

SWYER SENDROMU: 46 XY NONFONKSİYONEL GONAD SENDROMU: BİR OLGU SUNUMU

Koray ELTER, C.Tamer EREL, Engin ORAL, Zerrin CALAY

ÖZET

Swyer 1955 yılında, 46 XY genotip, primer amenore, dışı dış ve iç genital organlar, sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi ile karakterize, kendi adıyla anılan sendromu tanımlamıştır. Biz de kendi olgumuzda Swyer'in olgusuna benzer bulgular tespit ettik. Ancak gonadın patolojik incelenmesi sırasında kısmi testis farklılaşması saptanması, olgumuzun Swyer sendromuna uyup uymadığı konusunda terminolojiyi gözden geçirmemiz gerekliliğini ortaya koydu.

Anahtar kelimeler: Swyer sendromu, streak gonad, gonadal disgenezi.

Türk Fertilite 1997;2:151-156

SUMMARY

In 1955, Swyer defined the syndrome named after him, which is characterized by 46 XY genotype, primary amenorrhea, sexually infantile female internal and external genitalia and immature secondary sexual characteristics. We also found similar signs and symptoms in our case. However, when we examined the gonadal histology we identified partial testicular differentiation. This necessitated us to review terminology and reconsider if our case was a Swyer's syndrome.

Key Words: Swyer's syndrome, streak gonad, gonadal dysgenesis.

Turkish Journal of Fertility 1997;2:151-156

GİRİŞ

46 XY genotipinde, ancak dışı fenotipe sahip gonadal disgenezi olgularını ilk olarak 1955 yılında Swyer tanımlamıştır ve primer amenore, önükoid tip, dışı dış ve iç genital organlar, sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi ile karakterize olan bu klinik tabloya Swyer sendromu adı verilmiştir (1). Sendromun endokrin bulguları ise yüksek gonadotropinler ve düşük seks steroidleridir.

Literatürü incelediğimizde, bazı yayınlarda Swyer sendromu ve gonadal

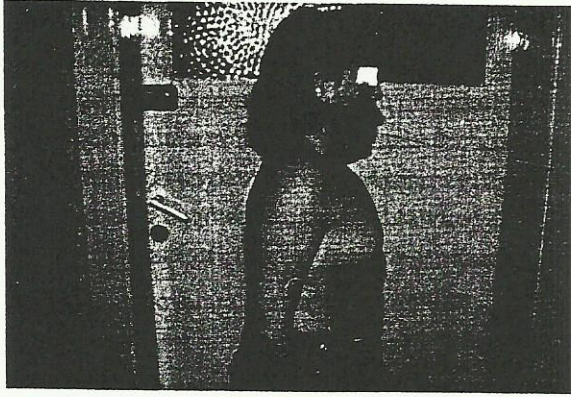
disgenezi tanımları sırasında gonadların steak olarak nitelendirildiğini saptadık (2-6). Olgumuzda kısmi testis farklılaşması gördüğümüzden dolayı, streak gonad ve gonadal disgenezi terimlerinin yanlış kullanılmış olabileceğini düşündük.

OLGU SUNUMU

Onüç yaşında, bekar, bayan M.Ş. boy kısalığı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu (Protokol No: 19111-51). sağlıklı ve akraba olmayan anne babanın ilk çocuğu olan hastanın, doğumundaki baba

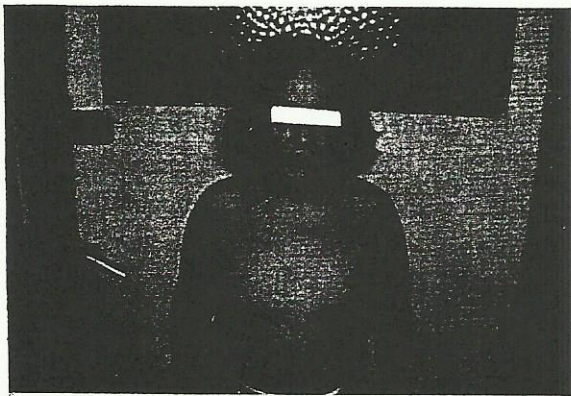
yaşı 27, anne yaşı 22 idi. Beş yaşında bir kız kardeşi olup fiziksel normal bulundu. Aile anamnezinde bir özellik bulunamadı. Babasının, annesinin ve kardeşinin boyları sırayla 170 (30 persentil), 163 (45 persentil) ve 108 çm (40 persentil) idi.

Olgunun yapılan sistemik fizik muayenesinde ; TA 120/80 mmHg., Nb 86/dak., boy 137 cm (<5. persentil), ağırlık 48 kg. (50 . persentil) bulundu (Resim 1a).



Resim 1a: Olgumuzun fenotipini gösteren fotoğraf.

Picture 1a: Phenotypic appearance of the case



Resim 1b: Olgumuzun fenotipini gösteren fotoğraf.

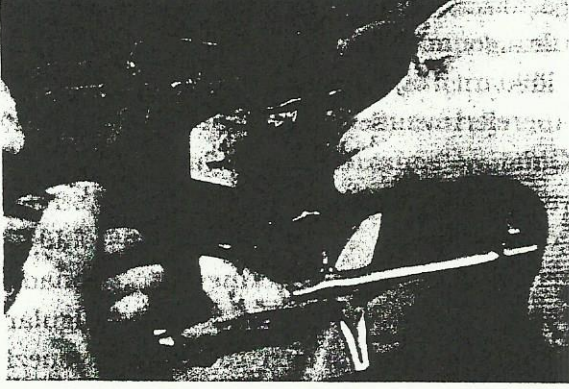
Picture 1b: Phenotypic appearance of the case

Jinekolojik muayenede dış genital organlar dışi karakterde, vulva hipoplazik, himen intakt ve anülerdi. Rektal tuşede uterus atrofik olarak alınırken, adnekslere ait yapılar alınamadı. Meme gelişimi ve pubik kılınma Tanner evre I-II olarak değerlendirildi (Resim 1b).

Hormonal ve diğer laboratuvar değerleri incelendiğinde açlık kan şekeri 97 mg/dl (N:60-100), TT3 124 ng/dl (N:90-230), TT4 9.3 µg/dl (N:5-13), TSH 3.81 mIU/l (N:0.5-5), FSH 105 mIU/ml (N:5-20), LH 146 mIU/ml (N:5-25), E2: 1.0 pg/ml (N:10-50), PRL 25 ng/ml (N:2-15), 17 - OHP 1.4 µg/l (N:0.3-4), HCG <5 IU/l (N:<5), testosteron 0.9 ng/ml (N:0.15-1.1), DHEASO4 128 µg/ml (N:100-350) olarak bulundu.

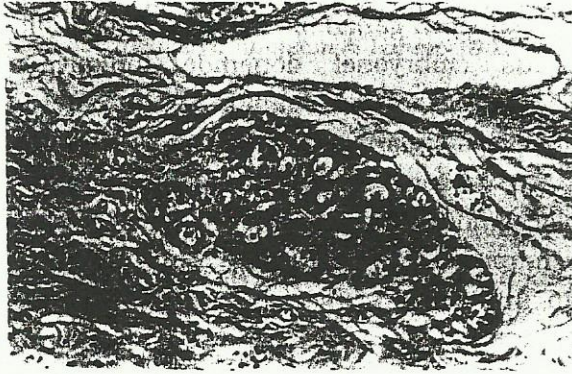
Yapılan radyolojik incelemede kemik yaşı knorolojik yaş ile uyumlu idi. İstenen abdominopelvik BT'de uterusun atrofik olduğu, gonadların seçilemediği belirlendi. Bilateral böbreklerde bir patolojiye rastlanmadı. Sella grafisi normal idi. Periferik kandan yapılan sitogenetik incelemede 150 hücrenin hepsinde karyotip 46 XY olarak belirlendi.

Hastaya bu bulgularla laparotomi yapıldı. Eksplozasyonda uterus ve bilateral tubalar atrofik idi. Fibrotik band görünümünde gonadlar mevcuttu, ayrıca over dokusu gözlenmedi (Resim 2). Gona-daktomi yapıldı. Çıkarılan parçanın patoloji sonucu (Lab. No: 2905/96) bilateral fibröz doku içinde atrofik tubüller, fokal Leydig hücreleri, duktus deferens ve epididim olarak bildirildi (Resim 3a, 3b).



Resim II: Uterus, tuba ve fibrotik gonadlar.

Picture II: Uterus, tuba and fibrotic gonads



Resim IIIa: Fibröz oku içinde, kısmi testis farklılaşmasını gösteren, Leydig hücreleri.

Picture IIIa: Leydig cells within fibrous tissue.



Resim IIIb: Fibröz oku içinde, kısmi testis farklılaşmasını gösteren, atrofik tubüller.

Picture IIIb: Atrophic tubules showing partially differentiated testis within fibrous tissue.

TARTIŞMA

Gonadal disgeneziler, unilateral veya bilateral streak gonadlarla beraber seyreden sendromlardır (3,4,5). Bu tanımı incelediğimizde çelişkilerle dolu olduğunu söyleyebiliriz. Çünkü gonadal disgenezi gonadın anormal embriyolojik gelişimini ifade ederken, streak gonad, germ hücresi veya herhangi bir sekretuar hücre içermeyen fibröz gonad anlamına gelmektedir ve anormal embriyolojik gelişim dışında sebep olan postnatal etyolojiler de bildirilmiştir (7,8,9,10). Bu karışıklığı önlemek için, streak gonad ile karakterize sendromlara gonadal disgenezi yerine "streak gonad sendromu" denmesinin en azından klinikçinin anlaması açısından faydalı olacağı da belirtilmiştir (11).

Gonadal disgeneziler, stogenetik olarak, normal ve anormal karyotipli olarak ikiye ayrılır (12). Normal karyotipli olanlar, saf gonadal disgeneziler olarak tanımlanmıştır. Anormal karyotipli olanlar ise 45 X, 45 X/

46 XX, 46 X del Xq gibi kromozom anomalilerini kapsar (12,13). Gonadal disgeneziler içinde en sık rastlanılanı ve ilk tarif edileni Turner sendromu olduğundan, gonadal disgenezi terimi bu sendrom için de kullanılmaktadır.

Saf gonadal disgenezi; fenotipi dışı, iç genital organları müller kanalından gelişen ve amenore şikayeti ile kliniğe başvuran hastalar için kullanılan terimdir. Bu hastalarda turner sendromu belirtileri seyrek görülür (3). Fenotipik olarak normal görünebildikleri gibi dış genital organlar hipoplazik de olabilir. Saf gonadal disgenezide over gelişimi biraz daha fazladır ve klinikte sekonder amenore veya infertilite ile karşımıza çıkabilir. 46 XY saf gonadal disgenezi ise 46 XX saf gonadal disgeneziden daha siktir ve Swyer sendromu olarak da adlandırılmaktadır (14,15).

Bu bilgilerle yukarıdaki olgumuzun Swyer sendromu olup olmadığını araştırdık. Bizi çelişkiye düşüren alınan gonad dokusunun histopatolojik incelenmesinde testis taslağının kısmi görülmüş olmasıydı. Çünkü Swyer 1955 yılında bildirdiği hastalarda gonad biopsisi yapmadığından sendromundaki gonad patolojilerini bildirmemişti. İlk gonad biopsilerini Swyer'den iki yıl sonra Hofferberg ve ark. bir 46 XY gonadal disgenezi olgusuna yapmışlar ve over stromasının hakim olduğu, folikülün olmadığı gonadlar tespit etmişlerdir (16). Vilain ve ark. , ondört 46 XY gonadal disgenezi olgusunda gonadları histopatolojik olarak incelemişler ve hastaları iki gruba ayırmışlardır. Birinci grupta over benzeri stromanın hakim olduğu, tubüllerin olmadığı bir patoloji gözlenirken, ikinci grupta kısmi testis farklılaşmasını gösteren tubüller ve rete yapıları

görülmüştür (17). Robboy ve ark. ise fibrotik gonadı olan bir sütçocuğundan aldıkları biyopside çok sayıda germ hücreleri ve seks kordları görmüşlerdir. Onüç yıl sonra aynı çocuğa gonadektomi yaptıklarında klasik anlamdaki streak gonadı, fibröz dokunun hakim olduğu germ hücresi içermeyen gonadı, görmüşlerdir (18). Bu bulgular göstermektedir ki, bazı gonadal disgenezi olgularındaki gonadlar zaman içinde streak gonada dönüşebilmektedir. Sonuçta bızce Swyer sendromunun tanımında önemli olan morfolojiden çok gonadın hiçbir hormonal aktivitesinin olmamasıdır.

Bütün bu bilgiler ışığında Swyer sendromunun en doğru tanımı "46 XY genotip, primer amenore, dışı dış ve iç genital organlar, sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi ve bilateral fonksiyon göstermeyen gonadlar" şeklinde yapılabilir. Testis embryonel dönemde fonksiyone ettiğinde iç genital organlar dışı karakterde olmayacağından (Müllerian inhibiting faktör nedeniyle) veya ambigüus genitalis olacağından (testesteron nedeniyle) Swyer sendromunda postnatal bir etyoloji düşünülemez. Bu sebepten Swyer sendromu bir gonadal disgenezidir. Fakat mikroskopik anlamda bir streak gonad olması şart değildir, önemli olan gonadın fonksiyonel olmamasıdır.

Sonuç olarak Swyer sendromunda gonadal tarif tanı koymada karışıklığa yol açmaktadır. Gonadal disgenezi, embryolojik dönemde gonadın fonksiyonel olgunluğa erişmemesini ifade ederken, streak gonad terimi mikroskopik bir tanımdır; Embryolojik veya postnatal dönemde, germ hücrelerinin oluşmaması veya kaybı sonucu oluşan fibrotik gonadı tanımlamaktadır.

ELTER

SWYER SENDROMU: 46 XY NONFONKSİYONEL GONAD SENDROMU: BİR OLGU SUNUMU

Streak gonad, gonadların makroskopik görünümünü ve Swyer sendromunun karakteristikleri arasında gonad tanımı için yanlış olarak kullanılmaktadır. Bunun yerine Swyer sendromunun tanımında, "nonfonksiyonel gonad" teriminin kullanılmasının doğru olacağı inancındayız.

Yazışma Adresi:

Dr.Koray ELTER

Kayışdağ Cad. Kuyubaşı Sok. Fenik Ap.
No: 20/17 81030 Feneryolu-İstanbul

Tel: 0.216. 418 63 94

Fax: 0.216 384 94 89

KAYNAKLAR

1) Swyer GI. male pseudohermaphroditism: A hitherto undescribed form. *Br Med J* 1955; 2:709.

2) Seyitsoğlu H, Erel T, Çolgar U. 46 XY, "Pure" Gonadal Disgenesis (Swyer Sendromu): Olgu Bildirisi. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1991; 5: 121.

3) Stradtman EW. Genetics in reproduction. In: Carr Br, Blackwell RE (eds): *Textbook of reproductive medicine*. Appleton & Lange, 1993; 89.

4) Guidozi F, Ball J, Spurdle A. 46 XY Pure Gonadal Dysgenesis (Swyer - James Sendromu) - Y or Y Not?: A Review. *Obstet Gynecol Survey* 1994; 2: 138.

5) Lam SK, Yu MY, To KF, Chan MKM, Chung TKH. Ovarian Epithelial Tumour in Gonadal Dysgenesis: A Case Report and Literature Review. *Aust. NZ J Obstet Gynaecol* 1996; 1: 106.

6) Demiral LC, Aytac R, Cömert S, Kalyoncu Ş, Ortaç F. Malignant Transformation in Androgen Insensitivity and Swyer Syndrome: A Report of Two Cases and Review of The Literature. *Gynecol Obstet & Reprod Med* 1996; 2: 154.

7) Nezelof C. Gonadal dysgenesis and agenesis: anatomical expression. *Bull Assoc Anat (Nancy)* 1991; 228: 43.

8) Taylor EJ (eds): *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1988; 710.

9) Aleem FA. Familial 46, XX gonadal dysgenesis. *Fertil Steril* 1981; 3: 317.

10) McDonough PG, Tho PT, Byrd JR. Twins discordant for 46, XX gonadal dysgenesis. *Fertil Steril* 1977; 3: 251.

11) Bösze P, László J. The streak gonad syndrome. *Obstet Gynecol* 1979; 5: 544.

12) McDonough PG. Disorders of gonadal differentiation and sex chromosome anomalies. *sem Reprod Endocrinol* 1987; 5: 221.

13) Butler WJ, McDonough PG. The spectrum of gonadal dysgenesis. *Contemp OB-GYN* 1984; 23: 57.

14) Robboy SJ, Bernhardt PF, Welch WR. Pathology of abnormal sexual development. In: Fox H, Wells M (eds): *Obstetrical and Gynaecological Pathology*. Churchill Livingstone, 1995; 1279.

15) Rebar RW. Puberty. In: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA (eds): *Novak's Gynecology*. Williams & Wilkins, 1996; 771.

16) Hoffenberg R, Jackson WPU. Gonadal dysgenesis in normal looking females. A genetic theory to explain variability of the syndrome. *Br Med J* 1957;1: 1281.

17) Vilain E, Jaubert F, Fellous M, McElreavey K. Pathology of 46, XY pure gonadal dysgenesis: absence of testis differentiation associated with mutations in the testis-determining factor. *Differentiation* 1993; 2: 151.

18) Robboy SJ, Miller T, Doahoe PK et al. Dysgenesis of testicular and streak gonads in the syndrome of mixed gonadal dysgenesis: perspective derived from a clinicopathologic analysis of 21 cases. *Hum Pathology* 1982; 13: 700.