

# Primer Amenore ile Başvuran Miks Gonadal Disgenезis: Olgu Sunumu

## MIXED GONADAL DYSGENESIS PRESENTED WITH PRIMARY AMENORRHEA: A CASE REPORT

Ramazan SARI\*, Mustafa Kemal BALCI\*\*, Hasan ALTUNBAŞ\*\*\*, Bahar KILINÇARSLAN\*\*\*\*, Güngör KARAGÜZEL\*\*\*\*\*

\* Uz.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD,  
\*\* Doç.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD,  
\*\*\* Yrd.Doç.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma BD,  
\*\*\*\* Yrd.Doç.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,  
\*\*\*\*\* Doç.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi AD, ANTALYA

### Özet

Bu olgu sunumunda primer amenore nedeniyle başvuran 45,X/46,XY (9qh+) karyotipli miks gonadal disgenезis tespit edilen bir vaka sunduk. Onsekiz yaşındaki kadın hasta adet görememe ve kılınma artışı nedeniyle başvurdu. Fizik muayenesinde erkek tipi kas gelişimi ve kadın tipi dış genital gelişimi mevcuttu. Kromozom incelemesinde 45,X/46,XY (9qh+) karyotipine sahipti. Laparotomide tam olarak gelişmemiş uterus, bilateral fallopian tüpler ve gonadal yapılar izlendi. Hastada yüksek testosteron salgısına yol açan gonadlar malignite riski nedeniyle operasyonla çıkarıldı. Her iki gonadın mikroskopik kesitlerinde Sertoli-Leydig hücreleri, rete testisi andıran tubuler yapılar görüldü. Bu olgu nedeniyle primer amenore ile başvuran hastalarda tam bir etiyolojik inceleme yapılması gerektiğini ve gonadal disgenезis olanlarda batın içi malignite riski nedeniyle gonadektomi yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Gonadal disgenезis, Amenore

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:305-307

### Summary

We reported a patient with mixed gonadal dysgenesis (45,X/46,XY (9qh+) karyotype). An 18 year-old female patient admitted to our endocrinology department due to primary amenorrhea and hirsutism. On physical examination, a male type muscle and female type external genitalia were determined. The chromosome karyotype of the patient was 45,X/46,XY (9qh+). On the laparotomy, there was an infantile uterus, bilateral fallopian tubes and bilateral gonads. Bilateral gonadectomy was done because of risk for malignancy due to high testosterone level. The microscopic specimen of both gonads showed Sertoli-Leydig cells, and tubular structures resembling rete testis. We stress the need for complete chromosomal evaluation of phenotypically female patients with primary amenorrhea and gonadectomy should be performed because of the risk of malignancy in patients with mixed gonadal dysgenesis.

**KeyWords:** Gonadal dysgenesis, Amenorrhea

T Klin J Med Sci 2002, 22:305-307

Seksüel farklılaşma bozuklukları ve miks gonadal disgenезis çok çeşitli klinik, sitogenetik ve histopatolojik spektrumu kapsayan bir sendrom şeklinde karşımıza çıkmaktadır (1,2). Miks gonadal disgenезis tanısı, Müllerian ve/veya Wolffian kalıntılarının saptanması, iki taraflı abdomen içi veya skrotal immatür testiküler doku olması veya bunun tek taraflı olması, karşı tarafta streak gonad olması temeline dayanır (3). Her 10000 dişi doğumun birinde X0 seks kromozom yapısı saptanmaktadır (4). X0 gonadal disgenезisin başlıca özellikleri çeşitli yapısal anomaliler, seksüel gelişme bozuklukları, puberteyle birlikte ortaya çıkan seksüel gelişme geriliği, boy kısalığıdır (1,2). Bu çalışmada 18 yaşında kadın fenotipinde olan ve primer amenore nedeniyle başvuran ve 45,X/46,XY (9qh+) karyotipli miks gonadal disgenезis tanısı konan bir hasta sunuldu.

### Olgu Sunumu

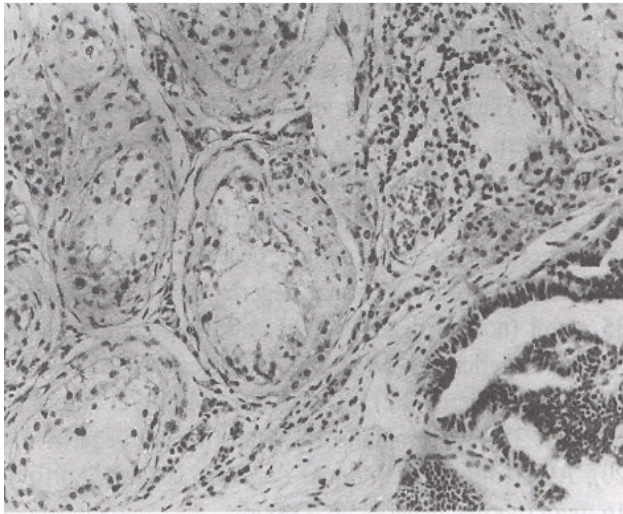
Adet görememe ve vücutta kılınma artışı nedeniyle takip edilen ve östrojen-progesteron tedavileri alan ve

ancak bu tedavi ile menstruasyon sağlanan 18 yaşında kadın hasta hastanemize başvurdu. Fizik muayenesinde boy 163 cm, vücut ağırlığı 75 kg. idi. Erkek tipi kas gelişimi mevcuttu. Meme gelişimi Tanner II düzeyinde idi. Dış genital sistem dişi fenotipinde olup klitoromegali mevcuttu. Kılınmada artış tespit edildi (Ferriman-Gallwey skoru 11). Hastanın böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitleri, lipid profili, hemogram testleri normal sınırlarda bulundu. FSH 39 mIU/ml (normal değerler: 3.4-10), LH 20 mIU/ml (normal değerler: 1.6-8.3), serbest testosteron 16.1 pg/ml (normal değerler: 1.1-3.1), total testosteron 5.2 ng/ml (normal değerler: 0.1-1.1), estradiol 35 pg/ml (normal değer: 0-37), andrestenodione 5 ng/ml (normal değerler: 0.1-2.99), 17-OH progesteron 3.82 ng/ml (normal değer: 0-3.2), DHEA-S 394 µg/dl (normal değerler: 35-430), prolaktin 19 ng/ml (normal değerler: 0-20), ACTH 40 pg/ml (normal değerler: 10-100), kortizol 16 µg/dl (normal değerler: 7.7-29) idi.

Ultrasonografik incelemede uterus 47x15x20 mm boyutlarında idi. Sol over lojunda 11x4 mm, sağ over

lojunda 9x5 mm boyutlarında sklero-atrofik gonadal yapı, endometriyumda atrofi (3 mm) mevcuttu. Tc-99m perteknetat ile yapılan sintigrafide inguinal ve abdominal bölgede testis dokusuna ait aktivite tutulumu görülmedi ancak pubik bölgede orta hatta hipertrofik klitoris dokusuna ait aktivite tutulumu izlendi. Hipofizer lezyonları ayırt etmek için yapılan hipofiz manyetik rezonans incelemesinde herhangi bir lezyon gösterilemedi.

Hastanın periferik kanından yapılan kromozom analizinde %12 45,X; %88 46,XY mozaizmi saptandı. 9 nolu kromozomda heteromorfizm olarak değerlendirilen heterokromatin bölge artışı bulundu ve karyotip 45,X/46,XY (9qh+) olarak rapor edildi. Yüksek testosteron düzeylerini açıklamak için hastaya miks gonadal disgenезis 45,X/46,XY mozaizmi ön tanısı ile laparoskopik uygulandı. Laparoskopide batın içinde her iki gonadın saptanması üzerine laparotomiye geçildi. Uterus infantil görünümde idi ve normal over dokusu gözlenmedi. Over lojundaki belirsiz yapılar çıkarıldı. Ayrıca klitoris veya infantil penis olması muhtemel yapı çıkarıldı ve kliteroplasti yapıldı. 3 x 1.5 x 1.5 cm boyutlarındaki bu yapının patolojik incelemesinde uretra olması gereken yerde bağ dokusu ve damar kesitleri görüldü. Sol gonad olarak gönderilen 2 x 1.2 x 0.8 cm boyutlarındaki yapının kesit yüzü testis görünümünde idi ve buna bitişik 8 x 0.4 cm boyutunda bir ucu lümen taşıyan materyalin mikroskopik incelemesinde bazal membranı ileri derecede kalınlaşmış, Sertoli hücreleri ve seyrek spermatogon taşıyan testis tübülleri (Şekil 1), tübüller arasında Leydig hücreleri izlendi. Sağ gonad olarak gönderilen 2 x 1.3 x 0.8 cm boyutlarındaki dokunun kesit yüzü olgun yağ dokusu görünümünde idi ve buna bitişik 5 x 0.4 cm boyutlarında lümen taşıyan ve bir ucunda fimbria benzeri yapılar içeren materyalinin mikroskopik incelemesinde olgun yağ dokusu



**Şekil 1.** Sertoli hücreleri bulunduran kalın duvarlı testis tubulusları, HE x 200.

içinde tek sıralı kübik kolumnar epitelle döşeli, rete testis görünümünde boşlukların yanısıra (Şekil 2), birkaç adet yalnızca Sertoli hücresi taşıyan testis, tubülüs, bağ dokusu ve damar kesitleri izlendi. Sağ ve sol gonad komşuluğundaki tübüler yapıların mikroskopik olarak tuba uterina (Şekil 3) olduğu görüldü.

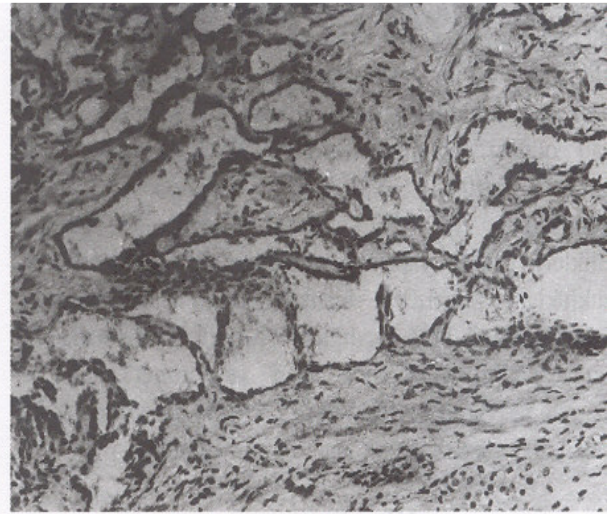
Postoperatif dönemde hastanın testosteron düzeyleri normale döndü. Bu bulgularla hastaya 45,X/46,XY (9qh+) mozaizmi, miks gonadal disgenезis tanısı kondu. Hastaya siklik östrojen ve progesteron tedavisi planlandı.

### Tartışma

Miks gonadal disgenезis çok geniş ve heterojen klinik-fenotipik, sitogenetik, gonadal histopatolojik bozuklukları kapsayan seksüel gelişim ve farklılaşma bozukluklarının genel ismidir (1,2). XO gonadal disgenезisli hastalarda konjenital anomalilerin yanında boy kısalığı gibi somatik gelişme gerilikleri ve seksüel gelişme gerilikleri de görülebilir (1,2).

Telvi ve arkadaşlarının (5) 27 kişilik 45,X/46,XY mozaizimli hasta serisinde Turner sendromu, miks gonadal disgenезis, erkek psödohermafroditizm ve normal erkekleri içeren geniş bir fenotip spektrumu ile karşılaşmak mümkündür. Öte yandan Reddy ve Sulcova (6) ise 45,X/46,XY gonadal mozaizimli 5 hastanın 2 tanesinde miks gonadal disgenезis saptamışlardır. Bu hastalarda gonadal malignitelerin gelişme riski nedeni ile laparoskopik ya da laparotomik olarak tespit edilen gonadların çıkarılması gerekmektedir (7,8).

Miks gonadal disgenезis tanısı, kromozomal inceleme ile birlikte Müllerial ve/veya Wolffian kalıntıların saptanması, iki taraflı intraabdominal veya skrotal immatür testiküler doku olması temeline dayanır (1,2). Bu hastaların serum testosteron, gonadotropinler ve HCG'ye testosteron cevapları değişken olabilir. Bizim hastamızda da hem



**Şekil 2.** Alçak kolumnar epitelle döşeli rete testise ait histopatolojik görünüm, HE x 200.



Şekil 3. Siliyalı epitelle döşeli olan tubaya ait villöz yapılar, HE x 200.

androjenler hem de gonadotropin değerleri yüksek bulunmuştu. Gonadotropinlerin yüksek olması primer organ yetmezliğine bağlandı. Androjenler ise kadınlardaki normal değerlerden yüksek olup erkeklerdeki normal değerler bazında bakılınca androjenler normal sınırlar içinde idi. Mendez ve arkadaşlarının (9) miks gonadal disgenезisli 16 hastalık serilerinde 15 hastada genital belirsizlik mevcut olup bu hastaların çoğunluğunda 45,X/46,XY karyotipi saptanmıştır. Postpubertal hastalarda değişik derecelerde virilizasyon ile beraber düşük-normal serum testosteronlu hipergonadotropizm saptanmıştır.

Alvarez-Nava ve arkadaşları (3) 1980 ile 1997 yılları arasında onikisinde genital belirsizlik olan 16 miks gonadal disgenезisli hastanın klinik, sitogenetik, laparoskopik ve gonad biyopsilerinin değerlendirilmesinde sekiz hastada 45, X / 46, XY mozaisizmi; beş hastada 46 XY normal erkek; diğer hastalarda ise 46,XX; 46,XX/46XY; 45,X/46Xi (Xq) karyotip saptamışlardır. Tüm hastalarda Müllerian türevleri ve çoğu hastada da Wolffian derivelere gösterilmiş ve iki hastada gonadal tümör saptanmıştı. Primer amenore nedeni ile bize başvuran hastamızda dış genital yapı kadın görünümünde olmasına karşın kliteromegali ve erkek tipi somatik özellikleri nedeniyle yapılan incelemede uterusun infantil olması overlerin görüntülenememesi üzerine yapılan sitogenetik incelemede 45,X/46,XY (9qh+) mozaisizmi saptandı. Daha sonra yapılan laparotomi ile histopatolojik olarak da ispatlanan iki taraflı fallopian tüpler ve her iki cinse ait gonadlar tespit edildi. Hastamız bu bulgularla 45,X/46,XY (9qh+) mozaisizimli miks gonadal disgenезis olarak kabul edildi.

Miks gonadal disgenезisli hastalarda klinik prezentasyon çok geniş spektrum gösterebileceği için primer amenore, erkek tipi somatik özellik, kuşku genitalyaya gibi özellikleri olan hastalarda ayrıntılı değerlendirmeler yapılmalıdır. Ayrıca bu hastalarda çeşitli

iç organ yapısal anomalileri görülebilmektedir (10). Konrad ve arkadaşları (10) ile Büyükgebiz ve arkadaşları (11) miks gonadal disgenезisli birer hastada aort koarktasyonu saptamışlar ve bu hastalarda ayrıntılı kardiyovasküler incelemenin gerekliliğine işaret etmişlerdir. Öte yandan Krasna ve arkadaşları (8) miks gonadal disgenезisli hastalarda gonadal ve gonad dışı malignite riski olduğu için bu hastaların bu açıdan da takip edilmesi ve bilateral gonadektomi yapılmasını önermişlerdir. Bizim hastamızda yapılan klinik ve laboratuvar incelemelerde ekstragonadal yapısal anomalilere ve maligniteye rastlanmadı.

Sonuç olarak, primer amenore nedeniyle başvuran FSH düzeyi yüksek olan hastalarda kromozom incelemeleri yapılmalı, gereken hastalarda hormon salgılayan gonadların spesifik hormonları (testosteron, östrojen vs.) değerlendirilmeli ve laparoskopi ve/veya laparotomi uygulanmalıdır. Miks gonadal disgenезis tanısı konan hastalarda malignite riski nedeni ile puberteden önce gonadektomi yapılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Rosenberg C, Frota-Pessoa O, Vianna-Mogante AM, Chu TH. Phenotypic spectrum of 45,X/46,XY individuals. *Am J Med Genet* 1987;27:553-9.
2. 45,X/46,XY mosaicism. A clinical review and report of ten cases. *Eur J Pediatr* 1987;146:266-71.
3. Alvarez-Nava F, Gonzalez S, Soto S, Pineda L, Morales -Machin A. Mixed gonadal dysgenesis: a syndrome of broad clinical, cytogenetic and histopathologic spectrum. *Genet Couns* 1999;10:233-43.
4. Teyssier JR, Amice -Chambon V, Bajolle F, Pigeon F. H-Y antigen negativity associated with a normal male phenotype. *Arch Androl* 1983;11:253-8.
5. Telvi L, Lebbar A, Del Pino O, Barbet JP, Chaussain JL. 45,X/46,XY mosaicism: report of 27 cases. *Pediatrics* 1999;104:304-8.
6. Reddy KS, Sulcova V. Pathogenetics of 45,X/46,XY gonadal mosaicism. *Cytogenet Cell Genet* 1998;82:52-7.
7. Miller DS, Teng NN, Ballon SC. Epithelial ovarian carcinoma in patients with intersex disorders: the role of pituitary gonadotropins in ovarian tumorigenesis.
8. Krasna IH, Lee ML, Smilow P, Sciorra L, Eierman L. Risk of malignancy in bilateral streak gonads: the role of the Y chromosome. *J Pediatr Surg* 1992; 27:1376-80.
9. Mendez JP, Ulloa-Aguirre A, Kofman-Alfaro S, Mutchinick O, Fernandez-del-Castillo C, Reyes E, Perez-Palacios G. Mixed gonadal dysgenesis: clinical, cytogenetic, endocrinological, and histopathological findings in 16 patients. *Am J Med Genet* 1993;46:263-7.
10. Konrad D, Sossai R, Winklehner HL, Binkert F, Artan S, Scharli AF. Penoscrotal hypospadias and coarctation of the aorta with mixed gonadal dydgenesis. *Pediatr Surgery Int* 2000;16:226-8.
11. Büyükgebiz A, Oren H, Unsal E, Akcoral A, Ozen E, Sakizli M. A case of mixed gonadal dysgenesis with 45,X/46,XY karyotype and aortic coarctation. *J Pediatr Endocrinol* 1993;6:191-6.

**Geliş Tarihi:** 18.09.2001

**Yazışma Adresi:** Dr. Ramazan Sarı  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Endokrinoloji ve Metabolizma BD, ANTALYA