

GONADAL ANDROJEN RESEPTÖRÜ POZİTİF BİR ANDROJEN İNSENSİTİVİTE SENDROMU OLGUSU *

Orhan ÜNAL¹, Umut KUYUMCUOĞLU², Nezihe HEKİM³, Dilek KUYUMCUOĞLU⁴, Fuat DEMİRCİ⁵

Androjen insensitivite sendromu çok az görülen bir sendromdur. Olgumuz 17 yaşında genotipik olarak erkek fenotipik olarak kadındı. Laboratuvar ve klinik bulguları testiküler feminizasyon sendromuna uyuyordu. Olgumuzda bunlara ek olarak androjen reseptörü pozitif. Bu bulgular eşliğinde olgumuzu, reseptör proteinlerinde ya da postreseptör mekanizmalarda bir anormalliğin eşlik ettiği testiküler feminizasyonun bir varyantı olduğunu düşündük.

A CASE OF ANDROGEN INSENSITIVITY SENDROME WITH GONADAL ANDROGEN RECEPTOR POSITIVE

Androgen insensitivity syndrome is a rare endocrinological disease. Our case was 17 year old, genotypically male, phenotypically female. Her clinical and laboratory features were parallel to the testicular feminization syndrome, however, being receptor positive. It was considered to be a variant of testicular feminization syndrome with a structural abnormality of receptor protein or a disorder in postreceptor mechanism.

Androjen insensitivite sendromu 46 XY olan fenotipik olarak normal bir kadından infertil bir erkeğe kadar geniş bir yelpaze çizen maskülinizasyon bozukluğuyla karakterize bir sendromdur (5, 6). Testiküler feminizasyon kavramı ilk kez Morris tarafından 1953'te kullanılmıştır (18). Olgularda primer amenore gonadal diskinezi ve vajenin konjenital yokluğuyla ortaya çıkar. Tüm primer amenorelerin %10'undan bu sendrom sorumludur (6, 16). Çok nadir görülen bu sendromun sıklığı 1/20.000-1/64.000 erkek bebek doğum arasındadır (4). Olgularda defekt ya sitoplazmadaki androjen reseptöründe ya da postreseptör mekanizmalardadır (5,6,16).

OLGU

Olgumuz 17 yaşında ve bekardı. Amenore, ses kalınlaşması, yüzünden kıllanma ve akne şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Soy geçmişinde anne babanın kardeş çocukları olması dışında özellik yoktu. Sistemik muayene normaldi. Fizik muayene bulguları: Boyu 160 cm, yüzde ve çenede kıllanma ve akne, kadın tipi pubik kıllanma ve normal aksiller kıllanmaydı. Hastada orta derecede jinekomasti bulguları vardı (Şekil 1). Vajen girişi kapalıydı. Rektal muayenede uterus ve adnekslere ait kitle alınmadı. Sol inguinal bölgede 3x4 cm, sağda 2.5x3 cm sert mobil kitle mevcuttu. Rutin laboratuvar bulguları normaldi. Ultrasonografide uterus ve adneksler görülemedi. IVP normaldi. Barr cisimciği negatifti. Hormonal değerlendirilmede: PRL: 170 mIU/l, estradiol: 70 pg/ml, T: 2.2 ng/ml, F-T: 5.4 pg/ml, DHEA-S: 224

ng/ml, androstenedion: 6.0 ng/ml, üriner 17-ketosteroid: 6.9 mg/24 saat. Laparoskopide internal genital organlar yoktu. Peritoneal bir kıvrım vardı. Sol inguinal bölgedeki kitleden biyopsi yapıldı. Histopatolojik tanı spermatogenez olmayan testis dokusu şeklindedir. Neoplastik değişim göz önüne alınarak bilateral gonadektomi yapıldı. Gonadal dokuda androjen reseptör Hakim ve ark.'nın (22) yöntemiyle pozitif bulundu. Hastanın 10, 12, 14 yaşında olan üç kız kardeşinde herhangi bir jinekopatoloji bulunmadı. Bulgular ışığında olgumuz bir reseptör pozitif androjen insensitivite sendromu olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Komplet testiküler feminizasyon sendromu, uzun boy ve manifest jinekomasti ile karakterize olan ve en sık görülen androjen insensitivite sendromudur (4, 17, 18, 20). İnkomplet testiküler feminizasyon fenotipi kadından normal maskülinizasyona kadar değişmektedir. Dış genital oranlar belirsiz olabilir, virilizasyon pubertede kadın fenotipik gelişimine eşlik edebilir (6, 14, 17). Olgumuz inkomplet testiküler feminizasyona benziyordu çünkü orta derecede jinekomasti, ses kalınlaşması, çenede ve yüzde kıllanma, akne ve klitoral hipertrofi gibi virilizasyon semptomları pubertede ortaya çıkmıştı. Olgumuzda histolojik bulgular komplet forma daha yakındı ve hormon bulguları da komplet forma paraleldi. Testosteron düzeyi normale yakındı ve LH, östradiol düzeyi normal erkekten yüksekti. Bu olgularda yüksek LH düzeyi karşılanamayan östrojene ya da hipotalamohipofizer düzeyde inhibe edilememesine bağlıdır (3, 12, 15, 19). İnkomplet forma virilizasyon bulgularının yanında diğer bulgular da eşlik etmektedir. Tip I inkomplet testiküler feminizasyon; Reifenstein sendromu (perineoskrotal hipospadias, labioskrotal füzyon, azospermi jinekomasti), Lubs sendromu (parsiyel gelişmiş Wolf kanalı kadın fenotipi, parsiyel labioskrotal füzyon, erkek kemik gelişimi), Gilbert Dreyfus sen-

* Bu çalışma II. Uluslararası Jinekolojik Endokrinoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir. 18-23 Mart 1990. Jerusalem. İSRAİL

¹ Zeynep Kamil Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Başasistanı

² Zeynep Kamil Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Klinik Şefi, Doç. Dr.

³ Pakize I Tarzi Hastanesi Biyokimya Uzmanı, Doç. Dr.

⁴ S.S.K. Göztepe Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Uzmanı

⁵ Zeynep Kamil Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Başasistanı

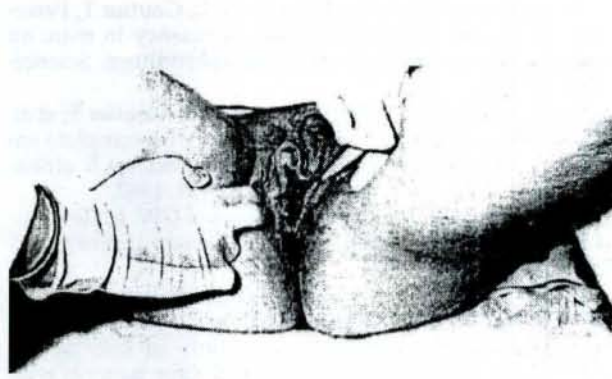


Şekil 1. Hastanın fiziksel görünümü

dromu (hipospadias, küçük fallus, Wolf kanal türevleri, jinekomasti), Rosewater sendromu (jinekomastili infertil bir erkek, azospermi ya da oligospermi) gibi değişik tablolar göstermektedir (1, 2, 13, 21).

Bizim olgumuzda Wolf kanalı türevleri, hipospadias ya da oligoazospermi yoktu. Olgumuz aynı zamanda psödovajinal perineoskrotal hipospadiatik Tip II inkomplet formdan ayrılmaktaydı (23). Tip II'de bunlara ek olarak testosteron (T), LH ve östrojen normal erkek değerlerindedir (11, 23). Tip II diğer inkomplet formlardan pubertede maskülinizasyon oluşmasıyla (kadın fenotipinden farklılaşmasıyla) ayrılır (4, 16). Bu enzim defektinde jinekomasti yoktur, testis pubertede labioskrotal kıvrıma girer, ses kalınlaşması, yüzde, vücutta kıllanma olur, Wolf kanalı normal erkekteki gibi gelişir, hipospadias, gelişmemiş ya da vajinal atrezi vardır (6, 8, 16). Bu sendromda, testosteron, 5 α redüktaz eksikliği nedeniyle dihidrotestosterona (DHT) çevrilemez (23). Prepubertal olgularda, hCG stimülasyonundan sonra yükselmiş T/DHT oranı ile teşhis konulabilir ve bu tanı virilizasyonun geliştireceği psikolojik problemleri engelleyecek gonadektomi yapmamızı kolaylaştırır (6, 7, 9, 16).

Bilindiği gibi testosteron hedef hücreye girer ve 5 α redüktazla DHT'ye çevrilir. T ya da DHT hücrede androjen reseptörlerine bağlanır. T+R ya da DHT+R kompleksi oluştururlar ve hücreye girerler ve kromatine bağlanırlar. Bundan sonra mRNA üzerinden androjenik etkiyi sağlayan protein sentezi başlatılır (4, 5, 6). X'e bağlı ressesif gen hücredeki androjen reseptöründen ve bunun neden olduğu androjen insensitivitesinden sorumludur. Reseptör eksik ya da unstable olabilir (6, 22). Olgumuzda an-



Şekil 2. Dış genital organların görünümü

drojen reseptör değerlendirmesi gonad dokusunda yapıldı (5 pmol/mg DNA, Hekim ve ark.) ve normal bulundu. Bulgular stabil reseptör pozitif bir androjen insensitivite olgusuna uyuyordu. Bu sendromda dış genital organlar kadın/gelişmemiş erkek ve urogenital sinüs kadın ya da erkek olarak gelişebilir ve spermatogenez yoktur (6, 7, 10). Bu klinik tablo bizim olgumuzun hormonal bulgularına uymaktaydı. Reseptör pozitif androjen insensitivite sendromunun tedavisi fenotipe bağlıdır. Bu olguların çoğunun bir kadın gibi yetiştirildiği ve virilizasyondan korunmak için pubertede kastrasyonun yapılması önerilmektedir (6). Maskülin tipte eğer hasta psikolojik olarak hazırsa, rekonstrüktif cerrahi yapılabilir.

Hastamız bize puberteden ve virilizasyon bulgularından iki yıl sonra başvurmuştu. Neoplazi riskini elimine etmek için gonadektomi yaptık. Çünkü olgumuz bir kız olarak yetiştirilmişti ve fenotip olarak kadındı. Bu olgularda gonadal malignensi riski %22 civarındadır ve 16-18 yaş arasında kemik gelişimini tamamlar tamamlamaz gonadektomi yapılması önerilmektedir (16). Kastrasyondan sonra östrojen eksikliği bulgularını düzeltmek için replasman tedavisi gerekmektedir (6, 16). Biz de, olgumuzda östrojen replasmanı yaptık.

KAYNAKLAR

1. Amrhein JA, Klingensmith GJ, Walsh PC, Mc Kusick VA, Migeon CI. Partial androgen insensitivity: The Reifenstein syndrome revisited. *N Engl J Med.* 297:350, 1965.
2. Bowen P, Lee CSN, Migeon CJ. Hereditary male pseudohermaphroditism with hypogonadism, hypospadias and gynecomastia (Reifenstein's syndrome). *Ann Intern Med.* 62:252, 1965.
3. Boyar RM, Moore RJ, Rosner W. Studies on gonadotropin-gonadal dynamics in patients with androgen insensitivity. *J Clin Endoc Metab.* 47:1116, 1978.
4. Conte FA, Grumbach MM. Pathogenesis, classification, diagnosis and treatment of anomalies of sex. De Groot LJ, ed, *Endocrinology.* Philadelphia: Saunders. 1989; 810.
5. Coulam CB, Graham ML II and Spelsberg TC. Androgen insensitivity syndrome: Gonadal androgen receptor activity. *Am J Obstet Gynecol.* 150:531, 1984.
6. Griffin JE, Wilson JD. The syndromes of androgen resistance. *N Eng J Med.* 302:198, 1960.
7. Hughes IA. *Handbook of endocrine tests in children.* Bristol:Wright, 1986; 124.

8. Imperato-Mc Ginley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5 alpha-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science*. 186:1213, 1974.

9. Imperato-Mc Ginley J, Peterson RE, Gautier T, et al. Hormonal evaluation of a large kindred with complete androgen insensitivity: Evidence for secondary 5 alpha-reductase. *J Clin Endocrinol Metab*. 54:931, 1982.

10. Keenan BS, Kirkland RT, Clayton GW. Male pseudohermaphroditism with partial androgen insensitivity. *Pediatrics*. 59:224, 1977.

11. Kuttan F, Mowszowics I, Wright F, Baudot N, Jaffiol C, Robin M, Muavais-Warvis P. Male pseudohermaphroditism: A comparative study of one patient with 5 alpha-reductase deficiency and three patients with the complete form of testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab*. 49:661, 1979.

12. Lacroix A, Mc Kenna TJ, Rabinowitz D. Sex steroid modulation of gonadotropins in normal men and in androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endoc Metab*. 48:235, 1979.

13. Libs HA Jr, Vilar O, Bergenstal DM. Familial male pseudohermaphroditism with labial testes and partial feminization: Endocrine studies and genetic aspects. *J Clin Endoc Metab*. 19:1110, 1959.

14. Madden JD, Walsh PC, McDonald PC, Wilson JD. Clinical and endocrinologic characterisation of a patient

with the syndrome of incomplete testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab*. 41:751, 1975.

16. Speroff L, Glass RDH, Kase NG. Normal and abnormal sexual development. In: *Clinical Gynecol. Endoc and infertiliy*. 4th ed, Baltimore: Williams and Wilkins, 1989;379.

17. Morris JM, Mahesh VB. Further observations on the syndrome, "testicular feminization". *Am J Obstet Gynecol*. 87:731, 1963.

18. Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol*. 65:1192, 1953.

19. Nicoletti I, Filipponi P, Fedeli L, Santori PA, Santusano F. Effect of estrogens and progesterone on gonadotropin and prolactin release in a patient with androgen insensitivity. *Gynecol*. 87:731, 1963.

20. Perez-Palacios G, Jaffe RB. The syndrome of testicular feminization. *Pediatr Clin North Am*. 19:653, 1972.

21. Rosewater S, Gwinup, Nalwi GJ. Familial gynecomastia. *Ann Intern Med*. 63:377, 1965.

22. Stoa KF, Hekum N, Dahl O, Hoiseater PA. Binding of androgens and progestins in the human testis. *The Journal of Steroid Biochemistry*. 11:261, 1979.

23. Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, et al. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, Type II, decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineo-scrotal hypospadias. *N Eng J Med*. 291:944, 1974.

KAYNAKLAR

1. Imperato-Mc Ginley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5 alpha-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science*. 186:1213, 1974.

16. Speroff L, Glass RDH, Kase NG. Normal and abnormal sexual development. In: *Clinical Gynecol. Endoc and infertiliy*. 4th ed, Baltimore: Williams and Wilkins, 1989;379.