

Nadir Bir Kuşkulu Genitalya Nedeni: Mikst Gonadal Disgenезis

A Rare Cause of Ambiguous Genitalia: Mixed Gonadal Dysgenesis

Ülkü GÜL,^a
Deniz ÖKDEMİR,^a
Necip Fazıl ARAS,^b
Nihal HATİPOĞLU,^a
Selim KURTOĞLU^a

^aÇocuk Endokrinolojisi BD,
^bÇocuk Cerrahisi BD,
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kayseri

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ülkü GÜL
Erciyes Üniveristesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinolojisi BD, Kayseri,
TÜRKİYE/TURKEY
dr.ulku.81@hotmail.com

ÖZET Miks gonadal disgenезi (MGD) bir tarafta fibrotik gonad, diğer tarafta testis, nadiren ovotestisin eşlik ettiği, dış genital yapının ise testis fonksiyonuna bağlı gelişim gösterdiği cinsiyet gelişim bozukluğu nedenidir. Kuşkulu genitalya nedeni ile refere edilen yirmi günlük yenidoğan olgunun muayenesinde asimetrik gonad, pelvik görüntülemeye hipoplazik uterus ve sol inguinal kanalda gonad ile uyumlu görünüm tespit edildi. Bazal testosteron değeri düşük olan hastada human koryonik gonadotropin (HCG) uyarısına yeterli yanıt alındı. Laporoskopik değerlendirmede uterus, bilateral fallopian tüpler mevcut olup sağda streak gonad, solda immatür testis tespit edildi. Karyotip 45,X/46,XY bulunan vakamızda konsey kararı ile müllerian yapılar ve streak gonad çıkarılıp takibe alındı. Olgumuzda olduğu gibi asimeterik gonadal yapı görülen ve ilk değerlendirmede hem dişi hem de erkeğe ait iç genital yapıların tespit edildiği olguların ayrırtıcı tanısında öncelikle MGD düşünülmesi gerekir.

Anahtar Kelimeler: Ambiguous (Kuşkulu) genitalya, miks gonadal disgenезis

ABSTRACT Mixed gonadal dysgenesis (MGD) is the cause of the sexual developmental disorder, fibrotic gonads on one side, the other side of the testis or ovotestis and in these cases external genitalia formation depends on testicular function. Twenty-day newborn case referred due to ambiguous genitalia. In the examination asymmetrical gonads was detected and in pelvic imaging gonadal appearance in the left inguinal canal with the hypoplastic uterus were noticed. Basal testosterone level was low, and adequate testosterone response was detected after human chorionic gonadotropin (HCG) stimulation test. In laparoscopic evaluation, the uterus, bilateral fallopian tubes, streak gonad is on right side, immature testes on the left were determined. Karyotype was 45, X / 46, XY. Mullerian structures and streak gonad removed by the council decision. Asymmetrical gonad in physical examination as our case and both female and male internal genitalia at first assessment are the clues of considered MGD differential diagnosis.

Key Words: Ambiguous genitalia, mixed gonadal dysgenesis

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2016;24(Suppl):S26-S29

Kuşkulu genitalya yenidoğan döneminde acil yaklaşım gerektiren bir durumdur. Konjenital adrenal hiperplazi gibi bazı vakaların hayati aciliyeti olabilmesinin yanında, cinsiyet seçiminde gecikme ya da uygun olmayan cinsiyetin verilmesi psikososyal problemlere de yol açacağından hızlı karar verilmeli ve tedavi edilmelidir.

Miks gonadal disgenезis (MGD), cinsiyet kromozom bozukluğuna bağlı cinsiyet gelişim bozukluğu (CGB) grubunda yer alır. Genellikle bu

olgularda bir tarafta fibrotik gonad (streak), diğer tarafta testis bulunur. Dış genital yapının gelişimi tümüyle gonadın matürasyon derecesine bağlıdır.^{1,2}

Miks gonadal disgenesiz, hem tanı ve tedavi açısından acil yaklaşım gerektirmesi hem de disgenetik gonadlarda malignite gelişme ihtimali nedeni ile önem arz etmektedir. Bu yazıda; yenidoğan dönemde kuşkulu genitalya ile başvurmuş, muayenede asimetric gonad tespit edilmiş ve MGD tanısı konulmuş bir vaka sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi günlük hasta, kuşkulu genitalya nedeni ile kliniğimize yönlendirildi. Yirmi yedi yaşında annenin dördüncü gebeliğinden dördüncü yaşayan olarak 38 haftalık, 2450 g doğduğu, anne babası arasında akrabalık olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 3500 g (47 persentil), boyu 51 cm (64 persentil), baş çevresi 35,5 cm (43 persentil) ölçüldü. Genital incelemede; labioskrotal kıvrımlarda tam füzyon mevcut olup, sol tarafta 1-2 ml gonad palpe edildi. Sağda gonad palpe edilmedi. Fallus boyu 1,7x1 cm ölçüldü, koronal hipospadias ve tek ürogenital açıklık mevcuttu. Follikül stimüle edici hormon (FSH) 3,1 mIU/ml, luteinizan hormon (LH) 3,45 mIU/ml, total testosteron 28 ng/ml (37-198 ng/dl), 17-hidroksi progesteron (17-OHP) 4,03 ng/ml (0,36-7,63 ng/ml), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) 2343 ng/ml (880-3500 ng/ml), androstenedion 0,85 ng/ml (0,1-2,7 ng/ml) ölçüldü. Pelvik ultrasonografide müllerian yapı izlenmedi. Pelvik manyetik rezonans görüntülemeye ise mesane posteriorunda uterusu uyan bölgede 22x17 mm ölçüsünde hipoplazik uterus görüldü, sağ tarafta gonad izlenmedi, sol inguinal kanalda 13x7 mm ölçüsünde gonad ile uyumlu görünüm tespit edildi. Üç günlük hCG uyarı testi ile total testosteronun 269 ng/ml'e yükseldi. Laparoskopik değerlendirmede sağ tarafta fallopian tüp ve streak gonad, sol tarafta inguinal kanal içine girmiş fallopian tüp ve testis benzeri yapı tespit edildi. Karyotip 45,X/46,XY bulunan hastanın bilateral gonadlardan alınan patoloji örneklerinde sol gonadta immatür testis dokusu, sağda fibrovasküler

doku (streak gonad) saptandı. Cinsiyet seçimi için toplanan komisyonda, ailenin görüşü de alınarak erkek cinsiyet yönünde karar verildi. Yapılan cerrahi müdahale ile sağ streak gonad, tuba uterina ve uterus çıkarıldı. Hasta halen kliniğimizde takip edilmektedir.

Hastanın ailesinden aydınlanmış onam belgesi alınmıştır.

TARTIŞMA

Cinsiyet gelişim bozuklukları; 46,XX CGB, 46,XY CGB ve cinsiyet kromozom bozukluklarına bağlı CGB olarak 3 ana başlık altında toplanmaktadır. Miks gonadal disgenesiz cinsiyet kromozom bozukluğu grubu içinde yer almasına rağmen aslında karyotipi hem 46,XY hem de 46, XX olan vakalar görülebilmektedir.

Miks gonadal disgenesizi olan olgularda bir tarafta fibrotik gonad (streak), diğer tarafta testis, nadiren ovotestis bulunur. Fizik muayenede özellikle tek taraflı gonadın palpe edilmesi bu konuda yol göstericidir. Dış genital yapı, gonadın fonksiyonuna bağlı değişik derecelerde virilizasyon gösterebilir ve testiküler dokunun olduğu tarafta virilizasyonun daha fazla olması dikkat çekicidir. Olgumuzda da gonadal yapıların birinin fibrotik olması, tek taraflı testis dokusunun saptanması ve aynı tarafta gonadın labioskrotal kıvrımlara kadar inmiş olması bu durum ile uyumludur.

Karyotip çoğunlukla vakamızda da olduğu gibi mozaik 45,X/46,XY'dir, bununla birlikte 46,XX, 46,XY, 45,X/47,XXY ve 45,X/46,XY/47,XYY şeklinde de karşımıza çıkabilir.²

Ayrıca Turner benzeri fenotip bulunabilir ve üriner sistem ve kardiyak anomaliler eşlik edebilir.³

Ocal ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada 45,X/46,XY mozaizmi olan 11 hastanın 4'ünde MDG (%36,36), 4'ünde parsiyel GD (%36,36), 2'sinde (%18,18) komplet GD, 1'inde ovotestiküler CGB (%9,1) saptanmış, hastaların 5'inde Turner benzeri fenotipik özellikler bulunmuştur.²

Gonad hücrelerinin gelişimi posterior proksimal epiblasttan köken alır. Bu gelişim her iki cin-

siyette daha önceden programlanmış genlerin bir-biri ile bağlantıları ile gerçekleşir.⁴⁻⁶ İntrauterin 5. haftaya kadar ürogenital katlantılara göçünü tamamlayan bipotansiyel gonad hücreleri; Y kromozomu üzerinde cinsiyet belirleyen gen (SRY) varlığında sertoli hücrelerine, yokluğunda granüloza hücrelerine farklılaşırlar.^{7,8} Sertoli hücreleri, steroidogenik faktör-1 (SF1) pozitif progenitör hücrelerden bir transkripsiyon faktörü olan SOX9 ekspresyonunun artması ile farklılaşmaktadır.^{7,8} SRY/SOX9 kaskadı aktive olunca, over gelişiminde görev alan genler eksprese olamadığından gonad gelişimi testis yönünde devam eder.⁹ Bu kaskattaki mutasyonlar pür, parsiyel veya miks gonadal disgenezi ile sonuçlanır.¹⁰

Olgumuzda 46,XX virilize bir hasta olabilme ihtimaliyle çalışılan sürrenal hormonları yaş aralığı için normal sınırlarda; FSH, LH değerleri mini puberte ile uyumlu bulundu. Total testosteron düzeyinin düşük olması gonadal fonksiyon yetersizliğini düşündürdü. Mini puberte çoğunlukla 15. gün ile 6. ay arasında gerçekleşmekte, bu vakalarda gonad fonksiyonlarını değerlendirmede önem arzetmekte ve cinsiyet seçimine yön vermektedir. Bu dönemde gonadal yetersizlik tanısı konulmasında Human Koryonik Gonadotropin (HCG) testi ile seks steroidlerinde artış yol göstericidir. Olgumuzda da HCG uyarısı ile testosteron düzeyinde 10 kat artış olması testis fonksiyonunun yeterli olduğunu düşündürmüştü, beyin virilizasyonu ve dış genitalyanın Sinnerker Evre 4 olması göz önüne alınarak hastanın erkek cinsiyet yönünde yetiştirilmesine karar verilmiştir.

Jiang ve ark.nın yayınladığı geniş bir vaka serisinde, cinsiyet gelişim bozukluğu olup Y kromozom parçasını taşıyan 202 MGD'li hastada gonadal malignite gelişme riski %10,9 olarak bildirilmiştir.¹¹

Başka bir çalışmada disgenetik gonadlarda, germ hücrelerinin neoplastik transformasyonu özellikle gonadoblastom ve/veya invaziv germ hücreli tümörleri olguların %20-30'unda gelişmiş ve bu durum Y kromozomunun varlığı ile ilişkili bulunmuştur.³

Miks gonadal disgenetik olgulardaki malignite riskinin değerlendirildiği bir diğer çalışma Krasna ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada primer amenore ve boy kısalığı nedeniyle başvuran ve Turner fenotipik bulgularını taşıyan 7 hastada kromozom analizi yapılmış ve 45,X karyotipine sahip oldukları bulunmuş sadece bir olgunun periferik kan analizinde Y kromozomuna ait yapı varlığı gösterilmiştir. Malignite riski açısından bilateral gonadektomi yapılan olguların 5'nin patolojik değerlendirmesinde Leydig hücreleri ve tubuler yapılar olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak araştırmacılar, primer amenore veya Turner benzeri bulgulara sahip olgularda Y kromozomu varlığı olasılığı ekarte edilemezse bile malignensi riski açısından gonadektomi yapılması gerektiğini önermişlerdir.¹²

Cinsiyet farklılaşma bozukluğu vakalarında cinsiyet tayini için multidisipliner yaklaşım gereklidir. Karar alınırken gonadların fonksiyonu, prenatal beyin virilizasyon, fenotip, internal genitalia, fertilitte ve ileriki yaşamdaki cinsel yaşam beklentisi göz önüne alınmalıdır. Tüm bunların yanında takip edilmesi ve gerektiğinde müdahale edilmesi gereken bir diğer durum da gonadal malignite gelişme riskidir.²

Sonuç olarak CGB olan hastaların uygun merkezlerde ayrıntılı olarak değerlendirilmesi, uygun cinsiyet seçilerek ilerleyen dönemdeki takiplerinin de dikkatli bir şekilde yapılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Alvarez-Nava F, Soto M, Borjas L, Ortiz R, Rojas A, Martinez S, et al. Molecular analysis of SRY gene in patients with mixed gonadal dysgenesis. *Ann Genet* 2001;44(3):155-9.
2. Ocal G, Berberoğlu M, Sıklar Z, Ruhi HI, Tükün A, Camtosun E, et al. The clinical and genetic heterogeneity of mixed gonadal dysgenesis: does "disorders of sexual development (DSD)" classification based on new Chicago consensus cover all sex chromosome DSD? *Eur J Pediatr* 2012;171(10):1497-502.
3. Kumar NP, M V, Mathews A, James FV. Mixed germ cell tumour in a case of pure gonadal dysgenesis (Swyer syndrome)-a case report. *Cureus* 2016;8(1):e459.
4. Gkoutela S, Li Z, Vincent JJ, Zhang KX, Chen A, Pellegrini M, et al. The ontogeny of cKIT+ human primordial germ cells proves to be a resource for human germline reprogramming, imprint erasure and in vitro differentiation. *Nat Cell Biol* 2013;15(1):113-22.
5. Barrios F, Irie N, Surani MA. Perceiving signals, building networks, reprogramming germ cell fate. *Int J Dev Biol* 2013;57(2-4):123-32.
6. Tang WW, Dietmann S, Irie N, Leitch HG, Floros VI, Bradshaw CR, et al. A unique gene regulatory network resets the human germline epigenome for development. *Cell* 2015;161(6):1453-67.
7. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 1990;346(6281):240-4.
8. Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, Taylor A, Griffiths BL, Goodfellow PN, et al. Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. *Nature* 1990;348(6300):448-50.
9. Kalfa N, Fellous M, Boizet-Bonhoure B, Patte C, Duvillard P, Pienkowski C, et al. Aberrant expression of ovary determining gene FOXL2 in the testis and juvenile granulosa cell tumor in children. *J Urol* 2008;180(4 Suppl):1810-3.
10. Castro JJ, Méndez JP, Coral-Vázquez RM, Soriano-Ursúa MA, Damian-Matsumura P, Benítez-Granados J, et al. In vitro and molecular modeling analysis of two mutant desert hedgehog proteins associated with 46,XY gonadal dysgenesis. *DNA Cell Biol* 2013;32(9):524-30.
11. Jiang JF, Xue W, Deng Y, Tian QJ, Sun AJ. Gonadal malignancy in 202 female patients with disorders of sex development containing Y-chromosome material. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(4):338-41.
12. 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(11):1376-80.