve moleküler araştırmalar yapıldı. Hastanın karyotip analizi 46,XX olarak

saptanmış olup X kromozomunda SRY sinyali alındı. Moleküler analizde ise hastanın Y kromozomunun p kolunun SRY ve ZFY bölgelerini içerdiği ve AZFa, AZFb, AZFc delesyonu bulunduğu saptandı. Hastaya testosteron replasman tedavisi başlandı.

TARTIŞMA

Erkek infertilitesi en sık spermatogenez yetmezliğinden kaynaklanmaktadır. Spermatogenez bozukluğuna yol açan primer hipergonadotropik hipogonadizm nadir görülen bir durumdur. Spermatogenezin gerçekleşmemesi ve primer erkek infertilitesiyle ilişkili hastalıklardan birisi de 46, XX erkek (De La Chapelle) sendromudur. Paternal mayoz bölünme esnasında X ve Y kromozomu arasındaki eşit olmayan çaprazlama sonucu TDF (testis tayin eden faktör) bölgesinin Y kromozomundan X kromozomuna translokasyonunun bu sendroma yol açtığı düşünülmektedir. Bu hastalığın tanısı doğal cinsiyet gelişimi nedeniyle gecikmektedir. Tanı çoğu zaman primer infertilite nedeniyle yapılan sitogenetik inceleme sonucu koyulmaktadır. Bizim olgumuzda da tanı üçüncü dekatta primer infertilite sonucu yapılan sitogenetik inceleme ile saptanmıştır. Bu bireylerin yaklaşık %80'inde, puberte sonrası normal pubik kıllanma ve normal penis boyutları mevcut iken, küçük testisler ve azospermi ile sonuçlanan infertilite görülmektedir². Hastaların toplumsal cinsiyet kimlikleri genellikle erkek olarak rapor edilmektedir³. Olgumuzda da testis boyutu küçük olup, diğer sekonder seks karakterleri ve fenotipik görünüm normaldi. Bu vakalarda tanı klinik bulgular, endokrinolojik ve sitogenetik testler ile konmaktadır. Endokrinolojik olarak testiküler yetmezliğe bağlı hipergonadotropik hipogonadizm görülür. Sitogenetik çalışmalarda 550. bant düzeyinde 46,XX karyotipi mevcuttur⁴. FISH veya PCR'da SRY geni incelenmektedir⁹.

46,XX testiküler bozukluk nadir görülen bir hastalık olup SRY+ ve SRY- olmak üzere iki tipi vardır¹⁰. SRY+ olan grup, genotip olarak dişi, fenotipik olarak, hipovolemik testisler dışında, tamamen normal erkek olması nedeniyle ilginç bir durum oluşturmaktadır. SRY+ hastalarda herhangi bir seksüel veya erektil disfonksiyon yakınması yoktur. Bizim hastamızda da herhangi bir ereksiyon problemi yoktu. Hastalar evlendikten sonra da herhangi bir problemle karşılaşmazlar. Ancak infertilite nedeniyle araştırılırlar. Bizim olgumuz da bu durumla örtüşmektedir. 46, XX hastaların yaklaşık %20'sinde SRY geni negatif gözükülebilmektedir⁴. SRY negatif grupta şüpheli genitalya görülebilmektedir. SRY geni Y kromozomunda bulunmakta olup, cinsiyet belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Bu gen proteini sertoli hücre farklılaşmasını sağlayan SOX-9 genini aktive etmektedir. Bunun sonucunda da spermatogenez oluşmaktadır. Bizim olgumuzda SYR geni pozitifdir.

46,XX testiküler bozukluğun ayırıcı tanısında primer testiküler yetmezlik (hipergonadotropik hipogonadizm) nedeni olan Klinefelter sendromu (47,XXY), 46,XX/46XY ve 46,X/46XY gibi seks kromozom anomalileri sayılabilir⁵. Klinefelter sendromlu hastalarda (47,XXY ve varyantları) anormal seksüel gelişim, küçük sert testisler, azospermi, gonadotropin yüksekliği, jinekomasti ve önikoid yapı mevcuttur. Ayrıca hormonal ve spermatojenik testiküler yetmezliğe bağlı infertilite, düşük testosteron düzeyi, erektil disfonksiyon ve düşük kemik mineral dansitesi görülür⁶. Öğrenme bozuklukları ve davranışsal sorunlar izlenebilir. Klinefelter sendromunda bazen 50 yaşına kadar tanı konulamayabilmektedir ve arteriyel tıkanıklıklar saptanabilir⁷. De La Chapelle sendromunda mental düzeyde bir problem yoktur. Arteriyel ve otoimmün hastalıklarda artış görülmez.

46,XX/46,XY kromozoma sahip bireyler XX ve XY hücrelerinin oranına göre, gerçek hermafroditler olarak ortaya çıkabilmekte ve fenotipleri normal erkekten normal kadına kadar değişebilmektedir⁵. 45,X/46,XY karyotipinde ise 45,X hücre yüzdesine bağlı kısa boy görülebilir. Klinik ile 46,XX testiküler bozukluktan ayırt edilemez ancak kromozom bulguları tanısaldır. Bizim vakamız SYR geni pozitif olup normal erkek fenotipindedir.

Ayrırcı tanıda düşünülebilecek diğer bir hastalık ise konjenital adrenal hiperplazidir (KAH). KAH' de adrenal steroidogenez enzim üretilmesinden sorumlu genlerdeki bozukluk nedeniyle prenatal ve postnatal aşırı androjen üretilir. KAH' de en sık enzim kusuru 21-hidroksilaz (21-OH) eksikliğidir. 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı klasik olmayan geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi yenidoğanda ambigus genitalya ile değil, genellikle yaşamın daha ileri evrelerinde androjen fazlalığı bulguları ile kendini gösterir¹¹. Klasik KAH, cinsel organ ve davranış maskülinizasyonu ile ilişkili olup, dış genital yapı ve değişen virilizasyonun spektrumuna göre dişi görünümlü genitalyadan bilateral skrotal gonad olmaksızın tamamen erkek görünümlü genitalyaya kadar değişebilir (Prader evreleri 2-5). Bizim vakamızda KAH özellikleri bulunmamaktadır.

Y kromozomunun uzun kolunda AZFa, AZFb, AZFc bölgelerinde spermatogenez ile ilgili genler yer almaktadır. Moleküler genetik analizler ile AZFa, AZFb ve AZFc bölgelerindeki delesyonların çalışılması tanıda değerlidir. Bizim olgumuzda DNA analizinde Y mikrodelesyonu taraması amacıyla, AZFa, AZFb ve AZFc gen bölgeleri PCR ile incelendi ve her üç lokusta delesyonlar tespit edildi. Ayrıca normal erkek fenotipi, infertilite, hormon testlerinde primer hipergonadotropik gonadizm bulguları görüldü ve primer testisküler yetmezlik düşünüldü. Küçük testisleri olması ve diğer bulguları Klinefelter sendromu ile benzerdi.

46,XX testisküler yetmezliği olan hastaların tanı ve tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım izlenmelidir. Bu tür hastalar öncelikle öykü ve fizik muayene yardımıyla ayrırcı tanı açısından değerlendirilmeli ve laboratuvar incelemeleri ile desteklenmelidir. Nihai kararlar en doğru şekilde moleküler genetik inceleme verileriyle elde edilmelidir. Ayrıca hastalarda düzenli olarak gonad görüntülenmeli, testosteron eksikliğinden dolayı kemik yoğunluğu ölçülmeli ve kan testleri yapılmalıdır. Hastalar endokrinoloji tarafından yaşam boyu takip edilmelidirler. Gerekliğinde psikolojik destek verilmelidir. Testosteron replasman tedavisi verilen hastalarda prostat kanseri riskine karşı tedavi başlangıcında ve tedavinin 3, 6 ve 12. ayında parmakla rektal muayene yapılmalı, PSA bakılmalıdır. Sonraki prostat kontrolleri yıllık olarak yapılmalıdır.

46,XX testiküler yetmezliği olan hastalarda testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) yapılsa bile sperm bulunamayacağı anlatılmalıdır. Eğer hastalardan testis biyopsisi alınırsa spermatogenezin olmadığı ve biyopsi materyalinde sadece Sertoli hücreleri ile Leydig hücrelerinin olacağı bilgisi paylaşılmalıdır⁸. Hastalar mutlaka genetik danışma alabileceği bir merkeze yönlendirilmelidir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received

REFERENCES

1. De la Chapelle A, Hortling H, Niemi M, Wennström J. XX chromosomes in a human male. First case.; *Acta Med Scand.* 1964;175(Suppl 412):25-38
2. Zenteno-Ruiz JC, Kofman-Alfaro S, Mendez JP. 46,XX sex reversal. *Arch Med Res.* 2011 Nov-Dec; 32: 559-66.
3. Velasco G, Savarese V, Sandorfi N, et al. 46,XX SRY positive male syndrome presenting with primary hypogonadism in the setting of scleroderma. *Endocr Pract* 2011; 17: 95-8.
4. Ryan N, Akbar S. A case report of an incidental finding of a 46,XX, SRY negative male with masculine phenotype during standard fertility workup with review of the literature and proposed immediate and long-term management guidance. *Fertil Steril* 2013; 99: 1273-6.
5. Boucekkine C, Toublanc JE, Abbas N, Chaabouni S, Ouahid S, Semrouni M, Jaubert F, Toublanc M, McElreavey K, Vilain E. et al. Clinical and anatomical spectrum in XX sex reversed patients. Relationship to the presence of Y specific DNA-sequences.; *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;40:733-42
6. Aksglaede L, Link K, Giwercman A, et al. 47,XXY Klinefelter syndrome: Clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013; 163: 55-63.
7. Oral D, Şimşek S, Türkyılmaz A, et al. A rare 48,XXYY syndrome. *Dicle Med J* 2018; 45: 219-22.
8. De la Chapelle A. The etiology of maleness in XX men.; *Hum Genet* 1981;58:105-16.
9. Vilain EJ. 46,XX Testicular Disorder of Sex Development.; *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2009:1993- 2014.
10. Grigorescu-Sido A, Heinrich U, Grigorescu-Sido P, Jauch A, Hager HD, Vogt PH, Duncea I, Bettendorf M. Three new 46,XX male patients: a clinical, cytogenetic and molecular analysis.; *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18:197-203.
11. Lee P, Houk C.P. Review of Outcome Information in 46,XX Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Assigned/Reared Male: What Does It Say about Gender Assignment? *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:982025.