



Jinekomasti İle Tanı Alan 46,XX Testiküler Cinsel Gelişim Bozukluğu Olgusu

Ruken Yıldırım¹, Edip Unal², Yusuf Kenan Haspolat³

1 Diyarbakır Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi, Diyarbakır, Türkiye ORCID: 0000-0002-9558-3856

2 Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi, Diyarbakır Türkiye ORCID: 0000-0002-9809-0977

3 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Diyarbakır Türkiye ORCID: 0000-0003-1930-9721

Geliş: 03.07.2019; Revizyon: 23.09.2019; Kabul Tarihi: 07.10.2019

Öz

46, XX Testiküler bozukluk, fenotipi erkek olan bir bireyde karyotip analizinin 46,XX olmasıyla karakterize oldukça nadir görülen bir bozukluktur. Puberte sonrası jinekomasti, küçük testisler ve azospermiye bağlı sterilite görülebilir, ancak penis boyu ve pubik kıllanma genellikle normaldir. Olgularda nadiren dış genital yapının yetersiz virilizasyonu; hipospadias, inmemiş testis, ya da ambigüus genitaleye kadar değişen bulgular görülür. Kısa boy ve normal zihinsel gelişim 46, XX testiküler bozukluğun diğer klinik özellikleridir.

On üç buçuk yaşında erkek hasta memede büyüme şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde, boy kısalığı (10. Persantil), jinekomasti ve küçük testisler mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde LH:24.32 mIU/ml, FSH:34.26 mIU/ml, Estradiol:34.53 pg/ml, Total Testosteron:1.62 ng/ml saptanması üzerine hastadan karyotip analizi istendi ve 46 XX olarak rapor edildi. SRY gen analizinin pozitif olması ile hastaya 46, XX testiküler cinsel gelişim bozukluğu tanısı kondu.

Puberte döneminde jinekomasti ile başvuran olgularda hipergonadotropik hipogonadizm saptandığında kromozom analizinin yapılmasının önemini vurgulamak için bu olgu sunuldu.

Anahtar kelimeler: 46, XX Testiküler cinsiyet gelişim bozuklukları, jinekomasti

DOI: 10.5798/dicletip.661412

Yazışma Adresi / Correspondence: Ruken Yıldırım, Diyarbakır Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi, Diyarbakır, Türkiye
e-mail: rukmay21@hotmail.com

Diagnosed with Gynecomastia Field of 46, Xx Testicular Sexual Developmental Disorder Cases

Abstract

46, XX testicular disorder is a rare disorder characterized by karyotype analysis being 46,XX in an individual whose phenotype is male. Gynecomastia after puberty, small testes and sterility due to azoospermia may occur, but penile length and pubic hair are usually normal. In rare cases, inadequate virilization of the external genitalia; hypospadias, undescended testis, or ambiguous genitalia could be seen. Short stature and normal mental development are other clinical features of 46, XX testicular disorder.

A 13 1/2 old male patient presented to our outpatient clinic with the complaint of gynaecomastia. In the physical examination revealed that short stature (10th percentile), gynecomastia and small testes. On laboratory examination, LH: 24.32 mIU / ml, FSH: 34.26 mIU / ml, Estradiol: 34.53 pg / ml, Total Testosterone: 1.62 ng / ml, after this results karyotype analysis was performed and reported as 46 XX. With positive SRY gene analysis, the patient was diagnosed with 46, XX testicular sexual development disorder.

This case is presented to emphasize the importance of chromosome analysis when hypergonadotropic hypogonadism is detected in patients presenting with gynecomastia during puberty.

Keywords: 46, XX Testicular Disorders of Sex Development, Gynecomastia.

OLGU

GİRİŞ

46,XX testiküler bozukluk, 46,XX karyotipine sahip erkeklerde görülen normal genital yapıdan ambigius genitelyaya kadar değişen genital yapı ile karakterize nadir görülen bir durumdur. Sıklığının yenidoğan erkeklerde 1/20000 olduğu tahmin edilmektedir. Bu genetik yapıya sahip bireylerde nadiren ambigius genitale gelişmektedir^{1,2}. Çoğunlukla puberte sonrası normal pubik kıllanma ve normal penis boyuna rağmen; jinekomasti, küçük testisler, hipogonadizm ve infertilite gibi bulgularla başvururlar³. Olguların çoğunun erişkin veya geç pubertal dönemde tanı alması olgularda puberteyi başlatacak kadar gonad fonksiyonu olduğunu düşündürmektedir⁴. Bu bireyler erkek olarak yetiştirildiği için daha çok infertilite ile ilgili genetik testler yapılırken tanı almaktadırlar. Testiküler yetmezliğe bağlı olarak hipergonadotropik hipogonadizm gelişmesine rağmen bu bireylerin pubertedeki serum testosteron seviyeleri normal seviyelerdedir. Ancak erişkin dönemde testosteron sentezi bozulduğu için hastalara testosteron replasmanı yapılması gerekmektedir⁵.

Son 6-7 aydır her iki memede büyüme şikayeti olan 13.5 yaşında erkek hasta polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde; dört yaşında bilateral inmemiş testis nedeniyle opere olduğu öğrenilen hastanın soy geçmişinde, anne baba arasında akrabalık (teyze çocukları) olduğu ve ailesinde benzer bir öykü olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; Boy:151cm (10. p), Ağırlığı: 48 kg (25-50. p), meme diski 4 cm idi (Resim:1). Testisler bilateral olarak skrotumda ele geldi ve testis hacimleri 3-4/4 ml olarak palpe edildi. Gergin penis boyu 8x2 cm, pubik kıllanma Tanner Evre 4 idi. Diğer sistem muayeneleri doğaldı.



Resim 1: Jinekomasti

Laboratuvar incelemede tam kan sayımı ve biyokimya, tiroid fonksiyon testleri normaldi.

Tümör markerları olan β -hCG:0.137 mIU/ml (0-4) ve AFP:1.5 ng/ml (0-7) düzeyleri normal sınırlarda saptandı. Bazal hormon düzeyleri: ACTH:31.5 pg/ml (0-46), Prolaktin:13.8 ng/ml (6-30), LH:24.32 mIU/ml (1.7-8.6), FSH:34.26 mIU/ml (1.5-12.4), Estradiol:34.53 pg/ml (5-16), Total Testosteron:1.62 ng/ml (0.18-1.5) olarak ölçüldü.

Skrotal USG'de sağ testis; 22x10x12 mm, sol testis; 18x9x12 mm olarak ölçüldü. Meme USG'de ise her iki meme dokusunda sağda 35x15 mm, solda 34x13 mm boyutlarında fibroglandüler meme dokusu saptandı. Kemik yaşı: kronolojik yaş ile uyumluydu. Hipogonadizmi nedeniyle istenen kemik mineral dansitometri incelemesi normaldi (KMD lumber bölge Z-skoru: 0.1).

Hipergonadotropik hipogonadizmi nedeniyle istenilen sitogenetik incelemesinde 46,XX karyotipi saptandı. Pelvik USG'de intraabdominal Mülleryan yapılarait görünüm izlenmedi. Moleküler çalışmalarda SRY (+) çıkan hastamıza 46,XX testiküler cinsel gelişim bozukluğu tanısı kondu. Cinsel kimlik açısından yapılan psikiyatrik değerlendirmede erkek cinsel kimlik ile uyumlu davranış gösterdiği gözlemlendi. Hastaya jinekomasti nedeniyle ilaç başlanmadı ve aileye hastalık hakkında bilgi verildi. Takiplerinde gerekirse testosteron replasmanı planlandı.

TARTIŞMA

46,XX, testiküler bozukluk olgularının çoğunluğu erkek fenotipindedirler, genellikle küçük testislere ve azospermiye sahiplerdir⁶. Daha nadir olgularda ambigius genitale, hipospadias, inmemiş testis ve mikropenis tanımlanmıştır. Jinekomasti sık bir bulgu olup testis volümleri de genellikle 5ml'nin altındadır. 46,XX testiküler cinsel gelişim bozukluğu olan olgularının %80 inde SRY (+)'dir. Bu olgularda iç genital yapı tümüyle erkek fenotipinde iken, SRY (-) olgularda over ya da ovotestiküler yapılar olabilir. SRY (-) bireylerde doğumda ambigius genitalya,

penoskrotal hipospadias ve inmemiş testis daha sık görülür. SRY pozitif 46,XX bireyler ise genellikle erişkin dönemde infertilitenin araştırılması sırasında tanı almaktadır^{7,8}. Tanısı geciken bireylerde pubertede jinekomasti sıklığı artmıştır.

Klinik olarak 46,XX testiküler cinsel gelişim bozukluğunun 3 fenotipi mevcuttur. Sendromik XX testiküler bozukluk, XX ovotestiküler bozukluk (gerçek hermafroditler) ve izole XX testiküler bozukluk⁹. Sendromik XX testiküler bozukluk R-Spondin1 (RSP01) mutasyonu ile birlikte gösterilmiştir. Bu bireylerde deride palmoplantar keratozis bulunur ve deride skuamöz hücreli karsinom gelişimine yatkınlık vardır^{6,10}. 46,XX ovotestiküler bozukluk görülen bireylerde ise testis ve over yapısı aynı anda görülebilir. SRY(-) olan bireylerin çoğu bu grupta yer almaktadır. İzole XX testiküler bozukluk en sık görülen grubu oluşturmakta ve genelde testiküler yetmezliğe sekonder gelişen hipergonadotropik hipogonadizm ile tanı alırlar. Olgumuz da en sık görülen izole 46,XX testiküler cinsel gelişim bozukluğu tanısı aldı.

Ayırıcı tanısında; hipergonadotropik hipogonadizme neden olan Klinefelter sendromu (47XXY ve varyantları), 46,XX/46XY ve 46,X/46XY gibi seks kromozom anomalileri yer almaktadır. Klinefelter sendromu erkeklerde en sık gözlenen kromozomal anomalisidir. Yapılan araştırmalarda aslında Klinefelter sendromlu çocukların penis boyutlarının ve testis volümlerinin daha küçük olduğu, testiküler yetmezliğe bağlı infertilite, düşük testosteron düzeyi, erektil disfonksiyon, düşük kemik mineral dansitesi ve yaşlılarına göre uzun boyluluk saptanmıştır^{11,12}. Bu çocuklarda görülebilen diğer bir özellik öğrenme ve algılama sorunlarıdır. Klinefelter sendromlu hastaların tam tersine 46,XX erkek hastalar, bir erkeğe göre daha kısa boyludur ve zekaları normaldir. Ancak hipospadias görülme sıklığı artmıştır. Bu bozuklukların ayırıcı tanısı kromozom analizi ile konur.

46,XX/46,XY kimerizmi olan bireyler XX ve XY hücrelerinin göreceli oranına bağlı olarak ovotestiküler bozukluk olarak ortaya çıkabilir. Dış genital görünümü normal dişi fenotipten normal erkek fenotipine kadar değişkenlik gösterebilir. 45,X/46,XY karyotipine sahip bireyler erkek fenotipinde olabilir veya 45,X hücrelerin yüzdesindeki artışa bağlı olarak boy kısalığı ile başvuran dişi fenotipinde olabilirler. Klinik bulgular değerlendirildiğinde bazen 46,XX testiküler cinsel gelişim bozukluklarından ayırımı zordur. Kesin tanı kromozom analizi ile konur. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer bir hastalık ise Konjenital Adrenal Hiperplazidir (KAH). 46,XX ağır 21-hidroksilaz eksikliğinde hastalar aşırı androjene maruz kalma sonucu prader evre 5 (normal penis boyu, testislerin alınmadığı normal skrotum yapısı) olarak görünebilir. Ancak bu hastalara görüntüleme yapıldığında uterus ve overlerinin olduğu gösterilebilir. Bizim olgumuzun ise bilateral testisleri skrotumda idi ve jinekomastisi mevcuttu. Mülleryan yapıların da saptanmaması nedeniyle hastamızda KAH düşünülmedi.

46,XX SRY (+) testiküler bozukluk nadir görülen ve tedavi edilmediği takdirde testosteron eksikliğinin klinik bulguları ile karakterize bir durumdur. Puberte ve erişkin dönemde ihtiyaç durumunda testosteron replasmanı önerilmektedir. Jinekomasti testosteron tedavisiyle gerilemediği takdirde redüksiyon mammoplastisi uygulanabilmektedir¹³. Bu vakaların takibi ömür boyu ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Sonuç olarak, puberte döneminde jinekomasti ile başvuran olgularda hipergonadotropik hipogonadizm saptandığında kromozom analizi ayırıcı tanıda oldukça önemlidir.

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.

KAYNAKLAR

1. de la Chapelle A. The etiology of maleness in XX men. Hum Genet 1981; 105-16.
2. Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L, et al. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46,XX males and review of the literature. J Pediatr Endocrinol Metab. 2005; 18: 739-48.
3. Zenteno-Ruiz JC, Kofman-Alfaro S, Méndez JP. 46,XX sex reversal. Arch Med Res. 2001; 32: 559-66.
4. Akıncı A, Saka HN, Böber E, et al. 46,XX male sex development disorder. Cinsiyet Gelişim Bozuklukları. Nobel 2015; 81-6.
5. Anık A, Çatlı G, Abacı A, et al. 46,XX male disorder of sexual development: a case report.; J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013; 5: 258-60.
6. de la Chapelle A. Analytic review: nature and origin of males with XX sex chromosomes.; Am J Hum Genet.1972: 71-105.
7. Parma P, Radi O, Vidal V, et al. R-spondin1 is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy. Nat Genet. 2006; 38: 1304-9.
8. 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; pii:S0015-0282(12)02452-1.
9. Boucekkine 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 (Oxf). 1994; 40: 733-42.
10. Tomaselli S, Megiorni F, De Bernardo C, et al. Syndromic true hermaphroditism due to an R-spondin1 (RSPO1) homozygous mutation. Hum Mutat. 2008; 29: 220-6.
11. Radicioni AF, De Marco E, Gianfrilli D. Strategies and advantages of early diagnosis in Klinefelter's syndrome. Mol Hum Reprod 2010; 16: 434-40.
12. Aksglaede L, Link K, Giwercman A, et al. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. J Med Genet C Semin Med Genet. 2013 Feb 15; 163C: 55-63.
13. Turunç T. 46,XX testicular disorder, Erkek Üreme Sağlığı, Androloji Bülteni: 2014; 59: 274-9.