

## Olgu Sunumu

## 46,XX Testiküler Bozukluğu Olan Erkek Hasta: Bir Olgu Sunumu

Male Patient with 46,XX Testicular Disorder: A Case Report

Elçin Latife Kurtoğlu<sup>1</sup>, Serap Savacı<sup>1</sup>, Cemal Ekici<sup>1</sup>; Emine Yaşar<sup>1</sup>, Ali Beytur<sup>2</sup>, Elif Yeşilada<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

<sup>2</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

### Özet

46,XX testiküler bozukluk nadir görülen bir genetik sendromdur. Memelilerde cinsiyet belirleyici bölge Y kromozomunda bulunmaktadır ve erkek fenotipinin gelişiminden sorumlu olan faktörün kodlanmasında büyük rol oynamaktadır. Bu çalışmada infertilite nedeniyle hastanemize başvuran yetişkin erkek hastanın klinik bulguları ile beraber hormonal, moleküler ve sitogenetik analiz sonuçları değerlendirilip sunulmuştur. Yapılan çalışmalar sonucunda 46,XX karyotipine ulaşılmış ve SRY bölgesinin varlığı ile birlikte AZFa (sY84 sY86), AZFb (sY127, sY133, sY134), AZFc (sY157, sY254, sY255) ve AZFd (sY152, Sy153) bölgelerinde delesyon saptanmıştır. Ayrıca, Xp11.1-q11.1, Yp11.31, Yq12 bölgelerine özgü FISH problemleri kullanılarak yapılan analizde hastanın iki X kromozomunu ve SRY bölgesini taşıdığı belirlenmiştir. Y kromozomunda bulunan SRY geni ve AZF gen bölgeleri, erkek cinsiyeti ve fertilitenin belirlenmesinde birinci derecede rol oynamaktadır. Sonuç olarak, 46,XX karyotipli erkek hastalarda sitogenetikle birlikte moleküler genetik ve moleküler sitogenetik analizlerin yapılması ve bu analizler ışığında genetik danışma verilmesi büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** 46,XX, Y kromozom mikrodelesyonu.

### Abstract

46,XX testicular disorder of sex development is a rare genetic syndrome. The sex determining region Y gene plays major role in encoding a testis determining factor, which is located on the Y chromosome. The results of hormonal, molecular and cytogenetic analysis with the clinical features who adult male patient admitted to the hospital due to infertility is explained in this study. It has been reached to 46,XX karyotype results and also, deletions of AZFa (sY84 sY86), AZFb (sY127, sY133, sY134), AZFc (sY157, sY254, sY255) ve AZFd (sY152, sY153) regions with the existence of the SRY gene were determined by results of analysis. Additionally, in analysis that perform to using Xp11.1-q11.1, Yp11.31, Yq12 regions specific FISH probes, it was determined that the patient has two X chromosomes and SRY region. SRY gene and AZF gene regions on Y chromosome plays a major role in determining male gender and fertility. Consequently, in male patients with 46,XX karyotype, to perform molecular genetics and molecular cytogenetic analysis with cytogenetics and in the light of these analysis, genetic counseling is very important.

**Keywords:** 46,XX, Y chromosome microdeletions.

### Giriş

İlk kez 1964 yılında Chappelle tarafından tanımlanan 46,XX erkek sendromu, 2005 yılından itibaren seksüel gelişimin testiküler bozukluğu (testicular disorder of sex development, DSD) olarak ifade edilmeye başlanmıştır (1-3). Seksüel gelişimin testiküler bozukluğu nadir görülen bir genetik sendromdur ve yenidoğanlarda görülme oranının 1/20.000-1/25.000 olduğu bildirilmiştir (1, 3, 4). 46,XX testiküler bozukluğa sahip hastalarla ilgili olarak üç farklı klinik kategori tanımlanmıştır (1, 4). Bunlar; normal erkek internal ve external genitelyalı infertil klasik XX erkekler, belirsiz genitelyalı XX erkekler, XX gerçeğe hermafrodit erkeklerdir (3-5). Memelilerde cinsiyet belirleyici bölge (Sex-determining region on Y gene, SRY) Y kromozomunda bulunmaktadır ve testisin gelişiminden sorumlu olan testis belirleyici faktörün (Testis determining factor, TDF) kodlanmasında büyük bir rol oynamaktadır (2-7). Ancak, paternal mayoz esnasında anormal X/Y değişimi nedeniyle bazı hastalarda Y kromozomu olmamasına rağmen testis gelişmektedir (2, 7). Bu tip hastaların yaklaşık %80-90'ı SRY genini içeren Y kromozomal materyale sahipken, 46,XX erkeklerin %10-20'si ise SRY geni bakımından negatiftir ve erkeklik özelliklerini farklı derecelerde taşıyor olabilir (3, 7, 8). 46,XX testiküler DSD hastalığını açıklayan çeşitli patojenik mekanizmalar öne sürülmektedir. Buna göre, SRY genini içeren Y dizisi, genellikle X kromozomu ya da otozomal kromozomların kısa kolunun distal ucuna transloke olmuştur veya SRY negatif XX erkeklerde testis farklılaşmasını tetikleyen testis belirleyici yolaktaki bir gende bir mutasyon olabilmektedir

ya da gizli bir Y kromozom mozaikliği gonadlarla sınırlanmıştır (2, 3, 8). SRY ile birlikte Y kromozomu mikrodelesyonları, azospermili ya da oligozoospermili erkeklerdeki spermatogenik başarısızlığın pek çoğundan sorumludur (9). Spesifik olarak, AZFa mikrodelesyonu azospermi ve testiküler dokudaki sperm hücrelerinin yokluğu (Sertoli cell only syndrome, SCOS) sendromu ile ilişkilendirilmektedir (10-12). AZFb yokluğunun ise genellikle mayoz esnasında olgunlaşmanın tutulumu ile sonuçlandığı bildirilirken (11, 12), AZFc bölgesindeki delesyon tip II SCOS ile ilişkilendirilmektedir (13). 46,XX erkekler farklı fenotipleri taşıyor olsalar bile, bu hastalar AZFa, AZFb ve AZFc bölgelerini taşımadıkları için çoğunlukla infertilidirler (4). Y kromozomunun yokluğu polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction; PCR) ile moleküler olarak belirlenebilir ve sitogenetik analiz ile kanıtlanabilir (14).

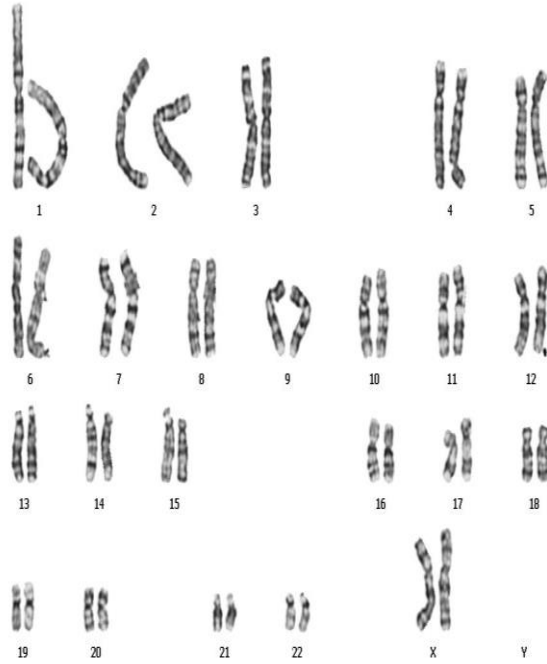
Bu çalışmada, infertilite nedeniyle hastanemize başvuran yetişkin erkek olgu incelenerek; hormonal, moleküler ve sitogenetik sonuçlarının klinik özellikleri ile birlikte değerlendirilip SRY-pozitif 46,XX erkek olgusunda sunulması amaçlanmıştır.

### Olgu Sunumu

36 yaşında erkek hasta, 10 yıllık evliliği boyunca çocuk sahibi olamama şikayeti ile başvurduğu Turgut Özal Tıp Merkezi, Üroloji Polikliniği'nden Genetik Polikliniği'ne mize refere edildi. Fizik muayene bulgularına göre hasta normal erkek görünümüne sahip olmakla birlikte sekonder seks

karakterleri gelişmişti. Hastanın dış genitali de erkek görünümü idi, pelvik kılınma mevcuttu, bilateral testisler atrofik ve yumuşak kıvamlı idi ve hasta 165 cm boya ve 62 kg ağırlığa sahipti. Hastada jinekomasti tespit edilmedi. Ayrıca hastanın ailesinde infertilite öyküsüne rastlanmadı. Laboratuvar incelemelerinde; estradiol (E2), prolaktin, progesteron, total testosteron, kortizol, DHEAS (Dehidroepiandrosteron sülfat), büyüme hormonu ve ACTH (Adrenokortikotropik hormon) değerleri normal sınırlardaydı. Folikül uyarıcı hormon (Follicle stimulating hormone, FSH) 43,68 mIU/ml (0,7-11,1 mIU/ml) ve Luteinleştirici hormon (Luteinizing hormone, LH) 17,83 mIU/ml (0,8-7,6 mIU/ml ) düzeyleri yüksek olarak saptandı. Skrotal renkli dopler ultrasonografiye göre; her iki testis atrofik boyutlardaydı (sağ testis; 17x7 mm, sol testis; 16x7 mm). Testisler içerisinde solid veya kistik yer kaplayıcı lezyon saptanmadı. İntraskrotal mayi miktarı normal sınırlardaydı.

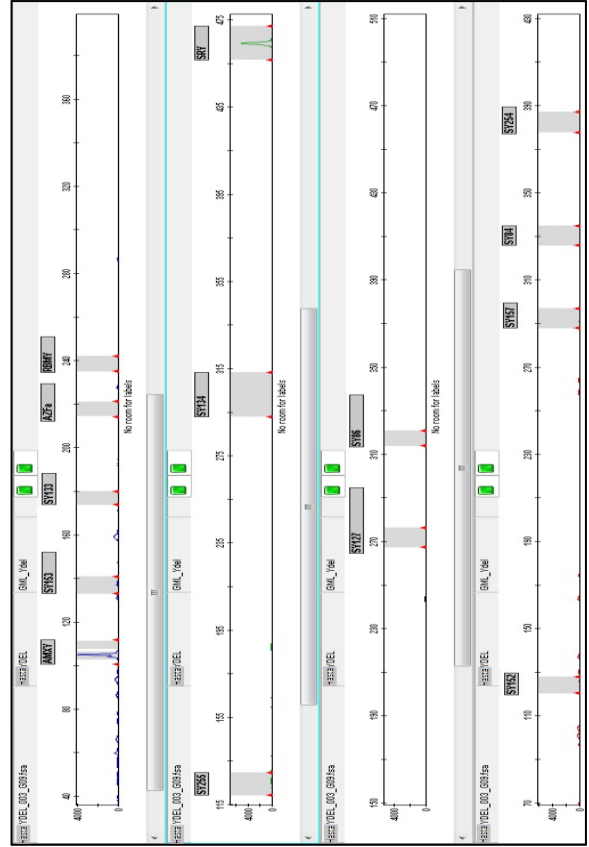
Pelvik ultrasonografide uterus ve overe ait görünüm izlenmedi. Prostat gland mesane içerisinde indentasyon göstermekte olup yaklaşık olarak 20 gr. ölçüldü. Hastadan sperm örneği alınmadığı için spermiyogram testi yapılamadı. İnfertilite ön tanısı alan hasta için genetik ve sitogenetik incelemeler yapıldı. Olgunun konvensiyonel sitogenetik yöntem uygulanarak hazırlanan preparatlarında GTG bantlama sonrasında incelenen 20 alanda 46,XX karyotipi saptandı (Şekil 1).



Şekil 1. 46,XX Erkek Olguya Ait Karyotip Görüntüsü.

Moleküler çalışmalar için ise ilk olarak hasta genomik DNA'ları periferik kandan otomatik olarak izole edildi (Qiagen EZ-1 BioRobot). Elde edilen DNA'lardan Y kromozom mikrolelesyonu GML Y-Chromosome Microdeletion Detection Kiti ile ABI3130 cihazında fragman analizi yapıldı.

Yapılan moleküler çalışmalar sonucunda SRY bölgesinin varlığı ile birlikte AZFa (sY84 sY86), AZFb (sY127, sY133, sY134), AZFc (sY157, sY254, sY255) ve AZFd (sY152, Sy153) dizilerinde delesyon saptandı (Şekil 2).



## **Tartışma**

Y kromozomu insan eşey belirlenmesi ve erkek üreme hücrelerinin gelişmesi bakımından önemlidir (15). Tüm 46,XX erkek hastalar ise Y kromozomunun uzun kolundaki azospermia faktör bölgesinin yokluğu nedeniyle infertilidirler. Moleküler analizler sonucunda olgumuzda AZFa (sY84, sY86), AZFb (sY127, sY133, sY134), AZFc (sY157, sY254) bölgelerinde delesyonlar belirlenmiştir. FSH ve LH seviyelerinin yüksek olarak ölçülmesi ve hastanın spermiyogram için örnek verememesi de testiküler fonksiyonda bir bozulmaya ve bununla birlikte azospermiye işaret etmektedir (16). 46,XX erkek hastalar Y kromozomunda bulunan ve testiküler farklılaşmayı düzenleyen SRY geninin varlığı (vakaların %90'ında) ve yokluğuna (vakaların %10'unda) göre SRY pozitif ve SRY negatif olarak 2 alt gruba sınıflandırılabilirler (1, 2, 7). SRY geni Y kromozomunda lokalize olup, cinsiyetin belirlenmesinde önemli role sahiptir. Bu protein sertoli hücrelerinin farklılaşmasını sağlayan SOX-9 geni aktive eder. Hem SRY hem de SOX-9 over gelişimi için gerekli olan RSPO-1 (R-spondin-1)- Wnt-4-β-catenin-FOXL2 sinyal yolağına inhibe etmektedir (1, 3). 46,XX SRY pozitif erkeklerde dış genitalya ve maskülinizasyon normal olmakla birlikte, bu olgular geç ergenlik ya da yetişkinlik dönemlerinde, infertilite ya da küçük azospermik testis endikasyonlarından dolayı uygulanan kromozom analizi sonucunda teşhis edilmektedirler (1-2). Bizim olgumuzda ise, hastamız yapılan klinik değerlendirmelere göre olgun normal erkek genitelyaya sahiptir ve esas anomalisi infertilitedir. Yapılan sitogenetik incelemeler sonucunda 46,XX karyotip sonucuna ulaşılmış ve ayrıca yapılan moleküler analizlerle SRY pozitif olarak tespit edilmiştir. Olgumuzdan farklı olarak 46,XX SRY negatif erkeklerin çoğunda ise ovotestisküler cinsiyet gelişimi mevcut olabilmektedir (1, 4).

SRY negatif testisküler cinsiyet gelişim bozukluğunun tanısı genellikle çocukluk çağında şüpheli genitalya ve jinekomasti araştırması sırasında konmaktadır (1). Tamamen maskülinizasyonlu 46,XX SRY-negatif bireyler çok nadirdir (5) ve genellikle fenotipik farklılıklar sergilerler. Nadir olarak, SRY geni için gizli gonadal mozaizmin, 46,XX gerçek hermafroditlerde ve 46,XX erkeklerdeki erkek fenotipi ve testiküler doku gelişimi için bir neden olduğu tespit edilmiştir (6).

Yapılan literatür araştırması sonucunda bizim olgumuza benzer şekilde Anık ve arkadaşları SRY-pozitif 46,XX erkek vakası rapor etmişlerdir. Bu çalışmada karyotip analizi ile 46,XX kromozom kuruluşu belirlenmiş ve FISH yöntemiyle de SRY lokusunun X kromozomunun kısa koluna transloke olduğu gösterilmiştir (2). Agrawala ve arkadaşları tarafından ise, sekonder cinsiyet özelliklerinin zayıf gelişmesi ve azospermia bulgularıyla başvuran 26 yaşında, 46,XX erkek olgusu rapor edilmiştir. Bu olguda da SRY lokusunun X kromozomuna transloke olduğu belirlenmiştir (7). Rajender ve arkadaşları da normal maskülinizasyon gösteren SRY-negatif 46,XX erkek vakası rapor etmişlerdir. Bu vakada bizim olgumuzdan farklı olarak SRY bölgesi saptanamamıştır. Ancak hastadaki olası gizli gonadal mozaizm şüphesini kanıtlamak amacıyla gerekli biyopsi örneği alınmamıştır (6). Bizim vakamızda da Rajender ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde gonadal dokularda SRY gen mozaikliğinin olması muhtemeldir ancak; bu vakada da gonadal biyopsi yapılmamıştır.

Sonuç olarak; 46,XX karyotipli erkek hastalarda moleküler tetkiklerle SRY ve AZF bölgelerinin varlığının veya yokluğunun kesin olarak saptanması ve bu bulgular ışığında genetik danışma verilmesi büyük önem taşımaktadır.

## **Kaynaklar**

1. Bekir Uçan, Mustafa Özbek, Oya Topaloğlu, Ahmet Yeşilyurt, Aşkın Güngüneş, Taner Demirci, Tuncay Delibaşı. 46,XX Erkek Sendromu. Turk Jem 2013; 17: 46-8.
2. Ahmet Anık, Gönül Çatlı, Ayhan Abacı, Ece Böber. 46,XX Male Disorder of Sexual Development: A Case Report. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2013; 5 (4): 258-60.
3. Wu QY, Li N, Li WW, Li TF, Zhang C, Cui YX, Xia XY, Zhai JS. Clinical, molecular and cytogenetic analysis of 46, XX testicular disorder of sex development with SRY-positive. BMC Urol 2014; 14: 70.
4. Li TF, Wu QY, Zhang C, Li WW, Zhou Q, Jiang WJ, Cui YX, Xia XY, Shi YC. 46,XX testicular disorder of sexual development with SRY-negative caused by some unidentified mechanisms: a case report and review of the literature. BMC Urol 2014; 14: 104.
5. Gao X, Chen G, Huang J, Bai Q, Zhao N, Shao M, Jiao L, Wei Y, Chang L, Li D, Yang L. Clinical, cytogenetic, and molecular analysis with 46,XX male sex reversal syndrome: case reports. J Assist Reprod Genet. 2013; 30 (3): 431-5.
6. Rajender S, Rajani V, Gupta NJ, Chakravarty B, Singh L, Thangaraj K. SRY-negative 46,XX male with normal genitals, complete masculinization and infertility. Mol Hum Reprod 2006; 12 (5): 341-6.
7. Agrawala RK, Choudhury AK, Mohanty BK, Baliarsinha AK. All males do not have 46 xy karyotype: A rare case report. Indian J Endocrinol Metab 2013; 17 (Suppl 1): 271-3.
8. Mizuno K, Kojima Y, Kamisawa H, Moritoki Y, Nishio H, Kohri K, Hayashi Y. Gene Expression Profile During Testicular Development in Patients With SRY-negative 46,XX Testicular Disorder of Sex Development. Urology 2013; 82 (6): 1453. e1-7.
9. Gruber CJ, Hengstschläger M, Wieser F, Gruber DM, Walch K, Ferlitsch K, Gruber IM, Maar A, Marton E, Bernaschek G, Huber JC. Absence of microdeletions in the azospermia-factor region of the Y-chromosome in Viennese men seeking assisted reproduction. Wien Klin Wochenschr 2003; 115 (23): 831-4.
10. Kim MJ, Choi HW, Park SY, Song IO, Seo JT, Lee HS. Molecular and cytogenetic studies of 101 infertile men with microdeletions of Y chromosome in 1,306 infertile Korean men. J Assist Reprod Genet 2012; 29 (6): 539-46.
11. Zhang YS, Dai RL, Wang RX, Zhang HG, Chen S, Liu RZ. Analysis of Y Chromosome Microdeletion in 1738 Infertile Men From Northeastern China. Urology 2013; 82 (3): 584-8.
12. Zhang F, Li L, Wang L, Yang L, Liang Z, Li J, Jin F, Tian Y. Clinical Characteristics and Treatment of Azoospermia and Severe Oligospermia Patients With Y-Chromosome Microdeletions. Mol Reprod Dev 2013; 80 (11): 908-15.
13. Mitra A, Dada R, Kumar R, Gupta NP, Kucheria K, Gupta SK. Screening for Y-chromosome microdeletions in infertile Indian males: Utility of simplified multiplex PCR. Indian J Med Res 2008; 127 (2): 124-32.

14. Chiang HS, Wu YN, Wu CC, Hwang JL. Cytogenic and molecular analyses of 46,XX male syndrome with clinical comparison to other groups with testicular azoospermia of genetic origin. J Formos Med Assoc 2013; 112 (2): 72-8.
15. Li Z, Haines CJ, Han Y. "Micro-deletions" of the human Y chromosome and their relationship with male infertility. J Genet Genomics 2008; 35 (4): 193-9.
16. Babu SR, Sadhnani MD, Swarna M, Padmavathi P, Reddy PP. Evaluation of FSH, LH and testosterone levels in different subgroups of infertile males. Indian J Clin Biochem 2004; 19 (1): 45-9.

**Sorumlu Yazar:**

**Elçin Latife KURTOĞLU**  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı,  
44100 MALATYA, TÜRKİYE  
0 535 948 00 24  
E-mail: elcin.kurtoglu@inonu.edu.tr