

Ambiguous Genitalia Ön Tanılı İki Kardeş

Diclehan Oral*, M. Nail Alp*, Hülya Öztürk**, Turgay Budak*

ÖZET

Ambiguous genitalia ön tanısı ile Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Genetik Laboratuvarına gönderilen iki kardeşe kromozom analizi ve buccal smear uygulandı. Hastalar Çocuk Cerrahisi Bölümünde klinik olarak incelendi. Kromozom analizi için hücre kültürü uygulandı. Hazırlanan preparatlar giemsa boya tekniği (GTG) ile boyanarak her bir hasta için 25 hücre sayıldı. Her bir hasta için 25 metafazda karyotip yapıldı ve 46,XY karyotipi saptandı. X kromatin negatif görüldü. Hastalar erkek psödohermafrodizm olarak değerlendirildi ve gerekli ürogenital rekonstrüksiyon yapıldı.

Anahtar Kelimeler: Ambiguous Genitalia, Karyotip, Erkek Psödohermafrodizm

Two Siblings with Pre-diagnosis of Ambiguous Genitalia

SUMMARY

Chromosome analysis and buccal smear were performed to two siblings referred to Genetic Laboratory of Medical Biology Department with pre-diagnosis of Ambiguous Genitalia. The patients were clinically examined in the Department of Child Surgery. For chromosome analysis, cell culture was performed. The preparates were then stained by Giemsa Technique (GTG), and 25-cells were counted for each patient. In addition, 25 metaphase chromosomes were karyotyped for each one, and 46,XY karyotype was identified. The cases were evaluated as male pseudohermaphrodism and urogenital reconstruction was performed.

Key Words: Ambiguous Genitalia, Karyotype, Male Pseudohermaphrodism.

GİRİŞ

Cinsel farklılaşma oldukça karmaşık bir konudur. Cinsiyet kromozom anormallikleri, otozomal kromozomlarda olduğu gibi; sayısal veya yapısal olabilir, tüm hücrelerde ya da mozaik olarak bulunabilir. Cinsiyet kromozom anomallığı olasılığını arttıran, sitogenetik ve/veya moleküler çalışmalara gereksinim gösteren bazı klinik işaretler (pubertanın gecikmesi, amenore, infertilite ya da ambiguous genitalya) vardır (1).

Genital organları belirsiz hastalarda en acil inceleme karyotip ve hormon tetkikleridir. Kromozom analizleri, disgenetik gonadlar ve onların malignite risklerinin ayırıcı tanısında yardımcı olduğu gibi interseks anomalilerinin sınıflandırılması için de mutlaka yapılmalıdır (2).

Cinsiyet gelişiminde en önemli rolü Y kromozomu oynamaktadır. Y kromozomunun

varlığı veya yokluğu en önemli etkidir. Y kromozomunun üzerindeki genlerin, hem X üzerindeki hem de otozomal genlerle etkileşerek, farklılaşmamış gonadların testis şekline geçmesini sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (3). Cinsiyeti belirleyici genin (sex determining region Y - SRY) Y kromozomunun kısa kolu üzerinde Testis tayin eden faktör (testis determining factor – TDF) bölgesine yerleşmiş olduğu bildirilmiştir (4). Böylece Y kromozomu üzerinde TDF bölgesi varsa erkek, yoksa dişi yönünde gelişme olacaktır. Bu bölgenin X ve Y kromozomlarının homolog olduğu bölgelerin dışında kalması rekombinasyonu önlemektedir (5). Ancak nadir de olsa 46,XX erkeklerde TDF bölgesinin Y kromozomundan X' e transfer olduğu, 46,XY dişilerde ise bu bölgenin delesyonları veya mutasyonları saptanmıştır (3).

Bu çalışmada Ambiguous genitalia tanısı konulan iki kardeş olgu klinik, laboratuvar bulguları ve tedavi seçimi ve sonuçları açısından literatür ışığında sunuldu.

OLGULARIN SUNUMU

OLGU 1

B.Y. 8 yaşında ambiguous genitalia tanısı ile Genetik Tanı laboratuvarına refere edildi. Doğduğu günden itibaren kız olarak büyütülen ve son 6 ayda cinsiyet organında büyüme değişikliği olduğu fark edilmesi nedeni ile doktora başvurmuşlar (Resim 1). Yapılan tam kan ve biyokimya tetkik sonuçları normal bulunmuştur.

Hormon tetkik sonuçları

LH	: 0.100 mIU/ ml
FSH	: 0.454 mIU/ ml
Progesteron:	0.208 ng/ml
Testosteron :	0.022 ng/ml
Estradiol :	5.92 pg/ml
BetaHCG :	0.100 mIU/ml
Prolaktin :	17.05
Cortizol :	7.03
İdrarda 17 α ketosteroid :	1.1

Ultrasonografide her iki inguinal kanalda 13.2 mm. ve 12.5 mm testisler izlenmiş. Uterus ve overler izlenmemiş.



Resim 1 Olguların genital görünümü.

OLGU II

H.Y. 1.5 yaşında kardeşi ile aynı ön tanıyı taşıdığı için Genetik laboratuvarına refere edildi. Kardeşi gibi aynı şekilde kız olarak büyütülen ve cinsiyet belirsizliği nedeni ile doktora başvurmuşlar. Yapılan tam kan ve biyokimya tetkik sonuçları normal bulunmuştur.

Hormon tetkik sonuçları

LH	: 0.108 mIU/ ml
FSH	: 0.254 mIU/ ml
Progesteron:	0.432 ng/ml
Testosteron :	0.090 ng/ml
Estradiol :	16.91 pg/ml
BetaHCG :	0.100 mIU/ml
Prolaktin :	10.18
Cortizol :	12.64
İdrarda 17 α ketosteroid :	7

Ultrasonografide her iki inguinal kanalda 14.6 mm. ve 16.4 mm. boyutlarında testisler izlenmiş. Uterus ve overler izlenmemiştir.

Genetik laboratuvarımıza kromozom analizi için gönderilen iki kardeşten önce aile pedigrisi düzenlemek için bilgi alındı. Olguların anne ve babalarının akraba olduğu ve ayrıca yaşayan sağlıklı cinsiyet problemi olmayan 3 kız kardeşlerinin olduğu öğrenildi.

Kromozom analizi için uygun protokoller kullanılarak her bir olgu için iki kültür yapılmış, ortalama 24 preparat hazırlandı. Hazırlanan preparatlar Giemsa bantlama tekniği ile (GTG) boyanarak incelemeye alındı. Her bir olgu için 25 metafaz plağında karyotip analizi yapıldı. Kromozom analiz sonucu iki olgunun 46,XY karyotipine sahip olduğu tespit edildi. Ayrıca buccal smear sonucu X kromatin negatif olarak belirlendi.

Hastalar erkek psödohermafroditizm olarak değerlendirildi. Aileye bilgi verildi. Penoscrotal hipospadias tamiri için ürogenital rekonstrüksiyon yapıldı.

TARTIŞMA

Çocuklarda meydana gelen genital organ belirsizliği (ambiguous genitalia) vakalarının anlaşılabilmesinde gonad gelişiminin, iç ve dış genital organların farklılaşmasında etkili faktörlerin bilinmesi gerekmektedir. Çünkü



ambigious genitalia bir çocuğun doğması hem tıbbi hem de sosyal açıdan acil bir durum olarak kabul edilir. Aynı zamanda doğumla birlikte gündeme gelen cinsiyet sorununu yanıtlayıcı güçlüğü aile ve tıbbi personeli zor duruma sokmaktadır (2).

Ambigious genitalya' da tanıya yaklaşım ayrıntılı bir öykü ve fizik inceleme ile başlar, ardından gereken laboratuvar incelemelerinin hızlı bir biçimde yapılması ile sürer. İncelemenin tamamlanmasından sonra hastayı değerlendiren ekibin hastalığın etyolojisi ve cinsiyet seçimi konusunda verdiği karar aileye bildirilir. Bu döneme kadar hasta ile ilgilenen sağlık ekibi üyelerinin aile ile görüşmelerinde son derece dikkatli olması gerekmektedir. Cinsiyet konusunda son ve ortak karar verilmeden ekip üyeleri aile ile "kızınız" ya da "oğlunuz" biçiminde cinsiyet belirten sözler kullanmadan "bebeğiniz" ya da çocuğunuz diye konuşmaya özen göstermelidir (6).

Ovarian ve testiküler dokuların birlikte geliştiği hermafrodit olgularda, hemen hemen normal dışı, hafif hipospadiyas bulgusunda başka kusuru olmayan erkeğe değişen dış genitaler bulunmaktadır.

Hermafroditizm, gerçek ve psödohermafroditizm olarak sınıflandırılır. Psödohermafroditizm erkek ve dişi olmak üzere iki gruba ayrılır (2). Erkek psödohermafroditizm karyotipi 46,XY ve bilateral gonadları testis olan bireylerin dış genital organlarının yetersiz maskülinizasyonu olarak tanımlanır. Erkek psödohermafroditizm nedenleri, androjen direnci ve androjenlerin yetersiz biyosentezidir. Testosteron biyosentez defektlerinin bir kısmında seks steroid sentezi yanında, adrenal bezde glukokortikoid ve mineralokortikoid sentezi de yetersizdir (1).

Çalışmamızdaki ambigious genitalia ön tanısı ile gönderilen iki olgunun 46,XY karyotipine sahip olduğu belirlendi. Bunlara erkek psödohermafroditizm tanısı konuldu.

Her iki olgunun başvuru yaşları ileri olup bu geç başvuru nedeni ailenin düşük sosyo-kültürel düzeyine bağlı olduğu düşünülmüştür. Pediatrist, pediatrik endokrinoloji, genetik uzmanı, psikiyatrist ve çocuk cerrahiden oluşan bir komisyon tarafından 46,XY yönünden gerekli ürogenital rekonstrüksiyon yapılmasına karar verildi.

KAYNAKLAR

1. Thompson JS, Thompson MW. Genetic in medicine Philadelphia: Saunders Company, 1991;231-246.
2. Demirhan O, Karahan DS, Tanrıverdi N. Cinsiyet Gelişim Bozukluğu Olan Çocuklarda Kromozom Düzensizlikleri. Çukurova Üni., Tıp Fak., Dergisi, 1999; 24; 153-157.
3. Sinclair AH, New genes for boys. Am J Hum Genet, 1995; 57:998-1001.
4. Jager RJ, Harley VR, Pleiffer RA ,et all. A familial mutation in the testis- determining gene SRY shared by both sexes . Hum Genet, 1992; 90:350-355.
5. Gad YZ, Nasr H, Mazen I , et al. 5 α reductase deficiency in patients with mikropenis. J Inher Metab Dis, 1997;20:95-101.
6. Alikashiöglu MA. Ambigious Genitalya' ya Klinik Yaklaşım. Sted, 2003; 12: 141-145.

Yazışma Adresi

Diclehan ORAL
Dicle Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji-Genetik A.D.
E-mail: diclehan@dicle.edu.tr

