

A. Ü. Tıp Fakültesi Üroloji ve Genetik Kürsüleri

**XO/XY/XYY MOZAİSİZMİ GÖSTEREN MUHTEMELEN
FAMİLİYAL BİR MIXED GONADAL DISGENEZİS
(DISGENETİK ERKEK PSÖDOHERMAFRODİTİZM)
VAK'ASI**

Dr. Mahmut Kafkas,*

Dr. Bekir Sıtkı Şaylı,**

Dr. Rahmi Gergel ***

Kromozom metodlarının gelişmesi ve çeşitli vak'alara uygulanması insan sitogenetiğinde çığır açarken genetik hastalık ve konjenital malformasyonların yeniden ele alınmasına sebep olmuştur. İç ve dış genitalerin anomalileriyle kromozom, özellikle, sex kromozom düzensizlikleri arasında hemen tam bir ilişkinin kurulmuş olması bunlar arasında önemli bir yer tutar. Vak'aların bir kısmında (Turner, Klinefelter sendromları gibi) fenotip - karyotip 'korelasyonu' bulunmakta, hattâ Turner varyantlarında olduğu üzere, X kromozomunun uzun ve kısa kollarını tutan bozukluklar için bile sabit fizyo - morfolojik belirtiler görülebilmektedir (Ferguson-Smith, 1965; Jacobs, 1969; Hecht ve ark., 1970).

Vak'aların diğer bir kısmındaysa karyotip - fenotip paralelizmini görmek mümkün olmaz. Bu gerçek «mixed gonadal dysgenesis» için özellikle doğrudur. Terim Greenblatt'ın 1958 de yayınladığı bir vak'adan sonra Schval tarafından ortaya atılmıştır (1964). Greenblatt'ın hastası klitoromegali arzeden bir kadındı; ancak, bir tarafta testis diğer tarafta indifferensiye «streak gonad»**** benzeri bir tesekküle sahipti, ayrıca uterus ve tüpler bulunmuştur. Schval MGD terimiyle beraber 'atipik' gonadal dysgenesis deyimini de kullanmış ve bu tarifle şu antiteleri kasdetmiştir : (1) bir tarafta im-

* A. Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Kürsüsü Doçenti.

** A. Ü. Tıp Fakültesi Genetik Kürsüsü Doçenti.

*** A. Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Kürsüsü Profesörü.

**** Badem büyüklüğünde, sert, fibröz bağdokudan yapılmış fonksiyonel hücre ihtiva etmeyen gonad.

matür ingüinal testis diğer tarafta «streak» gonad; (2) ünilateral gonadal agenezis; (3) bilateral intraabdominal hipoplastik gonadlar ki birinde rüdimenter testiküler elemanlar bulunur ve (4) bir tarafta «streak» gonad diğer tarafta gonadal tümör. Testise rağmen iç genitaler hemen tamamıyla üniform, simetrik Fallop tüpleri, uterus ve üst vaginadan yapılmıştır. Mamafih, klinik tablo normal erkekten normal kadına kadar geniş varyasyon arzeder (Federman, 1967).

İngüinal hernili olup kese içersinde uterusla ona ait Fallop borusu bulunan bazı erkekler MGD örneği sayılmaktadırlar. Sendrom erkekte hernia uteri inguinale diye adlandırılır. Genellikle ünilateral kriptorsidizm ve uterus, tüp veya tüpler, çok kere vaz ve testis ihtiva eden kontralateral herniden ibarettir. Normal erkek gözüyle bakılan bu gibi vak'aları anlatmak için Federman (1967) 'disgenetik erkek psödohermafroditizm' terimini kullanmakta ve tarife üç antite sokmaktadır: (a) bilateral disgenetik veya rüdimenter testisler; (b) erkekte hernia uteri inguinale ve (c) bu iki sınıfa sokulamıyan anomaliler. Öte yandan endokrinolojik araştırmalar da kesin sınıflandırmaya yetecek nitelikte değildir.

Biz bu makaleyle ikinci gruba giren bir vak'a takdim etmekteyiz; ayrıca, şu noktalar ilgiye değer: (i) propozitus iki kere evlenmiş fakat çocuk sahibi olamamıştır; (ii) kindredde steril bir yeğen daha vardır ve (iii) XO/XY/XYY mozaisizmi arzetmektedir. Bu yönleriyle memleketimizdeki ilk dokümanlık vak'adır.

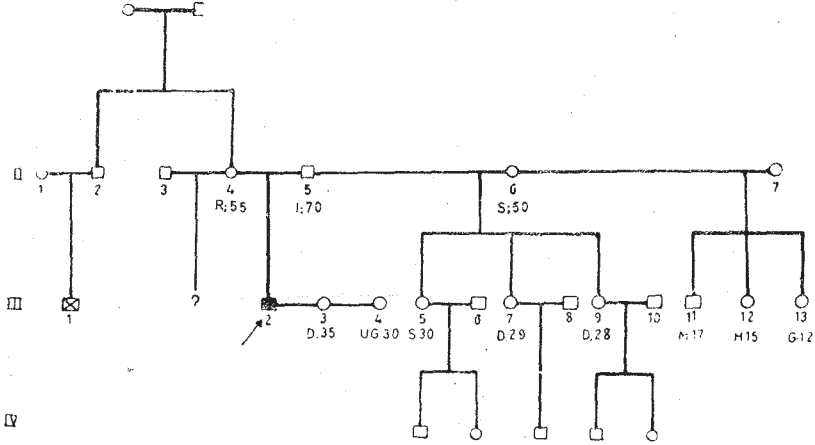
VAK'A TAKDİMİ

Propozitus, Y. S., erkek, 1930 doğumlu, Kürşehir - Çadırılı Hacı Yusuf Köyü'nden olup ailenin ilk çocuğu (Resim 1, III - 2, okla işaretli). Jinekomasti ve herni şikâyetleri sebebiyle Ankara Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğine yatırılmış (31.12.1969, Prot. No. 21218/515). Doğduğu köyde yaşamakta, çiftçilik ve hayvancılıkla iştigal etmektedir.

Öz geçmişi: Hikâye kendisinden alındığı için pre-natal devre kadar doğum ve doğum - sonrasının seyri hakkında ayrıntılı bilgi sağlamak mümkün olmamıştır. Bununla beraber hemen her soruya «normaldi» diyen propozitus 6 yıl kadar önce sağ ingüinal fitik ameliyatı geçirmiş. Ondöry - onbeş yaşlarından itibaren ereksiyon, ejakülasyon ve sakal - bıyık tarif ediyor. İlk kez 25 yıl önce evlenmiş, fakat sonra «çocuğu olmuyor» diye ikinci bir evlilik yapmış. Halen iki hanımıyla beraber yaşıyor. Cinsel hayat ve libidosunun normal olduğunu söylüyor. Anamnezde dikkati çeken başka bir bulgu yok.

XO/XY/XXX MOZAIKİZMİ GÖSTEREN MUHTEMEL EN FAMILİYAL 1795
BİR MIXED GONADAL DISGENEZİS (DISGENETİK
ERKEK PSÖDOHERMAFRODİTİZM) VAK'ASI

Soy geçmişi : Anne, R. S., 55, (Resim 1, II-4) sağ ve sıhhatte. İlk eşinden muhtemelen çocuğu olmamış. İkinci evliliğini propozitusun babasıyla yapmış; bu evlilikten başka çocuk yok. Baba, İ. S., 70, (Resim 1, II-5) sağ ve sıhhatte. Probandın doğumundan sonra iki kere daha evlenmiş; ikinci evlilikten 3 kızı, üçüncüden bir oğlu ve 2 kızı var. İkinci hanımdan olan ürünler fertil, üçüncüden olanların en büyüğü 17 yaşında ve bekâr. Yeğenlerinden biri de (Resim 1, III-1) kendisi gibi kısırılmış ve laboratuvar muayenesi sonucu azoospermi teşhisi konmuş. (Bu sonuncunun kromozom araştırması için gelmesi istenmişse de herüz gelmemiştir). Kindredde önemli başka bir şey söylenmiyor.



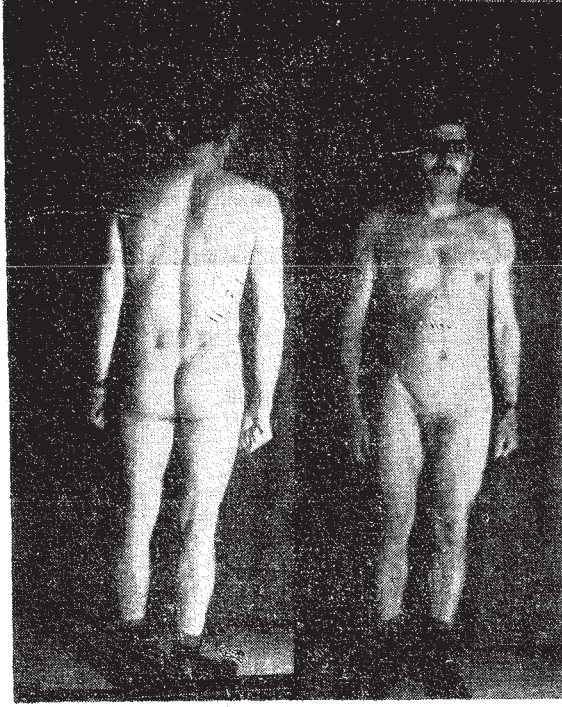
Resim : 1 — S. Ailesi. Propozitus okla işaretli.

Klinik bulgular : Boy, 167; kilo, 68.9; göğüs çevresi, 94; karın çevresi, 85; alın - işiyadika 71; işiyadika - yer, 96; kulaç, 184 sm. Çıta derecede jinekoma-ti olmakla beraber vücut yapısı, sekonder seks karakterleri ve dış genital sistem itibariyle normal erkek intibasını vermektedir (Resim 2). Prostat kıvam, büyüklük ve sekresyon yönünden normal bulunmuştur. Diğer sistemlerin muayenesi de normal hudutlardadır.

İlk ameliyattan sonra sağ skrotal lojda yumuşak bir kitle husule gelmiş. Zaman zaman ağırlı olan kitlenin sebat etmesi üzerine ikinci bir operasyon yapılarak çıkarılmış, hasta 30.1.1970 de taburcu edilmiştir.

Laboratuvar bulguları :

Sitogenetik : Propozitus Genetik Kürsüsü tarafından incelenmiş (Prot. No. 605/527), bukkal epitellerde Barr cisimciği ve periferik nötrofillerde drumstik görülebilmiştir. Periferik kandan hazırlanan metafaz plaklarında modal sayılar 46 ve 47 olarak bulunmuş, ilkinin XY, ötekilerin XXX paternine uy-



Resim : 2 — Propozitus (ikinci operasyondan önce).

duğu anlaşılmıştır (Resimler 3, 4). Ayrıca 45, XO kuruluşlu iki plak bulunmaktadır.

Spermogram : Miktar, 2 sm³; renk, gri; reaksiyon pH, 7.2; viskozite, normalden az; her sahada (x 40) 2-3 hipokinetik, 2-3 immobil spermium. Miktar, 25,000/sm³. Diğerleri normal.

Histo - patoloji : Sağ skrotumdan alınan 5x3x6 cm boyutlu, kısmen, kapsüllü, lastik kıvamlı, kesitte müteaddit beyaz nodüllü, ortası lümenli, lifli cidarlı, kalın sirküler teşekkül : immatür uterus ve tuba uteria. İkinci parça (sağ veya sol testis?) 5 mm uzunluğunda beyaz : hiyalinize tubulillerle arada topluluklar halinde interstisyel hücrelerden ibaret atrofik testis (Resimler 5, 6).

Erdokrinoloji : 17-ketosteroid ve 17-ketojenik steroidler normal erkek için bildirilen sınırlarda.

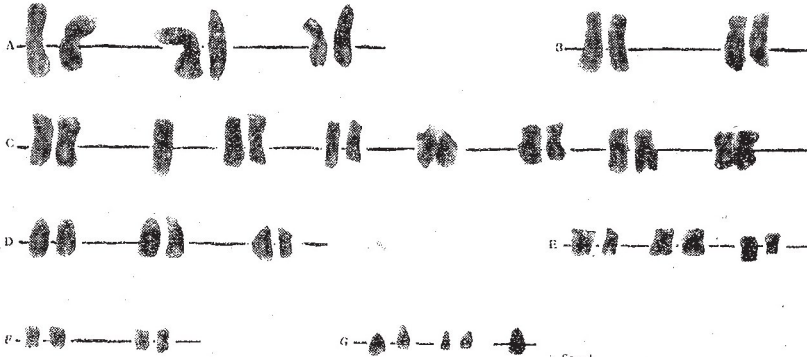
TARTIŞMA

Burada takdim olunan vak'a birkaç bakımdan üzerinde durma-ğa değer. Önce kondisyonun natürüne değinmek isteriz: testis ya-

XO/XY/XXY MOZAIKİZMİ GÖSTEREN MUHTEMELEN FAMILİYAL 1797
BİR MIXED GONADAL DİSGENEZİS (DİSGENETİK
ERKEK PSÖDOHERMAFRODİTİZM) VAK'ASI

T. C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Genetik Kuruluşu

Karyotip No.



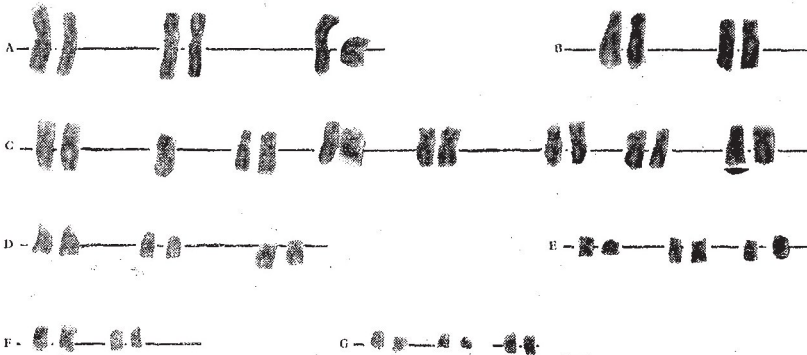
TEŞHİS : 46,XY

Soyadı : S.
Adı : Y.
Prot. No : 605/527
Prep. No : 3
Foto No : 87/4
Kod : 13/50

Resim : 3 — 46,XY kuruluşundaki karyotip.

T. C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Genetik Kuruluşu

Karyotip No.



TEŞHİS : 47,XXY

Soyadı : S.
Adı : Y.
Prot. No : 605/527
Prep. No : 3
Foto No : 87/2
Kod : 13 2 / 984

Resim : 4 — XYY kuruluşundaki karyotip.



Resim : 5 — Operasyonla çıkarılan uterusdan bir kesit. H. E., x 40.



Resim : 6 — Operasyon ya da biyopsi materyelinden alınan atrofik testis (sağ veya soldan alındığı spesifiye edilmemiş). H. E., x 40.

nında uterus ve tuba uterina dokusunun mevcudiyeti propozitusun mixed gonadal disgenesis terimiyle anlatılmak istenen gruba sokulmasını haklı kılar. Hernia uteri inguinale hali de klinik ve patolojik olarak teyid olunmuştur. Böylece oldukça seyrek bulunduğu şüphesiz bu sendrom yurdumuzda ilk kez teşhis ve dokümanite edilmektedir. Bununla beraber patojenez hakkında kesin fikir yürütülememektedir; esasen, fenotip son derece heterojendir (Bergada, 1962; Bain ve Scott, 1965). Kromozomların bölünme düzensizlikleri şüphesiz katkıda bulunur, ama bugün için böyle bir mekanizma üzerine söylenecekler spekülasyondan ileri gidemez.

İkinci önemli nokta anomalinin 'familiar' natürüdür. Zira probandin aynı anneden başka kardeşi olmadığı gibi maternal yeğenlerden biri de steril (azoospermi denmiş). Böyle hallerde kindreddeki tüm musaplarla en azından anne-babanın sitogenetik bakımdan incelenmesi gerekir. Ne var ki ailenin Ankara dışında bulunuşu ve yeğenin davete icabet etmeyişi bulguların yeteri kadar değerlendirilmesini güçleştirmiştir. Bununla beraber gonozomal bozuklukların familiar konsantrasyon gösterdiği hatırlanırsa (Boczkowski ve ark., 1969; Önder ve ark., 1970) kondisyonun genезisinde genetik komponentin, belli bir patern göstermemesine rağmen, göz önünde tutulması gerektiği anlaşılır.

Vak'anın kromozom kuruluşu da ilginç yönlerinden birisi. İleri derecede mozaizizm arz ediyor: XO/XY/XYY - XY hücrelerin çoğunluğu teşkil ettiği aşikâr. Bu kişinin normale yakın hayat sürüşünün nedenini açıklar. Mozaizizmin teşekkülünü açıklamak kolaydır: XY zigotun normal bölünmeleri devam ederken mitotik kromozom ayrılabilmesi («non-disjunction») sonucu Y yavru hücrelerden birine gitmiş, o YY olmuş, öteki XO kalmıştır. Mamafih, «familiar» hal diğer alternatiflerin de uzak ihtimal sayılmıyacağını telkin eder. Benzeri mozaik patern başkaları tarafından da bildirilmiştir, fakat onların fenotipleri değişik (Federman, 1967; Klevit ve ark., 1963). Vak'amız bu bakımdan da ilginç görünüyör.

Karışık cinsel ve karyotipik yapıya rağmen proband normale yakın bir hayat sürmüş, iki kere evlenmiş, mental-entellektüel sapma göstermemiştir. Bunda yaşadığı çevrenin katkısı düşünülebilir. Bununla beraber, bazı MGD vak'alarında fertilizasyonun bildirilmesi anlamlıdır (Federman, 1967). Hastamızda olduğu gibi oligosper-

mi şeklinde de tezahür etse testiküler fonksiyonun bulunması medikal ve sosyal tedavide en büyük dayanak noktası kabul edilmelidir. Biz orta derecedeki jinekomastiyi önceki tedavilere bağlamak eğilimindeyiz.

Burada belirtmek istediğimiz bir başka nokta pratik tababetle uğraşanların sex düzensizlikleri karşısında daha dikkatli davranmak zorunluluğunu hissetmeleridir, zira MGD normal erkekten normal kadına kadar son derece geniş bir fenotip spektrumu meydana getirebilmektedir.

ÖZET

Bu makalede 40 yaşında fenotip itibariyle normal erkek görünüşlü mixed gonadal dysgenesis grubundan bir disgenetik erkek psödohermafroditizm vak'ası anlatılmaktadır. Sağ skrotal lojdaki sabit kitle (hernia uteri inguinale) ve orta derecede jinekomastiden şikâyetçidir. İki kere evlenip çocuk sahibi olamayan propozitusun bir de steril yeğeni vardır. Operasyon materyelinde testisle birlikte uterus ve tuba uterina, periferik kan metafaz plaklarında XO/XY/YYY mozaizmi bulunmuştur.

SUMMARY

A Case of probable Familial Mixed Gonadal Dysgenesis (Dysgenetic male Pseudohermaphroditism) with XO/XY/YYY Karyotype

In this paper a 40-year-old seemingly normal male with mixed gonadal dysgenesis of disgenetic pseudohermaphroditism-type is described. His presenting features are a right scrotal mass (hernia uteri inguinale) and a moderate gynaecomastia. The proband has married twice with no child at all, and a maternal male cousin also suffers from sterility. An immature uterus and tuba uterinae tissues associated (?) with an atrophic testis have been found after removal. Mosaicism of XO/XY/YYY pattern have been seen in cultured leucocytes. This seems to be the first case reported in Turkey.

LİTERATÜR

- 1 — BAIN, A. D.; SCOTT, J. S.: Mixed gonadal dysgenesis with XX/XY mosaicism. Lancet, i: 1035, 1965.
- 2 — BERGADA, C.; CLEVELAND, W. W.; JONES, H. W. Jr.; WILKINS, L.: Gonadal histology in patients with male pseudohermaphroditism and atypical gonadal dysgenesis. Acta Endocr., 40: 493, 1962.
- 3 — BOCZKOWSKI, K.; HERMAN, E.; JEDRZEWSKI, M.: The presence of Turner's syndrome with 45,X karyotype in 2 generations. Amer. J. Obstet. Gynec., 103: 597, 1969.
- 4 — FEDERMAN, D. D.: Abnormal Sexual Development, s: 67 - 88, Saunders, Philadelphia, London, 1967.
- 5 — FERGUSON SMITH, M. A.: Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. J. Med. Genet. 2: 142, 1965.
- 6 — GREENBLATT, R. B.: Federman tarafından zikredildiği üzere (bak., Réf. No. 4).
- 7 — HECHT, F.; JONES, D. L.; DELAY, M.; KLEVIT, H.: Xq-Turner's syndrome: Reconsideration of hypothesis that Xq- causes somatic features in Turner's syndrome. J. Med. Genet., 7: 1, 1970.
- 8 — JACOBS, P. A.: Structural abnormalities of the sex chromosomes. Brit. M. Bull., 25: 94, 1969.
- 9 — KLEVIT, H. D.; MELMAN, W. J.; EBERLEIN, W. R.: Triple mosaicism with a Y chromosome. Pediatrics, 32: 56, 1963.
- 10 — ÖNDER, İ.; ŞAYLI, B. S.; GERÇEL, R.; KAFKAS, M.; ERASLAN, Ş.; ARIDOĞAN, N.; KILIÇER, O.: Muhtemelen familialer kromozom düzensizliği gösteren bir Klinefelter sendromu vak'ası dolayısıyla. A. Ü. Tıp Fak. Mec., 23: 201, 1970.
- 11 — SOHVAL, A. R.: Hermaphroditism with «atypical» or «mixed» gonadal dysgenesis. Amer. J. Med., 36: 281, 1964.

(Mecmuaya geldiği tarih, 9.12.1970)