

TRUE HERMAFRODİTİSM: VAKA TAKDİMİ

Turgut ORTAK, Ramazan Erkin ÜNLÜ, Muhammet URALOĞLU, Ömer ŞENSÖZ

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği

ÖZET

True hermafroditizm nadir karşılaşılan bir olgudur. İleri yaşlarda rastlanması daha da nadirdir. Bu vaka 17 yaşında kliniğimize başvurmuştur. Hastaya multidisipliner olarak yaklaşıldı. Psikiyatrik ve endokrinolojik olarak değerlendirildi. Kadın Hastalıkları ve Doğum, Üroloji ve Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi uzmanları tarafından iç genital dış genital korreksiyon aynı seansta yapılmıştır. Sol histerektomi, ooferektomi, rudimenter prostat eksizyonu, sağ orşiopeksi, tüp grefti ile üretra rekonstrüksiyonu, labioskrotal yaprakların skrotum şeklinde transpozisyonu, sol labioskrotal yaprağa testis protezi yerleştirilmesi ameliyatı yapıldı.

Anahtar Kelimeler: True hermafroditizm, hermafroditizm, ambiguous genitalia.

SUMMARY

True Hermaphroditism

True hermaphroditism is a rarely seen pathology. It is very rare to encounter the pathology in advanced ages. This case applied to our clinic when he was 17 years old. A multidisciplinary approach for the treatment was carried out. The patient was searched for endocrine and psychological aspects. A team of gynecology, urology and plastic and reconstructive surgery performed the operations to both external and internal genitalia at the same time. Left hysterectomy and oophorectomy, extirpation of the rudimentary prostate gland, right orchiopexy, urethra reconstruction with tube graft, transposition of the labioscrotal leaves to scrotum, and insertion of silicone testicular prosthesis to the left labioscrotal pouch were carried out.

Key Words: True hermaphroditism, hermaphroditism, ambiguous genitalia.

GİRİŞ

Gerçek hermafroditizm bireyin her iki sekse ait gonadal dokuyu içermesi durumudur. Ambiguous genitalya intrauterin dişi fetusun androjene maruz kalması (dişi psödohermafroditizm), yetersiz androjen stimulyonu olan erkek fetus (erkek psödohermafroditizm), kromozomal aberasyonlar sonucunda anormal gonadal diferansiyasyon (gerçek hermafroditizm), mixt gonadal disjenezi ve diğer kompleks konjenital sendromlar sonucunda meydana gelebilmektedir⁴.

Gerçek hermafroditizm teşhis ve tedavisinde gecikme halen olabilmektedir. Burada sunduğumuz vaka bu gecikmeye örnektir. Literatürde eksternal genitalyaya dayanarak yapılan sınıflandırmaların teşhis ve tedavide daha faydalı olduğu bildirilmektedir⁴. Klas I normal dişi genitalyası, klas II büyümüş klitoris, klas III parsiyel birleşmiş labioskrotal katlantılar, klas IV birleşmiş labioskrotal katlantılar, klas V hipoplastik skrotum ve penoskrotal hipospadias, klas VI normal erkek genitalyası olarak bildirilmiştir⁴. Burada bu sınıflamaya göre Klas V olarak değerlendirilen vaka sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Full term ve komplikasyonsuz olarak doğumu gerçekleşen, doğumda genital yapısının anormal olduğu farkedilmesine rağmen tedavi görmemiş, 17 yaşındaki hasta kliniğimize testis yokluğu, küçük penis, idrarını penis kökü alt yüzden yapma şikayeti ile başvurdu. Daha önce hiçbir sağlık merkezine başvurmadığını belirtmekteydi.

Hastanın yapılan muayenesinde erkek fenotipinde, erkek tipinde kıl dağılımı olmayan, minimal axiller ve genital kıllanması mevcut, boyu 175 cm ve 65 kg ağırlığında olduğu tespit edildi. Penoskrotal hipospadias, birleşmemiş labioskrotal katlantılar, 4 cm fallus ve 1 cm ebatlarında vajen mevcuttu (Şekil 1). Labioskrotal katlantılar içinde gonad palpe edilemedi. Bu bulgularla olgunun klas V ambiguous genitalyası olduğuna karar verildi. Ürolojik, Jinekolojik ve Psikiyatrik değerlendirilmesi yapıldı.

Yapılan pelvik USG ile hastada küçük bir uterus, normal mesane, over lokalizasyonlarında iki adet muhtemel gonad dokusu, normal tuba uterina tespit edildi. Surrenal bazlerde patoloji tespit edilmedi.

Bukkal smear'da kromatin negatif olarak değerlendirildi.

Laboratuvar çalışmaları, idrar analizi, kan biyokimya değerleri normal olarak değerlendirildi. Lökosit karyotip incelemesinde 46 XY paterni gözlemlendi. Hormonal değerlendirmesinde basal ve stimule gonadotropin ve 17 OH-progesteron değerleri normal sınırlardaydı. Serbest testesteron seviyesi düşük (11.25 pg/ml) tespit edildi. (Normal değer erişkin erkek için 8.60-54.60 pg/ml).

Direk abdominal grafi normal idi. Yapılan voiding sistoureterogramda erkek tip uretra gösterildi. Renel ultrasonografi normaldi, obstruktif uropati ve renal kortikal anomali görülmedi.

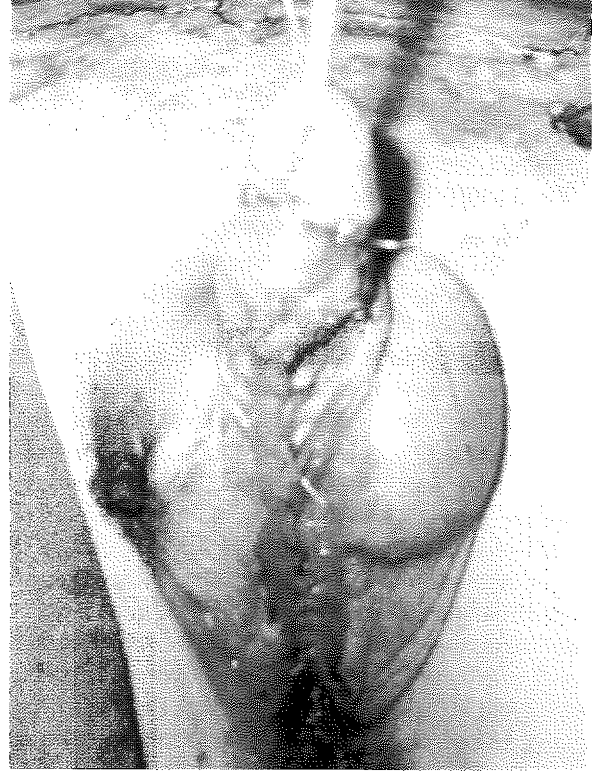
Psikiyatrik değerlendirme sonucunda hastanın erkek cinse yakın olduğu tespit edildi. Erkek yönünde korreksiyonuna karar verildi.

Abdominal eksplorasyona Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tarafından başlandı. Total abdominal histerektomi, sol gonad, tuba uterinalar, rudimenter prostat eksizyonu yapıldı. Üroloji Kliniği tarafından sağ gonadın testis olduğu düşünüldü ve orşiopeksi yapıldı, gonadal dokudan biopsi alındı. Bipsi sonucunda sağ gonadın testis olduğu, ancak spermatogonia bulunmadığı, sol gonadın over dokusu ve tümöral dokudan oluştuğu (Gonadoblastom) olduğu tespit edildi. Yapılan tüm vucut taraması ve aylık kontrollerinde metastaz olmadığı tespit edildi. Hastaya testesteron replasman tedavisine başlandı.

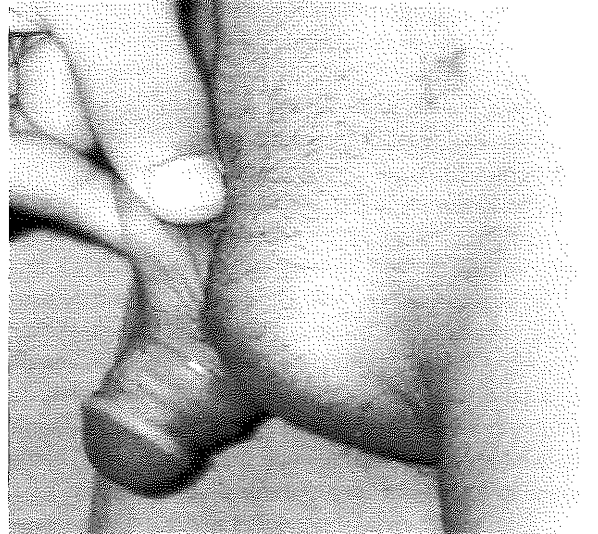
Labioskrotal katlantıları bilateral iki flep olarak kaldırdı ve skrotum şeklinde orta hatta suture edildi (skrotoplasti), sağ skrotal kese içine testis yerleştirildi, sol skrotal kese içine silastik testis protezi yerleştirildi



Şekil 1: Penoskrotal hipospadias, birleşmemiş labioskrotal katlantılar izlenmektedir.



Şekil 2: Scrotumdan glans ucuna kadar cerrahi işlem tamamlanmış durumda.



Şekil 3: Hastanın 6 aylık takibinde external genital organların yandan görünümü

(Şekil 2). Abdominal insizyon yerinden alınan tam kalınlıkta deri grefti ile tüp greft yöntemi uygulanarak hipospadias korreksiyonu yapıldı (Şekil 3).

TARTIŞMA

Gerçek hermafroditizm tanımlanmasında 1959

yılında Barr tarafından intersex problemlerinde kullanılan sex kromatini testinin açıklanmasından sonra birçok teoriler öne sürülmüştür. Gerçek hermafroditizm, seminifer tubululeri içeren testis dokusu ve primer folikülleri içeren over dokusunun birarada bulunduğu gonadal bozukluktur². Nadir görülen bir anomalidir. En sık karyotip 46 XX tir⁴. Hemen tamamen dış genital anomalilerle birlikte görülür. Görünüm normal scrotum gelişiminden labia major görünümüne kadar değişebilir. Bu hastada 4 cm boyutlarında fallus, labium majorlar ve 1 cm boyutlarında vajen mevcut idi.

Patogenezinde primitive germ hücre seviyesinde meydana gelen defekt etkilidir². Bir grup germ hücrenin testis yönünde diferansiyasyonunda intrinsik defekt mevcuttur, ancak sonuçta testis yönünde diferansiyasyon mümkün olmaz². X kromozomu yönünde gelişen germ hücreleri normal olduğu için ovarian doku normaldir². Eğer defekt erken germ hücre ayrışmasında meydana gelirse lateral true hermafrodit (testis-over) meydana gelir. Eğer daha sonra meydana gelirse biparsiyel ovotestis meydana gelir. Daha sonra meydana gelen defektlerde ovotestisin diğer varyasyonları (kosentrik, mixed) oluşur³. Bu vakada testis ve over dokusu bir arad idi. Yani lateral true hermafrodit vakasıydı.

True hermafroditizm insidansı disproportiyonel olarak Güney Africa siyah popülasyonda yüksektir². Genetik geçişi yoktur, sporadik olarak gözlenir. Türkiyede insidansı bilinmemektedir.

Gonad yumuşak kıvamda ise testis, sertçe ise daha sık bulunan ovotestistir. Testislerde spermatogonia bulunmaz, buna karşın over dokusu genellikle normaldir. Bizim vakamızda postoperatif yapılan muayenesinde sağ gonad yumuşak kıvamlı soldan eksize edilen gonad sert kıvamlıydı. Patoloji sonucunda sağ gonadın testis olduğu ancak hiç spermatogonia bulunmadığı tespit edilmiştir.

İç genital yapı gonadal yapıya bağlı olarak değişir. Çoğu vakada küçük bir uterus bulunur. Gonad testis ise veya testis dokusu ağırlıkta ise konumu inguinal kanalda veya labioskrotal yaprağın içindedir. Sunulan vakada preoperatif yapılan USG'de gonadların her ikisinin intraabdominal yerleşimi olduğu görülmüştür. Uterus boyutları 2x2x3 cm boyutlarında ölçülmüştür.

Literatürde en sık bulunan gonad %44.3 ovotestis (%57.7 sağda) tir. %33.4 over (%62.8 solda), %22.3 testis (%59.5 sağda) bulunur. En sık birliktelik (%29.6) over-testis (lateral true hermafroditizm) şeklindedir. Biz sağda testis, solda over kombinasyonu tespit ettik. Sırasıyla ovotestis-over (unilateral true hermafroditizm), ovotestis-ovotestis (bilateral true hermafroditizm), ovotestis-testis ve ovotestis-bilinmeyen şeklinde beraberlik mevcuttur¹. Gerçek hermafroditte %59.5 46 XX, %12.8 46 XX/46 XY, yaklaşık %12.3 46 XY, %5.6 46XY/47XXY ve %3.5 45 X/46XY'dir¹.

Hipospadias ve kriptoorşidizm olabilir. Bizim vakamızda penoskrotal hipospadias mevcuttu. Ergenlik döneminde hipogonadizm ortaya çıkar. Hastamız önkoid yapıda ve erkek fenotipindeydi. Çoğunlukla testis biopsisinde spermatogonia yokluğu, peritubuler fibroz, Leydig hücre hiperplazisi gözlenir. Ovotestis de ise ovaryan bölüm genellikle normal (%77), testiküler bölüm ise genellikle anormaldir. İlginç olarak %50 ovotestiste ovulasyon görülebilir. Gonad eğer over ise genellikle normaldir. Testis ise genellikle skrotal pozisyonadadır, ancak hastamızda testis intraabdominal pozisyonunda idi. Testis histolojisi genellikle ovotestisin testise benzeyen bölümü gibidir, yani anormaldir¹. Bu nedenle male fertilizasyon genellikle mümkün olmamakla birlikte female fertilizasyon bildirilmiştir. Gerçek hermafroditlerde malin potansiyeli olan tümör gelişimi % 2.6 oranında bildirilmiştir. En sık görülen gonadoblastomadır (Park et al 1972, Mc Donough 1975). Bu hastada sol gonad over özelliklerinde ancak bu vakanın sol over olarak alınan materyal patolojik incelemesinde over stroması içerisinde infiltratif gelişen kordonlar ve tubuler yapılar, yuvalanmalar oluşturan oval veziküler nükleuslu yer yer belirgin nükleollu şeffaf stoplazmalı hücreler ve arada oval, hiperkromatik nükleuslu, eozinofilik stoplazmalı hücrelerden oluşan tümör dokusu izlenmiştir. Bu tümör dokusunun gonadoblastoma olduğu bildirilmiştir. İmmünohistokimyasal incelemelerinde tümör hücrelerinin perinöral invazyonu olduğu tespit edilmiştir. Hastanın yapılan takiplerinde tümör dokusunda rezidü görülmediği tespit edildi. Yapılan aylık USG ile 2 yıllık takibinde intraabdominal ve CT takiplerinde intratorakal ve intrakranial kitle tespit edilmedi. Sonuç küür olarak değerlendirildi. Seminoma ve embriyonal karsinoma ve disgerminoma da görülebilir. Çok nadir olarak görülen bu tümörün hastamızda tespit edilmesi ilginçtir.

Y kromozom yokluğuna karşın erkek gelişiminin olması testis belirleyici faktör geninin varlığı ile açıklanır. H-Y antijeni pozitifdir. Nadiren ailevi olabilir. Ancak bizim hastamızda genetik yapı 46 XY olarak tespit edilmiştir.

Pubertede virilizasyon derecesi vakaya göre değişir. Hermafroditlerde %2 oranında gonadoblastoma, disgerminoma ve seminoma görülür¹. Tamamen gonadal histoloji ile konular. Histolojik olarak ovaryan foliküllerin gösterilmesi mixed gonadal disgenezi veya disgenetik male pseudohermafroditizm gibi diğer ambiguus external genitalia sebeplerinden farklı olarak esansiyeldir².

Vas deferens ve epididim testis yakınında çeşitli derecelerde bulunabilir. Gerçek hermafroditlerde %65 oranında fallopian tüp, %35 oranında vas deferens gösterilmiştir. Ovotestiste eğer testis dokusu fazla ise komşuluğundaki doku genelde vas deferens olarak

bildirmiştir, ancak çoğunlukla ovotestis komşuluğunda makroskopik olarak fallop tüpüne benzer yapı görülür¹.

Gerçek hermafroditlerde fetal testisten salgılanan MIF olsa da uterus dokusu gelişmiştir. Ancak %46 oranında hipoplastik uterus (hemiuterus-sıklıkla over tarafından, antimüllerian hormonların testis sertoli hücreleri tarafından salgılanması sonucu oluşur; bicornuat uterus sıklıkla müllerian remnantlarla ilişkilidir³; %14 oranında sadece corpus uteri varlığı, %13 oranında unicornuate uterus, %13 vakada tamamen normal uterus, %13 vakada da uterusun tamamen yokluğu mevcuttur. Pratik olarak bir tarafında uterus veya hemiuterus bulunan ambigü genitaliyah vakalarında karşı tarafında testosteron predominansı olan gerçek hermafrodit ihtimali akıldta tutulmalıdır³. Literatürde %50 oranında rudimenter prostat varlığı bildirilmiştir¹. Hastamızda hipoplastik uterus ve uterus distalinde rudimenter prostat varlığı tespit edilmiştir.

External genital yapının gelişimi dihidrotestesteronun etkisindedir. Sadece %12 vakada penil uretra bildirilmiştir. Bu göstermiştir ki çoğu true hermafrodit vakasında fetal DHT üretiminin yetersiz olması veya hormona insensitivite vardır. Testis dokusu Wolffian kanalının stabilizasyonunda yeterli olur ancak dış genital yapının tamamen male tipte gelişiminde yetersiz kalır. Yine de literatürde %60 oranında male, %40 oranında female tip bildirilmiştir. Bizim hastamızda da male fenotip mevcut idi.

Y kromozomu yokluğunda eğilim genelde female fenotiptir. Y kromozomu varlığında çoğunlukla male fenotip görülür. Male fenotiplerde ilginç olarak çoğunda 46 XX (%54), daha azında (%46) 46XY kromozomu bulunur. Doğumda genellikle fallus görülür. Çoğu vakada fallus 4-8 cm arasındadır ve çoğunda chordae gösterilmiştir. %63 vakada labioscrotal fold, %17 vakada normal scrotum, %13 hemiscrotum ve %7 vakada da normal labia majora tespit edilmiştir. Virilizasyon parsiyeldir. Bu vakada labioskrotal fold, 4 cm lik penis, penoskrotal hipospadias ve cordisi mevcut idi.

Kromozom yapısında eğer Y kromozomu yoksa sırasıyla en sık birlikteliği görülür. Eğer Y kromozomu varsa en sık over-testis (%63.3), sırasıyla ovotestis-

over, ovotestis-ovotestis, over-testis ve ovotestis-testis birlikteliği görülür. Gonadal diferansiyasyonun genetik kontrolü H-Y geninin ekspresyonu ile olur ve bu da Y kromozomu ile ilişkilidir.

Carl A. Olsson ve arkadaşlarının³ uyguladığı erkek true hermafroditler için uyguladığı tedavi hipospadias onarımı, female internal organların eksizyonu, basit mastektomi, testis protezi yerleştirilmesi ve androjen replasmanı sağlanmasıdır. Biz bu vakaya jinekomastisi olmadığından mastektomi uygulamadık. İç dış genital yapıların eksizyonu ile birlikte ek olarak sağ intraabdominal testisin skrotal pozisyona indirilmesi, labioskrotal yaprakların skrotum şeklinde orta hatta ve uygun anatomik pozisyonda yerleştirilmesi yapıldı. Lewis³ erken dönemde ovotestisin sadece over blümünün eksizyonunu önermiş ve total gonadal eksizyon öncesi çocuklarda feminizasyon belirtilerini incelemiştir. Ancak Carl A. Olsson ve arkadaşları³ ovotestisin tamamen çıkarılmasını önermiştir. Çünkü zıt dokuların parsiyel rezeksiyonla tamamen temizlenemeyeceğini, gonadektomi sonrası hormon replasmanının kolay olduğunu, fertilitenin zaten mümkün olmadığını söylemiştir. Biz de vakamızda sol gonad dokusuna tamamen eksizyon uyguladık.

Dr. Turgut ORTAK

Reşat Nuri Sokak 82/12

Yukarı Ayrancı 06650, ANKARA

KAYNAKLAR

1. Wielle A. van Niekerk and Andries E. Retief. The gonad of human true hermafroditism. Human Genetics, 1981,58: 117-122.
2. Penny Mc Kelyie, Francis Jaubert, Cristian Nezelof. Is true hermafroditism a primary germ cell disorder? Pediatric Patology, 1987,7:31-41.
3. Carl A. Olsson, Paul A. Tessier, Morton L. Brown and George Austen. True Hermafroditism. The Journal of Urology, 1971,80(6):586-592.
4. F.I. Luks, F. Hansbrough, D.H. Klotz, P.K. Kottmeier, F. Tolete-Velcek. Early gender assignment in true hermaphroditism, Journal Pediatric Surgery. 1988, 23(12):1122-1126.