

Erkek Hipogonadizimli Olguların Klinik Dökümü*

CLINICAL AND HORMONAL CHARACTERIZATION OF HYPOGONADISM IN BOYS PRESENTING WITH MICROPENIS

Dr.Merih BERBEROĞLU, Prof.Dr.Gönü! ÖCAL, Dr.Sema AKÇURİN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Pediatrik Endokrinoloji BD, ANKARA

ÖZET

Kliniğimiz pediatrik endokrinoloji bilim dalına son bir yıl içinde mikropenis ve kriptorşidizm veya sadece mikropenis yakınması ile getirilen 23 hastada hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini denetlendi. Olguların yaş ortalaması 10.76±3.63 (0.748-16.542) desimal yıl idi. Penis boyu ortalamaları 3.16±1.8 cm, penis çevresi ortalamaları 4.36±1.77 cm ile aynı yaşta normal Türk çocukları değerlerine göre düşük bulundu. Yapılan testlere göre olguların %34.78'i tersiyer, %30.44'ü sekonder, %17.39'u primer, %13.05'i kombine hipogonadizm gösteriyorlardı; 1 hastada ise (%4.34) hiperprolaktinemi bulundu. Hipogonadizme obezite eşliği %52 oranında saptandı.

Bilgisayarlı Sella tomografisi çekilen 9 hastanın 2'sinde parsiyel boş sella, birinde hipofiz adenomu belirlendi. Tersiyer hipogonadizimli hastalardan biri Kallmann Sendromunun, ikisi Laurence-Moon-Biedl Sendromunun özelliklerini gösteriyorlardı.

Anahtar Kelimeler: Erkek hipogonadizm, Mikropenis

T Klin Pediatri 1992,1:106-109

Normal genital sistem fonksiyonları hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini üzerinden düzenlenmektedir. Hipotalamik aktivite epizodik GnRH sekresyonu ile kendini gösterir. Gonadotropin releasing hormon (GnRH) hipofizer portal venler aracılığı ile ön hipofize taşınır luteinize edici hormon (LH) ve follikül stimüle edici hormon (FSH) salınımını uyarır. LH testislerdeki Leydig hücrelerinden testosteron salınmasını sağlar. Testosteronun varlığında FSH spermatogenezisi Sertoli hücrelerini etki-

Geliş Tarihi: 23.7.1992

Kabul Tarihi: 13.10.1992

Yazışma Adresi: Dr.Merih BERBEROĞLU
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ANKARA

* Bu çalışma 2. Ulusal Çocuk Sağlığı Kongresinde sunulmuştur.

SUMMARY

Twentythree boys whose ages ranged between 0.748-16.542 desimal years (mean age 10.76±3.63) affected by hypogonadism were observed. Hypotalamo-pituitary-gonad axis were evaluated in all patients. According to the endocrinologic tests; about 34.78% of the patients had tertiary, 30.44% had secondary, 17.39% had primary. 13.05% had combine hypogonadism. Hyperprolactinemia was a cause of hypogonadism at the 4.34% of patients.

Key Words: Hypogonadism, testicular insufficiency, Micropenis

Anatolian J Pediatr 1992,1:106-109

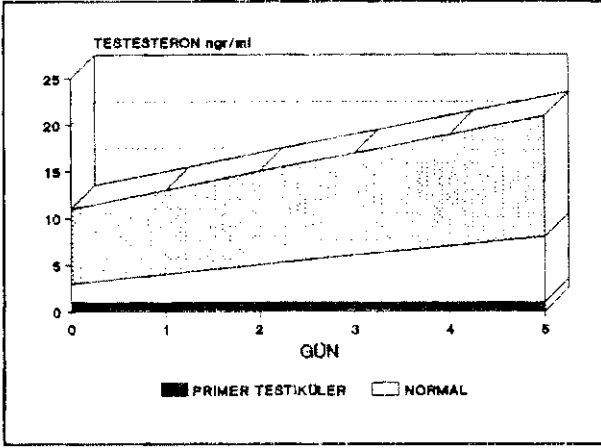
leyerek başlatır. Bu kademelerden birindeki aksaklık hipogonadizm ile sonuçlanmaktadır.

Testiküler yetmezlik klinik olarak genellikle pubertede kendini göstermekle beraber, olayın başlangıç yaşına ve ciddiyetine göre belirtileri çocukluk, hatta yetidoğan döneminden itibaren ortaya çıkabilir (1).

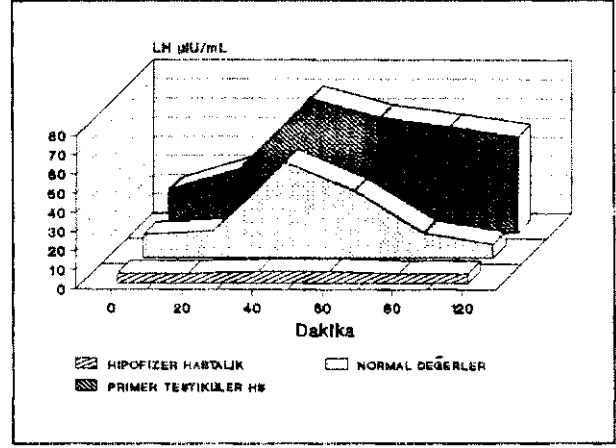
Bu çalışmada; kliniğimize mikropenis yakınması ile başvuran hastalarda hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini denetlenerek, hipogonadizmin etyolojik değerlendirilmesi yapılmaya çalışılmıştır.

OLGULAR VE YÖNTEM

Kliniğimiz Pediatrik endokrinoloji bilim dalına son bir yıl içinde mikropenis ve kriptorşidizm veya sadece mikropenis nedeni ile başvuran 23 olgu değerlendirildi. Yaşları 0.748-16.542 desimal yıl arasında değişmekte



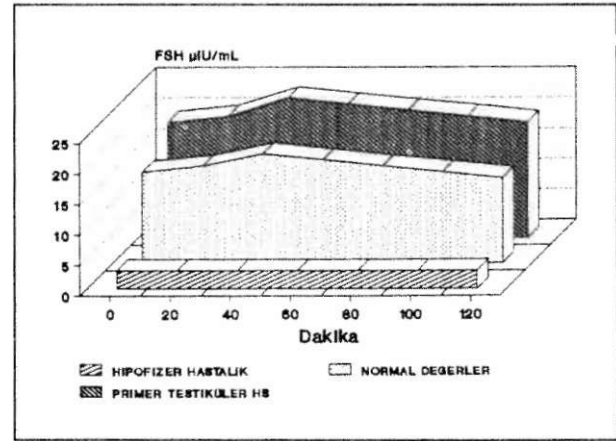
Şekil 1. hCG uyarısına karşı testesteron yanıtı



Şekil 2. LHRH uyarısına LH yanıtı

idi (ort: 10.76+3.63). Tüm olgularda pubertal gelişim bakımından aile öyküsü, ağırlık, boy, penis boyu ve çevresi, testis volümü ölçümü değerlendirildi. Obesite eşliği araştırılmak üzere Ağırlık Boy İndeksi (Weight Length Index-WLI) hesaplandı. Penis boyu ve çevresi aynı yaştaki normal Türk çocukları standartları ile karşılaştırıldı (2). Testis volümü Prader orşimetresine göre yorumlandı (3). Pubertal evrelendirilmeleri Tanner-Marshall evrelendirmesine göre yapıldı (4). Hastaların karyotipleri belirlendi. Hormonal tetkik olarak: Bazal testesteron, LH, FSH, prolaktin düzeyleri ölçüldü; Leyding hücre fonksiyonlarını yorumlamak için hCG'ye testesteron yanıtı (5), hipofizer gonadotropin salınımını belirlemek için LHRH'ya LH, FSH yanıtı değerlendirildi (6). Ayrıca 6 hastada hipotalamik pulsatil gonadotropin salgılanmasını yorumlamaya yönelik uykuda LH, FSH ölçümleri yapıldı (7).

Leyding fonksiyonlarını denetleyen hCG uyarı testinde bazal testesteron ölçümünü takiben, 2000 IU/m² hCG enjeksiyonu 5 gün üst üste veya gün aşırı 5-7 kez olacak şekilde uygulandı. Enjeksiyonların bitiminin ertesi günü uyarılmış testesteron düzeyi ölçüldü. Prepubertal 2 ng/ml'nin, pubertal 8 ng/ml'nin üstündeki değerler normal yanıt olarak değerlendirildi (Şekil 1).



Şekil 3. LHRH uyarısına FSH yanıtı

Hipofiz gonadotropin salınımını denetleyen LHRH uyarı testinde 100 Lig LHRH'nın IV uygulanmasını izleyen 0'-40'-60'120'.nci dakikalarda alınan kan örneklerinde LH, FSH düzeyleri ölçüldü (Şekil 2,3).

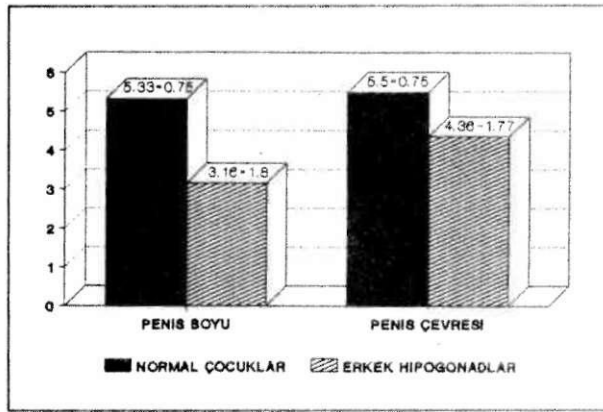
Gonadotropinlerin uykudaki pulsatil salınımının denetimi için hastanın gece uyumasını takiben saat 22.00'den itibaren 30 dakikalık aralıklarla alınan 8 kan örneğinde LH, FSH ölçümleri yapıldı.

Tablo 1. Tanı kriterleri

	Bazal testesteron	hCG ile uyarılmış testesteron	Bazal LH	LHRH ile uyarılmış LH	Uykuda LH salınımı
hipogonadizm (testiküler)	1	i	î	î î	N i
Sekonder hipogonadizm (hipofizer)	i	NJ	i	i	N
Tersiyer hipogonadizm (hipotalamik)	4	N 1	i	N	i

Tablo 2. Olguların hormonal değerleri

	Bazal testosteron ng/ml	hCG ile uyarılmış testosteron ng/ml	Bazal LH iIU/ml	LH RH ile uyarılmış LH plu/ml	Uykuda LH salınımı pIU/ml
Primer hipogonadizm (testiküler)	0.35±0.4	0.81±1.4	66.3±12.3	91.1 ±63.1	
Sekonder hipogonadizm (hipofizer)	0.11 ±0.1	2.6±4.9	2.2±1.5	3.9-2.5	
Tersiyer hipogonadizm (hipotalamik)	0.23±0.1	5.5±4.9	1.5±2.2	18.5±7.6	3.1 ±0.9
Kombine (prim+sekond)	0.31±0.3	0.75±0.6	0.72±0.9	3.3±0.5	



Şekil 4. Hipogonadizmliler ile aynı yaşta normal türk çocuklarının genital ölçümleri



Şekil 5. Olguların dağılımı

Hormon değerleri fakültemiz merkez RIA laboratuvarında radyoimmün yöntemle ölçüldü. Primer, sekonder ve tersiyer hipogonadizmin ayrı tanıları Tablo 1'deki kriterlere göre yapıldı. Hastalarımızın bu kriterlere göre hormonal değerleri Tablo 2'de, tanınma dağılımları ise Şekil 5'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Yenidoğan bir bebekte mikropenis, imrenmiş ya da küçük testis, yetersiz virilize dış genital yapı intrauterin

yaşamda testis fonksiyonlarının normal olduğunu gösteren önemli bulgulardır. Yenidoğan bir erkek bebekte penis boyu 1.9cm.'den, çapı 0.5cm.'den küçükse kuşku olarak kabul edilmelidir. Tüm çocukluk yaş grubunda skrotal yerleşimli ya da kriptosidik, hipoplastik testis, mikropenis hipotalamushipofiz testis ekseninin denetlenmesi bakımından uyarıcı olmalıdır. Pubertenin gecikmesi, gerilemesi, yaşamın daha ileri dönemlerinde libido kaybı, impotans ve infertilite hipogonadizmin bulgularıdır. Hastaların doktora başvurusu genellikle pubertal dönemde olmakla beraber hastaların erken çocukluk, hatta yenidoğan döneminde tanınması dikkatli bir genital muayene ile olmalıdır.

Yenidoğan döneminde hormon düzeylerinin yorumlanması tanıda oldukça yol göstericidir (8). Anne östrojeninin intrauterin yaşamda bebeğin hipotalamus-hipofizgonad ekseninde oluşturduğu baskılayıcı etki doğumda ortadan kalktığından yaşamın ilk 3-6 ayında bebeğin LH, FSH ve testosteron değerleri pubertal değerlere yakındır (1,9). Bu dönem için beklenen değerler altındaki testesteron düzeylerine karşın, anormal yüksek LH ve FSH değerleri primer gonadal yetmezliğin göstergesidir. Hipogonadotropik hipogonadizm de ise LH, FSH ve testesterai değerlerinin tümü düşük değerlerdedir. Normalde yaşamın 3-6. ayından sonra ise hipotalamus-hipofiz-gonad eksenini baskılayıcı minimal aktivite gösterdiğinden bu dönemde hormonal değerlerin yorumlanması problem yaratmaktadır. Bazal ve GnRH ile uyarılmış LH ve FSH değerleri hipogonadotropik hipogonadizm tanısını yardımcı değildir (10). Bu dönem için düşük değerlet de olması beklenen LH ve FSH'nin yüksek olması ve hCG'ne yetersiz testosteron yanıtı primer hipogonadizm tanısına olanak sağlar. Bazal testosteron düşük değerlerde iken, hCG ile uyarılmış testosteronun yükselmesi ise hipogonadotropik hipogonadizmi düşündürmelidir.

Testis volumünün 4ml.'nin üstüne çıkması pubertenin başladığını gösteren en erken klinik bulgudur. Gonadostat duyarlılığı azalığı için uykuda püsatil LH salınımı başlar ve bu uykuda gonadotropin profilinin çka

riması ile belirlenebilir (11). 14 yaşına gelen bir erkekte puberté belirtilerinin ortaya çıkmaması gecikmiş puberté olarak değerlendirilmelidir.

Yukarıdaki testlere göre olgularımızın %34,78'i tersiyer (8 olgu), %30,44'ü sekonder (7 olgu), %17,39'u primer (4 olgu), %13,05'i kombine (3 olgu) (primer+sekonder), %4,34'ü hiperprolaktinemi (1 olgu)'dir (Şekil 5). Hastaların penis boyu ve çevresi ortalamaları aynı yaşta normal Türk çocukları değerlerine göre düşüktür (Şekil 4). Olguların tümünde mikropenis başvuru nedeni idi; 7'sinde mikropenis kriptorşizim eşlik ediyordu.

İstisnalar olarak Lipoyma- a- i- ist- an- > z- a- i- zai- ve hCG ile uyarılmış testesteron değerleri düşük bazal ve LHRH ile uyarılmış gonadotropin değerleri çok yüksek olarak bulundu. Bazal ve LHRH ile uyarılmış gonadotropin değerleri düşük, bazal testosteronu yetersiz, ancak hCG ile uyarılmış testesteron düzeyi normal olan hastalar sekonder hipogonadizm olarak değerlendirildi. Tersiyer hipogonadizmde ise bazal testosteron ve gonadotropin değerleri yetersiz iken uyarılmış testesteron ve gonadotropin düzeyleri normal değerlerde bulundu.

Bilgisayarlı sella tomografisi yapılan 9 hastanın 2'sinde parsiyel boş sella. 1'inde hipofiz adenomu saptandı. Tersiyer hipogonadizmli hastaların biri Kallmann Sendromu, 2'si de Laurence Moon-Biedl sendromlu olgular. İzlediğimiz 23 hastadan primer hipogonadizmli olan ikisi ve sekonder hipogonadizmli olan diğer ikisi kardeşti. Sekonder hipogonadizmli 2 kardeşte gonadotropin eksikliğine komplet büyüme hormonu eksikliği de eşlik etmekte idi ve bu iki kardeşten birinde hipofiz adenomu, ötekinde ise parsiyel boş sella saptandı.

Hiperprolaktinemi testiküler yetmezlik nedenleri arasındadır. Aşırı prolaktin salgısının hipotalamustan GnRH salgılanmasını inhibe ederek bu etkiyi oluşturduğu düşünülmektedir (12). Hiperprolaktinemi ile boş sella sendromunun sıklıkla birlikte olduğu bildirilmektedir (13). Hiperprolaktinemi gösteren bir hastamızda bilgisayarlı beyin tomografisinde boş sella saptanmıştır. Bu hastada magnetik rezonans ile görüntülenmede prolaktin salgılayan makro ya da mikro adenom saptanmamıştır.

Testiküler yetmezlik olayın başlangıç yaşı ve ciddiyetine göre belirti vermektedir. Sıklıkla pubertede kendini göstermekle beraber bulgular anamnezde neonatal dönem veya erken çocukluk döneminde de tanınması mümkündür. Bu nedenle genital muayene hiçbir zaman sistemik muayene içinde unutulmamalıdır. Özellikle mikropenis hipogonadizm için uyarıcı olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lee PA, O'dea L. Primary and secondary testicular insufficiency. *Pediatr Clin North Am* 1990; 37:1359.
2. Güvenç H, Berki R, Öcai G, et al. Sexual maturation of Turkish boys in Ankara. *Turkish J Pediatr* 1988; 30:39.
3. Prader A. Testicular size assessment and clinical importance. *Triangle* 1966; 7:240.
4. Tanner JM. *Growth at adolescence*. Oxford black well scientific publications 1962; 33.
5. Grand DB, Laurence BM, et al. HCG stimulation test in children with abnormal sexual development. *Arch Dis Child* 1976; 51:596.
6. Lange WE, Snoep MC and Doorenbos H. The effect of short-term testesterone treatment in boys with delayed puberty. *Acta Endocrinol* 1979; 91:177.
7. Boyar R, Finkelstein J, Rofswang H, et al. Synchronization of augmented luteinizing hormone secretion with sleep during puberty. *N Engl J Med* 1972; 287:582
8. Evcin BD, Gendrel D, et al. Diagnosis of Kallmann's syndrome in early infancy. *Acta Pediatr Scand* 1982; 71:937.
9. Plant TM. The study of the role of the postnatal testis in determining the ontogeny of gonadotropin secretion in the male rhesus monkey. *Endocrino* 1987; 116:1341.
10. Dunkel L, Perheentupa J, Sorva R. Pulsatile secretion of LH and FSH in prepubertal and early pubertal boys revealed by ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assays. *Pediatr Res* 1990; 27:215
11. Stanhope R and Preece MA. Management of constitutional delay of growth and puberty. *Arch Dis Child* 1988; 63:1104.
12. Pattan ML and Woolt PD. Hyperprolactinemia and delayed puberty. A report of three cases and their response to therapy. *Pediatrics* 1983; 71:572.
13. Brismar K, Efendic S. Pituitary function in the empty sella syndrome. *Neuroendocrinology* 1981; 32:70.