

# 46, XY cinsiyet gelişim bozukluğunun nadir bir nedeni: Persistan müller kanalı sendromu

## A rare cause of a 46, XY disorders of sex development: Persistent müllerian duct syndrome

Sezer ACAR<sup>1</sup>, Ahu PAKETÇİ<sup>1</sup>, Hüseyin ONAY<sup>2</sup>, Korcan DEMİR<sup>1</sup>, Oğuz ATEŞ<sup>3</sup>, Ece BÖBER<sup>1</sup>, Ayhan ABACI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, İzmir

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İzmir

### ÖZ

Persistan müller kanalı sendromu (PMKS) görece nadir görülen 46,XY cinsiyet gelişim bozukluğudur ve klinik olarak normal dış genital yapıya sahip erkeklerde inmemiş testis, uterus ve fallop tüpleri gibi müller kanal türevlerinin varlığı ile karakterizedir. Bu hastalık sıklıkla müller yapıların regresyonunda rol oynayan anti-Müllerian hormon (AMH) veya onun reseptörü olan AMH reseptör tip 2 (AMHR2) genindeki genetik bozukluğun sonucunda ortaya çıkmaktadır. Genetik nedenleri ortaya konulmuş olguların %45'inde AMHR2 mutasyonu saptandığı bildirilmektedir. En sık başvuru bulguları bilateral kriptorşidizm veya transvers testiküler ektopidir. Uterus ve tüplerin varlığı genellikle kriptorşidizm için yapılan ameliyat sırasında saptanmaktadır. Burada, bilateral inmemiş testis nedeni ile yapılan laparoskopik girişim sırasında müller yapıları (uterus ve fallop tüpleri) saptanan ve önceden bildirilen bir homozigot AMHR2 mutasyonu tanımlanan PMKS'li bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Anti-müllerian hormone, inmemiş testis, Persistan müller kanalı sendromu

### ABSTRACT

Persistent müllerian duct syndrome (PMDS) is a relatively rare form of a 46,XY disorders of sex development and clinically characterized by undescended testes and the presence of müllerian duct derivatives such as a uterus and fallopian tubes in males with normal external genitalia. The disease is frequently caused either by the genetic defect of the anti-müllerian hormone (AMH) or its receptor AMH receptor type 2 (AMHR2) gene. AMHR2 mutations have been reported in 45% of genetically proven cases with PMDS. The most common referral findings are bilateral cryptorchidism or transverse testicular ectopia. The presence of uterus and tubes is usually detected during surgery for cryptorchidism. Herein we have presented a PMDS patient with previously reported homozygous AMHR2 mutation, in whom müllerian structures (uterus and fallopian tubes) were detected during laparoscopic intervention performed with the indication of bilateral undescended testis.

**Keywords:** Anti-müllerian hormone, undescended testis, persistent müllerian duct syndrome

**Alındığı tarih:** 29.07.2017

**Kabul tarihi:** 29.10.2017

**Yazışma adresi:** Doç. Dr. Ayhan Abacı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Narlıdere - 35340 - İzmir - Türkiye  
**e-mail:** dr.acarsezer@gmail.com

### GİRİŞ

Persistan (kalıcı) müller kanalı sendromu (PMKS), görece nadir görülen bir genetik hastalık olup, müller yapıların (uterus fallop tüpleri, vajenin üst kısmı) gerilememesi ile karakterize 46, XY cinsiyet farklılaşma bozukluğudur <sup>(1)</sup>. PMKS genellikle müller

yapıların intrauterin dönemdeki gerilemesinde rol oynayan anti-müllerian hormon (AMH) veya AMH reseptör tip 2 (AMHR2) genlerindeki fonksiyon kaybettirici mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır <sup>(1)</sup>. Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ailesinden olan AMH, sertoli hücresinden üretilmektedir ve AMHR2 üzerinden etki göstererek müller yapıların

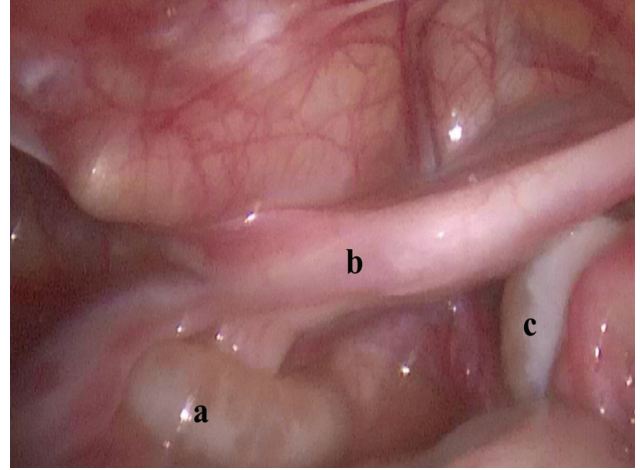
regresyonunu sağlamaktadır (2,3). Sıklığı net olarak bilinmemekle birlikte, PMKS'nin ilk tanımlandığından bu yana literatürde yaklaşık 200 olgu bulunmaktadır (1). En sık başvuru bulguları tek taraflı veya bilateral inmemiş testis, inguinal herni, transvers testiküler ektopidir (1,4). Bu bulgulara sahip olgular, sıklıkla çocuk cerrahisi tarafından yapılan düzeltme ameliyatları sırasında müller yapıların saptanması sonucunda PMKS tanısı almaktadır (1,4). Bunun yanında, hematüri, hemospermi, karın ağrısı, libido kaybı, infertilite yakınmaları ile PMKS tanısı alan erişkin olgular da bildirilmiştir (1,5,6).

PMKS hastalarının %85'inden AMH veya AMHR2 mutasyonları sorumlu iken, %15'inde etiyolojik neden saptanamamaktadır (7). Genetik nedenleri ortaya konulmuş olguların %45'inin AMHR2 mutasyonu olduğu bildirilmektedir (8). Bu iki durum klasik olarak serum AMH düzeyine göre birbirinden ayrılmaktadır. Serum AMH düzeyinin çok düşük olması AMH gen mutasyonunu, normal veya yüksek olması ise AMHR2 gen mutasyonunu desteklemektedir (5,7). AMHR2 12q13.13'te lokalize olup, 11 ekzonda oluşmaktadır (7). İlk üç ekzon ekstraselüler, dördüncü ekzon transmembran, geri kalan kısımlar ise intraselüler yapıyı kodlamaktadır (7). AMHR2 mutasyonları çoğunlukla otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır, ancak literatürde bazı olgularda otozomal dominant ve X'e bağlı geçiş de bildirilmektedir (3,7,9). Bu olgu raporunda, bilateral inmemiş testis nedeni ile yapılan laparoskopik girişim sırasında müller yapıları (uterus ve fallop tüpleri) saptanan ve AMHR2 geninde mutasyonu tanımlanan PMKS olgusu sunulmuştur.

## OLGU

On beş aylık ve bilateral inmemiş testisi bulunan haricen erkek görünümlü olgu, cinsiyet gelişim bozukluğu açısından değerlendirilmek üzere Çocuk Cerrahisi Bölümü tarafından gönderildi. Hastanın doğumdan bu yana bilateral inmemiş testis açısından Çocuk Cerrahisi tarafından takip edildiği, 2 hafta önce testislerin indirilmesi amacı ile laparoskopik girişim yapıldığı öğrenildi. Bu girişim sırasında müller yapıları (uterus, fallop tüpleri) ve bilateral over görünümlü gonad saptandığı (Resim 1) ve bunu üze-

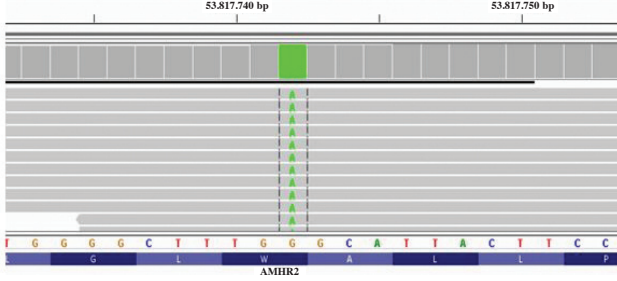
rine gonad biyopsisi yapılarak ameliyatın sonlandırıldığı bildirildi. Yirmi yedi yaşındaki annenin ilk gebeliğinden, miadında ve 2800 g olarak doğan olgunun anne-babası arasında akrabalık yoktu. Soygeçmişinde benzer hastalık öyküsü bulunmuyordu.



Resim 1. Laparoskopi sırasında saptanan uterus (b) ve gonadlar (a, c).

Genital değerlendirmede gergin penis boyu 4,5 cm ölçüldü. Üretranın normal yerleşimde olduğu görüldü. Hipoplazik yapıda olan skrotumda veya inguinal alanlarda gonad palpe edilemedi. Sistemik muayenede ek bir özellik saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde foliküler uyarıcı hormon (FSH) 1,27 IU/mL (1,27-19,26 IU/mL), lüteinleştirici hormon (LH) <0,2 IU/mL (0,03-3,9 IU/mL), total testosteron <0,1 ng/mL, dihidroepiandrostenodion-sülfat (DHEA-S) 5,2 µg/dL (1-41 µg/dL), androstenodion <0,30 ng/mL (0,6-3,1 ng/mL), 17-hidroksi-progesteron 0,13 ng/mL (0,63-12,2 ng/mL) olarak saptandı ve hastanın bu laboratuvar değerleri prepubertal döneme göre normal olarak değerlendirildi. Human chorionic gonadotropin (hCG) testi sonrasında bakılan total testosteron düzeyi 3,39 ng/mL olarak saptandı ve bu testosteron yanıtı normal olarak ( $\Delta$ Testosteron >1 ng/mL) değerlendirildi. Gonad biyopsisinin normal testis histolojisi ile uyumlu olduğu rapor edildi. Karyotipi 46, XY olarak saptandı. AMH düzeyi 105 ng/mL (33,4-342,5) olarak ölçüldü. PMKS düşünülen olgunun AMHR2 geni birinci ekzonunda daha önce bildirilmiş olan c.24G>A (p. W8X) nonsense (anlamsız) mutasyonu homozigot

olarak saptandı (Şekil 1). Anne ve babanın AMHR2 geninde c.24G>A (p.W8X) heterozigot mutasyon saptandı ve aileye genetik danışma verildi. Hasta, müller yapıları çıkarılması ve orşiopeksi yapılması sonrasında poliklinik izleme alındı.



Şekil 1. Yeni nesil dizi analizi yöntemi ile hastanın AMHR2 geninde saptanan homozigot c.24G>A (p.W8X) mutasyonu.

## TARTIŞMA

İntra-abdominal yerleşimli testisler, müllerian kalıntılar ve normal erkek dış genital yapıya sahip PMKS tanılı olgumuzda daha önce tanımlanmış bir AMHR2 mutasyonu saptandı (c.24G>A, p.W8X). Bugüne kadar tanımlanmış 60'tan fazla AMHR2 gen mutasyonu bulunmaktadır (7). Hastamızda saptanan nokta mutasyonu sonucunda, 11 ekzondan oluşan bu genin, birinci ekzonun 24. pozisyonundaki guanin (G) nükleotidi adenin (A) nükleotidi ile yer değiştirmiştir. Bunun sonucunda, triptofan aminoasidini kodlayan UGG kodonu UGA stop kodonuna dönüşmüştür ve protein sentezinin erken dönemde sonlanmasına yol açmıştır. Bu mutasyon, bilateral inmemiş testis ve tek taraflı inguinal şişlik nedeni ile başvuran ve transvers testiküler ektopi saptanmış PMKS'li bir olguda bildirilmektedir (10). Aynı mutasyon olmasına rağmen, bu hastamızda her iki testis abdominal yerleşimli saptanmıştır. Testis inişinde önemli rol oynayan AMH ve ilgili reseptörü olan AMHR2'deki mutasyonlar farklı kliniklere yol açabilmektedir.

Gestasyonun erken dönemlerinde her iki cinsiyette müller ve wolf yapıları birlikte bulunmaktadır. Erkek olgularda, gestasyonun yedinci haftasından sonra sertoli hücrelerinden salgılanan AMH, ilgili reseptörü olan AMHR2 ile etkileşerek müller yapıların regresyonunu sağlamaktadır (3,7). Buna karşılık, AMH ve AMHR2'deki fonksiyon kaybettirici mutas-

yonlar varlığında müllerian kanal gerilemeyerek uterus, fallop tüpleri, serviks ve vajen üst kısmına farklılaşmaktadır (3,7). Bu patolojilere ek olarak bu hastalarda, testis iniş anomalileri (bilateral inmemiş veya transvers testis) de sıklıkla saptanmaktadır (7,11). PMKS olgularındaki bu patolojinin, AMH'nın etki gösterememesi veya testislerin müllerian yapı kalıntılarına yapışık kalmasından dolayı ortaya çıkmış olabileceği ileri sürülmektedir (11,12).

Erkek cinsiyet gelişim bozukluğu olarak tanımlanan PMKS olgularının %85'lik kısmında AMH veya AMHR2 genlerinde mutasyon saptanabilirken, geri kalan kısmına ise bu genlerde mutasyon saptanmadığı bildirilmektedir (8). Hangi gende bozukluk olduğuna dair karar, AMH düzeyine göre verilmektedir. Genel olarak AMH düzeyinin çok düşük veya ölçülemeyecek düzeyde olması AMH gen defektini işaret etmektedir (3,7,8). Ancak, literatürde AMH geninde mutasyon saptanıp normal AMH düzeyine sahip olguda bulunmaktadır (13). Bu olgu raporunda saptanan mutasyonun AMH sentezini engellemediği, ancak hormon aktivitesini bozarak biyoaktif bir moleküle neden olduğu öne sürülmektedir. AMHR2 mutasyonlarında ise reseptör aktivitesine göre serum AMH düzeyi normal veya yüksek beklenmektedir (5,7,11). Literatürde benzer mutasyon saptanan olguda AMH düzeyi yüksek bildirilmesine karşın, bu olgu raporunda AMHR2 mutasyonu (c.24G>A) saptadığımız olgunun AMH düzeyi normal sınırlarda saptanmıştır. Erken bir stop kodon oluşumu ile sonuçlanan bu mutasyon, reseptörün sentezlenmemesini engellemektedir. Bu nedenle, Korkmaz ve ark. (10) tarafından aynı mutasyonun tanımlandığı olgudaki gibi, olgumuzda da serum AMH düzeyinin yüksek olması gerekirdi. Olgumuzdaki serum AMH (yarı ömürü 1,5-2 gün) ölçümü hCG uyarı testinden iki gün sonra yapıldı. Bu nedenle, uygulanan hCG sonrasında artan intratestiküler testosteron düzeyinin, sertoli hücrelerinden sentezlenen AMH'yı güçlü bir şekilde inhibe ettiği ve yüksek olması beklenen serum AMH düzeyinin normal sınırlara çekilmiş olabileceğini düşünmekteyiz (14,15). Bu ilişkiyi net olarak açıklayabilmek için, orşiopeksi sonrasında, hCG testi ile sentezlenen testosteron etkisinin geçtiği bir dönemde, serum AMH düzeyinin yine ölçülmesi planlandı. Ancak, bazı

nedenlerden dolayı bu ölçüm gerçekleştirilemedi.

Belirgin bir kliniği bulunmayan olgularda, ailenin fark etmemesi veya rutin muayenelerde genital muayenenin yapılmaması durumunda bu hastalık kolaylıkla atlanabilir. Çocukluk çağında genellikle tesadüfi olarak inmemiş testis veya inguinal herni operasyonları sırasında saptanabilmektedir. Ender olarak, erişkin dönemde de bildirilmektedir <sup>(6)</sup>. Testislerin skrotum dışında yerleştiği durumlarda, yaşamın altıncı ayından sonra tedrici olarak germ hücre kaybı gerçekleşmektedir <sup>(16)</sup>. Bununla birlikte, testis skrotomdan ne kadar uzağa yerleşirse, germ ve leydig hücre kaybının ve infertilite riskinin o kadar yüksek olduğu ileri sürülmektedir <sup>(16)</sup>. İnfertilite nedeni ile başvuru PMKS tanısı konulan inmemiş testisi saptanan erişkin olgularda sperm sayısının ve testosteron sentezinin etkilenmiş olduğu bildirilmektedir <sup>(5,6,17)</sup>. Her iki testisi abdomende yerleşik bulunan olgumuzun yapılan gonad biyopsisinde, seminifer tübüllerinin histolojisi ve germ hücrelerinin normal yapıda olduğu rapor edildi. Bunun yanında, olgumuzun germ hücreleri hakkında net bilgi verebilmek için testisler indirildikten sonra uzun süreli izlem ve puberte sonrası sperm sayılarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, operasyon sırasında müller kalıntısına yapışık halde bulunan testislerin serbestleştirilip skrotuma indirilmesi sırasında da yapı ve fonksiyonlarının etkilenebileceği göz ardı edilmemelidir.

İnfant dönemde bu olguların testis ve müller kalıntı histolojisi normal iken erken müdahale edilmez ise zaman içinde malign değişim gösterebildiği bilinmektedir. Bu olgulardaki malign değişim sıklığının yaşla birlikte artmakla beraber, %5-18 arasında olduğu bildirilmektedir <sup>(1)</sup>. Bu hastalarda embriyonel karsinom, seminom, yolk salk tümörü ve teratom geliştiği rapor edilmektedir <sup>(1,3)</sup>. Bir çalışmada, inmemiş testis olgularındaki tümör geliştirme riskinin abdominal testis yerleşimli olgularında ingüinal yerleşimli olanlardan daha yüksek olduğu ve bu riskin testisin indirilmesi sonrasında da devam ettiği ileri sürülmektedir <sup>(18)</sup>. Bu olguda, yapılan testis biyopsisinde histolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmesinde tümör bulgusu saptanmadı. Ameliyat sonrası tümör geliştirme riskinin ortadan kalkmaması nedeni ile düzenli aralıklar ile izlemine devam edil-

mesi planlandı.

Sonuç olarak, bu olgu raporu ile erkek fenotipinde olan ve bilateral inmemiş testis olgularında iç genital yapıların olası cinsiyet gelişim bozuklukları açısından erken dönemde (ilk 6 ay) değerlendirilmesi gerekliliğini ve olası riskler (infertilite, testiküler malignite riski) açısından erken müdahalenin önemini vurgulamak istedik.

**Not:** Bu olgu raporu 26-30 Nisan 2017 tarihinde Antalya’da düzenlenen XXI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongresi’nde sunulmuştur.

**Hasta Onayı:** Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. Farikullah J, Ehtisham S, Nappo S, Patel L, Hennayake S. Persistent Mullerian duct syndrome: lessons learned from managing a series of eight patients over a 10-year period and review of literature regarding malignant risk from the Müllerian remnants. *BJU Int* 2012;110:1084-1089. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11184.x>
2. Rey RA, Grinspon RP. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:221-238. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.08.013>
3. Nalbantoğlu Ö, Demir K, Korkmaz HA, Büyükinan M, Yıldız M, Tunç S, et al. A novel mutation of AMH in three siblings with persistent Mullerian duct syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28:1379-1382. <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0501>
4. Kaul A, Srivastava KN, Rehman SM, Goel V, Yadav V. Persistent müllerian duct syndrome with transverse testicular ectopia presenting as an incarcerated inguinal hernia. *Hernia* 2011;15:701-4. <https://doi.org/10.1007/s10029-010-0707-7>
5. Demir O, Kizer O, Sen V, Esen AA. Persistent müllerian duct syndrome in adult men diagnosed using laparoscopy. *Urology* 2011;78:566. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.11.015>
6. Smith-Harrison L, Patel MS, Smith RP, Schenkman NS. Persistent Müllerian duct structures presenting as hematuria in an adult: Case report of robotic surgical removal and review of the literature. *Urol Ann* 2015;7:544-6. <https://doi.org/10.4103/0974-7796.164859>
7. Mazen I, El-Gammal M, McElreavey K, Elaidy A, Abdel-Hamid MS. Novel AMH and AMHR2 Mutations in Two Egyptian Families with Persistent Müllerian Duct Syndrome. *Sex Dev* 2017;11:29-33. <https://doi.org/10.1159/000455019>

8. Josso N, Rey RA2, Picard JY. Anti-mullerian hormone: a valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist. *Int J Endocrinol* 2013;2013:674105. <https://doi.org/10.1155/2013/674105>
9. Messika-Zeitoun L, Gouédard L, Belville C, Dutertre M, Lins L, Imbeaud S, et al. Autosomal recessive segregation of a truncating mutation of anti-Müllerian type II receptor in a family affected by the persistent Müllerian duct syndrome contrasts with its dominant negative activity in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4390-7. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7839>
10. Korkmaz Ö, Özen S, Özcan N, Bayındır P, Şen S, Onay H, et al. Persistent mullerian duct syndrome with transverse testicular ectopia: a novel amh receptor mutation. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017 Jan 17. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.4058>
11. Josso N, di Clemente N, Gouedard L. Anti-Mullerian hormone and its receptors. *Mol Cell Endocrinol* 2001;179:25-32. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(01\)00467-1](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(01)00467-1)
12. Behringer RR, Finegold MJ, Cate RL. Mullerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 1994;79:415-25. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90251-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90251-8)
13. Menabo S, Balsamo A, Nicoletti A, Gennari M, Pirazzoli P, Cicognani A, et al. Three novel AMH gene mutations in a patient with persistent mullerian duct syndrome and normal AMH serum dosage. *Horm Res* 2008;70(2):124-8. <https://doi.org/10.1159/000137664>
14. Claes A, Ball BA, Almeida J, Corbin CJ, Conley AJ. Serum anti-Mullerian hormone concentrations in stallions: developmental changes, seasonal variation, and differences between intact stallions, cryptorchid stallions, and geldings. *Theriogenology* 2013;79:1229-1235. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2013.03.019>
15. Young J, Chanson P, Salenave S, Noel M, Brailly S, O'Flaherty M, et al. Testicular anti-mullerian hormone secretion is stimulated by recombinant human FSH in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:724-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0542>
16. Wilkerson ML, Bartone FF, Fox L, Hadziselimovic F. Fertility potential: a comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children. *Horm Res* 2001;55:18-20. <https://doi.org/10.1159/000049958>
17. Patil V, Muktinaini S, Patil R, Verma A. Persistent Müllerian duct syndrome: A case report. *Indian J Surg* 2013;75:460-462. <https://doi.org/10.1007/s12262-013-0831-6>
18. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Møller C, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol* 1989;142:998-1001. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)38967-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)38967-X)