

# Polinöropatinin Eşlik Ettiği Androjen Duyarsızlık Sendromu

A. Filiz Koç<sup>1</sup>, Yakup Sarıca<sup>1</sup>, Cansun Demir<sup>2</sup>

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji<sup>1</sup> ve Kadın Doğum<sup>2</sup> Anabilim Dalı, ADANA

## ÖZET

**Bilimsel Zemin:** Androjen duyarsızlık sendromu (ADS), XY kromozomlu erkeklerdeki virilizasyon yapan hastalıkların bir klinik devamı ve erkek psödohermafroditizmin nedenidir. ADS'li olguların hemen hepsi, androjen reseptör (AR) genindeki mutasyonlara bağlıdır.

**Amaç:** Androjen duyarsızlık sendromu ve duysal-motor polinöropati birlikteliği daha önce bildirilmediği için bu olgunun sunumu okuyucular için ilginç olacaktır.

**Materyal ve Metod:** Progresif duysal-motor polinöropatisi olan 18 yaşındaki ADS'li bir bayan olgu rapor edilmiş ve bu olgunun tanısı karyogram, klinik, histopatolojik ve elektrofizyolojik bulgulara dayandırılmıştır.

**İzlenimler:** Bizim bilgilerimize göre, bu bulgular daha önce tanımlanmamıştır. ADS ve duysal-motor nöropatili bu olgu literatürde takdir ve bu tablo şans ile ortaya çıkan birliktelikten daha öte olabilir.

## ABSTRACT

**Androgen Insensitivity Syndrome Associated with Sensory-Motor Polyneuropathy**

**Scientific Background:** Androgen insensitivity syndrome (AIS) is a clinical continuum of virilization disorders in XY males and a cause of male pseudohermaphroditism. Almost all of the cases with AIS is due to mutations in androgen receptor (AR) gene.

**Objective:** Because androgen insensitivity syndrome (AIS) associated with sensory motor neuropathy has never been reported presentation of this case will be interesting to the reader.

**Material and Method:** An 18 year-old girl with AIS with progressive motor and sensory polyneuropathy was reported. The diagnosis was based on the karyogram and the clinical, histopatological and electrophysiological findings.

**Conclusion:** To the best of our knowledge, this unusual finding has not been previously demonstrated. This case with AIS and sensorymotor neuropathy is unique in the literature and it may be beyond the association occurred by chance.

**Anahtar Kelimeler:** duysal-motor polinöropati, androjen duyarsızlık sendromu

**Keywords:** sensory-motor polyneuropathy, androgen insensitivity syndrome

**Yazışma Adresi:** A. Filiz Koç

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakülteleri Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA

Tel: 0322 338 60 60/3206

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 17.6.2004

Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 01.07.2004

Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 01.09.2004

## GİRİŞ

Androjen duyarsızlık sendromu (ADS), rezidüel androjen reseptör fonksiyonuna bağlı olarak gelişir ve klinik olarak komplet veya parsiyel androjen duyarsızlık sendromu (KADS veya PADS) şeklinde karşımıza çıkar. ADS testiküler feminizasyon olarak da adlandırılır. Her iki durumda da olgular 46 XY karyotipine sahiptir. KADS'lu olgularda dış genital organlar dişi fenotipindedir, testisler bilateral olarak vardır, vagina kısadır ve Müllerien yapılar yoktur. PADS'lu olguların ise genital organlarının dış görünümü erkeksidir. Bu fenotip kliteromegaliden hipospadiaslı kısa penise kadar değişebilen erkeksi görünümündedir<sup>(1,2)</sup>. Bu çalışmada sensorimotor polinöropatinin eşlik ettiği bir ADS olgusu klinik, laboratuvar ve elektrofizyolojik bulguları ile sunulmaktadır.

## OLGU

Onsekiz yaşında bayan hasta dört yıl önce başlayan, tekrarlayıcı ayak ülserleri ve bu ülserler ile eşzamanlı olarak ortaya çıkan puslu görme yakınmaları ile kliniğe kabul edilmiştir. Özgeçmişinde; 10 çocuklu (3 erkek, yedi kız) ikinci dereceden akraba (dayı kızı-hala oğlu) anne babanın 5. çocuğu olarak normal vajinal yolla doğduğu, gelişiminin yaşitlarına göre daha hızlı olduğu, hiç adet görmediği bildirilmiştir. Ailede benzer hastalık öyküsü tanımlanmamıştır. Fizik muayene: Boy 182.cm, kilo 90 kg. Nabız 76/dk, TA: 110/75 mmHg, solunum: 18/dk. Her iki ayakta Charchot ülseri. Hirsutizm yok. Telaarş yok. İskelet deformitesi yok.

Nörolojik muayene: Kranyal sinir muayenesi doğal. Motor güç muayenesinde; kas gücü üst ekstremitelerde proksimal ve distal kas gruplarında 5/5 düzeyinde. Alt ekstremitelerde, proksimal kas gruplarında 5/5, diz ekstansiyonu ve fleksiyonu 4/5, plantar fleksiyon 2/5, dorsofleksiyon 1/5 düzeyinde. DTR'ler dört ekstremitelerde alınmıyor. Vibrasyon duyusu üst ekstremitelerde azalmış. Alt ekstremitelerde vibrasyon ve pozisyon duyusu yitik. Çorap tarzı duyu kusuru tanımlandı. Eldiven tarzı duyu kusuru tanımlanmadı. Serebellar sistem muayenesi doğal. Stepajik yürüme patterni mevcut. Primer amenore öyküsü olan fizik muayenede telarş olmayan olgu kadın doğum kliniğine konsulte edildi. Dış genital muayenede; labiumlar normalden geniş, ödemli olup her iki labium içinde yaklaşık 1-1.5 cm'lik nodüler rudimenter testis benzeri oluşum saptandı. Jinekolojik muayenede vajinanın kısa ve kör olduğu tesbit edildi.

## LABORATUAR

Tam kan sayımı ve karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içeren biyokimyasal parametreler normal. Alkalen fosfataz [430 U/L normal aralık (5-240)], kalsiyum [10.4 mg/dL (8.8-10.2)], fosfor [4.6 mg/dL (2.7-4.5)], FSH [82 mIU/ml (0.9-43.5)], LH [23 mIU/ml (0.5-13)] değerleri yüksek. Prolaktin [2.7 ng/ml (3.6-13.4)], serbest testosteron [1.4 pg/mL (0.02-3.9)], growth hormon [0.5 ng/mL (0-19)], östradiol [70 pg/ml (25-2259)], tiroid fonksiyon testleri normal.

Karyotip analizi 46 XY olarak değerlendirildi. Pelvik USG'de uterus, overler vizualize edilemedi ve vajen ile uyumlu

Tablo 1. ENG

Taraf	Motor/ Duysal	Sinir	DL	F	H	Mesafe (cm)	İletim zamanı (m/sn)	Amplitüd mV
Sağ	M	Median (abd. pol. bre.)	5.1	31.4		8.2	47.5	1.5
Sağ	M	Ulnaris (abd. dig. Min.)	4.8	35.6		7.0	48	1.0
Sol	D	Ulnaris (5. parmak-bilek)					Uyartılmadı	
Sol	D	Median (2. parmak-bilek)					Uyartılmadı	
Sağ	D	Median (2. parmak-bilek)					Uyartılmadı	
Sağ	D	Ulnaris (5. parmak-bilek)					Uyartılmadı	
Sağ	M	Tibialis (abd. hallusis)					Uyartılmadı	
Sağ	M	Tibialis (fossa-gastrocnemius.)	7.8		46.7	16.2		2
Sağ	M	Peronal (ext. digt. brev.)					Uyartılmadı	
Sağ	M	Peronal (cap. fib- tib. ant.)	7.6			15.5		1.5
Sol	M	Tibialis (abd. hallusis)					Uyartılmadı	
Sol	M	Peronal (ext. digt. brev.)					Uyartılmadı	
Sağ	D	Suralis					Uyartılmadı	
Sol	D	Suralis					Uyartılmadı	

D: Duysal M: Motor DL: Distal latans F: F yanıtı H: H refleksi

olabilecek görünüm saptandı. Laporoskopik incelemede, uterus olması gereken yerde fibröz bant yanısıra her iki tubanın sadece fimbrial uçları görülebildi. Inguinal kanal girişinde over olduğu şüphelenilen 0.5 x 0.5 cm ebadında oluşumlar görüldü ve gonedektomi yapıldı. Over zannedilen yapıların histopatolojik incelemesinde germ hücre aplazisi, fokal tübüler atrofi ve hyalinizasyon, Sertoli hücre nodülleri ve diffüz Leydig hücre hiperplazisi tespit edildi. Hipofiz MRG normal olup kranyal MRG'de interventriküler septum agenezisi saptandı. Kemik yaşı 18 yaşındaki kız çocuk kemik standartları ile uyumlu bulundu. EMNG'de duysal ağırlıklı mikst tip polinöropati saptandı (Tablo 1, II). VEP ve BAEP normaldi. SEP'de median sinir uyarımı ile N19 latansı bilateral uzamış olarak elde edilirken, posterior tibial sinir uyarımı ile anlamlı yanıt elde edilemedi (Tablo 2). Hastaya hormon tedavisi (östrojen ve progesteron) başlandı ve psikiyatri kliniğine konsulte edildi. Kimlik karmaşası

yaşayan olgunun kararının kadın cinsiyeti yönünde olduğu belirlenerek bu yönde cerrahi girişim yapılması planlandı.

## TARTIŞMA

Olgumuz komplet androjen insensitivite sendromları için tipik olan; bilateral testis, dışı dış genital organlar, kısa vajina ve Müllerien kanalın olmaması gibi özellikler göstermektedir. Bu bulgular yanında olgumuzda klinik ve elektrofizyolojik verilerle ağır mikst polinöropati saptanmıştır.

Anormal seksüel diferansiyasyon gösteren olgular dışı ve erkek hermafroditizm olarak ikiye ayrılır. Genotipik olarak 46 XY olan erkek psödohermafroditler ise santral sinir sistemi defektleri (örn. Kallman sendromu), testosteron biyosentez bozuklukları, agonadizm (testiküler regresyon sendromu), komplet androjen duyarsızlık sendromu

**Tablo 2.** EMG incelemesi

Taraf	Kas	Spontan aktivite	Motor ünit potansiyel özellikleri	Maksimal kas örneği
Sağ	Abd. pol.brev.	yok	Yer yer BBGS ve polifazik	mak. kası yapmıyor
Sağ	Abd. dig. min.	yok	Yer yer BBGS	mak. kası yapmıyor
Sağ	Biceps	yok	Çoklukla normal arada yer yer büyük boylu, polifazik	mak. kası yapmıyor
Sağ	Triceps	yok	Çoklukla normal arada yer yer büyük boylu, polifazik	mak. kası yapmıyor
Sağ	Rectus femoris	yok	Çoklukla normal yer yer polifazik	mak. kası yapmıyor
Sağ	M. Tib. Ant.	yok	BBGS	seyrelme
Sağ	M. Gastrocnemius	yok	BBGS ve polifazik	H. seyrelme
Sağ	M. Eks. dig. brev.	yok	İstemli kası yapmıyor	
Sağ	M. Abd. hal. brev.	yok	İstemli kası yapmıyor	
Sol	M. Tib. Ant.	yok	BBGS	seyrelme
Sol	M. Gastrocnemius	yok	BBGS ve polifazik	H. seyrelme
Sol	M. Eks. dig. brev.	yok	İstemli kası yapmıyor	
Sol	M. Abd. hal. Brv.	yok	İstemli kası yapmıyor	

BBGS: Büyük boylu geniş süreli H: hafif

**Tablo 3.** SEP

	SAĞ		SOL	
	Lat	Amp	Lat	Amp
N. Medianus				
N19	25,6	6 mikroVolt	23,7	4 mikroVolt
P22	29,7		27,2	
N. Tib. Post.				
P1	yanıt yok			
N1	yanıt yok			

(testiküler feminizasyon), inkomplet androjen duyarsızlık sendromu ve 5 a redüktaz eksikliği şeklinde sınıflandırılmaktadır<sup>(3)</sup>.

ADS'nun nedeni androjen reseptörünü (AR) kodlayan bölgelerin mutasyonuna bağlı beden dokularının testosterona karşı olan yanıtıdır. AR geni X kromozomunun uzun koluna lokalize olup komplet ve parsiyel gen delesyonları, nokta mutasyonları ve küçük insersiyon/delesyon içeren 300'ün üzerinde mutasyon tanımlanmıştır<sup>(4,5,6,7)</sup>. Bu olgularda dış genital organlar normal dışı fenotipinden erkek fenotipine kadar uzanım gösteren geniş bir yelpazede değişkenlik göstermektedir. Pubertede meme gelişmez, boy uzundur ve primer amenore vardır<sup>(8)</sup>.

ADS'nun ayırıcı tanısında gonadal disgeneziler göz önünde bulundurulmalıdır. 46 XY gonadal disgenezi (GD), çok ender görülen seksüel diferensiyasyon bozukluğudur. Pür ve parsiyel gonadal disgenezi olmak üzere iki başlık altında incelenir. 46 XY pür gonadal disgenezide bilateral bant şeklinde (gelişmemiş) gonadlar mevcuttur. 46 XY mikst gonadal disgenezi ise bir tarafta bant şeklinde gelişmemiş gonad gözlenirken diğer tarafta testis vardır. Her iki tipde de fenotipik olarak kadın olan olgularda testis diferensiyasyonunda anormallik söz konusudur. Dış genital organlar, testis tarafından üretilen testosterona karşı duyarsız olduğu için erkeklik yönünde gelişmez, normal dişiler gibi farklanır. 46 XY pür gonadal disgenezi immatür uterus, kör vajina, bilateral bant şeklinde gonadlar ve ovumun olmaması ile karakterize çok ender bir durumdur. SRY geni (Y kromozomu üzerindeki sex belirleyen bölge geni) gibi seksüel farklılaşma ile ilişkili bazı genlerin de testis diferensiyasyon faktörleri arasında yer aldığı keşfedilmiştir<sup>(8,9,10)</sup>. Mikst tip gonadal disgenezi, bir tarafta testis varken diğer tarafta bant şeklinde gonad veya gonad yokluğu, Mülleriyan kanal kalıntıları, ve değişik derecelerde genital ambigozitenin neden olduğu gonadal, kromozomal ve fenotipik anormalliklerle karakterize heterojeniteyi kapsar<sup>(11,12,13)</sup>. Olgumuz uzun boy, primer amenore, dış genital görünüm, karyotip analizi, laparoskopide testisin saptanması ve bunun histopatolojik olarak da testis lehine yorumlanması nedeniyle ADS olarak değerlendirilmiştir. ADS ile gonadal disgenezi arasındaki en önemli fark ADS'de testisin varlığıdır. Bu olgularda genellikle inguinal kanalda testis palpe edilmekle birlikte palpe edilemezse dahi orşiektomi yapılması hem tanı hem de ileride gelişecek maligniteyi önleme açısından önemlidir. Olgumuzda muayene ile labiumlardan inguinal kanalda olduğu düşünülen testisler laparoskopi ile çıkarılmıştır.

Gonadal disgenezi ve sensorimotor polinöropati birlikteliği ilk kez Umara ve ark. tarafından rapor edilmiş olup dünya literatüründe benzer ikinci olgu Sugie ve ark. tarafından bildirilmiştir<sup>(9,12)</sup>. Her ne kadar biyopsi çalışması ile polinöropati yönünde daha ileri inceleme yapılmamış ise de (hasta onay vermemiştir) bu olguda klinik ve elektrofizyolojik veriler polinöropatinin varlığını kesinleştirmektedir. Bizim bilgimiz dahilinde ADS ve sensorimotor polinöropati birlikteliği literatürde bildirilmemiştir. Bu olgularda sensörimotor polinöropati ve ADS kombinasyonunun altında yatan mekanizma henüz açıklanamamıştır. Bu co-morbid durum herediter sensorimotor polinöropatinin bir formu olabileceği gibi tersine periferik sinir sisteminde de etkilenmeye neden olan genetik anormallik 46 XY ile de ilişkili olabilir. Moleküler biyolojik çalışmalar bu birlikteliğe yol açan yeni bir gen lokusunu göstermede bize yardımcı olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Batch JA, Williams DM, Davies HR, Brown BD, Evans BA, Hughes IA, Patterson MN. Role of the androgen receptor in male sexual differentiation. *Horm Res.* 1992;38(5-6):226-9.
2. Komori S, Sakata K, Tanaka H, Shima H, Koyama K. DNA analysis of the androgen receptor gene in two cases with complete androgen insensitivity syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997;23:277-281.
3. Muram D. Developmental Abnormalities In Textbook of Gynecology Ed Larry J. Copeland. 2 nd Edition W B Saunders Company 2000, 199-226.
4. Choong CS, Sturm MJ, Strophair JA, McCulloch RK, Tilley WD, Leedman PJ, Hurley DM. Partial androgen insensitivity caused by an androgen receptor mutation at amino acid 907 (Gly→Arg) that results in decreased ligand binding affinity and reduced androgen receptor messenger ribonucleic acid levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:236-243.
5. Rosa S, Biason-Lauber A, Mongan NP, Navratil F, Schoenle EJ. Complete androgen insensitivity syndrome caused by a novel mutation in the ligand-binding domain of the androgen receptor: functional characterization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4378-4382.
6. Davies HR, Hughes IA, Savage MO, Quigley CA, Trifiro M, Pinsky L, Brown TR, Patterson MN. Androgen insensitivity with mental retardation: a contiguous gene syndrome? *J Med Genet.* 1997;34:158-160.
7. Gottlieb B, Beitel LK, Wu JH, Trifiro M. The androgen receptor gene mutations database (ARDB). *Hum Mutat.* 2004;23:527-533.
8. Varrela J, Alvesalo L, Vinkka H. Body size and shape in 46,XY females with complete testicular feminization. *Ann Hum Biol.* 1984;11:291-301.
9. Sugie K, Futamura N, Suzumura A, Tate G, Umeheira F. Hereditary motor and sensory neuropathy with minifascicle formation in a patient with 46 XY pure gonadal dysgenesis: A new clinical entity. *Ann Neurol.* 2002;51:385-388.

- 
10. Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, et al. Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. *Nature* 1990;348:448-450.
  11. Tajima T, Nakae J, Shinohara N, Fujieda K. A novel mutation localized in the 3' non-HMG box region of the SRY gene in 46 XY gonadal dysgenesis. *Human Mol Genet* 1994;3:1187-1189.
  12. Umera F, Yamaguchi N, Kodama D, Takenaga S, Kiwaka T, Sonoda Y, Arimura Y, Yamada H, Arimura K, Osame M. Polyneuropathy with minifascicle formation in a patient with 46 XY mixed gonadal dysgenesis. *Acta Neuropathol* 1999;98:309-312.
  13. Mendez JP, Ulloa-Aquirre A, Kofman-Alfaro S, Mutchinick O, Fernandez-de-castillo C, Reyes E, Perez-Palacios G. Mixed gonadal dysgenesis: clinical, cytogenetic, endocrinological and histological findings in 16 patients. *Am J Med Genet* 1993; 46:263-267.