

## PUBERTE ÖNCESİ MİKROPENİSLİ OLGULARDA KARYOTİP ANOMALİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### THE EVALUATION OF KARYOTYPE ABNORMALITIES IN PREPUBERTAL CASES WITH MICROPENIS

Veysel Nijat BAŞ, Havva Nur PELTEK KENDİRCİ, Sebhat YILMAZ AĞLADIOĞLU,  
Semra ÇETİNKAYA, Zehra AYCAN

Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrin Kliniği,

#### ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Mikropenis özellikle toplumumuzda ailelerin duyarlı olduğu, çoğu zaman da etyolojisi saptayamadığımız bir problemdir. Mikropenis etyolojisinde sitogenetik çalışma çoğu kez ertelenebilmektedir. Bu çalışmada mikropenisli olgularda sık görülen nedenler dışlandıktan sonra karyotip anomalilerinin varlığının araştırılması amaçlandı.

**Olgular ve Yöntem:** Çalışmaya 2008–2009 yılları arasında çocuk endokrinoloji polikliniğinde mikropenis tanısı alan 52 puberte öncesi olgu alındı. Gerilmiş penis boyları aynı endokrinoloji uzmanı tarafından ölçüldü ve 10. persentil altında olanlar mikropenis kabul edildi. Mikropenisli tüm olguların bazal ve LH-RH ile uyarılmış serum LH ve FSH düzeyleri, serum testosteron seviyeleri immüno-chemilüminometrik assay (ICMA) yöntemiyle değerlendirildi. İlaveten ön hipofiz hormonları (ACTH, TSH, PRL) denetlendi. Hormonal sonuçları normal olan hastalardan standart sitogenetik inceleme yapıldı.

**Bulgular:** Olguların yaş aralığı 7–10.5 yıl olup tümü puberte öncesiydi. LH-RH uyarı testine ortalama zirve LH  $4.4 \pm 1.2$  mIU/L, zirve FSH  $7.1 \pm 2.2$  mIU/L, serum testosteron düzeyi  $< 20$  ng/dl bulundu. Olguların serum ACTH, kortizol, PRL, TSH ve sT4 düzeyleri normaldi. Hiçbir olguda patolojik boy kısalığı olmadığından büyüme hormon uyarı testi yapılması gerekmedi. 52 olgunun sitogenetik analizi sonucu 2 olguda 47, XXY karyotip anomalisi (Klinefelter Sendromu) saptandı.

**Sonuç:** Bu çalışma ile çocukluk çağında mikropenis varlığında daha yaygın görülen nedenler araştırıldıktan sonra sitogenetik çalışmanın yapılmasının kromozom anomalilerinin erken saptanması bakımından önemli olduğu sonucuna varıldı. Bu konuda net bir sonuca ulaşabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Mikropenis, Klinefelter Sendromu

Yazışma Adresi:  
Dr. Veysel Nijat BAŞ  
59.sokak 16/9 Emek, 06511  
Çankaya/ANKARA  
e-posta:  
veyselbas@yahoo.com

## ABSTRACT

**Aim and Object:** Micropenis is a problem that family of the patients are too sensitive especially in our society and etiology can not be detected in most of the cases. Cytogenetic studies often might be delayed in the etiology of micropenis. The aim of the study was to investigate chromosome abnormalities, after frequent reasons of micropenis were eliminated.

**Patients and Method:** This study involved 52 prepubertal cases diagnosed as having micropenis in outpatient clinic of Pediatric Endocrinology Department between 2008 and 2009. Stretched penile length was measured by the same endocrinologist and if the length of the penis <10th percentile, it was accepted as micropenis. LH-RH stimulated serum LH, FSH, and serum testosterone levels were studied by immuno-chemiluminometric assay (ICMA) method for all patients with micropenis. Additionally, the anterior pituitary hormones; ACTH, TSH, PRL; were also checked. Standard cytogenetic analysis was performed for all patients with normal hormonal test results.

**Results:** Patients' age was between 7–10.5 years and all of them were in prepubertal period. The mean peak levels of LH-RH stimulation test were  $4.4 \pm 1.2$  mIU/L for LH and  $7.1 \pm 2.2$  mIU/L for FSH. Serum testosterone level was <20 ng/dl. Serum ACTH, cortisol, PRL, TSH and fT4 levels were all normal range. Growth hormone stimulation test was not performed since none of the cases had pathological short stature. After investigation of cytogenetic analysis for 52 cases, karyotype abnormality (47, XXY; Klinefelter Syndrome) were determined in 2 cases.

**Conclusion:** It is concluded that cytogenetic study is important to detect chromosomal abnormalities in the cases of micropenis after the common causes of micropenis are investigated. Cytogenetic study can discover cytogenetic abnormalities in the early phase of the etiological investigation. More studies are needed in this subject to become a clear conclusion.

**Key Words:** Micropenis, Klinefelter Syndrome

## GİRİŞ

Morfolojik olarak normal yapıda ve yerleşimli üretral meası olmasına rağmen gerilmiş uzunluğu, yaş grubuna göre tespit edilmiş ortalama değerlerin 2,5 SD altında olan penis mikropenis olarak tanımlanır (1-3). Mikropenis etyolojisinde 4 ana grup vardır. Yetersiz hipotalamo hipofizer fonksiyon ile karakterize hipogonadotropik hipogonadizm mikropenisin en sık görülen nedenidir ve yaklaşık olguların %50'sini içerir. Mikropenis tanısı alan hastalarda yaş grubuna göre bazal yada uyarılmış gonadotropin düzeylerinin değerlendirilmesi tanısal yaklaşımda önemlidir. Hipergonadotropik hipogonadizm daha nadir görülür ve testiküler yetersizlik sonucu gonadotropinlerdeki yükselme ile karakterizedir. 12. gebelik haftasından önce oluşan testiküler yetersizlik sonucu kuşkulu genital yapı oluşurken, 12.haftadan sonraki

yetmezlikler mikropenis ile neticelenir ve mikropenisli olguların %25'i hipergonadotropik hipogonadizmdir (4). Mikropenisli olguların %15'inde hedef organ duyarsızlığı varken %10 vaka idiopatiktir (5,6). Gonadal disfonksiyona ikincil mikropenis genellikle Klinefelter sendromu, testiküler regresyon sendromları veya LH reseptör kusuruna ikincil olmaktadır (5–7). Bu çalışmada hipogonadotropik hipogonadizm olmayan, sendromik bulgular göstermeyen, kuşkulu genitelyası olmayan prepubertal olan izole mikropenisli olgularda karyotip anomalisinin varlığının araştırılması amaçlandı.

## OLGULAR ve YÖNTEM

Çalışmaya 2008–2009 yılları arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve

Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji kliniğine mikropenis ön tanısı ile başvuran olgular arasından gerilmiş penis boyu yaşına göre 10. persentil altında (1) ve testis volümü 4 ml'den küçük olan çocuklar alındı. Çalışmaya alınan 52 erkek olgunun yaş aralığı 7-10,5 yıl olup, hepsi puberte öncesiydi. Boy ve vücut ağırlıkları standart sapmaları Türk çocuklarına göre normaldi (8). Boy kısalığı ve kilo fazlalığı/obezitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Gerilmiş penis boyları deneyimli bir çocuk endokrinoloji uzmanı (Z.A.) tarafından ölçüldü. Mikropenis saptanan hastalarda hipotalamo-hipofizer eksenini değerlendirmek ve hipogonadotropik hipogonadizm tanısını dışlamak için bazal ve LH-RH ile uyarılmış zirve LH ve FSH yanıtları ve bazal serum testosteron düzeyi değerlendirildi. Zirve LH düzeyi 5 mIU/L'nin altında olması (ICMA) prepubertal kabul edildi (9). Ayrıca serum ACTH, kortizol, prolaktin, TSH düzeyleri ölçülerek diğer ön hipofiz hormonları denetlendi. Kan örnekleri tüm hastalardan sabah saat 8-9 arasında alındı ve bekletilmeden çalışıldı. Hormonal sonuçları normal olan hastalardan standart karyotip analizi yapılarak genotipik cinsiyet anomalilerinin varlığı araştırıldı.

### BULGULAR

Olgularımızın mikropenis nedenlerine yönelik yapılan LH-RH uyarı testine zirve LH  $4.4 \pm 1.2$  mIU/L, zirve FSH  $7.1 \pm 2.2$  mIU/L olup hiçbir olgunun zirve LH düzeyi 5 mIU/L'nin üzerinde değildi. Serum testosteron düzeyleri 20 ng/dl altında bulundu. Diğer ön hipofiz hormonlarının denetlenmesine yönelik olarak bakılan serum ACTH, kortizol, sT4, TSH ve PRL düzeyleri normaldi. Hiçbir olguda patolojik boy kısalığı saptanmadığından büyüme hormonu uyarı testi gerekmedi.

Sitogenetik değerlendirme sonucu 52 olgunun 2 tanesi (%3.8) 47,XXY genotipinde bulunarak Klinefelter sendromu tanısı aldı. 50 olgunun karyotip analizi 46,XY olarak normaldi. Klinefelter sendromu tanısı alan 2 olgunun yaşları sırasıyla 8 ve 9.5 yıl, boy ve vücut ağırlıkları normal, sistemik muayeneleri doğal, testisleri skrotumda ve 4 ml'nin altındaydı. Mikropenis dışında herhangi bir patolojik bulguları yoktu. Her iki olgunun da izlemleri kliniğimizde devam edilmekte olup, ailelerine hastalığı ile ilgili ön bilgilendirme ve genetik danışmanlık verildi.

### TARTIŞMA

Bu çalışmada mikropenis tanısı alan ve etyolojik değerlendirilmede en sık görülen hipogonadotropik hipogonadizm ekarte edildikten sonra sitogenetik değerlendirme yapılan 52 puberte öncesi çocukta 2'sinde (%3.8) Klinefelter sendromu tanısı konuldu.

Morfolojik olarak normal yapıda ve yerleşimli üretral meası olan ancak, pubis ile glans ucu arası gerilmiş uzunluğu ölçümü yaş grubuna ve toplum ölçününe göre tespit edilmiş ortalama değerlerin 2.5 SD altında olan penis mikropenis olarak tanımlanır. Ayırıcı tanıda; gömük penis, penil agenezi, hipospadias ile birlikte olan küçük penis ve skrotum patolojilerinin dışlanması gerekmektedir (10,11). Mikropenisin değerlendirmesinde yaş ve puberte evresi göz önünde bulundurulmalıdır. İlk defa 1962 yılında Bergada ve arkadaşları; "Rudimenter testis sendromu" olarak adlandırdıkları bir vakada, aşırı küçük testis ve küçük penis tanımlamasını kullanmışlardır (12). 1963 yılında Hung ve arkadaşları ise; Klinefelter sendromlu bir vakada ilk defa "mikrofallus" ifadesini kullanmışlardır (13). Bu nedenle bizim çalışmamızda olduğu gibi gerilmiş penis boyu ve genişliğinin deneyimli uzmanlar tarafından ölçülmesi ve mikropenis tanısı fizik muayene ile kesinleştikten sonra etyolojik değerlendirmeye gidilmesi uygun olacaktır.

Mikropenis tanısı ile başvuran hastalarda en sık görülen neden hipogonadotropik hipogonadizm olduğundan hastanın yaşına göre bazal veya LH-RH uyarısına gonadotropin yanıtının değerlendirilmesi, testosteron düzeyinin belirlenmesi ve gerekirse karyotip analizinin yapılacağı bildirilmektedir (4,6,7). Olgularımızın bazal ve uyarılmış gonadotropin düzeyleri, serum testosteron ve diğer ön hipofiz hormon seviyeleri mikropenis etyolojisi açısından değerlendirildi ve tüm olgularımızda yaşına göre normal bulundu.

Klinefelter sendromu tanımlanan ilk kromozom anomalisi olup, Klinefelter ve arkadaşları tarafından 9 hastada ilk defa tanımlanmıştır. Tanımlanan olgularda jinekometri, küçük testis, azospermi bulgularının yanısıra gonadotropin düzeyi de yüksek bulunmuştur. Bu olgularda 1959 yılında fazla bir X kromozomunun, sendromun nedeni olduğu saptanmıştır (11-13).

Klinefelter sendromu 600–800 yenidoğan erkekte görülen prevalansı sık hastalıklardandır. Anne yaşının artması ile 47, XXY olma ihtimali artmaktadır. Spontan abortusta Klinefelter sendromu yaklaşık 1/300 oranında saptanır. Bütün 47,XXY konsepsiyonlarının yarısı intrauterin dönemde düşükle sonlanmaktadır (11,12).

Klinefelter sendromlarının %80 kadarını klasik Klinefelter sendromu (47,XXY), % 20 kadarını ise mozaik tip (46 XY/47XXY), cinsiyet kromozomu tetrazomi (48,XXYY, 48,XXXXY) ve pentazomiler (49,XXXXXY) ile 46,XX erkek fenotipler oluşturur. Klinefelter sendromlu maternal kökenli olguların çoğunluğu mayoz I'deki hatalardan kaynaklanırken, paternal kökenli olgular ise mayoz I'de Xp/Yp psödootozomal rekombinasyon bölgesindeki hata nedeniyle oluşmaktadır (11–13).

Bu çalışmada hipogonadotropik hipogonadizmi dışlanmış, diğer ön hipofiz hormonları normal olan seçilmiş 52 olgunun 2'sinde Klinefelter sendromu tespit ettik. Bu sonuç bize çocukluk çağında bu vakaların olduğundan daha düşük oranda tanı aldığı izlenimi verdi. Konuyla ilgili olgu sayısının fazla olduğu çalışmalar daha gerçek sonuçlar verecektir. Çalışmamız çocuk hekimlerinin bu konudaki farkındalığını artırmak amacıyla yayınlanmış bir ön çalışmadır. Klinefelter sendromlu olgular doğumda genelde normaldir. Klasik tipte fasial dismorfizm gözlenmez. Puberteye normal olarak başlayabilmekle birlikte pubertenin ortasında testislerin fonksiyonu bozulur ve azalmış testosteron üretimiyle birlikte hipogonadizm gelişir. Bu nedenle olgular, genellikle postpubertal dönemde ve erişkinde infertilite araştırması sırasında tanı almaktadır. Çocukluk çağında tanı alma oranı düşüktür. Bununla birlikte çalışmamızda olduğu gibi çocukluk çağında mikropenis yakınması ile başvuran ve diğer nedenler dışlandıktan sonra karyotip analizi istenen hastalarda sendromun tanısı daha erken yaşta konulabilecektir. Klinefelter sendromunda spermatogenezi düzeltecek bir tedavi yoktur. Testiküler sperm ekstraksiyonu ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu azospermisi olan Klinefelter sendromlu olgularda tedavi seçenekleri olarak bildirilmektedir (14–16). Çocukluk çağında tanı alan hastalarda progresif seyreden azospermiden koruma yöntemleri geliştirilmesi bakımından erken tanının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızın sonuçları da dikkate alındığında mikropenis etyolojisini açıklayacak daha yaygın nedenler dışlandıktan sonra karyotip analizi

zinin yapılması gereklidir. Bu durum çocukluk çağında tespit edilirse ileride oluşacak risklerden kişiyi ve aileyi haberdar etmek bakımından da anlamlı olabilir.

Mikropenisli olgularda Klinefelter sendromu ve majör kromozom anomalileri açısından kromozom analizi yapılmalıdır. Ayrıca kas tonusu azalmış mikropenisli vakada, Prader-Willi sendromu açısından yüksek rezolusyonda moleküler ve sitogenetik çalışmalar yapılması önerilmektedir. Fenotipik olarak erkek olan ve ancak erişkin dönemdeki infertilite ve hipogonadizm nedeniyle tanımlanabilen bu hastalarda azospermi, düşük testosteron düzeyi ve sekonder seks karakterlerinde gerilik belirtilmiştir. Erken tanı durumunda gelişimin izlenmesi ve androjen eksikliğinin gereken olgularda tamamlanması ile ikincil seks karakterlerinin gelişimi, osteoporozun önlenmesi ve olguların kendine güven kazanması sağlanabilmektedir (4,7,15,16). Bu nedenle çocukluk çağında erken tanı alması bakımından, gereken olgularda karyotip analizi yapılmalıdır.

Mikropenisli olgularda öncelikli neden santral (hipogonadotropik hipogonadizm), daha az sıklıkla gonadal (hipergonadotropik hipogonadizm) ve idiyopatik nedenlerdir (7,10). Lee ve arkadaşlarının 45 mikropenisli olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında, 14 olguda hipotalamo-hipofizer disfonksiyon (8'i izole hipogonadotropik hipogonadizm, 6'sı büyüme hormonu eksikliği), 11 olguda primer hipogonadizm, 1'inde kısmi androjen duyarlılığı tanısı konulmasına rağmen ve 19 olguda neden bulunamamış ve idiyopatik kabul edilmiş (17). Vanelli ve arkadaşları yaşları 1-16 arasında olan 25 mikropenisli olgunun etyolojisinde; 12'sinde hipogonadotropik hipogonadizm, 5'inde testiküler bozukluk (anorşi, testiküler disgenezi) tespit edilmiş, 8 olguda ise neden bulunamamışlardır (18). Ülkemizden çalışmada Berberoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında; mikropenis ve kriptorşidizm veya sadece mikropenis yakınması ile başvuran 23 hastanın hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini denetlendiğinde; 15 olguda hipotalamo hipofizer yetersizlik (hipogonadotropik hipogonadizm) 4 olguda testiküler, 3'ünde kombin hipogonadizm, 1 olguda hiperprolaktinemi bulmuşlar. Santral hipogonadizimli hastalardan biri Kallmann sendromu, ikisi Laurence-Moon-Biedl sendromu özelliklerini gösterirken, Klinefelter sendromuna rastlamamışlardır (19).

Sonuç olarak toplumda sık görülen kromozom anomalilerinden birisi olan Klinefelter sendromlu olguların çocukluk çağında tanı almalarını sağlamak, erken tedavi ve osteoporozun önlenmesi bakımından da önemli olduğundan, mikropenis etyolojisinde daha sık nedenlerin dışlanmasını takiben karyotip analizinin yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

### KAYNAKLAR

- 1 Schonfeld WA. Normal growth and variation in the male genitalia from birth to maturity. *J Urol* 1942; 48: 759–777.
- 2 Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standarts for newborn male infants. *J Pediatr* 1975; 86: 395–398.
- 3 Smith DP, Rickman C, Jerkins GR. Ultrasound evaluation of normal penile (corporeal) length in children. *J Urol* 1995; 154: 822–844.
- 4 Menon PS, Khatwa UA. The child with micropenis. *Indian J Pediatr* 2000; 67: 455–460.
- 5 Levy JB, Husmann DA. Micropenis secondary to growth hormone deficiency: does treatment with growth hormone alone result in adequate penile growth. *J Urol* 1996; 156: 214–216.
- 6 Ludwig G. Micropenis and apparent micropenis-a diagnostic and therapeutic challenge. *Andrologia* 1999; 31: 27–30.
- 7 Aaronson IA. Micropenis: medical and surgical implications. *J Urol* 1994; 152: 4–14.
- 8 Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1–14.
- 9 Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, Stene M. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr*. 1995; 127: 40–46.
- 10 Çetinkaya S. Mikropenis. *Dicle Tıp Derg* 2009; 36: 323–328.
- 11 Favorito LA, Cardinot TM, Morais AR, Sampaio FJ. Urogenital anomalies in human male fetuses. *Early Hum Dev* 2004; 79: 41–47.
- 12 Bergada C, Cleveland WW, Jones HW Jr, Wilkins L. Variants of embryonic testicular dysgenesis: bilateral anorchia and the syndrome of rudimentary testes. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1962; 40: 521–536.
- 13 Hung W, Ferguson EE, Wigger HJ. Seminiferous tubule dysgenesis in a fourteen-year-old prepubertal boy with microphallus. *Med Ann Dist Columbia*. 1963; 32: 278–280.
- 14 Mandoki MW, Sumner GS, Hoffman RP, Riconda DL. A review of Klinefelter's syndrome in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991; 30: 167–172.
- 15 Visootsak J, Graham JM Jr. Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 24; 1: 42.
- 16 Lee YS, Cheng AW, Ahmed SF, Shaw NJ, Hughes IA. Genital anomalies in Klinefelter's syndrome. *Horm Res* 2007;68: 150–155.
- 17-Lee PA, Danish RK, Mazur T, Migeon CJ. Micropenis. III. Primary hypogonadism, partial androgen insensitivity syndrome, and idiopathic disorders. *Johns Hopkins Med J* 1980;147:175–181.
- 18-Vanelli M, Chaussain JL, Vassal J, Job JC. Insufficiency of penis development (micropenis). Etiological data in a series of 25 cases. *Arch Fr Pediatr* 1979; 36: 471–478.
- 19-Berberoğlu M, Öcal G, Akçürin S. Erkek Hipogonadizmlı Olguların Klinik Dökümü. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 1992;1:106–109.