

Hakiki Hermafroditizm ve Konjenital Adrenal Hiperplazi Birlikteliği Olan Olgu Sunumu

A CASE WITH TRUE HERMAPHRODITISM AND CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

Berrin DEMİRBAŞ*, Birol KORUKLUOĞLU**, Cavit ÇULHA*, Rüştü SERTER***, Gül GÜRSOY***, Yalçın ARAL***, Ahmet KUŞDEMİR****, Ali Ulvi ÖNGÖREN**

* Dr., S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği,

** Op.Dr., S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniği,

*** Doç.Dr., S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği,

**** Op.Dr., S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Genel Cerrahi Kliniği, ANKARA

Özet

Boy kısalığı, baş ağrısı ve hipertansiyon atakları ile başvuran 15 yaşındaki erkek hastanın fizik muayenesinde umbilikus altında kitle, mikrofallus, glansiyel hipospadias mevcut olup bilateral testislerin skrotumda olmadığı tespit edildi. Bazal tetkiklerinde 17 α -OH progesteron (17-OH P), ACTH, serbest testosteron (S.Testosteron), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), progesteron ve 24 saatlik idrarda VMA düzeyi yüksek, plazma kortizol düzeyi düşük bulundu. Görüntüleme tetkiklerinde ise her iki adrenalde ve batin içerisinde vena cava inferior önünde olmak üzere 3 adet kitle belirlendi. ACTH uyarı testi sonucu konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ile uyumlu gelen hasta KAH+malign feokromositoma ön tanıları ve gerekli hazırlıklarla operasyona verildi. Postoperatif patolojik değerlendirme sonucu sağ ve sol sürrenal glandda nodüler kortikal hiperplazi, hipertrofik miyometriyum, matür ve immatür over ve testis dokusu olarak belirlendi. Karyotip analizi 46 XX tespit edilen hastaya 11- β hidroksilaz eksikliği ve hakiki hermafroditizm tanıları kondu.

Anahtar Kelimeler: Hakiki hermafroditizm,
Konjenital adrenal hiperplazi

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:301-304

Summary

A 15 year old male patient presented with the complaints of short stature, headache and hypertensive attacks. Upon physical examination a mass was palpated under the umbilicus in addition to microphallus, penil hyposphadias and no testes in the scrotal sac. 17-OH progesterone (17-OH P), ACTH, free testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), progesterone and 24 hours urinary VMA levels were all found to be high. Plasma cortisol level was found to be low. Using visualisation methods, bilateral adrenal and intraabdominal (frontally to vena cava inferior), total 3 masses were visualised. The ACTH stimulation test results were compatible with congenital adrenal hyperplasia (CAH). With the preliminary diagnoses CAH and malign pheochromocytoma the patient went under surgery after preparation. Postoperative pathologic evaluation revealed nodular cortical hyperplasia of both adrenal gland + hypertrophic myometriyum, mature and immature ovarian and testes tissues. Karyotype analysis was found to be 46 XX. Consequently, the patient was diagnosed with CAH (11- β hydroxylase deficiency) and true hermaphroditism.

Key Words: True hermaphroditism,
Congenital adrenal hyperplasia

T Klin J Med Sci 2002, 22:301-304

Hakiki hermafroditizm gonadların aynı kişide hem testis hem de over dokusu göstermesi halidir. Fenotip genellikle interseksüeldir. İlk vaka 1899 yılında tanımlanmış ve şimdiye kadar 400 vaka tanımlanmıştır (1-6). 11- β hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazileri (KAH) tüm KAH'ların %5-8'ini oluşturup, ikinci sıklıkta gözlenmektedir. Vakaların 2/3'ünde hipokalemili veya hipokalemisiz hipertansiyon görülür (7-9). Ayrı ayrı çok nadir bulunan hakiki hermafroditizm ve KAH'ın birlikte bulunması nedeniyle vakamız yayına değer bulunmuştur.

Olgu Sunumu

Onbeş yaşındaki erkek hasta boy kısalığı ve hipertansiyon yakınmaları ile endokrinoloji kliniğine

başvurdu. Anamnezde aksiller ve pubik kıllanmanın 7 yaşında başladığı, 7-10 yaş arasında belirgin boy uzaması olup, 10 yaşından sonra boy uzamasının durduğu ve son 3-4 aydır baş ağrısı, ataklar halinde gelen kan basıncı yüksekliği ve çarpıntısının olduğu öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde kan basıncı:180/140 mmHg, nabız: 96 /dk, boy: 138 cm (-3 persantilde), ağırlık: 50 kg, boy yaşı: 10, takvim yaşı: 15 yaş, kemik yaşı: 19 yaşla uyumlu olup, epifiz hattı kapalı idi. Kulaç boyu: 140 cm, verteks-pubis/pubis-topuk oranı: 1.03 idi. Aksiller ve pubik kıllanması olan hastanın batin muayenesinde umbilikus altında 10x10 cm boyutlarında orta sertlikte kitle ele geldi. Genital muayenede testisler skrotumda değildi, penis pasif ekstansiyonda 7 cm, çekerek 10 cm idi. Hastanın glansiyel hipospadiası vardı. Diğer sistem bulguları normaldi.

Tablo 1. Biyokimyasal incelemeler

	Sonuç	Normal değerler
AKŞ (mg/dl)	86	(75-110)
Üre (mg/dl)	16	(10-50)
Kreatinin (mg/dl)	0.8	(0.7-1.3)
Na (mmol/L)	138	(135-150)
K (mmol/L)	3.6	(3.0-5.0)
Total protein (g/dl)	6.8	(6.4-8.3)
Albumin (g/dl)	3.5	(3.4-4.8)
ALT(U/L)	14	(10-40)
AST (U/L)	19	(15-40)
Ca (mg/dl)	9.1	(8.6-10.0)
P (mg/dl)	3.8	(2.7-4.5)
Alkalen fosfataz (U/L)	120	(25-100)
Total kolesterol (mg/dl)	147	(140-200)
Trigliserit (mg/dl)	60	(40-200)
HDL Kolesterol (mg/dl)	45	(27-67)
LDL Kolesterol (mg/dl)	94	<130

Tablo 2. Hormonal incelemeler

	Sonuç	Normal değerler
TSH (µIU/ml)	1.1	(0.2-4)
ST3 (pg/ml)	4.4	(1.8-5.5)
ST4 (ng/dl)	1.7	(0.7-2)
FSH (mIU/ml)	0.5	(1-15)
LH (mIU/ml)	1	(2-10)
Prolaktin (ng/ml)	7.5	(3.5-1.5)
T. testosteron (pg/ml)	8	(3-10)
S. testosteron (ng/ml)	46*	(10-30)
Plazma Kortizol (µg/dl)	4.5*-3.3*	(7-29)
DHEA S (µg/dl)	>800*	(11-60)
17 OH P(ng/ml)	15*	(0.2-2)
Serbest Kortizol (µg/24 saat)	86	(20-90)
ACTH (pg/ml)	470*	(10-100)
Progesteron (ng/ml)	3*	(0-0.4)
Östradiol (pg/ml)	25	(14-35)
STH gece piki (ng/ml)	12.4	(0-10)
VMA (mg/24 saat)	10.44*	(0.9-9.8)
PRA(yatarak) (ng/ml/saat)	0.2	(0.2-0.8)
PRA (ayakta) (ng/ml/saat)	0.6	(0.2-3.4)
Aldosteron(yatarak)(pg/ml)	90	(10-180)
Aldosteron(ayakta)(pg/ml)	100	(20-240)

*Anormal değerler

Laboratuvar incelemelerde tam idrar, tam kan ve biyokimyasal inceleme normaldi (Tablo 1). Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi tetkik edildi ve normal bulundu (İstirahatte ve ayakta PRA, aldosteron - Tablo 2). Hormonal incelemede 17-OH-P, ACTH, S. testosteron, DHEA-S, progesteron düzeyleri çok yüksek, plazma kortizol düzeyi düşüktü. Üç günlük vanilinden fakir

diyetten sonra toplanan 24 saatlik idrarda VMA düzeyi normalden fazlaydı (Tablo 2). LH-RH testine (gonadorelin amp 100µg IV) yeterli LH ve FSH yanıtı alındı (sırası ile 0, 20, 40, 60. dakikalarda LH <1, 15, 17, 19 mIU/ml; FSH <0.5, 3, 10, 12 mIU/ml). ACTH uyarı testi (3 gün corticotropin 1mg IM) sonuçları KAH ile uyumlu idi (Tablo 3) (10). KAH tanısını teyid etmek amacıyla 7 gün deksametazon 2mg/gün verildi. DHEA-S, S. testosteron, total testosteron (T. testosteron) ve 17-OH-P düzeylerinde azalma tespit edildi (Tablo 4). Plazma 11 deoksikortizol düzeyine hastadan kaynaklanan imkansızlıklar nedeni ile bakılmadı. Boy kısalığı ve adrenal rezervi araştırmak için yapılan insülin tolerans testine büyüme hormonu (BH) yanıtı yeterli iken (BH sırası ile 0, 5, 15, 30, 45, 60. dakikalarda 2.3, 3.1, 3.2, 9.1, 15.2, 24.3 ng/ml) kortizol yanıtı (plazma kortizol sırası ile 3, 4.3, 3.8, 5, 5.8, 7.3 µg/dl) yetersizdi. Feokromositoma tanısını teyid etmek için yapılan regitin testinde (5 mg fentolamin IV verilerek) kan basıncında yeterli düşme sağlandı.

Abdominal ultrasonografide sağ adrenalde 34x45 mm boyutlarında hipoekoik kitle, sol adrenalde 34x27 mm

Tablo 3. Uzun ACTH uyarı testi verileri

	Bazal	1.gün	2.gün	3.gün
Pl. kortizol (µg/dl)	3.3*	9.5	6.1*	4.3*
İdrarda S. kortizol (µg/24 saat)	89	81	76	65
DHEA-S (µg/dl)	>800*	>800*	>800*	>800*
17-OH-P (ng/ml)	16*	25*	36.2*	35.1*
S. testosteron (ng/ml)	48.5*	52.4*	47.2*	60.5*
T. testosteron (ng/ml)	8.1*	10*	12*	19*
Östradiol (pg/ml)	28	29	31	32
Progesteron (ng/ml)	9*	48*	53*	61*
Aldosteron (pg/ml)	32	39	35	44

Tablo 4. 7 gün 2 mg deksametazon supresyonu sonrası veriler

	Bazal	7. gün
Pl. kortizol (µg/dl)	3.3*	1.2*
İdrarda S. kortizol (µg/24 saat)	89	10*
DHEA-S (µg/dl)	> 800*	410*
T. testosteron (ng/ml)	8.1	5.5
S. testosteron (ng/ml)	48.5*	33.3*
17-OH-P (ng/ml)	16*	5.4*

boyutlarında hipoeoik kitle, batin içerisinde sağda vena kava inferior önünde yaklaşık 12x10 cm boyutlarında solid kitle tespit edildi. Skrotal ve inguinal ultrasonografide testis dokusu gözlenmedi. Sella grafisi ve sella tomografisi normaldi. Abdominopelvik sürrenal tomografide; sağ sürrenal gland median krustan köken alan yaklaşık 6x3 cm boyutlarında, düzgün konturlu solid kitle, sol sürrenal glandda 2x3 ve 3x3 cm boyutlarında heterojen kitle görüntüsü, vena cava inferior önünde batin sağ yarısını hemen tümüyle dolduran yaklaşık 13 cm çapında düzgün konturlu infiltrasyon göstermeyen solid kitle lezyonu saptandı.

Hasta, KAH ve malign feokromositoma ön tanılarıyla preoperatif 15 gün labetolol 200 mg tb ile hazırlanarak Addison protokolü ile operasyona verildi. Bilateral adrenalektomi+batındaki kitle eksizyonu yapıldı. Postoperatif dönemde hastaya replasman dozunda prednizolon başlandı. Perioperatif kan basıncında yükselme gözlenmedi. Kitlelerden yapılan patolojik incelemede hipertrofik miyometriyum, matür ve immatür over ve testis dokusu, sağ ve sol sürrenal glandda nodüler kortikal hiperplazi tespit edildi. Bu sonuçlar üzerine yapılan karyotip analizi 46 XX olarak rapor edildi.

Yapılan tetkiklerin KAH tanısını koydurması ve beraberinde hipertansiyon olması, postoperatif patolojide over ve testis dokusunun birlikte bulunması, kromozom analizinin 46 XX olması nedeniyle hasta 11-β hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH ve hakiki hermafroditizm tanısını aldı.

Tartışma

11-β-hidroksilaz aktivitesi adrenal kortekste hem glukokortikoid hem de mineralokortikoid sentezi için gereklidir. Bu enzimin 8q21, q22 kromozomunda bulunan 2 gen tarafından kodlanan 2 izoenzimi bulunur. İzoenzimler aminoasit dizilimleri açısından %93 oranında benzerdir. CYP 11 B1 izoenzimi adrenal glandda yüksek düzeyde bulunup ACTH tarafından regüle edilir. 11 deoksikortizol'den kortizol sentezinde rol alır. CYP11 B2 izoenzimi ise düşük miktarda olup anjiyotensin 2 tarafından regüle edilir ve deoksikortikosteron'dan aldosteron sentezinde rol alır. Bu iki izoenzimin mutasyonu 11-β-hidroksilaz eksikliğine neden olup androjen artışı ve hipertansiyonla karakterize konjenital adrenal hiperplaziye yol açar (1,7,8,9).

11-β-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH, tüm KAH'ların %5-8'ini oluşturup ikinci sıklıkta görülmektedir. Klasik formu 100.000 doğumda bir rapor edilmiştir. Vakaların 2/3'ünde hipokalemili veya hipokalemisiz hipertansiyon görülür. Hipertansiyon hipokalemi veya virilizasyon derecesi ile korelasyon göstermez (1). Postnatal dönemde tedavi edilmemiş erkek ve kız

çocuklarında adrenal gland orijinli androjen sentezindeki artışa bağlı olarak progressiv virilizasyon ve hızlı somatik büyüme ve iskelet matürasyonu oluşur (1).

Hakiki hermafroditizm interseksualitelerin en nadir formu olup genellikle yeni doğan döneminde ambigu genitalyaya ile tanınır (11). Ovotestis en sık görülen şeklidir (2,4). 46 XX karyotipi olup ambigu genitalyası olmayan erkek fenotipli vakalar yanında normal dişi fenotipli vakalar da bildirilmiştir (1-6). Bunlarda inmemiş testis, hipospadias ve inguinal herni siktir. Vakaların %60'ında 46 XX karyotipi, %10'unda 46 XY ve geri kalan kısmında XX/XY mozaizmi görülür. Over dokusu genellikle normaldir. Testiküler doku disgenetik olup spermatogenez çoğunlukla yoktur. Normal dişi fenotipli vakalar yanında inmemiş testis, hipospadias veya küçük penisli erkek fenotipli vakalar da rapor edilmiştir (2,3,4,12,13). Bizim vakamız da bu son gruba girmektedir. Tanının konulduğu yaş ile gonadal yapı, genital duktus ve dış genitalyanın durumu tedaviyi belirler. Tedavi malign potansiyel nedeni ile gonadal dokuların çıkarılması ve uygun hormon replasmanından ibarettir (3,5,6).

Bu iki nadir rastlanan tablonun aynı vakada tespitine ilişkin literatürde başka bir olgu raporu bulunamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Forest MG. Diagnosis and treatment of disorders of sexual development. Endocrinology, Edited by LJ DeGroot, fourth edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 2001; 1947-2010.
2. Kropp BP, Keating MA, Moshang T, Duckett JW. True Hermaphroditism and normal male genitalia: Anusual presentation. Urology,1995; 46(5):736-739.
3. Ramos ES, Moreira CA, Vicente YA, Llorach MA, Tuchi S. SRY negative true hermaphrodites and XX male in two generation of the same family. Human genetics, 1996; 97(5):596-598.
4. Krob G, Braun A, Kuhnle U. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. Eur J Pediatr, 1994; 153(1): 2-10.
5. Hadjiathanasiou CG, Brauner R, Lortat-Jacob S, Jaubert F, Fellous M, Nihoul-Fekete C, Rappoport R. True hermaphroditism: Genetic variants and clinical management. Eur J Pediatr, 1994; 153(1):2-10.
6. Borup K. True hermaphroditism. Scand J Urol Nephrol, 1996; 30(1): 73-4.
7. White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 beta- hydroxylase isozymes. Endocrine Reviews, 1994; 15(4):421-38.
8. White PC, Speiser PW. Steroid 11 beta hydroxylase deficiency and related disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 1994; 23(2):325-339.
9. Castro-Magana M, Angulo M, Canas JA, Mazur B, Sarrantonio M, Vitollo P, Palekar A, Fuentes B, Lee A. Characterization of zona glomerulosa function in patients with classic and non classic forms of congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. J Pediatr Endocrinol and Metabol, 1995; 8(1):19-25.

10. Erdoğan G. Adrenal glandlar. Endokrinoloji temel ve klinik, Ed;Koloğlu S, 1.baskı, Medikal Network, Ankara,1996; 533-585.
11. Nordenstrom A, Marcus C, Axelson M, Wedell A, Ritzen MR. Failure of cortisone acetate treatment in congenital adrenal hyperplasia because of defective 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase reductase activity. J Clin Endocrinol and Metab, 1999; 84(4): 1210-1216.
12. Krstic ZD, Smolijanac Z, Vukanic D, Varinac D, Janjic G. True hermaphroditism: 10 years experience. Pediatr surgery international, 2000; 16(8):580-583.
13. Walker AM, Walker JL, Adams S, Shi E, McGlynn M, Verge CF. True hermaphroditism. J Pediatr Child Health, 2000; 36(1):69-73.

Geliş Tarihi: 27.06.2001

Yazışma Adresi: Dr.Berrin DEMİRBAŞ
S.B Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği,
drberrin@hotmail.com