

Hastahanemizde Tanı ve Tedavileri Yapılan Dokuz Testiküler Feminizasyon Olgusu

Havva ORAL*
Utku ÖZCAN*
Oya GÖKMEN*
ÖmerÇOBANOĞLU**
Nedim ÇİÇEK***
Necdet BOZKAYA****
Bekir S. ŞAYLI*****
Ziya DURMUŞ*****

ÖZET

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi'nde 1980-1987 yılları arasında 9 testiküler feminizasyon olgusu saptanmıştır. Bunların karyotip tayinleri, hormon profilleri ve laparoskopik tetkikleri yapılmıştır. Kesin tanıdan sonra testis ekstirpasyonları yapıp hormon replasman tedavisine alınmışlardır.

SUMMARY

Nine Cases of Testicular Feminization Which are Diagnosed and Treated in Our Hospital

In Dr. Zekai Tahir Burak Women's Hospital in the period of 1980-1987 nine patients with testicular feminization are described and undergone a serial in-

-
- * Doç. Dr.; Dr. Z.T.B. Kadın Hastanesinde Şef
** Uzm. Dr.; Dr. Z.T.B. Kadın Hastanesinde Başasistan
*** Uzm. Dr.; Dr. Z.T.B. Kadın Hastanesinde Şef Muavini
**** Prof. Dr.; Dr. Z.T.B. Kadın Hastanesi
***** Prof. Dr.; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

vestigations including karyotype determinations, hormon profiles and laparoscopic examinations. Once the diagnosis is established gonadectomy and hormon replacement therapy is performed.

Androjen metabolizmasındaki aktivite defektine bağlı olarak oluşan androjen insensitivite sendromlarının en önemlisi testiküler feminizasyondur. Testiküler feminizasyon male pseudohermafroditizmin en sık görölen formu olup yeni doğanların 1/50.000'de, tüm primer amenore olgularının ise % 10'unda gözlenir¹. Testiküler feminizasyon ilk kez 1817'de Steglehner tarafından bildirilmiş, daha sonra Marris tarafından ayrıntılı şekilde tarif edilmiřtir². Bu bozukluğun transmisyonu androjenin intrasellöler reseptöründen sorumlu x-linked resesif bir gen ile olur^{1,3}.

Normal seksüel farklılaşma fetal testisten salgılanan Müllerien Inhibiting Faktör ve androjen hormonu ile meydana gelir. Testosteronun androjenik etkisi ile Wolffian kanal, epididimis, vasa deferens ve seminal veziküllere dönüşür. Ancak testosteron Müllerien kanalda regresyona neden olmaz; bu işlemi Müllerien Inhibiting Faktör sağlar^{1,2}.

Testiküler feminizasyonlu olgularda defekt, ya sitoplazmik androjen reseptör proteinindedir ya da androjen aktivitesi için gerekli olan postreseptör mekanizmadadır. Yani serbest testosteron hedef hücrelere girerek burada reseptör proteinine bağlanabilen dihidrotestosterona dönüşür. Bu kompleks, hedef hücrenin nükleusuna girerek kromatinle bağlanıp transkripsiyonu başlatır. Messenger RNA sentezi oluşur; bunu takiben polysomlar ile birlikte hücrede androjenik etkileri yapacak proteinleri meydana getirirler. Bu basamakların herhangi bir seviyesindeki blokaj, androjen insensitivitesine veya androjen reseptör anomalisine bağlı olarak gelişecek rezistansa yol açar^{4,5,6,7,8}.

Testiküler feminizasyonlu olgularda seksüel farklılaşma için androjene gerek duyulan seviyelerde insensitivite nedeniyle prosedür tamamlanamaz. Bu yüzden Wolfian kanala ait androjen indüksiyonu meydana gelmez. Ancak Müllerien Inhibiting Faktör mevcuttur ve olguda Müllerien gelişme önlenir. İç genital organlar mevcut değildir^{3,7,8}.

MATERYAL VE METOD

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi'nde 1980-1987 yılları arasında primer amenore ve genital anomali nedeni ile takip edilen hastalara, genel anestezi altında, diagnostik laparoskopi uygulandı. Testiküler feminizasyon tesbit edilen 9 olguda karyotip tayini, hormon profili, laparoskopi altında gonad biyopsisi yapıldı. Androjen insensitivitesinin komplet ve inkomplet formlarına ait ayırımı yapılabilmesi için hastalardaki sekonder seks karakterleri ve hormon profilleri incelendi. Testiküler feminizasyon saptanan 9 hastamızda tedavi olarak bilateral gonadektomi ve hormon replasmanı uygulandı.

OLGULAR VE SONUÇLAR

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi'nde 1980-1987 yılları arasında primer amenore ve genital anomali nedeniyle değerlendirilen ve laparoskopi uygulanan hastalarımızdan 9 olguda testiküler feminizasyon tesbit ettik. Hastalarımızın yaşları, şikayetleri, fizik ve pelvik muayene bulguları Tablo: I'de gösterilmiştir.

Tablo : I - Testiküler Feminizasyon Olgularımızda Yaş Dağılımı, Şikayetler, Fizik ve Pelvik Muayene Bulguları

Olgu	Yaş	Şikayet	Fizik Muayene	Pelvik Muayene
1	17	Adet görememe	Virilizasyon yok Meme gelişimi normal	EGO: Normal görünümde Vajen kör bir kanal Rektal Tuşede genital organlar tesbit olunmadı.
2	20	Adet görememe	Virilizasyon yok Meme gelişimi normal	EGO: Normal görünümde Vajen: 4 cm. serviks gözlemlendi. İç genital organlar saptanmadı.
3	18	Adet görememe	Virilizasyon yok Meme uçları normalden küçük, gelişimi normal	EGO: Normal görünümde Vajen: 5 cm, rektal tuşe: İç genital organlar tesbit edilemedi.
4	17	Adet görememe	Virilizasyon yok Meme uçları içe dönük. Bir yıl önce ingüinal herni operasyonu	EGO: Normal görünümde Vajen: 5 cm, rektal tuşe: İç genital organlar tesbit edilemedi.
5	18	Adet görememe	Virilizasyon yok Meme uçları normalden küçük. Pubis üstünde sağda 1x1 cm, solda 2x2 cm kitle	Klitoris normalden büyük. Vajen: 1 cm, rektal tuşe: İç genital organlar tesbit edilemedi.
6	19	Adet görememe	Virilizasyon yok Meme gelişimi normal	EGO: Normal görünümde Vajen: 6 cm, rektal tuşe: İç genital organlar tesbit edilemedi.
7	18	Adet görememe	Virilizasyon yok Pubis üstünde solda ingüinal kanala itilebilir 2x2 cm ebadında kitle	EGO: Normal görünümde Vajen kör bir kanal, Rektal tuşe: İç genital organlar tesbit edilemedi.
8	19	Adet görememe	Virilizasyon yok Meme gelişimi normal	EGO: Normal görünümde Vajen kör bir kanal, rektal tuşe: İç genital organlar tesbit edilemedi.
9	21	Adet görememe	Virilizasyon yok Meme gelişimi normal	EGO: Normal görünümde İç genital organlar rektal tuşede tesbit olunmadı.

Testiküler feminizasyonlu hastalarımızdaki laparoskopik bulgular, hormon profilleri ve biyopsi sonuçları ve karyotip tayinleri Tablo: II, III ve IV'te görülmektedir.

Tablo: II - Testiküler Feminizasyonlu Olgularımızda Laparoskopik Bulgular

Olgu	Laparoskopi Bulgusu	Olgu	Laparoskopi Bulgusu
1	Uterus, tüpler, overler yok Sağ ve solda ingüinal kanala uzanan 3x2x2 cm'lik dokular mevcut. Sağ gonaddan biyopsi alındı.	6	Uterus, tüpler, overler yok Sağda ve solda ingüinal kanallara uzanan 3x3x2 cm ebatlarında testis olması muhtemel oluşumlar mevcut.
2	Uterus, tüpler, overler yok. Sağda ingüinal kanal içinde solda ingüinal kanala uzanan 3x3x2 cm ebatlarında gonadal dokular görüldü.	7	Uterus, tüpler, overler yok. İngüinal kanalların girişinde testise benzeyen oluşumlar mevcut
3	Uterus, tüpler, overler yok. Her iki tarafta testis olması muhtemel oluşumlar gözlemlendi.	8	Uterus, tüpler, overler yok. Her iki tarafta testis olması muhtemel oluşumlar gözlemlendi.
4	Uterus, tüpler, overler yok. Sağda ingüinal kanala uzanan testis olması muhtemel doku. Solda bir şey gözlemlenmedi.	9	Uterus, tüpler, overler yok. Her iki tarafta testis olması muhtemel oluşumlar gözlemlendi.
5	Uterus, tüpler, overler yok. Herhangi bir oluşum gözlemlenmedi.		

Tablo: III - Testiküler Feminizasyon Olgularımızda Hormon Profilleri

Olgu	Hormon Profili	Olgu	Hormon Profili
1	E2: 43 pg/ml Test: 249 ng/dl FSH: 5,2 IU/L LH: 29 IU/L	6	E2: 39 pg/ml Test: 970 ng/dl FSH: 7,5 IU/L LH: 28 IU/L
2	E2: 40 pg/ml Test: 149 ng/dl FSH: 3,7 IU/L LH: 31 IU/L	7	E2: 25 pg/ml Test: 36 pg/L FSH: 13 IU/L LH: 26 IU/L
3	E2: 28 pg/ml Test: 15 ng/L FSH: 12 IU/L LH: 25,1 IU/L	8	E2: 41 pg/ml Test: 848 ng/dl FSH: 7 IU/L LH: 14 IU/L
4	E2: 25 pg/ml Test: 669 ng/dl FSH: 32 IU/L LH: 34,2 IU/L	9	E2: 28 mg/ml Test: 535 ng/l FSH: 10,9 IU/L LH: 2,9 IU/L
5	E2: 15 pg/ml Test: 2,3 pg/l FSH: 10,7 IU/L LH: 34 IU/L		

Tablo: IV - Testiküler Feminizasyon Olgularımızda Patolojik Muayene Sonuçları

Olgu	Patoloji	Karyotip	Olgu	Patoloji	Karyotip
1	Testis dokusu	46 XY	6	Testis dokusu	46 XY
				Mezonefrik kist	46 XY
2	İmmatür testis dokusu	46 XY	7	İmmatür testis	46 XY
3	İmmatür testis	46 XY	8	İmmatür testis	46 XY
4	İmmatür testis	46 XY	9	İmmatür testis	46 XY
5	Testis dokusu	46 XY			

Hastalarımız seksüel gelişmeleri tamamlandıktan sonra müracaat ettiklerinden, testis ekstirpasyonu yapılmış ve hormon replasmanı tedavisine alınmışlardır. Olgularımızın 5'i evli, 4'ü bekarıdır. Bekar olanlarda vajen derinliği ölçüldü ve 5 cm civarında olduğu görüldü. Evli olanların birinde vajen derinliği sadece 1 cm olduğundan vajen plastiği yapıldı. Diğer dördünün ise vajen derinliği 5-6 cm ve elastik yapıda olduğundan hastaların coitus yönünden bir şikayetleri yoktu. Dolayısıyla herhangi bir müdahalede bulunulmadı. Bizim hastalarımızda tesbit olunan semptomatoloji Tablo: V'de topluca birarada özetlenmiştir.

Tablo: V - Testiküler Feminizasyon Olgularımızda Semptomatoloji

1. Normal kadın habitusu ve fenotipi vardır.
2. Primer amenore ile uterus yokluğu saptandı.
3. Vajen kör bir kanal halindedir, labium minuslar tam gelişmemiştir.
4. Karyotip 46 XY'dir.
5. Normal gelişim gözlenir.
6. Seksüel kılınma yoktur veya azdır.
7. Göğüsler gelişmiş, meme uçları küçük, areoları açık renklidir.
8. % 30 olguda ingüinal herni gözlemlendi.
9. Libido genellikle iyi gelişmiştir.
10. Kan testosteron düzeyleri normal erkek değerlerinde veya hafif yüksek bulundu.

TARTIŞMA

Testiküler feminizasyonlu bir hasta, male pseudohermafrodit. Pseudohermafrodit deyimini ile genital organların, bireyin seksüel gonadlarının tersine bir yapıda oldukları kastedilmektedir. Testiküler feminizasyonda birey, habitus ve fenotip olarak kadın; genetik ve gonadal olarak erkektir, testisleri vardır ve karyotip tayinleri 46 XY sonucunu verir.

Woodruff, Speroff ve Harper ile Row'un belirttiklerine göre: Klinik gözlemlerde ilk şikayet adet görmeme ve derin olmayan vajendir. Sadece ürogenital sinus gelişimini içeren vajen, kör bir kanal şeklinde sonlanmaktadır. Vajen derinliği normalden kısadır, labium minuslar tam gelişmemiş olabilir. Uterus olmadığı için primer amenore söz konusudur. Tüpler yoktur, ya da rudimanter kalmış olanlar fibromusküler doku ve yüzeyel bir ince epitel tabakası halindedir^{1,3,9}. Bizim grubumuzu oluşturan tüm olgularda karyotip tayinleri 46 XY olarak bulun-

du. Laparoskopik değerlendirmede uterus, tüpler ve overlerin bulunmadıkları saptandı. Vajen tüm hastalarımızda kör bir kanal halinde olup, vajen derinlikleri 1-5 cm arasında değişiklik göstermekte idi.

Yine Woodruff, Coulan ve ark. ve Griffin ve arkadaşları yazdıkları makalelerde testiküler feminizasyonlu bireylerin kız kardeşlerinin 1/3 oranında XY olma şansının bulunduğunu, bireyin kız kardeşinin kız çocuğunun 1/6 oranında XY olma durumunun varlığını, 1/3 hastada anamnezde aile faktörünün gözlenmediğini, bunların yeni oluşan mutasyonlar olduğunu belirtmektedirler^{1,4,5}. Bizim hasta grubumuzda iki olgu kardeş idi. Bunun dışında diğer olgularda ailesel bir özellik saptayamadık.

Testiküler feminizasyon sendromu komplet ve inkomplet olmak üzere ikiye ayrılır. Komplet testiküler feminizasyonda androjenlerne karşı tam bir rezistans vardır. Bu nedenle pubertede virilizasyon gözlenmez. Aksiller ve pubik kıllanma yoktur veya azdır. İnkomplesit formda defektin androjen aktivasyonundaki bozukluk ile mi, yoksa androjen yapımındaki 17-B hydroxy-steroid dehidrogenaz eksikliği dolayısıyla mı oluştuğu kesin olarak belli değildir. Olgularda kısmi androjen etkisi gözlenebilir. Şahısta klitoral büyüme hatta phallus tesbit edilebilir. Pubertede bir kısım aksiller ve pubik kıllanma meydana gelir³. Genetik bazda bu defekt x-linked resesif veya otozomal resesif bir geçiş gösterir. x-linked resesif geçiş gösterenlerde virilizasyon yokluğundan komplet maskülinizasyona kadar dağılan bir spektrum vardır. Spektrumun başındakilerde dişi habitusa rağmen komplet testiküler feminizasyonun aksine parsiyel Wolfian kanal gelişimi mevcuttur. Pubik ve aksiller kıllanma olabilir. Daha ileri formlarda maskülin yapı belirginleşir, küçük phallus, jinekomasti görölür. Spektrumun sonuna doğru Reifenstein Sendromu yer alır. Perineoskrotal hipospadias ve skrotal foldlarda inkomplet füzyon vardır. Jinekomasti pubertede oluşur. Erkek görünümlünü sağlayacak seviyede virilizasyon vardır. Spektrum sonundakilerde fenotip erkektir. İç ve dişi genital organ gelişimi normaldir. Ancak jinekomasti ve sterilite gözlenir.

Otozomal resesif grupta 5- α redüktaz eksikliği pseudovajinal perineoskrotal hipospadias ile karakterizedir. Doğum esnasında kız çocuk olarak değerlendirilir. x-linked geçiş gösterenlerden farklı olarak pubertede jinekomasti meydana gelmez, bu dönemde belirgin bir maskülinizasyon ortaya çıkar. Ürogenital sinus ve ürogenital kıvrımda 5- α redüktaz eksikliği nedeniyle dihidrotestosteron yapımı olmaz.

Bizim hastalarımızın hiçbirinde virilizasyon mevcut değildi, pubarş ve adrenarş yetersiz olarak değerlendirildi. Bir olguda pelvik muayene klitoral büyüme tesbit olundu.

Testiküler feminizasyonlu hastalar doğdukları anda normal görünümde dirler. Puberte öncesinde bir özellik farkedilmez. Zira hastaların büyüme ve gelişmeleri de normaldir. Bizim olgularımızda yaş dağılımı 17 ila 20 yaş arasında olup, puberte sonrası ilk yılları kapsamaktadır.

Testisler kısmen desende olmuşlar ise kız çocuklardaki ingüinal herni dikkati çekebilir. Testisler intraabdominal de olabilirler. Ancak genellikle ingüi-

nal kanaldadırlar ve hastaların % 50'sinden fazlasında yanlışlıkla ingüinal herni zannedilebilirler^{1,3,9}. Üç olgumuzda testisler kısmen desende idi. Bir olgumuzda ise daha önce yanlışlıkla ingüinal herni nedeni ile operasyon yapılmıştı.

Hastalarda eunuchoidal eğilim vardır. Uzun kol, büyük el ve ayak sıklıkla gözlenir, boy uzunluğu ortalamalardan yüksek olabilir. Östrojen aktivasyonu nedeniyle göğüsler iyi gelişmiş olmasına rağmen gerçek glandüler doku gelişimi anormaldir ve belirgin değildir. Meme uçları küçük veya içe dönük, areolalar açık renkli görünümdeyler³. Olgularımızın üç tanesinde meme gelişimlerinin normal olmasına karşın, fizik muayenede meme uçlarının normalden küçük ve içe çökük oldukları saptandı. Sekonder beks karakterleri testisler tarafından küçük miktarlarda üretilen biyolojik aktif östrojenler ile oluşur. Yine periferde androjenlerin östrojenlere dönüşümü bu gelişmeye yardım eder^{1,3,9}. Testisler puberteye kadar normal testis yapısındadır. Seminifer tubuluslar küçüktür, testislerde spermatogenesis yoktur, kriptorşid yapıdadırlar, immatür germ ve Sertoli hücrelerini içerirler, nodüler yapıda olabilirler. Gonadlardaki neoplazi insidansı % 10-25 gibi yüksek değerlerde bulunmuştur^{3,9}. Morris'in 50 olguluk serisinde 11 olguda malignensi, 15 olguda adenom, 10 olguda benign kist saptanmıştır. % 52 oranında neoplazi, % 22 oranında malignensi insidansı bildirilmiştir¹⁰.

Plazma testosteron düzeyleri normal veya hafif yüksek olup, erkek testosteron düzeylerindedir. Testosteronun plazma klirensi ve metabolizması normaldir. Hastalarda testosteron üretimi vardır, ancak gerek endojen ve gerekse lokal veya sitemik olarak androjenlere cevap vermezler. Konjenital androjen insensitivitesi söz konusudur³. E₂ düzeyleri normal erkek düzeylerinin üstündedir. Androjen inhibisyonuna hipotalamo-hipofizer sistemin rezistansı nedeniyle dolaşımdaki LH değerleri yüksektir. Bu artan LH testisleri stimüle ederek testosteron yapımına neden olur. Gonadlar çıkartılmadan FSH değerleri normaldir. Operasyon sonrasında her iki gonadotropin de kastrasyon düzeylerinde yükselir^{2,9}.

Tedavide: Testisler sekonder seksüel gelişim tamamlanınca yani puberte sonrasında çıkartılmalı ve hormon replasmanı yapılmalıdır. Her ayın 1-25. günleri 1,25 mg konjuge östrojen, 16-25. günler arası ise 10 mg medroxyprogesteron asetat verilir. Gonadektomi 16-18 yaşlarında yapılmalıdır. Yalnız bu sendromda Y kromozomu taşıyan gonad puberteden önce çıkartılmaz. Endojen hormonlarla oluşacak düzenli ve normal pubertal gelişim beklenir. Hormon replasmanı ile bu ahenkli gelişim sağlanamamaktadır. Testiküler feminizasyonun inkomplet formunda ise testiküler yapılar mümkün olan en kısa süre içinde çıkartılarak virilizasyon önlenmelidir^{1,3,9}. Biz de testis ekstirpasyonunu sekonder seksüel gelişim tamamlandıktan sonra yaptık ve hastaları hormon replasman tedavisine aldık.

Hastalara sadece çocuk doğuramayacakları söylenmelidir. İnfertil olmalarına rağmen kişilik olarak tamamen kadındırlar^{9,11}.

SONUÇ

Primer amenore ve genital anomali nedeni ile değerlendirilen hastalarda fizik muayene, laparoskopik gözlem ve biyopsi, karyotip tayini, hormon profili

yapılarak 9 olguda testiküler feminizasyon tanısı kondu. Testiküler feminizasyonlu olgularımızın 3'ünde testisler ingüinal herni görünümünde idi. 1 olgumuza ise daha önce ingüinal herni tanısı ile yanlışlıkla operasyon yapılmıştı. Testiküler feminizasyon tanısı konan hastada endojen hormonlarla oluşacak düzenli ve normal pubertal gelişim beklendikten sonra gonadektomi uygulanarak gelişme riski yüksek olan malignensi ekarte edilmelidir. Habitus olarak kadın olduklarından bu olgulara sadece çocuk doğuramayacakları söylenmeli ve hormon replasman tedavisi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. WOODRUFF, D.: Diseases of the Ovaries. In: Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment (Editor: Benson, R.I.), 5th Edition. Lange Publications, New York, 1984, p. 348-352.
2. NAFTOLIN, F., PUJOL-AMAL, P., CORKER, C.S. et al.: Gonadotropins and gonadal steroids in androjen insensitivity syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 147 : 491, 1983.
3. SPEROFF, L.: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 3rd edition, Williams and Wilking, Baltimore, 1983, p. 159-161, 349-350, 354-357.
4. COULAN, C.B., GRAHAM, M.L., SPELSBERG, T.C.: Androgen insensitivity syndrome: Gonadal androgen activity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 150 : 531-553, 1984.
5. GRIFFIN, J.E., WILSON, J.D.: The syndromes of androgen resistance. *N. Eng. J. Med.* 198 : 302, 1980.
6. KEENAN, B.S., MEYER, W.J., MADJAN, A.J., JONES, H.W.: Syndrome of androgen insensitivity in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38 : 1143, 1974.
7. AMRHEIN, J.A., MEYER, W.J., JONES, H.W.: Androgen insensitivity in man. Evidence for genetic heterogeneity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 73:891, 1976.
8. GRIFFIN, J.E.: Testicular feminization associated with a thermobile androgen receptor in cultured human fibroblasts. *J. Clin. Invest.* 64 : 1624, 1979.
9. DANFORTH, D.N.: Obstetrics and Gynecology. 4th Edition. Harper and Row, Philadelphia, 1982, p. 913-14.
10. MORRIS, J.M., MAHESH, V.B.: Further observation on the syndrome testicular feminization. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 87 : 731, 1963.
11. OKA, M., KATABUCHI, H., MUNEMURA, M.: An unusual case of male pseudohermaphroditism. *Fertil. Steril.*, 41 : 154-156, 1984.

Doç. Dr. Havva ORAL
Dr. Zekai Tahir Burak
Kadın Hastanesi
İnfertilite Kliniği Şefi
Hamamönü/ANKARA