

İNFERTİL BİR ERKEKTE 46XX TESTİKÜLER BOZUKLUK

46 XX Testicular Disorder in an Infertile Male

**Zafer PEKKOLAY¹, Faruk KILINÇ¹, Mazhar Müslüm TUNA¹, Hikmet SOYLU¹,
Alpaslan Kemal TUZCU¹**

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D., DİYARBAKIR, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

46 XX erkek cinsel gelişim bozukluğu çok nadir görülen bir hastalıktır. Y kromozomuna yerleşmiş olan SRY (sex-determining region Y) geni cinsiyet belirleyen gendir. Bu gen bölgesini içeren Y kromozomunun bir parçasının X kromozomuna transloke olmasıyla hastalığın geliştiği düşünülmektedir. Otuz beş yaşında erkek hasta infertilite, cinsel istekte azalma şikayetleriyle polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde yüzde kırışıklıklar, kıllanma azlığı, kısa boy, küçük testisler mevcuttu. Hastada hipergonadotropik hipogonadizm ve azospermi saptandı. Hastanın karyotip analizi 46 XX olarak rapor edildi. SRY gen analizi pozitif bulundu. Bu hastalarda spermatogenez olmadığından testis biyopsisi ile sperm elde edilemez. Hastalığın başlıca tedavisi testosteron yerine koyma tedavisidir. İnfertilite ile başvuran primer hipogonadizmlili hastaların ayırıcı tanısında bu nadir hastalık dikkate alınmalıdır.

46 XX male sexual disorder is a very rare disease. SRY (sex-determining region Y) located in the Y chromosome is a main sex-specific gene location. It is thought that the translocation of Y chromosome part containing this gene region to the X chromosome is responsible for the disorder. A 35 year-old male patient was admitted to the outpatient clinic with complaints of infertility and decreased sexual desire. Physical examination revealed wrinkles on the face, lack of hair, short stature as well as small testicles. Hypergonadotropic hypogonadism and azoospermia were detected in the patient. The patient's karyotype analysis was reported as 46 XX. SRY gene analysis was positive. These patients do not have spermatogenesis, thus sperm can not be obtained with testis biopsy. The main treatment of the disease is testosterone replacement therapy. In the differential diagnosis of patients with primary hypogonadism presenting with infertility, this rare disease should be considered.

Anahtar Kelimeler: 46 XX testiküler bozukluk, SRY, erkek infertilitesi

Keywords: 46 XX testicular disorder, SRY, male infertility



Yazışma Adresi / Correspondence:

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D., DİYARBAKIR, TÜRKİYE

Telefon: 0412 2488001-4175

Geliş Tarihi / Received: 30.12.2017

Dr. Zafer PEKKOLAY

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D., DİYARBAKIR, TÜRKİYE

E-posta: drpekkolay@gmail.com

Kabul Tarihi / Accepted: 01.12.2017

GİRİŞ

Erkek 46 XX testiküler bozukluk ilk olarak 1964 yılında De La Chapelle ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (1). Yüzbin erkek doğumun 4-5'inde görülen çok nadir bir hastalıktır (2). Bu hastalar erkek fenotipli, erkek ambigus genitalya veya gerçek hermafrodit olarak prezente olabilirler (3). Y kromozomuna yerleşmiş olan SRY geni cinsiyet belirleyen gendir. Bu gen bölgesini içeren Y kromozomunun bir parçasının X kromozomuna transloke olmasıyla hastalığın geliştiği düşünülmektedir. Puberte döneminde erkek yönünde gelişme olmaktadır. Y kromozomunun eksikliğine bağlı olarak erkeklerde testiküler yetmezlik gelişmektedir (4). Hastalar infertilite ve testosteron eksikliğinin yansımalarıyla karşımıza çıkmaktadırlar. Bu yazıda infertilite ile başvuran bir hastamızda tespit ettiğimiz 46 XX testiküler bozukluk ile ilgili deneyimimizi paylaşmak istedik.

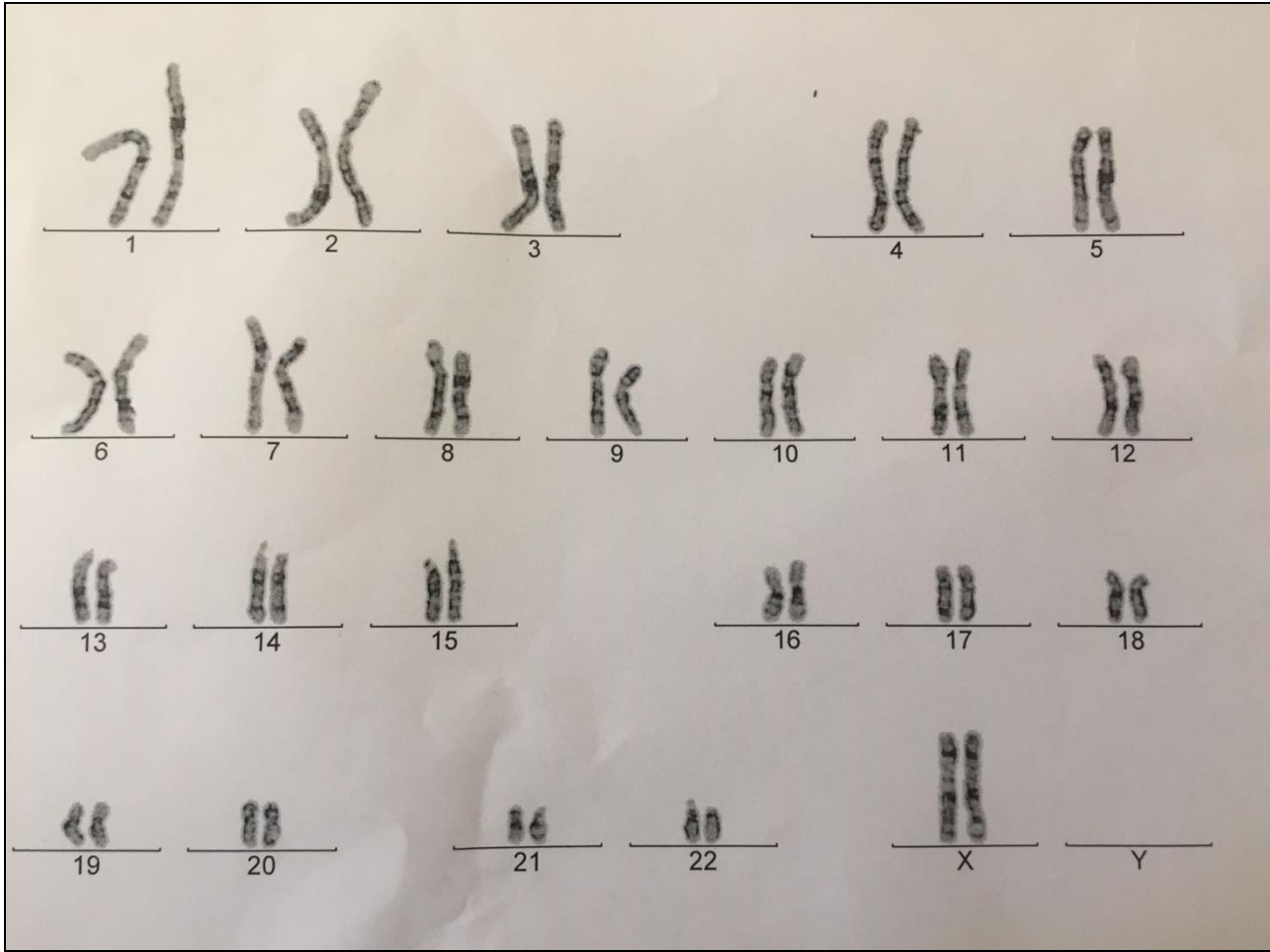
OLGU

Otuz beş yaşında erkek fenotipli hasta infertilite ve cinsel istekte azalma şikayetleriyle polikliniğimize başvurdu. Anamnezinden ergenlik döneminde erkek yönünde gelişimi olduğu öğrenildi. Beş yıldır evli olan hastada erektil disfonksiyon vardı. Ejakülasyonu yoktu.

Fizik muayenesinde anormal bulgu olarak hafif boy kısalığı (157 cm, kısa, standart sapma 7.2 cm, 1.3 percentil), yüzde kırışıklıklar, yüzde kıllanma azlığı ve sağ inguinal kanala retrakte olan sağ testis, solda skrotumda küçük testis saptandı. Jinekomastisi vardı. Dış genital yapısı normaldi. Tanner evrelemesi 3-4 idi. Pelvik ultrasonografide müller kanalı yapıları izlenmedi. Skrotal ultrasonografisinde sağ testis (21x7.5mm), sol testis (22x9mm) normalden küçük olarak saptandı. Hemogram ve biyokimyasal parametreleri normaldi. Hormon profilinde FSH: 26.6 mIU/ml (1.5-12.4) ve LH: 15.03 mIU/ml (1.7-8.6) yüksek, Total Testosteron: 0.81 ng/ml (2.18-9.05) düşük olması nedeniyle hipergonadotropik hipogonadizm saptandı. Diğer hormon değerleri normaldi. Kemik mineral yoğunluğu incelemesinde L1-L4 Z skoru -3.2 osteoporoz ile uyumluuydu. Primer hipogonadizmi olan hastanın spermiogramında azospermi tespit edildi. Hastanın karyotip analizi 46 XX olarak rapor edildi. İç ve dış genital yapısı erkek olan hastaya moleküler genetik çalışma yapıldı. PCR'da AZF (Azoospermia Factor)-a, AZF-b, AZF-c delesyonu ayrıca SRY (Sex Determining Region Y) gen bölgesi pozitif olarak saptandı (Tablo 1) (Şekil 1). 46 XX testiküler bozukluk tanısı konulan hastanın prostat parametreleri normal saptandı. Hastaya testosteron replasman tedavisi ve bifosfonat başlandı.

Tablo 1. Hastanın klinik ve laboratuvar bulguları

Yaş	: 35
Başvuru şikâyeti	: İnfertilite, cinsel istekte azalma
Klinik bulgular	: Yüzde kırışıklıklar, kıllanma azlığı, kısa boy, küçük testisler
Semen analizi	: Azoospermi
Hormon profili	: Hipergonadotropik hipogonadizm
FSH (mIU/ml)	: 26.6 (1.5-12.4)
LH (mIU/ml)	: 15.03 (1.7-8.6)
Total Testosteron (ng/ml)	: 0.81(2.18-9.05)
Prolaktin (ng/ml)	: 14.95
Karyotip analizi	: 46 XX
SRY gen analizi	: Pozitif
Ek hastalık	: Sekonder osteoporoz



Şekil 1: Hastanın Kromozom Analizi

TARTIŞMA

Erkek infertilitesi en sık olarak spermatogenez yetmezliğinden kaynaklanmaktadır. Bu eksiklik oligo veya azospermi şeklinde karşımıza çıkmaktadır. 46 XX erkek cinsel gelişim bozukluğu yüzbinde beş erkek doğumunda görülen çok nadir bir durumdur (6). Hipergonadotropik hipogonadizmi hastalarda genetik olarak en sık Klinefelter sendromunu görmekteyiz. Klinefelter sendromunda 47 XXY karyotip, küçük sert testisler, azospermi, gonadotropin yüksekliği, jinekomasti ve önükoid yapı dikkati çeker (5). Cinsiyet belirleyen gen bölgesi (SRY) Y kromozomunda bulunmaktadır. Bu bölgenin en önemli özelliği testis oluşumu belirleyici faktörü taşımaktadır. 46 XX erkek testiküler bozukluğu olan hastaların %90'ında Y kromozomu üzerinde bulunan SRY bölgesi X

kromozomuna transloke olarak SRY (+) 46 XX testiküler bozukluğa yol açmaktadır. Bu hastalar erkek yönünden gelişmekte, dış genityalya genelde normal görünümde ve sekonder sex karakterleri tam olarak gerçekleşmektedir. Bu hastalar daha çok puberteden sonra hipogonadizm ve infertilite nedeniyle hekime başvurmaktadırlar (7). Akınsal ve arkadaşlarının yaptığı on vakalık bir seride bu hastalarda en sık başvuru şeklinin infertilite olduğu gözlenmiştir (8). Erkek infertilitesine yol açan 46 XX testiküler bozukluk normal genital yapıdan karmaşık genetik yapıya kadar çeşitli şekillerde karşımıza çıkabilir. SRY (-) bireylerde ambigus genityalya daha sık izlenmektedir. Bu hastalarda cinsiyet farklılaşmasında bazı diğer genlerin de rolünün olduğunu göstermektedir (9). Y kromozomu üzerinde bulunan ve

spermatogenezden sorumlu olan AZF (AZoospermia Factor) geni bulunmaktadır. Bu genin delesyonunda hastalarda spermatogenez olmamaktadır. Hipergonadotropik hipogonadizm, testosteron eksikliği, azospermi, küçük testisler ile prezente olmaktadır. Bu bulgular Klinefelter sendromunda da ortaya çıkar. Klinefelter sendromunda görülen uzun boy ve önkoid yapı 46 XX testiküler bozukluk sendromunda görülmez (10). Primer hipogonadizimli infertil erkeklerde Klinefelter sendromundan sonra düşünülmesi gereken bir hastalıktır (11).

Sonuç olarak infertilite ile başvuran hastalarda azospermi varsa 46 XX testiküler bozukluk ayırıcı tanıda düşünülmelidir. İnfertil erkekte 46 XX karyotipi saptandığında SRY gen analizi yapılmalıdır. AZF genlerine bakılmalıdır. Bu hastalarda spermatogenez olmadığından testis biyopsisi ile sperm elde edilemez. Hastalığın başlıca tedavisi testosteron yerine koyma tedavisidir. Testosteron eksikliğine bağlı sekonder osteoporoz açısından da hastalar değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. De la Chapelle A, Hortling H, Niemi M, Wennström J. XX chromosomes in a human male. First case. Acta Med Scand. 1964; 175(412): 25-38.
2. De la Chapelle A. The etiology of maleness in XX men. Hum Genet. 1981; 58: 105-16.
3. Boucekine C, Toublanc JE, Abbas N, et al. Clinical and anatomical spectrum in XX sex reversed patients. Relationship to the presence of Y specific DNA-sequences. Clin Endocrinol. 1994; 40: 733-42
4. Lopez M, Torres L, Mendez JP, et al. Clinical traits and molecular findings in 46,XX males. Clin. Genet. 1995; 48: 29-34,
5. Vincent MC, Daudin M, De MP, et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. Journal of andrology. 2002; 23(1): 18-22.
6. Zenteno-Ruiz JC, Kofman-Alfaro S, Méndez JP. 46, XX sex reversal. Arch Med Res. 2001; 32: 559-66.
7. Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L, et al. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46XX males and review of the literature. J Pediatr Endocrinol Metab. 2005; 18: 739-48.
8. Akinsal EC, Baydilli N, Demirtas A, Saatci C, Ekmekcioglu O. Ten cases with 46, XX testicular disorder of sex development: single center experience. Int Braz J urol. 2017; 43: 770-5.
9. Kusz K, Kotecki M, Wojda A, et al. Incomplete masculinisation of XX subjects carrying the SRY gene on an inactive X chromosome. J Med Genet. 1999; 36: 452-6.
10. Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, Schüring AN, Nieschlag E. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3458-65.
11. Mohammadpour Lashkari F, Totonchi M, Zamanian MR, et al. 46,XX males: a case series based on clinical and genetics evaluation. Andrologia. 2017; 49(7). doi: 10.1111/and.12710.