

## Mikropenis

### *Micropenis*

Semra Çetinkaya

*Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Ankara*

#### ÖZET

Mikropenis; uzatılmış penis uzunluğunun, yaşa ve ergenliğin derecesine göre ortalama değerden 2,5 standart sapmadan daha küçük olması olarak tanımlanan aşırı küçük penis demektir. Mikropenisi gömülü penisten ve penis agenezisinden ayırmak gerekir. Mikropenisi çocuklarda önemli olan, uzatılmış penis uzunluğunun standart bir biçimde ölçülmesi ve elde edilen ölçümün yaşa göre belirlenmiş nomogramlar kullanılarak değerlendirilmesidir. Etiyolojik olarak mikropenis; hipogonadotropik hipogonadizm (hipotalamik veya hipofizer yetersizlik), hipergonadotropik hipogonadizm (testiküler yetersizlik), androjene duyarsızlık sendromu ve idiyopatik olarak sınıflandırılabilir.

**Anahtar kelimeler:** mikropenis, tanı, tedavi

#### Tanım

Mikropenis, normal yapı ve görünümde olan normalden daha küçük uzunlukta penisi tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Normal erkeklerde penisin boyutları değişkenlik göstermektedir. Yeterli penis boyutlarını tanımlamak için belirtilen ölçütler genel olarak şunlardır: Penisin ayakta idrar yapmaya izin vermesi, cinsel işlev için yeterli olması, sosyal açıdan başkaları tarafından görüldüğünde utanç yaratmıyor olması. Buna karşılık yetersiz penis boyutlarını belirlemede bu şekilde ölçütler bulunmamaktadır.

**Tarihçe:** İlk defa 1962 yılında Bergada ve arkadaşları; 'Rudimenter testis sendromu' olarak adlandırdıkları bir vakada, aşırı küçük testis ve küçük penis tanımlamasını kullanmışlardır. 1963 yılında Hung ve arkadaşları ise; Klinefelter sendromlu bir vakada ilk defa 'mikrofallus' ifadesini kullanmışlardır. 'Mikropenis' teriminin açık bir şekilde kullanıldığı ilk tıbbi makale, Judd ve Donohue tarafından 1970'de yayınlanan bir cerrahi vakanın su-

#### ABSTRACT

Micropenis refers to an extremely small penis with a stretched penile length of less than 2.5 SD below the mean for age or stage of sexual development. It should be differentiated from a buried or hidden penis and penile agenesis. It is important to use a standard technique of stretched penile measurement and nomograms for age to identify children with micropenis. Based on etiology they can be classified as hypogonadotropic hypogonadism (hypothalamic or pituitary failure), hypergonadotropic hypogonadism (testicular failure), androgen insensitivity syndrome and idiopathic groups.

**Key words:** micropenis, diagnosis, treatment

nulduğu makaledir. 1977 yılında Crawford; 'mikrofallus' teriminin, değişik derecede hipospadiasın bulunduğu, gerçek veya yalancı hermafroditizmli, kız ya da erkek yönünde tam bir özellik göstermeyen dış genitalya varlığında kullanılması gerektiğini, 'mikropenis' teriminin ise; hipospadias bulunmayan, aşırı küçük penis tanımlamak için kullanılması gerektiğini vurgulamıştır<sup>1</sup>.

#### Mikropenise karar verme

Mikropenis bir fizik muayene bulgusudur. Bu nedenle klinikte penis boyutlarının iyi ve doğru ölçülmesi önemlidir. Pubisten glansın ucuna kadar uzatılmış penisin dorsal yüzeyinden ölçüm yapılarak penis uzunluğu saptanır<sup>2,3</sup>. Penis uzunluğunun 2,5 standart sapmanın altında olması mikropenis demek için genel kabul görmüş bir ölçüttür. 2,5 standart sapmanın altı, normal toplum ölçümlerinin %99,4'ünün altında olması durumuna karşılık gelmektedir. Değerlendirmelerde puberte evresi ve yaş da göz önünde bulundurulur.

Tarihi / Received: 20.12.2008, Kabul Tarihi / Accepted: 02.01.2009

**Yazışma Adresi /Correspondence:** Semra Çetinkaya, MD Pediatric Endocrinologist Dr. Sami Ulus Children's Hospital Clinics of Pediatric Endocrinology, Ankara, TURKEY. Email: semcetinkaya@gmail.com

Genel kullanımdaki normal penis boyutları, üç çalışma sonucunda elde edilmiştir (Tablo I)<sup>2,3,4</sup>. Bu çalışmalarda; uzatılmış penis uzunluğunun erekte penis uzunluğu ile yüksek uyum gösterdiği, mikropenisin derecesinin değerlendirmesinde; öncelikle uzatılmış penis uzunluğunun, ikinci olarak da kavernoöz doku kalınlığının (yeterli veya yetersiz şeklinde niteliksel ifade olarak) kullanılması gerektiği vurgulanmıştır.<sup>2,3,4</sup>

**Tablo 1.** Normal erkek bireylerde uzatılmış penis uzunluğu (cm)

Yaş	Ortalama± standart sapma	-2,5 standart sapma değeri
Yenidoğan 30 hafta*	2.5±0.4*	1.5*
Yenidoğan 34 hafta*	3.0±0.4*	2.0*
0-5 ay	3.9±0.8	1.9
6-12 ay	4.3±0.8	2.3
1-2 yaş	4.7±0.8	2.6
2-3 yaş	5.1±0.9	2.9
3-4 yaş	5.5±0.9	3.3
4-5 yaş	5.7±0.9	3.5
5-6 yaş	6.0±0.9	3.8
6-7 yaş	6.1±0.9	3.9
7-8 yaş	6.2±1.0	3.7
8-9 yaş	6.3±1.0	3.8
9-10 yaş	6.3±1.0	3.8
10-11 yaş	6.4±1.1	3.7
Erişkin	13.3±1.6	9.3

\*Feldman ve Smith. Diğerleri Schonfeld ve Beebe'den.

Mikropenis tanımında etnik kökene göre farklılıklar: Phillip ve arkadaşları İsrail'de doğan Yahudi ve Bedevi bebeklerin penis uzunlukları arasında fark bulmamışlardır<sup>5</sup>. Fakat Lian ve arkadaşları, Singapur'da doğan Hintli ve Çinli bebeklerde, penis uzunluk açısından anlamlı fark bulmuşlardır<sup>6</sup>. Cheng ve Chanoine; Doğu-Hintli ve Kafkas bebeklerde penis uzunluk ve çapı Çinli bebeklerden daha büyük bulmuşlar, doğum ağırlığı ve boya göre düzeltme sonrası da sonucun değişmediğini görmüşlerdir. Farklı etnik kökenli bebeklerin penis uzunlukları genel kullanımdaki normal penis boyutları ile karşılaştırılmış ve anlamlı farklı bulunmamış; yorum olarak, etnik gruplar arasında küçük, fakat anlamlı farklar bulunabileceği, etnik gruplar ara-

sında farklar olsa bile genel kullanımdaki tabloların kullanılabilmesi, ancak etnik farklılıkların sınırda olguların açısından akılda tutulması gerektiği belirtilmiştir<sup>7</sup>.

## NORMAL PENİS GELİŞİMİ

Penis gelişimi üç fazda olur. Genital tüberkül fazında; embriyo 8-15 mm'dir ve perine bölgesinde fallus belirlemeye başlar. Fallik fazda; embriyo 16 mm'den 38 mm'ye ulaşır. Bu fazda fallus uzunlaşmasına büyür, üretral yol fallus ucuna taşınır, labioskrotal kıvrımlar belirir. Penisin tanımlanabildiği faz, üçüncü ay içinde olur. Üretral tüp kapanır, glans ayrımlanabilir hale gelir, skrotum son şeklini alır. Üçüncü ayda plasenta tarafından human koryonik gonadotropin (HCG) üretilmeye başlar. Bu dönemde Leydig hücrelerinden testosteron üretimini HCG sağlar<sup>8</sup>. Dördüncü aydan itibaren fetal hipofiz bezi hipotalamustan üretilen GnRH (gonadotropin releasing hormone)'a cevap olarak FSH (follicle-stimulating hormone) ve LH (luteinizing hormone) üretmeye başlar. Bu hormonların testisi uyarması ile Leydig hücrelerinden testosteron üretimi gerçekleşir. Testosteron çevre dokularda daha güçlü androgen olan dihidrotestosterona dönüşür<sup>3</sup>. Mikropenis, embriyolojik gelişimin 14. haftasından sonra olan hormonal defektlerin sonucu olarak karşımıza çıkar<sup>9</sup>.

## MİKROPENİS NEDENLERİ

Mikropenis vakalarında birincil patoloji hipotalamus veya ön hipofiz bezinde olabilir. Testosteron düzeyinin düşüklüğü ikinci ve üçüncü trimesterde penisin büyümesini yetersiz kılabilir. Tüm bu nedenler hipogonadotropik hipogonadizm başlığı altında toplanmaktadır. Dış genitalyanın maskulinize olması tamamlandıktan sonra, testisin herhangi bir nedenle yapısının bozulması testosteron üretiminin düşmesiyle sonuçlanır. Hipotalamusa ve ön hipofiz bezine negatif geri bildirim bozulduğundan FSH ve LH düzeyleri artar. Bu grup bozukluklar ise, hipergonadotropik hipogonadizm başlığı altında tanımlanırlar. Normal penis büyümesi için; testosteron gerekli olduğuna ve testosteron da testiste üretildiğine göre normal bir Y kromozomu da bulunmalıdır. Ayrıca son organ cevabının da yeterli olması şarttır. İntrauterin dönemde penisin büyümesine, fötusun kilo kazanımının etkisi minimaldir<sup>10</sup>. Fakat şiddetli IGF-1 (insulin-like growth factor) eksikliğinin olduğu

Laron sendromunda intrauterin gelişme geriliğine, mikropenis de eşlik etmektedir. Bu nedenle mikropenis etyolojisinde yetersiz somatotropik ek-senin olduğu bozukluklara da yer vermek gerekir<sup>11</sup>.

### 1. MAJOR KROMOZOMAL DEFEKTLER

Major kromozomal anomalilere sıklıkla genital anomaliler de eşlik ederler. Lawrence-Moon sendromu (pigmenter retinopati, mental gerilik), Bardet-Biedl sendromu (obezite, polidaktili), Fanconi anemisi (pansitopeni, radius ve baş parmak defektleri, deride hiperpigmentasyon), Smith-Lemni-Opitz sendromu (mikrosefali, mental gerilik, polidaktili, sindaktili) mikropenisin eşlik ettiği bazı yaygın sendromlardır.

### 2. HİPOTALAMO-HİPOFİZER PROBLEMLER

**Yapısal beyin defektleri:** Anensefalide beyin amniotik kavite içine fitiklaşır. Bu sırada orta beyindeki çekilme sonucu; hipotalamik GnRH salınımı bozulur, Leydig hücreleri azalır ve mikropenis gelişir<sup>12</sup>.

**Kongenital hipofizer aplazi:** Anensefaliden daha az sıklıkta görülür, ancak erken tanı ve tedavi şansı nedeniyle klinikte daha çok karşımıza çıkmaktadır. Serum elektrolitleri, hormon düzeyleri ve MR bulguları ile tanı alabilmektedirler<sup>13</sup>.

Korpus kallosum agenezisi ile birlikte mikropenis görülebilmektedir. Sorun hipotalamik düzeydedir<sup>14</sup>. Septo-optik displazi, ensefalosel, Dandy-Walker malformasyonunda hipogonadotropik hipogonadizm bildirilmiştir<sup>15</sup>.

Tek başına mikropenis bulunan, beyinde büyük yapısal malformasyon bulunmayan, kongenital GnRH hormon eksikliği ile giden tüm sendromlar 'Hipogonadal sendromlar' başlığı altında değerlendirilmiştir. Kalmann sendromu, Prader-Willi sendromu, Lawrence- Moon ve Bardet-Biedl sendromları bu sendromlardandır.

### İzole Hormon Eksiklikleri

**GnRH eksikliği:** Sıklıkla idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizm olarak tanımlanır. Altta yatan neden açıklanamamıştır. GnRH salınım frekansı ve amplitüdü de bozuk olabilir. Öyküsünde akrabalık olan olgularda, değişik derecelerde koku alma bozuklukları olabilir. Ancak bu vakaların genetik çalışmaları normaldir<sup>16</sup>.

LH eksikliği: Nadir bir durumdur. 'Fertil önükoid sendrom' olarak da adlandırılmıştır. LH'nin beta subunitinde bir aminoasidin yer değiştirmesi sonucu LH reseptörüne bağlanamaz. Testosteron seviyesi düşüktür ve mikropenis vardır. Ancak FSH normal olduğundan testis normal büyüklüktedir ve spermatogenez vardır<sup>17</sup>.

**Multiple Hormone Eksikliği:** FSH ve LH eksikliği, diğer ön hipofiz hormon eksiklikleri ile birlikte. Hipoglisemi, hiponatremi, nöbet ve çok mikropenise eşlik edebilir.

Kongenital adrenal hipoplazide; X kromozomunun kısa kolunda GnRH geni ile yakın bir gen olan DAX-1 mutasyonu nedeniyle mikropenis bulunabildiği bildirilmiştir<sup>18</sup>.

### 3. GONADAL DEFEKTLER

**Testiküler disgenezi:** Başlangıçta Leydig hücrelerinden testosteron üretimi yeterlidir. Ancak belli bir aşamadan sonra bu işlev kaybedilir. Dış genital yapının son şekli bu işlevin kaybedildiği aşamanın zamanına bağlıdır. Penisin şekil olarak gelişmesinden sonra, yani 14. haftadan sonra testiküler işlevin kaybı mikropenis ile sonuçlanır. Testiküler disgenezi sporadik veya ailesel olabilir<sup>19</sup>.

**Vanishing testis sendromu:** Bu terim kriptorşidizmi olan, ancak penisi normal olan bir çocukta 1969'da tanımlanmıştır. Bu vakada gonadal damarların belli bir aşamada son bulunduğu bildirilmiştir ve testisin damar yapısı veya intrauterin dönemde torsiyonu ile ilgili bir sorun olduğu düşünülmektedir. Mikropenis nadir de olsa tek başına olabilmektedir. Ancak testiküler disgenezi ile ayrımı da çok kesin yapılamamaktadır<sup>20</sup>.

**LH reseptör defekti:** 21. kromozomda 2p lokusunda defekt vardır. Her iki testis de inguinal kanala iner, ancak Leydig hücreleri hipoplastiktir. LH normal veya yüksek, FSH normaldir. HCG testinde testosteron yanıtı yoktur<sup>21</sup>.

### 4. İDİYOPATİK MİKROPENİS

Altta yatan nedenin tam olarak tespit edilemediği vakalarda, ergenlikte penisin büyümesi kendiliğinden yeterli hale gelmektedir. Lee ve arkadaşlarının bir çalışmasında 45 mikropenisli çocuktan altısının bu gruptan olduğu bildirilmiştir (%13). Hormonal olarak sorun yoktur. Bazı vakalarda gebeliğin ikinci yarısında testosteron seviyesinde geçici bir düşüklüğün olduğu tahmin edilmektedir<sup>22</sup>.

## MİKROPENİS NEDENLERİNİN ARAŞTIRILMASI

**Anamnez:** İyi alınmış anamnez önemlidir. Akrabalık ile major konjenital anomalili, anosmili olan bireylerin varlığı; genetik geçişli defektlerin varlığını düşündürür.

**Muayene:** Fizik incelemede kromozomal defektleri destekleyebilecek bulgular aranır. Uzatılmış penis boyunun ölçülmesi, kavernoöz dokunun ve testis boyutlarının değerlendirilmesi önemlidir. Testis skrotumda değilse, inguinal kanalda aranmalıdır.

**Araştırma:** Öncelikle sorunun santral mi, yoksa gonadal mi olduğunu belirlenmelidir. Santral nedenler, çoğul hormon eksiklikleri ile birlikte olabileceği için hızlı tanı ve tedavi gereklidir. Diğer nedenler daha uzun vadeli incelemelerle değerlendirilebilir.

**Ön hipofiz tarama testleri:** Adrenokortikotropik hormon ve büyüme hormon eksikliğine bağlı olarak hipoglisemik konvulsiyon geçiren mikropenisli bir yenidoğanda, serum sodyum, potasyum, glukoz değerleri ve kortizol, büyüme hormonu ve tiroit hormon düzeyleri ölçülmelidir.

**Karyotip:** Klinefelter sendromu ve major kromozom anomalileri açısından kromozom analizi yapılmalıdır. Kas tonusu azalmış mikropenisli vakada, Prader-Willi sendromu açısından yüksek rezolusyonda moleküler ve sitogenetik çalışmalar yapılmalıdır.

**MR:** Tüm vakalarda hipotalamus ve ön hipofiz bezin görüntülenmesi uygun olur.

### Gonadotropin çalışmaları

**Altı ayıktan küçük vakalarda:** Doğum sonrası geçici FSH-LH yüksekliğine bağlı olarak, geçici testosteron yüksekliği olur. ‘Mini-püberte olarak adlandırılan bu dönem ilk sekiz hafta devam eder ve ilk altı aya kadar azalarak devam eder<sup>23</sup>. Hormonların bu dönemde ölçülmesi, hipotalamus, ön hipofiz ve testisin işlevini değerlendirmede önemlidir. Testosteron düzeyi 100 ng/dl’nin üzerindeyse normal olarak yorumlanabilir.

**6 ay-14 yaş arası vakalarda:** Püberte başlayana kadar serum FSH-LH ve testosteron düzeylerinin düşük olması beklenir. Bazı agonadal çocukların serum LH ve FSH düzeylerinin 6 mIU/dl’nin üzerine çıktığı bildirilmiştir<sup>24</sup>. Ancak bu vakalarda bile HCG uyarı testi yapılmalıdır. HCG; 1000-1500 IU

kasiçi, haftada iki kez, altı hafta uygulandıktan sonra plazma testosteron düzeyinin ölçülür. Negatif cevap durumu Leydig hücre işlevinin yetersizliğini yansıtır, malign potansiyele sahip rudimenter testis dokusunun varlığını dışlamaz<sup>25</sup>. Sonraki aşamada GnRH uyarı testi ile hipofizer sorunlar denetlenebilir<sup>26</sup>. Standart teknikler yetersiz kalırsa, LH-FSH’nın düşük düzeydeki salınımları için seri örnekler alınarak, duyarlı ölçüm metotları kullanılabilir<sup>27</sup>.

**14 yaşından büyük vakalarda:** Bu dönemde pubertenin başlaması bekleneceğinden, öncelikle FSH-LH ve testosteron düzeyleri ölçülmelidir. Bu üç hormon düzeyi düşük ise, hipotalamik bozukluğu gecikmiş püberteden ayırt etmek güçtür. Bazı vakalarda, 100 mikrogram testosteron enantat kasiçi, ayda bir, sadece dört doz verilerek pübertenin başlaması uyarılabilir<sup>28</sup>.

**Androjen Duyarsızlığının Tanısı:** Ön hipofiz ve testis işlevi normal bulunursa, bu klinik durum dışlanmalıdır. Tanı için genital deriden alınan fibroblast kültüründe reseptör çalışmaları veya androjen reseptör gen mutasyonları çalışılabilir. Bu teknikler yaygın yapılamadığından, HCG veya testosteron verildikten sonra peniste herhangi bir büyüme olup olmadığına bakılması daha kolaydır.

**Laparoskopi:** Testiküler sorun düşünülüyor ve testis palpe edilemiyorsa; laparoskopi ile abdominal boşluk içinde testiküler doku olup olmadığına bakılmalıdır. Spermatik damarlar kör bir şekilde sonlanıyor mu, Mülleriyan kanal yapıları var mı, vanishing testisi destekleyen bir yapı var mı, varsa bu yapıdan biyopsi alınması laparoskopi ile mümkündür.

**Renal Görüntüleme Çalışmaları:** Hipogonadotropik hipogonadizm ile tek taraflı renal agenezi birlikteliği tanımlanmıştır.

**Genitogram:** Disgenetik gonad, ovotestis veya Mülleriyan kanal yapıları laparoskopi ile tespit edilirse ve kısmi androjen direnci olasılığı söz konusu ise yapılabilir.

### MİKROPENİSTE TEDAVİ

**Penis büyümesinin uyarılması:** Başlangıç tanı çalışmaları sırasında HCG verildiğinde penisin buna cevabını da gözlemek bilgi vericidir. Gerekirse, testosteron enantat veya 25 mg propionat üç haftada bir, dört doz, kasiçi uygulanıp, penisin büyümesi değerlendirilebilir. Bu uygulamanın kalıcı riski, kemik yaşını ilerletebilmesidir.

Yeterli düzeyde emilime uğramadığından, bölgesel testosteron kullanılmamaktadır. Ancak bölgesel uygulama ile penis uzunluğu ve çapında artış, pubik kıllarda geçici bir büyüme olabilmektedir<sup>29</sup>.

Penisin cerrahi olarak büyütülmesi mikropenisli birkaç çocukta denenmiştir. Ön koldan alınan çift lümen flap perineal bölgeye aktarılır, erektil işlev penil protezle sağlanır. Bu tedavinin mikropenisli çocuklara uygulaması tartışmalıdır<sup>30</sup>.

**İnmemiş testisin tedavisi:** Son yıllarda hipogonadotropik hipogonadizm dışında HCG tedavisinin yeri olmadığı, doğrudan orşiopeksi yapılması gerektiği görüşü yaygındır<sup>31</sup>.

**Pübertenin uyarılması:** Testosteron tedavisine 12 yaş civarında, testosteron enantat veya propionatın her altı haftada bir 100 mg verilmesiyle başlanır. Bir iki yıl sonra doz dört haftada bir arttırılır. Bu tedavi ikincil cinsel karakterleri ve normal somatik gelişimi başlatır. Yavaş salınımlı enjektabl mikrokapsuller, on haftaya kadar fizyolojik testosteron düzeyi sağlamaktadır<sup>32</sup>. Transdermal bantlar, normal sirkadian ritm ve testosteron dihidrotestosteron oranı sağlayabilmektedir<sup>33</sup>. Depo preparatları, enjeksiyon sonrası serum testosteronunda hızlı bir doruk ve sonra da yavaş düşme yaptıkları için tercih edilmektedirler. Ön hipofiz veya hipotalamusta işlev bozukluğu olanlarda püberteyi uyarmak için testosteron yerine HCG de kullanılabilir. HCG'nin testis büyümesi ve spermatogenezin başlamasına üstünlüğü vardır. 1500-5000 IU, beş günde bir, kasiçi HCG kullanımı güçtür, ancak fertilite istenildiğinde daha avantajlıdır. Fertilite için; HCG, insan menapozal gonadotropin (HMG) ile, bir yıl veya daha fazla süreyle haftada bir uygulanmaktadır<sup>34</sup>. Hipotalamik GnRH eksikliğinde, GnRH 25 ng/kg/doz nasal sprey olarak veya derialtı infüzyon pompası ile verilebilir<sup>35</sup>. Bu yöntem pübertenin uyarılması için hiç kullanışlı değildir, fakat fertilite tedavisinde daha etkilidir<sup>36</sup>. İdiyopatik mikropenisli vakalarda püberte kendiliğinden başlayabilmektedir. Aralıklı FSH-LH ve testosteron düzeyleri tayini bu açıdan faydalıdır.

**Aile taraması ve genetik danışma:** Tüm sendromik durumlarda gereklidir.

**Psikolojik değerlendirme:** Bir grup mikropenisli çocuğun kapalı odalarda işlemeyi tercih ettiği, çoğu vakanın eşcinsel yaşamı benimsediği ve intihar sıklığının da fazla olduğu bildirilmiştir<sup>37</sup>. Androjen

yerine koyma tedavisi gecikirse, penis uzunluğu 2,5 standart sapmanın altında kalabilir. Androjen yerine koyma tedavisine uyum, anlayışlı ve destekleyici ebeveyn yaklaşımı gözlemciler tarafından işlevsel penis boyutlarından daha önemli olarak vurgulanmıştır. Ancak yine de doğumda penis küçükse veya erektil işlev görmeyeceği açıksa, erken cinsiyet kararı tartışmalı olsa da en iyi yol olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Lee PA, Mazur T, Danish R, Amrhein J, et. al. Micropenis. I. Criteria, etiologies and classification. Johns Hopkins Med J 1980; 146:156-163.
2. Feldman KW and Smith DW. Fetal phallic growth and penile standarts for newborn male infants. J Pediatr 1975; 86:395-98.
3. Aaronson IA. Micropenis: Medical and surgical implications. J Urol 1994; 152:4-14.
4. Flatau E, Josefsberg Z, Reisner SH, Bialik O, Iaron Z. Letter: Penile size in the newborn infant. J Pediatr 1975; 87:663-64.
5. Phillip M, De Boer C, Pilpel D, Karplus M, Sofer S. Clitoral and penile size of full term newborns in two different ethnic groups. J Pediatr Endocrinol Metab 1996;9:175-179.
6. Lian WB, Lee WR, Ho LY. Penile length of newborns in Singapore. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13:55-62.
7. Cheng PS, Chanoine JP. Should the definition of micropenis vary according to ethnicity? Horm Res 2001; 55:278-281.
8. Clements JA, Reyes FI, Winter JS, Faiman C. Studies on human sexual development. III: fetal pituitary and serum, and amniotic fluid concentrations of LH, CG, and FSH. J Clin Endocr Metab 1976; 42:9-19.
9. Kaplan SL, Grumbach MM, Aubert ML. The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus: maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function. Rec Prog Horm Res 1976; 32:161-243.
10. De Zegher F, Francois I, Boehmer AL, et al. Androgens and fetal growth. Horm Res 1998; 50:243-44.
11. Laron Z, Sarel R. Penis and testicular size in patients with growth hormone insufficiency. Acta Endocrinol 1970; 63:625-33.
12. Begeot M, Dubois MP, Dubois PM. Evolution of lactotropes in normal and anencephalic human fetuses. J Clin Endocrinol Metab 1984; 58:726-730.
13. Sadeghi-Nejad A, and Senior B. A familial syndrome of isolated 'aplasia' of the anterior pituitary. Diagnostic studies and treatment in the neonatal period. J Ped 1974; 84:79-84.
14. Temtamy SA, Meguid NA. Hypogonadism in the acrocallosal syndrome. Am J Med Genet 1989; 32:301-305.
15. Hoyt WF, Kaplan SL, Grumbach MM, Glaser JS. Septo-optic dysplasia and pituitary dwarfism. Lancet 1970; 25:893-894.
16. Whitcomb RW, Crowley WF. Clinical review 4: diagnosis and treatment of isolated gonadotropin releasing hormone deficiency in men. J Clin Endocr Metab 1990; 70:3-7.
17. Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, Harris PE, Crowley WF, Jameson JL. Hypogonadism caused by a single amino

- acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone. *New Eng J Med* 1992; 326:179-183.
18. Goonewardena P, Dahl N, Ritzen M, van Ommen GJ, Pettersson U. Molecular Xp deletion in a male: suggestion of a locus for hypogonadotropic hypogonadism distal to the glycerol kinase and adrenal hypoplasia loci. *Clin Genet* 1989; 35:5-12.
  19. Edman CD, Winters AJ, Porter JC, Wilson J, MacDonald PC. Embryonic testicular regression. A clinical spectrum of XY gonadal individuals. *Obst Gynec* 1977; 49:208-217.
  20. Abeyaratne MR, Aherne WA, Scott JES. The vanishing testis. *Lancet* 1969; 18:822-824.
  21. el-Awady MK, Temtamy SA, Salam MA, Gad YZ. Familial Leydig cell hypoplasia as a cause of male pseudohermaphroditism. *Hum Hered* 1987;37:36-40.
  22. Lee PA, Danish RK, Mazur T, Migeon CJ. Micropenis. III. Primary hypogonadism, partial androgen insensitivity syndrome, and idiopathic disorders. *Johns Hopkins Med J* 1980;147:175-181.
  23. Winter JSD, Faiman C, Hobson WC, Prasad AV, Reyes FI. Pituitary-gonadal relations in infancy. 1. Patterns of serum gonadotropin concentrations from birth to four years of age in man and chimpanzee. *J Clin Endocr Metab* 1975; 40: 545-551.
  24. Winter JSD, Faiman C. Serum gonadotropin concentrations in gonadal children and adults. *J Clin Endocr Metab* 1972; 35: 561-564.
  25. Lustig RH., Conte FA, Kogan BA, Grumbach MM. Ontogeny of gonadotropin secretion in congenital anarchism: sexual dimorphism versus syndrome of gonadal dysgenesis and diagnostic considerations. *J Urol* 1987; 138:587-591.
  26. Finkelstein JS, Spratt DI, O'Dea LS, et al. Pulsatile gonadotropin secretion after discontinuation of long term gonadotropin-releasing hormone (GnRH) administration in a subset of GnRH-deficient men. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69:377-385.
  27. Wu FC, Butler GE, Kelnar CJ, Sterling HF, Huhtaniemi I. Patterns of pulsatile luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion in prepubertal (mid-childhood) boys and girls and patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann's syndrome): a study using an ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assay. *J Clin Endocr Metab* 1991; 72:1229-1237.
  28. Kaplowitz P. Delayed puberty in obese boys: comparison with constitutional delayed puberty and response to testosterone therapy. *J Pediatr* 1998; 133:745-749.
  29. Menon PS, Khatwa UA. The child with micropenis. *Indian J Pediatr* 2000; 67:455-460.
  30. Shaw MB, Sadove AM, Rink RC. Reconstruction after total penile amputation and emasculation. *Ann Plast Surg* 2003; 50:321-324.
  31. Cortes D, Thorup J, Visfeldt J. Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism. *J Urol* 2000; 163:1290-1292.
  32. Rensonnet C, Kanen F, Coremans C, Ernould C, Albert A, Bourguignon JP. Pubertal growth as a determinant of adult height in boys with constitutional delay of growth and puberty. *Horm Res* 1999; 51:223-229.
  33. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, et al. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4500-4510.
  34. Barrio R, de Luis D, Alonso M, Lamas A, Moreno JC. Induction of puberty with human chorionic gonadotropin and follicle-stimulating hormone in adolescent males with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril* 1999; 71:244-8.
  35. Depenbusch M, von Eckardstein S, Simoni M, Nieschlag E. Maintenance of spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadal men with human chorionic gonadotropin alone. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:617-624.
  36. Schopohl J, Mehlretter G, von Zumbusch R, Eversmann T, von Werder K. Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism. *Fertil Steril* 1991; 56: 1143-1150.
  37. Money J, Lehne GK. and Pierre-Jerome F. Micropenis: gender, erotosexual coping strategy and behavioral health in nine pediatric cases followed to adulthood. *Compr Psychiat* 1985; 26: 29-42.