

# Pedriatrik makroorşidizm

## Pediatric macroorchidism

Alparslan Kapısız<sup>1</sup>, Sibel Eryılmaz<sup>1</sup>, Leyla Nur Türker<sup>1</sup>, Cem Kaya<sup>1</sup>, Ramazan Karabulut<sup>1</sup>, Zafer Türkyılmaz<sup>1</sup>, Ali Atan<sup>2</sup>, Kaan Sönmez<sup>1</sup>

### ÖZ

Makroorşidizm, testis hacminin yaşa göre normalin en az iki katı artması olarak tanımlanır ve nadir görülen bir durum olup kesin insidansı bilinmemektedir. Makroorşidizm nispeten az görülse de görüldüğünde genetik, endokrin, neoplazma veya testis torsiyonları gibi sebepler araştırılmalıdır. Bu derleme ile özellikle çocuklarda görülen makroorşidizm mevcudiyetinde, McCune-Albright, Frajil X sendromları ve hipotiroidi başta olmak üzere olası sebepler vurgulanarak tanı, tedavi ve takibe yönelik bilgiler verilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** makroorşidizm, çocuklar, McCune-Albright sendromu, Frajil X sendromu, hipotiroidi

### ABSTRACT

Macroorchidism is defined as an increase in testicular volume at least twice the normal for age. It is a rare condition and its exact incidence is unknown. Although macroorchidism is relatively rare, when it is seen, causes such as genetic, endocrine, neoplasm or testicular torsion should be investigated. With this review, information on diagnosis, treatment and follow-up will be given, especially in the presence of macroorchidism seen in children, by emphasizing possible causes, especially McCune-Albright, Fragile X syndromes and hypothyroidism.

**Keywords:** macroorchism, children, McCune-Albright syndrome, Fragile-X syndrome, hypothyroidism

## GİRİŞ

Makroorşidizm testis hacminin yaşa göre normalin en az iki katı artmış olması olarak tanımlanır. Klinik pratikte makroorşidizmden şüphelenildiği durumlarda testis volumü Prader orşidometri ile ölçülerek ya da Genişlik × Uzunluk × Yaş × 0,71 formülü ile hesaplanıp yaşa göre karşılaştırılarak değerlendirilir. Makroorşidizm çocukluk ya da ergenlik döneminde tek veya çift taraflı olarak görülebilir. Prenatal dönemde gelişen testis torsiyonunda torsiyone olan testis atrofiye giderken karşı testiste kompensatuvar hipertrofi gelişebilir. Konjenital adrenal hiperplazili olgularda ergenlik döneminde makroorşidizm ve hipotiroidizm birlikte görülebilir. Ayrıca makroorşidizm çocukluk ve erken ergenlik döneminde nadir görülen germ hücreli

tümörler, teratomlar ve rabdomiyosarkomlar dâhil olmak üzere lösemi, lenfoma ve testis tümörleriyle de ilişkili olabilir. Bu tümörlerde makroorşidizm tek taraflıdır, testis sert ve genellikle asimetrik konturludur. Adrenal hiperplazi, hipotiroidizm, erken ergenlik gibi klinik durumlar yoksa ve zekâ gelişimi normal ise benign makroorşidizm ya da tek taraflı testis tümörü düşülmelidir.<sup>[1-7]</sup>

## TANI-AYIRICI TANI, SEBEPLER

Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi değerlendirmesi ile beraber  $\alpha$ FP ve  $\beta$ -HCG gibi tümör belirteçleri normal olan makroorşidizimli olgularda tümör olasılığı çok düşüktür. Viral veya bakteriyel epididimoorşit, torsiyon ve skrotal travma testiste ağrılı büyümeye neden olur. Testislerin lösemik infiltrasyonu, lenfomalar, Leydig hücreli tümörler, teratomlar, germ hücreli tümörler veya sarkomlara bağlı olarak unilateral ya da bilateral makroorşidizm gelişebilir. 21-hidroksilaz veya 11-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi ve Fragile X sendromuna bağlı makroorşidizm çocuklarda tek taraflı iken daha büyük çocuk ve ergenlerde testis büyümesi ağrısız ve iki taraflı olur.<sup>[2]</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Yazışma Adresi/ Correspondence:

Prof. Dr. Ramazan Karabulut

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 202 62 10

E-mail: karabulut@yahoo.com

**Geliş/ Received:** 08.11.2023

**Kabul/ Accepted:** 20.11.2023



Kemikte fibröz displazi, café au lait lekeli nörofibromatozis ve erken ergenlik klinik üçlüsü ile tanımlanan McCune Albright sendromlu (MAS) çocuklarda tabloya makroorşidizm de eşlik edebilir. Bu sendromda testis hacminin 25 ml'ye kadar artmış olduğu tek veya çift taraflı makroorşidizm, sendromun diğer belirteçleri olmadan da ortaya çıkabilir. McCune Albright sendromu nadir görülmeyle beraber prevalansı 1/100.000 ila 1/1.000.000 arasındadır. GNAS-1 geninin 201 kodonundaki mozaizm sonucu gelişen post zigotik mutasyonun neden olduğu sporadik bir hastalıktır. Mutasyona uğramış protein, adenilat siklazın anormal aktivasyonuna neden olur.<sup>[5]</sup> LH, TSH, GHRH ve ACTH dâhil olmak üzere birçok hormon, G protein yolağı üzerinden sinyal verir. Bu durum estradiol, testosteron, tiroksin, büyüme hormonu ve kortizol üretiminin artmasına neden olur. Embriyonik gelişim sırasında mutasyonun meydana geldiği hücrelerin çoğalması, göçü ve hayatta kalması hastalığın derecesini belirler. Hastalığın dikey aktarımının olmaması, deri ve kemik lezyonlarının orta hattan daha çok vücudun bir tarafında oluşma eğiliminde olması hastalığın post zigotik somatik mozaizm sonucu geliştiği hipotezine yol açmıştır.<sup>[1-5]</sup> Yapılan araştırmalarda tiroid fonksiyonu, tiroid uyarıcı hormon (TSH), prolaktin ve kortizol düzeylerinin normal kaldığı, LH ve FSH (folikül uyarıcı hormon) düzeylerinin ise düşük, baskılanmış ve gonadotropin salgılayan hormonların uyarılarına yanıtız olduğu görülmüştür. Yetişkin erkeklerde testosteron seviyeleri yüksektir. Toplam kalsiyum, fosfor ve paratiroid hormonu düzeylerinin yanı sıra  $\alpha$ FP ve  $\beta$ -HCG ve CEA antijen düzeyleri de normaldir. Batın ultrasonografisi (USG) normal olmakla birlikte, skrotal USG'de bilateral testislerde, multiple hiperekoik, kistik odakların varlığı görülebilir. Bu kistik alanlar, rete testis dilatasyonu nedeniyle etkilenen makroorşidik testislerde daha sık görülür. Doppler USG de normal akım paterni gözlenirken tümör belirteçleri negatiftir. Bu yüzden gonadotropin bağımsız erken ergenlik görülen çocuklarda MAS düşünülmelidir.<sup>[4-8]</sup> Coutant ve ark.'nın üç yaşındaki MAS hastasının erken ergenlik olmadan testislerinin büyüdüğünü tanımladığı çalışmasında büyümüş testisin histolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmesinde steroid duyarız, olgunlaşmamış Sertoli hücre hiperplazisi izlenmiştir.<sup>[4]</sup> Bir diğer çalışmada ise üç yaşındaki MAS hastasının testisleri erken ergenlik olmaksızın büyümüş; hasta altı yaşına geldiğinde boy uzama hızı genital büyüme ile dramatik bir şekilde artmış ve tanı anındaki makroorşidizm muhtemelen Leydig hücresi hiperplazisi, seminifer tübüllerin ve germinal epitelyumun olgunlaşmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.<sup>[8]</sup> Tümör şüphesi olan tek taraflı makroorşidizm ile başvurmuş olan altı yaşındaki bir diğer hastanın inguinal yaklaşımla alınan çift taraflı testis biyopsisinde genişlemiş seminifer tübül

odakları ve kalınlaşmış tübül bazal membranların hiperplastik Sertoli hücreleriyle kaplandığı görülmüş fakat biyopsiyeye bitişik alanlarda ise Sertoli hücre hiperplazisi olmaksızın normal görünen prepubertal seminifer tübüller izlenmiş spermatogenez veya interstisyel hücre hiperplazisine dair hiçbir kanıt görülmemiştir.<sup>[7]</sup> Daha sonra yapılmış olan başka çalışmada da ise yapılan biyopside MAS hastalarındaki makroorşidizmin, Leydig hücre aktivasyonu olmadan Sertoli hücre hiperplazisinden kaynaklandığı izlenmiştir.<sup>[6]</sup> Tedavi, etkilenen dokulara ve bunların etkilenme derecesine göre belirlenir, ancak genellikle erken ergenliğin (bir aromataz inhibitörü ve bir antiandrojenle) ve fibroz displazinin (bisfosfonatlarla) tedavisini içerir. MAS'lı erkek çocuklarda testis malignitesinde bilinen bir artış olmadığından, bu testis kitlelerinin yıllık sonografik takip ile konservatif tedavisi önerilmektedir.<sup>[4-8]</sup>

Tüberküloz veya sarkoidoza sekonder granüloamatöz hastalıklarda da, iki taraflı testis kitleleri makroorşidizm ile karışacak şekilde ortaya çıkabilir ancak bu, yetişkinlerde çocuklara göre çok daha olasıdır.<sup>[2-7]</sup>

Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS) nadir görülen bir konjenital aşırı büyüme bozukluğudur. Önemli bir özelliği hemihiperplazinin görülmesidir fakat genellikle testis yerine bir böbreğin veya adrenal bezin büyüdüğü visseral asimetrik tutulum gözlemlenir. BWS'nin genel neoplazi sıklığı ve maligniteye yatkınlığı göz önüne alındığında, makroorşidizm varlığında ön planda testis kanseri düşünülmelidir. Serum hormon seviyelerinin normal, tümör belirteçlerinin negatif olması ve normal sınırlarda bir ultrasonografik değerlendirme malign neoplaziyi dışlar.<sup>[9]</sup>

Folikül uyarıcı hormon (FSH) salgılayan hipofiz adenomları çocuklarda son derece nadirdir ve yüksek serum gonadotropin düzeylerinin klinik belirtileriyle ilişkilidir. Bu hastalar bazen klinik olarak makroorşidizm ile başvurabilirler.<sup>[10]</sup> Örneğin, Clemente ve ark. 12 yaşında bir çocukta FSH salgılayan hipofiz mikroadenomuna eşlik eden makroorşidizmi tariflerken hormonal FSH yüksekliğinin yanı sıra düşük LH ve yüksek inhibin B düzeyi saptanmıştır. Fakat skrotal USG ve tümör belirteçleri normal olan bu hastanın makroorşidizm sadece hastalığın tedavisi ile medikal olarak takip edilmiştir (Şekil 1).<sup>[3]</sup>

İmmünoglobulin süper ailesi faktör 1'deki (IGSF1) fonksiyon kaybı mutasyonları, X'e bağlı konjenital santral hipotiroidizme (KSH) ve makroorşidizme neden olur. On dört yaşındaki bir çocuğa yapısal büyüme gecikmesi ve hiperkolesterolemi tanısı konmuş olmasına rağmen, IGSF1 eksikliği nedeniyle tanısı KSH olarak değiştirilerek hastaya tiroksin tedavisi başlanmıştır. IGSF1 mutasyonu taşıyan hastalarda AMH (Anti müllerian hormon) ve inhibin



**Şekil 1.** On iki yaşındaki FSH salgılayan mikroadenomlu hastanın testislerine ait görünüm. Prader orkidometresinin en büyük elipsoidi (25 ml) karşılaştırma amacıyla gösterilmiştir. Maria Clemente'nin arşivinden ve onun izniyle kullanılmıştır.<sup>[3]</sup>

düzeylerinin genel olarak normal olduğunun bildirilmiş olmasına rağmen iki kardeş AMH/Inhibin B artışı dikkat çekiciydi. Buna Sertoli hücrelerinin artan sayısı veya fonksiyonu neden olmuş olabilir ve bu nedenle muhtemelen büyük testislerin morfolojik özelliklerini açıklayabilir.<sup>[11]</sup> KSH, düşük seviyelerde tiroid hormonları ve TSH ile karakterize edilen alışılmadık bir durumdur.<sup>[12]</sup>

Daha büyük adölesanlarda, zekâ geriliği ile birlikte erken çift tarfalı makroorşidizm sıklıkla Frajil X sendromundan (FXS) kaynaklanır. İki bin canlı doğumda bir görülen bu sendromun altı yaşından önce nadir görüldüğü bildirilmekle beraber beş aylık bir çocukta makroorşidizm ile beraber bildirilmiştir. FXS'li hastalarda makroorşidik testislerin sonografik görünümü normaldir. Martin-Bell sendromu olarak da bilinen FXS, zekâ geriliğinin en yaygın kalıtsal nedenidir. Sendromda, Xq27,3 frajil bölge olup FMR1, gendeki bir anormallik ile ilişkilidir. FXS, gelişme geriliği ile seyreden, özel sağlık bakım ihtiyaçlarının nadir bir çeşididir ve öğrenme problemlerinden zekâ geriliğine kadar uzanan zihinsel ve duygusal engellerle ilişkilidir. Sendromun klinik belirtileri çoğunlukla çocukluk çağında anlaşılmadığından, genellikle 8–9 yaşına kadar tanı almazlar. Ancak yüz hatları, hiperaktivite, dikkat eksikliği, otistik davranışlar ve makroorşidizm gibi fiziksel özellikler adölesanlarda oldukça belirgindir. FXS'li çocuklarla ilişkili en tipik orofasiyal özellikler mandibular çıkıntının oval olması ve yarı damaktır. Ayrıca vakaların %15'i tek veya çift trafılı makroorşidizm (>30 ml) ile başvurabilmektedir. Ultrason ve BT görüntülemeleri doğal, serum tümör belirteç ( $\alpha$ FP ve  $\beta$ -HCG)

düzeyleri normal olan makroorşidizmli çocuklarda tümör gelişme olasılığı çok düşüktür.<sup>[12-15]</sup>

Binde bir erkek çocukta görülen nadir bir trizomi (47,XYY) nedeni olan Jacobs sendromunda da makroorşidizm görülmekle beraber infertilite, fenotipik değişiklikler, otizm spektrum bozukluğu da kliniğe eşlik edebilir. Yapılan diğer bir çalışmada 82 erkekte 41'inde (%50) makroorşidizm (>2 SD) saptanmış ancak genital anomalilerde artış görülmemiştir.<sup>[16,17]</sup>

## SONUÇ

Literatürde gerek erişkin gerek çocuklara ait makroorşidizm ile ilgili yayınlar kısıtlı olup yukarıda adı geçen hastalıklar göz önüne alındığında makroorşidizmin sebebi araştırılırken, genetik, endokrin ve tümör kaynaklı olabileceği düşünülmelidir. Özellikle  $\alpha$ FP ve  $\beta$ -HCG gibi ilgili tümör belirteçleri ve radyolojik incelemeleri normal olan çocuklarda makroorşidizm medikal olarak takip edilmeli ve ilgili hastalığın tedavisi yapılmalıdır.

### Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

### Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

### Peer-review

Externally peer-reviewed.

### Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

### Financial Disclosure

No financial disclosure was received.

## KAYNAKLAR

1. De Sanctis V, Marsella M, Soliman A, Yassin M. Macroorchidism in childhood and adolescence: an update. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;11 Suppl 2:263–73.
2. Henderson CG, Pohl H, Schwartz RH. Unilateral benign testicular macro-orchidism in a child: decisions and dilemmas. *Clin Pediatr (Phila).* 2006;45(8):765–7. [CrossRef]
3. Clemente M, Caracseghi F, Gussinyer M, Yeste D, Albu M, Vázquez E, et al. Macroorchidism and panhypopituitarism: two different forms of presentation of FSH-secreting pituitary adenomas in adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2011;75(3):225–30. [CrossRef]
4. Coutant R, Lumbroso S, Rey R, Lahlou N, Venara M, Rouleau S, et al. Macroorchidism due to autonomous hyperfunction of Sertoli cells and G (s) alpha gene mutation: an unusual expression of McCune-Albright syndrome in a prepubertal boy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1778–81. [CrossRef]
5. Aversa T, Zirilli G, Corica D, De Luca F, Wasniewska M. Phenotypic testicular abnormalities and pubertal development in boys with McCune-Albright syndrome. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):136. [CrossRef]

6. Arrigo T, Pirazzoli P, De Sanctis L, Leone O, Wasniewska M, Messina MF, De Luca F. McCune-Albright syndrome in a boy may present with a monolateral macroorchidism as an early and isolated clinical manifestation. *Horm Res.* 2006;65(3):114–9. [\[CrossRef\]](#)
7. Khanna G, Kantawala K, Shinawi M, Sarwate S, Dehner LP. McCune-Albright syndrome presenting with unilateral macroorchidism and bilateral testicular masses. *Pediatr Radiol.* 2010;40 Suppl 1:S16–20. [\[CrossRef\]](#)
8. Rustagi VT, Khadilkar VV, Khadilkar AV, Kinare AS. Macroorchidism in an Indian boy with McCune-Albright syndrome. *Indian J Pediatr.* 2011;78(9):1145–7. [\[CrossRef\]](#)
9. Pellegrin MC, Spinelli AM, Tornese G, Barbi E. Unilateral testicular enlargement in a teenager with Beckwith-Wiedemann syndrome: a case report. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):79. [\[CrossRef\]](#)
10. Chale-Matsau B, Van Staden LP, Kemp T, Pillay TS. LBMON141 macroorchidism in a patient with a functional gonadotroph macroadenoma. *J Endocr Soc.* 2022;6(Suppl 1):A470. [\[CrossRef\]](#)
11. Elizabeth MSM, Hokken-Koelega A, Visser JA, Joustra SD, de Graaff LCG. Case report: a detailed phenotypic description of patients and relatives with combined central hypothyroidism and growth hormone deficiency carrying IGSF1 mutations. *Genes (Basel).* 2022;13(4):623. [\[CrossRef\]](#)
12. Tajima T, Nakamura A, Morikawa S, Ishizu K. Neonatal screening and a new cause of congenital central hypothyroidism. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19(3):117–21. [\[CrossRef\]](#)
13. Rachisan AL, Niculae AS, Tintea I, Pop B, Militaru M, Bizo A, Hrusca A. Association of fragile X syndrome, Robertsonian translocation (13, 22) and autism in a child. *Clujul Med.* 2017;90(4):445–8. [\[CrossRef\]](#)
14. Saldarriaga W, Tassone F, González-Teshima LY, Forero-Forero JV, Ayala-Zapata S, Hagerman R. Fragile X syndrome. *Colomb Med (Cali).* 2014;45(4):190–8. [\[CrossRef\]](#)
15. Ray P, Singh A, Dash JK, Sahoo PK, Dash JK. Fragile X syndrome: a rare case report with unusual oral features. *Contemp Clin Dent.* 2017;8(4):650–2. [\[CrossRef\]](#)
16. Bardsley MZ, Kowal K, Levy C, Gosek A, Ayari N, Tartaglia N, Lahlou N, Winder B, Grimes S, Ross JL. 47, XYY syndrome: clinical phenotype and timing of ascertainment. *J Pediatr.* 2013;163(4):1085–94. [\[CrossRef\]](#)
17. Swearingin TJ, Kirby BJ, Muzaffar AR. Presentation and treatment of a patient with Jacobs syndrome and metopic craniosynostosis. *J Craniofac Surg.* 2023;34(7):e644–6. [\[CrossRef\]](#)