

## Nadir görülen bir erkek infertilitesi olgusu: De la chapelle sendromu

A rare case of male infertility: De la chapelle syndrome

Mehmet Zeynel Keskin, Salih Budak, Yusuf Özlem İlbey

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir

Geliş tarihi (Submitted): 04.04.2014

Kabul tarihi (Accepted): 27.11.2014

### Yazışma / Correspondence

Op. Dr. Mehmet Zeynel Keskin

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üroloji Kliniği

Güney Mahallesi, 1140/1 Sokak No:1

Yenişehir-Konak/İzmir

Tel: 0232 444 3560 Faks: 0232 433 0756

E-mail: zeynel\_akd@hotmail.com

### Özet

46,XX testiküler bozukluk, nadir görülen bir durumdur. İlk kez de la Chapelle ve ark. tarafından 1964 yılında raporlanmıştır ve "de la Chapelle sendromu" olarak ta bilinir. Genellikle bu hastaların ilk başvuru şikayeti infertilitedir. Bu olguda, evlilik sonrası infertilite nedeniyle polikliniğimize başvuran, SRY+, 46XX testiküler bozukluk vakası sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Azoospermi, De la chapelle sendromu

### Abstract

46, XX testicular disorder is a rare condition. The first time it was reported by de la Chapelle et. al in 1964 and also known as "de la Chapelle syndrome". Generally, these patients' first complaint is infertility. In this article, we presented a case of SRY+,46XX testicular disorder that applied to our outpatient clinic because of infertility complaint after marriage.

**Key Words:** Azoospermia, De la chapelle syndrome

### Giriş

46,XX testiküler bozukluk, İlk kez de la Chapelle ve ark. tarafından 1964 yılında raporlanmıştır ve "de la Chapelle sendromu" olarak ta bilinir (1). Hastaların %90'ı doğumda normal erkek fenotipe sahiptir ve ilk tanı genellikle puberte sonrası hipogonadizm, jinekomasti, infertilite ile konur (2). 46,XX testiküler bozukluk fenotipik olarak 3 gruba ayrılır, normal fenotipli erkek hastalar (%90), interseks bozukluğu olan erkek hastalar ve gerçek hermafroditizm vakaları (3, 4). Normal erkek fenotipinin oluşması için gerekli olan gen Y kromozomunda bulunan cinsiyet belirleyici gen dir (SRY)(5, 6). 46XX testiküler bozukluğun %90'ını oluşturan ilk gruptaki hastalar X kromozomunun kısa koluna veya nadir olarak otozomal kromozomlara yapışık durumda SRY geni içerirler ve SRY+, 46XX testiküler bozukluk olarak ifade edilirler (7, 8).

Bu olgu sunumunda biz, evlilik sonrası infertilite nedeniyle polikliniğimize başvuran ve azoospermi ve SRY+,

46XX testiküler bozukluk saptanan bir hastayı sunmayı amaçladık.

### Olgu Sunumu

Yirmi yedi yaşında erkek hasta, 2,5 yıllık evlilik öyküsü mevcut. Hasta infertilite şikayeti nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Genital muayenede pubik kılınması mevcut, prader orşidometresiyle ölçülen testis volümleri hipovolemik (5ml/4ml) olarak saptandı. Bilateral duktus deferensler palpable idi. Hastanın penis muayenesi ve sekonder seks karakterleri normal olarak saptandı. Meme muayenesinde jinekomasti mevcut değildi. Hastanın boyu 175 cm ve kilosu 75 kg idi. Hastanın ereksiyon bozukluğu ve cinsel isteksizlik şikayeti mevcut değildi.

Hastanemiz androloji laboratuvarında yapılan semen analizinde azoospermi teşhisi mevcuttur, öncesinde de azoospermi ile uyumlu semen analizi olması nedeniyle dış merkezde genetik analiz yapılmış. Karyotip analizi için heparinize periferik kan materyali kullanılmış ve HRT bantlama yöntemiyle analiz edilmiş. Karyotip ana-

liz sonucu 46,XX olarak raporlanan hastaya Floresan in situ Hibridizasyon (FISH) ve Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri uygulanmış ve SRY+ olarak raporlanmıştır. Hastaya yapılan Y koromozom analizinde de komplet AZF gen delesyonu mevcuttu. Hastaya yapılan hormon analizinde FSH; 31,76 mIU/ml (yüksek), LH; 14,43 mIU/ml (yüksek), Prolaktin; 7,57 ng/ml (N), Total Testosteron (T) 320 ng/dl (N) ve Estradiol (E<sub>2</sub>) 26 pg/ml (N) olarak saptandı.

### Tartışma

Bireyin cinsiyetini belirleyici genin, Y kromozomu üzerinde bulunan SRY geni olduğu bildirilmiştir (9, 10). İnteruterin dönemde farklılaşmamış gonad, SRY geni etkisiyle salınan TDF aracılığıyla, korteks kısmını kaybeder ve medulla kısmı ile testise differansiye olur. Eğer SRY geni mevcut değil ise, farklılaşmamış gonadın medüller kısmı kaybolur, korteks kısmı ise over olarak differansiye olur.

46,XX testiküler bozukluk nadir görülen bir hastalıktır. Hastalığın SRY+ ve SRY- olmak üzere iki varyasyonu vardır. SRY+ olan grup, genotipik olarak dişi, fenotipik olarak, *hipovolemik testisler dışında*, tamamen normal erkek olması nedeniyle oldukça ilgi çekicidir. Öyle ki bu hastaların çoğunluğunda herhangi bir seksüel ve erektil disfonksiyon şikayetleri mevcut değildir. Bizim hastamızın da anamnezinde ED, cinsel isteksizlik gibi bir şikayeti yoktu ve yapılan FM'de sakallı olduğu, genital kılınmanın yeterli olduğu ve penis boyunun normal olduğu görüldü. Prader orşidometresiyle yapılan ölçümde testisler hipovolemikti.

Hastalar evlilikten sonra da herhangi bir problemle karşılaşmazlar, ta ki evlilik sonrası çocuk istemine rağmen gebelik elde edemeyene kadar. Bu nedenle, SRY+ olan grubun *ilk başvuru şikayeti infertilitedir*. Bu grupta meydana gelen genetik bozukluk, SRY geninin X kromozomunun kısa koluna translokasyonudur (nadiren otozomal kromozomlar üzerine de transloke olabilir) ve bu hastalık genellikle kalıtsal özellik göstermemektedir (11). Bizim hastamızda da ilk başvuru şikayeti infertilitedir ve yapılan spermogramda da azospermi mevcuttur.

SRY geni dışında üzerinde durulan bir başka gen ise otozomal SOX-9 genidir. Bu genin overekspresyonu/duplikasyonunun testiküler farklılaşmaya neden olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizma ile 46XX, SRY- olan

grupta meydana gelen testiküler differansiyasyon ve ortaya çıkan ambigu genital veya ovotestis (gerçek hermafroditizm) tablosu açıklanabilmektedir (12, 13). SRY- olan grupta ise ilk şikayet çocukluk çağında ebeveyn tarafından farkedilen genital anomalilerdir ve bu grup kalıtsal özellik göstermektedir (2, 12, 13).

46,XX SRY+ olan grupta adolesan dönemde serum T düzeyi normaldir ve erişkin dönemde düşüş gösterebilir ve hipergonadotropik hipogonadizm tablosu oluşmasına neden olabilir (14). Bu hastalarda testosteron replasman tedavisi puberte de başlanmalıdır (5). Bizim hastamızda gonadotropin yüksekliği dışında hormon değerleri normaldi ve testosteron normal olduğu ve hastanın seksüel problemi olmadığı için androjen preparatı başlanmadı.

Bu hastaların asıl hekime geliş şikayeti olan infertilite ile ilgili en önemli husus, azospermi ile gelen bu hastalara Testiküler Sperm Ekstraksiyonu (TESE) yapılmalı mı? sorusudur. Spermatogenezden sorumlu gen Y kromozomunun uzun kolunda bulunan AZF bölgesidir. Özellikle AZFa ve AZFb bölgesinde görülen mikrodelesyonlarda TESE ile sperm bulma ihtimali yok sayılır. 46XX,SRY+ hastalarda da Y kromozomu ve dolayısıyla AZF geni yoktur. Bu nedenle bu hastalara TESE önerilmemektedir (15, 16). Biz de infertilite şikayetinin çözümü için yardımcı üreme tekniklerinden fayda görmeyeceğini izah ettikten sonra evlatlık edinme alternatifini hatırlattık.

### Sonuç

*"de la Chapelle sendromu"* olarak ta bilinen; SRY+, 46XX testiküler bozukluk infertilite şikayeti ile gelen erkek hastalarda dikkate alınması gereken ve nadir görülen bir durumdur ve bu hastalarda AZF geni mevcut olmadığı için TESE ile sperm bulunması mümkün olmamaktadır.

### Kaynaklar

1. de la Chapelle A, Hortling H, Niemi M, Wennström J. XX chromosomes in a human male. First case.; Acta Med Scand 1964;175:25-38.
2. Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L, et al. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46,XX males and review of the literature. J Pediatr Endocrinol Metab 2005;18:739-48.
3. Boucekkine C, Toublanc JE, Abbas N, et al. Clinical and anatomical spectrum in XX sex reversed patients. Relationship to the presence of Y specific DNA-sequences. Clin Endocrinol 1994;40:733-42.

4. Lee GM, Ko JM, Shin CH, Yang SW. A Korean boy with 46,XX testicular disorder of sex development caused by SOX9 duplication. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19:108-12.
5. Anık A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. 46, XX Male Disorder of Sexual Development: A Case Report. *J clin res pediatr endocrinol* 2013;5:258-60.
6. Jain M, Chaudhary I, Halder A. The Sertoli Cell Only Syndrome and Glaucoma in a Sex-Determining Region Y Positive XX Infertile Male. *J Clin Diagn Res* 2013;7:1457-9.
7. Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, Schüring AN, Nieschlag E. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46, XX male syndrome, compared with 47, XXY Klinefelter patients. *JCEM* 2007;92:3458-65.
8. Vilain EJ. 46,XX Testicular Disorder of Sex Development. *GeneReviews*, Last Update 2009.
9. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. *Larsen's Human Embryology; Fourth Edition* Churchill Livingstone. 2008. p.479-536.
10. Zhao L, Koopman P: SRY protein function in sex determination: thinking outside the box. *Chromosom Res* 2012;20:153-62.
11. Zenteno Ruiz JC, Kofman Alfaro S, Méndez JP. 46,XX sex reversal. *Arch Med Res* 2001;32:559-66.
12. Cox JJ, Willatt L, Homfray T, Woods CG. A SOX9 duplication and familial 46,XX developmental testicular disorder. *N Engl J Med* 2011;364:91-93.
13. Lee GM, Ko JM, Shin CH, Yang SW: A Korean boy with 46,XX testicular disorder of sex development caused by SOX9 duplication. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19:108-12.
14. Velasco G, Savarese V, Sandorfi N, Jimenez SA, Jabbour S: 46, XX SRY-positive male syndrome presenting with primary hypogonadism in the setting of scleroderma. *Endocr Pract* 2011;17:95-98.
15. Simoni M, Bakker E, Krausz C. 2004 "EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004". *Int J Androl* 2004;27:240-49.
16. Ishii M, Tachiwana T, Hoshino A, et al. Potency of testicular somatic environment to support spermatogenesis in XX/Sry transgenic male mice. *Development* 2007;134:449-54.