

Normogonodotropik, SRY (+), 46 XX Erkek

Normogonodotropic, SRY (+), 46 XX Male: Case Report

Ahmet ŞALVARCI,^a
Hüseyin YURDAKUL^b

^aÜroloji Bölümü,
Özel Konya Hospital,
^bGenetikon Genetik Hastalıklar
Tanı Merkezi,
Konya

Geliş Tarihi/Received: 03.09.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 20.09.2014

*Bu çalışma, 10. Ulusal Androloji Kongresi
(29 Mayıs-1 Haziran 2013, Muğla)'nde
sözlü olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ahmet ŞALVARCI
Özel Konya Hospital,
Üroloji Bölümü, Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
drsalvarci@hotmail.com

ÖZET Çocuk istemi için başvuran ve fenotipik erkek görünümünde olan hastada etiyolojik inceleme planlandı. Azospermisi olan genetik analizde 46,XX SRY(+) ve AzF a,b,c komplet delesyonları tespit edilen hasta başlangıçta klasik 46,XX erkek gibi olduğu düşünülmüştü. Ancak hastanın libidosu, testis boyutları normal ve sekonder seks karakter gelişiminde patoloji gözlenilmedi. Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi sorgulamada puanı 28 hesaplandı. İki farklı laboratuvar da bakılan ortalama FSH 9,99 mIU/mL, LH 5,37 mIU/mL, total testosteron 4,86 ng/mL, estradiol 40,97 pg/mL, PRL 5,56 ng/mL, inhibin B 154 ng/mL değerleri normal bulundu. Bu haliyle genetik olarak 46,XX ama hormonal ve fizik muayenede tamamen normal bulunan hastanın klasik 46,XX erkekten farklı olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Fertilite ajanları, erkek; üreme organları, erkek

ABSTRACT The patient, who was phenotypically male and admitted to have a child, was analyzed for etiology. The patient, who was azospermia and of whom genetic analysis demonstrated 46,XX, SRY(+) and AzF a,b,c complete deletion, was initially considered as classical 46,XX male. On his physical examination, sizes of the testicles were normal and there was no sign of pathological development for secondary sex characteristics. His libido was normal. The score of International Index of Erectile Function was calculated to be 28. The results of laboratory analyses from two different laboratories were unremarkable (FSH 9.99 mIU/mL, LH 5.37 mIU/mL, total testosterone 4.86 ng/mL, estradiol 40.97 pg/mL, PRL 5.56 ng/mL, and inhibin B 154 ng/mL). Based on these data, he is genetically 46,XX but completely normal with regard to the hormone levels and physical examination, and we are going to try to share this patient since he is different from classic 46,XX male.

Key Words: Fertility agents, male; genitalia, male

Türkiye Klinikleri J Urology 2014;5(2):73-6

OLGU SUNUMU

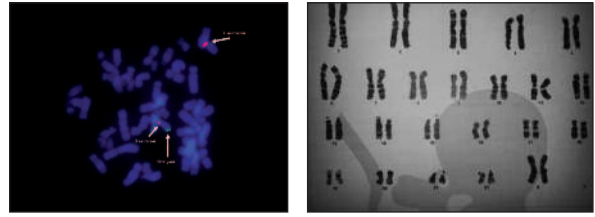
Okak 2012 yılında 27 yaşında beş yıllık evli erkek görünümüne hasta, üroloji polikliniğinde görüldü. Normal ovulatuvar siklusuna sahip 46,XX, hormonal değerleri normal sağlıklı 24 yaşında eşi var idi. Evlendikleri günden itibaren çift hiç korunmadıklarını ifade ettiler. Anamnezde libidosunun normal olduğunu ve haftada en az üç kere sağlıklı ilişkisi olduğunu söyleyen hastanın Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi [International index of erectile function (IIEF)] sorgulaması 28 normal olarak he-

saplanıldı. Başka merkezlerde yapılan spermiyogramların da volüm 4,2 cc ve hareketli ya da hareketsiz sperm olmadığı öğrenildi. Fizik muayenede penis yapısı, vücut kıllanması ve maskülinizasyonu normal gözlenildi (Resim 1). Bilateral epididim ve vas deferens muayenede gözlenildi. Jinekomasti muayenede gözlenilmedi. Testisler skrotumda ve ultrason ölçümünde 38x39x40 mm hesaplandı. İki farklı laboratuvarında ölçülen ortalama FSH 9,99 mIU/mL, LH 5,37 mIU/mL, total testosteron 4,86 ng/mL, estradiol 40,97 pg/mL, PRL 5,56 ng/mL, inhibin B 154 ng/mL normal değerlerde bulunuldu. Pelvik manyetik rezonans incelemesinde patoloji gözlenilmedi. Periferal kanda interfaz fish/metafaz yönteminde X kromozomu sentromeri, Y kromozomu uzun kolunda DYZ1 bölgesi ve Y kromozomunun kısa kolunda SRY genini işaretleyen FISH problemleri kullanılarak metafaz plaklarında yapılan incelemede hastanın iki tane X kromozomu bulunduğu ve X'in birisinin kısa kolunun terminal bölgesinde SRY sinyali bulunduğu ayrıca Y kromozomunun uzun kolunda bulunması gereken DYZ1 sinyalininde bulunmadığı izlenilmiştir (46,XX,ish der(X)t (X;Y) (22.3,11.3), ish del(Y)(DYZ1-), ish(DXZ1x 2) (Resim 2). Hastanın 21 yaşında erkek kardeşinde yapılan fizik muayene ve genetiksel analizde patoloji gözlenilmedi. Lokal anestezi altında hastaya planlanan testis biyopsisinde; bazal membran kalınlaşması seminifer tü-



RESİM 1: Normogonodotropin, 46XX, SRY(+) erkek.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/uroloji-dergisi/1309-632X/>)



RESİM 2: 46,XX metafaz yayılımı. Y kromozomu yok ve X kısa kolunda SRY(+) bölge.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/uroloji-dergisi/1309-632X/>)

büllerde genelde sertoli hücre ile çevrili olup germ hücresi izlenilmemiştir. Leydig hücre proliferasyonu görülmüştür. Johnsen skoru 2 olarak değerlendirilmiştir. Klinik bilgiler hasta ile paylaşıldıktan sonra verilerinin bilimsel amaçlı kullanılacağına dair bilgi verilip onayı alındıktan sonra resimleri ve bilgileri aktarılmıştır.

TARTIŞMA

Erkekler de 46,XX nadir izlenen (4-5/100 000) seks kromozom bozuklukları arasındadır.^{1,2} İlk olarak 1964 yılında de la Chapelle tarafından 46,XX sendrom şeklinde tanımlanmıştır. Bu tanıma göre fenotip erkektir. Normal adrenal aks saç modeli vardır. Bilateral atrofik testisler muayenede görülür. Penis normal boyutta, libidoları düşük, hipergonadotropik, XX erkek hastalardır. Klinik başvuru sebepleri genelde semen analizi ile doğrulanan azospermiye bağlı primer infertilitedir. Bu hastalarda bazen muayenede değişen derecelerde jinekomasti, radyolojik incelemelerde karın içinde uterus ve/veya overlere ait müllerian doku artıkları izlenebilir.² 46,XX bireylerde farklı kategoride klinik özellikler araştırılırken endokrin özelliklerin değişken olabileceği ifade edilmesi yanında fenotipin çoğunlukla Klinefelter sendromuna benzediği söylenilmiştir.³ Bu benzerliğe sebep olarakta SRY (+)'liğin etken olabileceği iddia edilmiştir. Ayrıca hastamızdan farklı olarak genital organları ve/veya ikincil seks özellikleri dişi ya da erkek olarak sınıflandırılmayan gruplar da vardır. Yine bu cinsiyet gelişim bozukluğu olgularında en sık nedenin konjenital adrenal hiperplazili, ileri derecede virilize, erkek olarak büyütülmüş 46, XX hastalar olabileceği ifade edilmiştir.⁴

Normal cinsel olgunlaşma ve üreme fonksiyonları hipotalamo-hipofiz-gonadal aks düzenine bağlı olduğu ifade edilirken, Klinefelter sendromlu hastalarda bazal pulsatil LH ve FSH salınımının önemli ölçüde arttığı, XX erkekte ise bu aksın farklı fonksiyonel değişikliğe uğrayabileceği söylenilmiştir.⁵ 46,XX erkek ve gonadları bulunan ikizlerden birinde serum FSH, LH ve testosteron değerleri normal izlenilirken, diğer ikizde ovotestiküler bozukluktan dolayı FSH, LH değerinin yüksek ve testosteronun düşük çıktığı gözlenmiştir. Bu bulgu ikizler dâhil 46, XX'in hastalarda farklı tezahürlerinin olabileceği yönünde araştırmacılara yön vermiştir.⁶ Klinik ve genetik olarak 46,XX'in değerlendirildiği çalışmalarda; FSH değerlerinin yüksek olduğu ama LH ve testosteron seviyelerin rutin dışında düşük düzeyde olabileceği bildirilmiştir.⁷ SRY(+) fenotipik görünümün hormonal düzeylerle ilişkili olmadığı, olabilecek yeni kromozomal markırlarının hem hormonları hem de fenotipi yönlendirebileceğine dair iddialarda da bulunulmuştur.⁷ Farklı bir çalışmada, XX erkek için karyotip kesinleştirmede ve farklı kromozomal markırların tespiti için çok sayıda metafaz genetik tanı gerekli olduğu söylenmiştir. Buna sebep olarak da 46,XX erkeklerde sürekli farklı klinik, hormonal ve mozaik yapıların olduğu iddiasında bulunulmuştur.⁸ SRY (+) 46,XX erkekler %3 oranında karyotipik olarak 46XX/47XX+ mar mozaik olabilir.⁸ Yüksek FSH, LH ve düşük testosteronun daha çok bu mozaizime bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.⁸ Bu yüzden 46, XX metafaz bozukluğunun çok iyi ortaya konulmasının tanımlayıcı genetik tanı için mutlak gerekli olduğu ifade edilmiştir.⁸ 46, XX erkeklerin bir kısmında X in kısa koluna Y kromozomunun kısa kolunun transloke olabileceği söylenmiştir. Bunun özellikle 46,XX-45,X0 karyotipinde daha belirgin olabileceği iddia edilmiştir. Bunun klinik ve hormonal değerleri etkileyebileceği ileri sürülmüştür.⁹ Seksenli yıllarda yapılan çalışmada; XX erkek sendromu değerlendirilirken ikincil hipergonadotropik hipogonadizm

yanında serum LH, FSH değerleri normale yakın hastalar olduğu söylenmiştir.¹⁰

Hastamız azospermik, libidosu normal 46,XX, SRY(+) olmasına rağmen normogonodotropik, testis hacimleri ve sekonder seks karakterleri normal erkek olarak gözlenmiştir (Resim 1). Patolojik incelemede germinal hücrenin bulunmamasına rağmen FSH, LH, testosteron değerleri farklı iki laboratuvarında normal olarak ölçülmüştür. Dolayısıyla bu sonuçlar hastamızı klasik 46,XX hastalarından farklı kılmaktadır. Yine klasik 46,XX erkeğinden farklı olarak hastamızda testis volümleri normal değerlerde hesaplanılmıştır.

Hastanın normogonadotropik olarak bulunması; pulsatif hormonal salınımının artması ya da hipotalamo-hipofiz-gonadal aksın değişmiş ritmik çalışmasının bir sonucunun olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir. Yine X kısa koluna Y kromozomun transloke olması hipotezine bağlı hastanın SRY(+)'liğinin fenotipe katkıda olduğuna inanılmıştır. Hastada çok sayıda metafazik incelemeye rağmen tespit edemediğimiz 46,XX/46,XY mar mozaik kromozomal yapının olabileceğini düşünmüştür. SRY(+)'lik ile olabilecek mozaik kromozomal yapının hem hermafroditizmi engellediği hem de fenotipin tam erkek görünüm ortaya çıkarması yanında normogonodotropiye katkı sağlayabileceğini bize düşündürmüştür.

Sonuçta, 46,XX erkekler her zaman farklı genotip yapısı ile karşımıza çıkabilir. Bu hastalarda klasik tanımlanan fenotipler yanında hemafroditizm de gözlenilebilir. Literatürde gonadları, sekonder seks karakterleri ve gonodotropinleri normal 46, XX, SRY (+) hasta ya da hasta gruplarına rastlanılmamıştır. Normogonadotropik, SRY(+), 46,XX erkek olarak tanımladığımız hastanın bir ilk olduğuna inanıyoruz. Aynı özellikte tanımlanabilecek hastalarla bu genetik yapıda farklı gonodotropik profilin olabileceğinin desteklenmesinin gerektiğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. de la Chapelle A. Analytic review: nature and origin of males with XX sex chromosomes. *Am J Hum Genet* 1972;24(1):71-105.
2. Lisker R, Flores F, Cobo A, Rojas FG. A case of XX male syndrome. *J Med Genet* 1970; 7(4):394-8.
3. Gao X, Chen G, Huang J, Bai Q, Zhao N, Shao M, et al. Clinical, cytogenetic, and molecular analysis with 46,XX male sex reversal syndrome: case reports. *J Assist Reprod Genet* 2013;30(3):431-5.
4. Mehmet B. To which gender should external genitalia be corrected in a lately diagnosed 46,XX congenital adrenal hyperplasia case with severe virilization: Case report. *Turkiye Klinikleri J Endocrin* 2013;8(1):43-6.
5. Aksglaede L, Jensen RB, Carlsen E, Kok P, Keenan DM, Veldhuis J, et al. Increased basal and pulsatile secretion of FSH and LH in young men with 47,XXY or 46,XX karyotypes. *Eur J Endocrinol* 2008;158(6):803-10.
6. Maciel-Guerra AT, de Mello MP, Coeli FB, Ribeiro ML, Miranda ML, Marques-de-Faria AP, et al. XX Maleness and XX true hermaphroditism in SRY-negative monozygotic twins: additional evidence for a common origin. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(2):339-43.
7. Castiñeyra G, Copelli S, Levalle O. 46,XX male: clinical, hormonal/genetic findings. *Arch Androl* 2002;48(4):251-7.
8. Maciá Bobes C, Alonso Troncoso I, Botas Cervero P, Castaño Fernández G, Fau Cubero C. [Clinical and genetic study of a 46, XX man with occult mosaicism]. *Arch Esp Urol* 2002;55(8):952-4.
9. Torre R, Savino A, Venturi P, Taverna R, Triacca R, Coli A, et al. [Genotypic sex and phenotypic sex: clinical, biochemical and molecular aspects in a patient with male hypogonadism and 46XX-45XO karyotype]. *Recenti Prog Med* 2001;92(12):747-50.
10. Hazama M, Kondo K, Fujisawa M, Maeda H, Okamoto Y, Oka N, et al. [Male infertility with chromosomal abnormalities. II. XX-male syndrome]. *Hinyokika Kyo* 1987;33(2):193-203.