



Komplet androjen duyarsızlık sendromlu üç kız kardeş: Olgu sunumu

Complete androgen insensitivity syndrome in three sisters: A case report

Özhan Özdemir, Mustafa Erkan Sarı, Evren Akmut, Gizem Özcanlı, Cemal Reşat Atalay

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Komplet Androjen Duyarsızlık sendromu (testiküler feminizasyon) erkek psödohermafroditizmin en sık nedenini oluşturur. Altta yatan temel patoloji androjen stimülasyonuna karşı end organ duyarsızlığıdır ve bunun sonucunda androjenlerin etki ettiği vücut yapıları ve sistemlerde farklılaşmayı etkileyen bir hastalıktır. Kalıtım şekli hücre içi androjen reseptörlerinden sorumlu olan X'e bağlı resesif bir gen ile ilişkilidir. Hastalık aynı ailenin birkaç ferdinde de görülebilir. Bu nedenle etkilenen bireylerin aile taraması yapılması gerekmektedir. Makalemizde inguinal bölgede kitle nedeni ile araştırılan ve Komplet Androjen Duyarsızlık sendromu tanısı alan hastanın aile öyküsünün araştırılması ile ortaya çıkartılan Komplet Androjen Duyarsızlık sendromlu üç kız kardeş olgusunu sunduk. J Turk Soc Obstet Gynecol 2014;2:139-41

Anahtar Kelimeler: Testiküler Feminizasyon sendromu, Androjen Duyarsızlık sendromu, erkek psödohermafroditizm

Abstract

Complete Androgen Insensitivity syndrome (testicular feminization) is the most common cause of male pseudohermaphroditism. The underlying pathology is end organ insensitivity to androgen stimulation. Androgen Insensitivity syndrome could be considered as a disease that causes resistance to androgens actions, influencing differentiation of the body structures and systems in which this hormone exerts its effects. Transmission of this disorder is by means of an X-linked recessive gene that is responsible for the intracellular androgen receptor. The disorder is often found in several members of the same family. Thus family screening should be performed in the affected individuals. This article presents the case of three sisters diagnosed with Complete Androgen Insensitivity syndrome which was found out during the family history investigation of a female patient having a mass in her inguinal region and a diagnosis of Complete Androgen Insensitivity syndrome. J Turk Soc Obstet Gynecol 2014;2:139-41

Key Words: Testicular Feminization syndrome, Complete Androgen Insensitivity syndrome, male pseudohermaphroditism

Giriş

Komplet Androjen Duyarsızlık sendromu, ilk olarak Morris tarafından 1953 yılında 'Testiküler Feminizasyon' olarak tarif edilmiş olup androjen reseptör geninde inaktivasyona neden olan çeşitli mutasyonlar sonucunda oluşmaktadır⁽¹⁾. Kesin prevalansı bilinmemekle beraber genetik olarak 46 XY karyotipi olan bireylerde tahminen 1/20,000-1/90,000 oranında görülmektedir⁽²⁾. Androjen reseptör geni X kromozomunun Xq11-12 bölgesinde yer almaktadır ve Androjen Duyarsızlık sendromu X'e bağlı resesif kalıtım göstermektedir. Androjenik aktiviteye direnç sonucunda androjenlerin etki ettiği vücut yapıları ve sistemlerde farklılaşma etkilenmektedir ve androjen direncinin derecesine göre klinik tablo da değişkenlik göstermektedir. Klinik, infertil erkek ile tam dişi fenotip arasında değişiklik göstermekte olup, hafif, parsiyel ve komplet olmak üzere üç farklı form tanımlanmıştır⁽³⁾.

Komplet Androjen Duyarsızlık sendromu (KADS) tanısı olan

hastaların çoğunda primer amenore, pubertede normal meme gelişimi, pubik ve aksiller kıllanmanın yokluğu, kısa ve kör sonlanan vajen, serviks ve uterus yokluğu izlenmektedir. 46 XY karyotipine sahip dişi fenotipli bu hastalarda serum testosteron düzeyleri de normal erkek düzeyindedir. Testis ise intraabdominal olabileceği gibi genellikle inguinal kanal yerleşimli olup ultrasonografi ya da manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile yeri belirlenmelidir⁽⁴⁾.

Androjen Duyarsızlık sendromu, X'e bağlı resesif kalıtım göstermektedir ve etkilenen bireyin fenotipik olarak dişi olan her üç kardeşinden birinde ve normal kız kardeşinin her altı fenotipik olarak kız çocuğunun birinde XY karyotipi görülme riski bulunmaktadır. Bu nedenle etkilenen bireylerin aile taraması yapılması gerekmektedir. Literatürde kardeşler içerisinde KADS tanısı olan yayınlar olsa da üç kardeşle KADS tanısı olan sınırlı sayıda olguya rastlanmıştır olup yazımızda KADS tanısı almış olan üç kız kardeş olgusu tartışılmıştır^(5,6).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özhan Özdemir,

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 325 25 49 E-posta: seyozi@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received : 04.09.2013

Kabul Tarihi/Accepted : 11.11.2013

Olgu

Sol inguinal bölgede ele gelen kitle yakınması ile polikliniğimize başvuran 41 yaşındaki evli kadın hastanın yapılan muayenesinde, sol ingüinal bölgede 15x10 cm çapında mobil kitle saptanırken, sağ inguinal bölgede de 4x3 cm çaplı mobil kitle tespit edildi. Jinekolojik muayenede dış genital organlar dışi fenotipinde olup genital bölgede kılınma izlenmedi (Şekil 1). Spekulum muayenesinde 6 cm uzunluğunda kör vajen tespit edilen hastada yapılan ultrasonografi ve MR görüntülemesinde uterus ve overler izlenmezken, sol inguinal bölgede kalça eklemi düzeyinden başlayıp labium majus düzeyine kadar uzanım gösteren 137x80x124 mm boyutunda düzgün yüzeyli, septalı ve polipoid uzanımlar içeren solid kitle tespit edildi. Ayrıca sağ inguinal bölgede de 32x28 mm boyutunda solid kitle tespit edildi. Genel vücut muayenesinde aksiller ve pubik kılınmanın olmadığı ancak meme gelişiminin normal olduğu görüldü. Hastanın hormonal değerlendirilmesinde foliküler stimulan hormon (FSH) 9,68 mIU/mL, luteinizan hormon (LH) 15,74 mIU/mL, östradiol 56,07 pg/mL ve total testosteron 1,83 ng/mL olarak tespit edildi. Daha önce hiç adet görmediğini belirten hastanın öyküsünden 44, 32 ve 30 yaşlarında 3 kız kardeşinin daha olduğu öğrenildi. Kırk dört yaşında olan kardeşinin düzenli menstruel siklusu ve çocuğu olduğu ancak 32 ve 30 yaşında olan iki kız kardeşinin de hiç adet görmediği, evli ve çocuklarının olmadığı öğrenildi. Bunun üzerine diğer 3 kız kardeşte muayeneye çağrıldı. Kırk dört yaşındaki en büyük kardeşin muayenesi normal olarak değerlendirilirken, 32 ve 30 yaşındaki diğer kardeşlerin ikisinde de aksiler ve pubik kılınma izlenmedi, meme gelişimleri normal olmasına karşın 6 cm uzunluğunda kör vajen tespit edildi. Her iki kardeşte de inguinal kanalda mobil 3 cm çaplı kitle palpe edildi. Yapılan ultrasonografi ve MR incelemede iki kardeşte de uterus ve overler izlenmedi.

Hasta ve iki kız kardeşinde KADS ön tanısı ile periferik karyotip analizi yapıldı. Periferik kandan lenfosit doku kültürü yöntemi ile yapılan kromozom analizinde karyotip 46, XY olarak saptandı. Aynı metod kullanılarak hastanın en büyük kardeşinde de karyotip analizi yapıldı ve 46 XX olarak tespit edildi (Tablo 1). Aileye ait soyağacı Tablo 2'de yer almaktadır.

KADS tanısı konulmuş olan üç kız kardeşte gonadektomi planlandı. Kırk bir yaşındaki inguinal bölgede kitlesi olan hastanın yapılan operasyonunda sağda testiküler doku izlenirken, sol inguinal bölgedeki kitlede seröz papiller kistadenofibroma tespit edildi. Diğer iki kız kardeşe bilateral gonadektomi önerildi ancak hastalar kabul etmedi. Üç kız kardeşe de hastalıkları hakkında bilgi verildi ve gerekli bilgilendirilmiş onam alındı.



Şekil 1. Tanı alan ilk hastanın inguinal kanaldaki gonadal kitlenin makroskopik görüntüsü

Tartışma

KADS, X'e bağlı resesif kalıtım göstermekte olup etkilenen bireyin fenotipik olarak dışi olan her üç kardeşinden birinde ve normal kız kardeşinin her altı fenotipik olarak kız çocuğunun birinde XY karyotipi görülme riski bulunmaktadır. Bu nedenle etkilenen bireylerde aile taraması yapılması gerekmektedir. Aile öyküsü olmayan bireylerde ise muhtemelen de nova mutasyonlar sorumludur ve KADS'da de-novo mutasyon oranı %30'dur⁽⁷⁾.

Erkek embriyoda androjen reseptörleri 8. gebelik haftasında ekspres edilmektedir ve testis 9. gebelik haftasında testosteron üretimine başlamaktadır. Testosteron üretimi 11.-18. gebelik haftaları arasında en yüksek düzeylere ulaşarak mezonefrik kanalların epididim, vas deferens ve seminal vesiküle farklılaşmasına neden olmaktadır. KADS'da androjen reseptöründeki defekt sonucunda androjenlere karşı bir duyarsızlık gelişmektedir ve embriyolojik gelişimi için androjenlerin gerekli olduğu mezonefrik kanallara ait yapılar olan epididimis, vaz deferens ve seminal vesikül gelişimi olmamaktadır. Bu arada testisten normal miktarda antimüllerian hormon üretimi olmaktadır ve paramezonefrik kanal gelişimini engellemektedir. Bu nedenle paramezonefrik kanal kökenli olan tuba, uterus ve vajenin 2/3 üst kısmının gelişimi de olmamaktadır⁽⁸⁾.

Erkek dış genital sistem gelişimi daha güçlü bir androjen olan dihidrotestosteron uyarısına bağlı olup ürogenital sinüsün erkek yönünde farklılaşması için mutlaka gereklidir. KADS'de androjen reseptörlerindeki defekt sonucunda ürogenital sinüs dışi yönünde farklılaşır. Ancak müllerian yapıların gelişimi olmadığı için vajenin üst kısmının farklılaşması olmamaktadır. Bu nedenle dış genitaler açık olarak dışi fenotipinde olsa da sadece ürogenital sinüsün farklılaşması sonucunda vajen kısa ve kör olarak sonlanmaktadır⁽⁸⁾.

Testisler ise abdominal bölgede bulunabilse de antimüllerian hormonun etkisi ile genellikle inguinal kanal ya da labium majus içerisinde görülmektedir. Histolojik olarak inmemiş testise benzemektedir ve normal veya artmış sayıda Leydig hücreleri izlenirken, spermatogenez izlenmez. İmmatür germ hücreleri ve sertoli hücreleri ile çevrili immatür seminifer tübüller izlenmektedir. KADS'de androjen duyarsızlığı nedeni ile aksiller ve pubik kılınma izlenmemektedir ancak androjenlerin periferik aromatisasyonu sonucu oluşan karşılanmamış östrojen etkisinden dolayı meme gelişimi olmaktadır. Bu hastalar normal kadınlara göre daha uzun boy ve kiloda olmasına rağmen genel vücut habitusu olarak dışi fenotipine ve dışi seksüel oryantasyona sahip bireylerdir⁽⁸⁾.

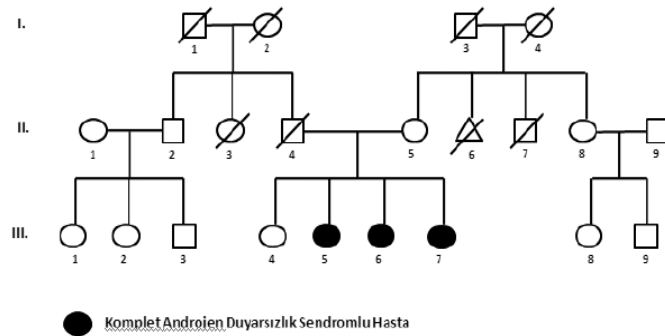
KADS'li olan bireylerde pubertede serum testosteron konsantrasyonu normal veya orta derecede artmış olmasına rağmen androjenlerin hipotalamo-hipofizer sistem üzerine negatif feedback etkisi olmadığından dolayı LH sekresyonunun frekansı ve pulsatilitesinde artış gözlenmektedir. LH düzeyinin artmış olmasına karşılık FSH ve inhibin düzeyi genellikle normal sınırlardadır. Androjenlerin periferik aromatisasyonu sonucunda östrojen üretimi ise normal erkekler göre %70 daha yüksek düzeyde izlenir⁽⁹⁾.

Amniosentez gibi prenatal tanı testi uygulanmış olan ve karyotipi 46 XY olarak belirtilen bir gebelikte, doğum sonrası dışi fenotipli bir bebeğin doğumu ile KADS tanısı çok erken dönemde konulabilse de genellikle başvuru şekli adölesan dönemde primer amenore veya yenidoğan döneminde kasıkta şişlik şikayetidir. Bilateral inguinal hernisi olan dışi fenotipli yenidoğanlarda KADS insidansı %1-%2'dir. Bu nedenle tek veya bilateral inguinal herni veya labial kitlesi olan primer amenoreik hastalarda mutlaka KADS'den şüphelenilmelidir. Diğer bir klinik başvuru şekli de gonadal bir tümöre bağlı özellikle

Tablo 1. Olguların fenotip, genotip ve hormonal profil dağılımı

	Yaş	Fenotip	Karyotip	Aksiler/ Pubik Killanma	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	Östradiol (pg/mL)	Total Testosteron (ng/mL)	Tanı
1. Kardeş	44	Dişi	46 XX	Var	6,12	8,11	51,15	0,24	Normal
2. Kardeş	41	Dişi	46 XY	Yok	15,74	9,68	56,07	1,83	KADS
3. Kardeş	32	Dişi	46 XY	Yok	16,21	8,72	62,14	1,95	KADS
4. Kardeş	30	Dişi	46 XY	Yok	15,25	9,57	61,57	1,87	KADS

KADS: Komplet Androjen Duyarsızlık sendromu

**Tablo 2.** Aileye ait soy ağacı

inguinal bölgeden kaynaklanan pelvik kitlelerdir⁽¹⁰⁾. Olgularımız içerisinde ilk tanı alan hasta da inguinal kitle nedeni ile araştırılırken tanı almıştır.

Bu hastaların tedavisinde uygun hormon replasman tedavisi, fonksiyonel bir vajenin oluşturulması, tümör gelişiminin önlenmesi için pubertal gelişimi takiben gonadektomi yapılması ve psikolojik destek amaçlanmalıdır. Puberte sonrası yapılan gonadektomi takiben östrojen replasman tedavisi planlanmalıdır. Fonksiyonel vajina oluşturulması için nadiren vajinal cerrahi gerekmektedir ve vajinal dilatatörler etkili ve ilk tedavi şekli olmalıdır. Gerekli olgularda ise vaginoplasti yapılmalıdır⁽¹¹⁾. Tanı koyduğumuz üç kız kardeşte de cinsel ilişkiye uygun bir vajen olduğu için ek bir müdahaleye ihtiyaç duyulmamıştır.

KADS'de inmemiş testiküler dokuda malignite gelişme riski bulunmaktadır ve gonadektomi yapılmayanlarda tümör riski %30'dan fazla artmaktadır. Endojen hormonlara bağlı olarak pubertal gelişim daha düzenli ilerlediğinden ve puberte öncesi gonadal tümör riski oldukça düşük (%5-%10) olduğundan gonadektomi için en ideal zaman puberte sonrasıdır (ortalama 16-18 yaş)⁽¹²⁾. Gonadektomi yapılmayan hastalarda gonadal tümör insidansı 25 ve 50 yaşında sırasıyla %3,6 ve %33'tür⁽¹³⁾. Bazı KADS tanısı olan olgular artan gonadal tümör riskine rağmen gonadektomi kabul etmemektedir ve bu hastaların takibinde monitorizasyon yöntemleri kullanılmalıdır. KADS tanısı konulan iki olgumuz gonadektomi kabul etmemiş olup takibe alınmışlardır.

Sonuç

Maternal X'e bağlı resesif kalıtımı olan KADS'da doğacak kız çocukların %50'si taşıyıcı, erkek çocukların %50'si hastalıklı olacağından hastanın diğer fenotipik olarak dişi olan kardeşleri de bu sendrom yönünden araştırılmalıdır. Ayrıca öz ve soy geçmişlerinde KADS'li çocuk doğumu öyküsü olan çiftlere de genetik danışmanlık verilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

- Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol* 1953;65(6):1192-211.
- Boehmer AL, Brinkmann O, Brüggewirth H, van Assendelft C, Otten BJ, Verleun-Mooijman MC, et al. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4151-60
- Pizzo A, Laganà AS, Borrielli I, Dugo N. Complete androgen insensitivity syndrome: a rare case of disorder of sex development. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013;2013:232696
- Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995;16(3):271-321.
- Likourinas M, Conidaris D, Alivizatos G, Dimopoulos MA. Complete testicular feminisation syndrome in three sisters. *Br J Urol* 1990;65(3):298-9.
- Kokcu A, Otken G, Kara N, Elbistan M. Complete testicular feminization syndrome in three sisters. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 1992;2(3):213-7
- Leslie ND. Haldane was right: de novo mutations in androgen insensitivity syndrome. *J Pediatr* 1998;132(6):939-43.
- Hannema SE, Scott IS, Hodapp J, Martin H, Coleman N, Schwabe JW, et al. Residual activity of mutant androgen receptors explains wolffian duct development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5815-22.
- Galani A, Kitsiou-Tzeli S, Sofokleous C, Kanavakis E, Kalpini-Mavrou A. Androgen insensitivity syndrome: clinical features and molecular defects. *Hormones* 2008;7(3):217-29.
- Stewart CJR, Baker E, Beaton C, Crook M, Peverall J, Wallace S. Detection of Y-chromosome in gonadal tumours using fluorescence in situ hybridization: diagnostic value in intersex conditions including older patients with clinically unsuspected androgen insensitivity syndrome. *Histopathology* 2008;52(2):175-82.
- Ismail-Pratt IS, Bikoo M, Liao LM, Conway GS, Creighton SM. Normalization of the vagina by dilator treatment alone in Complete Androgen Insensitivity Syndrome and Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome. *Hum Reprod* 2007;22(7):2020-4
- Deans R, Creighton SM, Liao LM, Conway GS. Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome: patient preferences and clinical evidence. *Clin Endocrinol* 2012;76(6):894-8
- Yanai Y, Hiroi H, Osuga Y, Fujimoto A, Momoeda M, Yano T, et al. Androgen insensitivity syndrome with serous gonadal cyst. *Fertil Steril* 2008;90(5):2018.e9-11.