

# Profilaktička gonadektomija u djece s miješanom gonadnom disgenezom – prikaz devetogodišnje djevojčice

Anko Antabak<sup>1</sup>, Andrea Blažević<sup>2</sup>, Dino Papeš<sup>1</sup>, Krešimir Bulić<sup>1</sup>, Marko Bogović<sup>1</sup>

*Gonadna disgeneza embrionalna je anomalija gonada. Može biti čista (Turnerov sindrom) ili miješana (mozaicizam). Miješani oblik s lozom stanica u kojoj se nalazi Y spolni kromosom, sklon je pojavi gonadoblastoma u displastičnim gonadama. U takve djece indicirano je učiniti profilaktičku bilateralnu gonadektomiju, prije maligne alteracije. Stoga je važna rana dijagnoza miješane gonadne disgeneze. No djeca s gonadnom disgenezom različitih su fenotipskih osobina, katkad potpuno neupadljiva u predpubertetskoj dobi. U radu prikazujemo fenotipski neupadljivu, tek nešto nižeg rasta devetogodišnju djevojčicu s miješanom gonadnom disgenezom, kojoj smo načinili profilaktičku laparoskopsku gonadektomiju. Zaključno, miješana gonadna disgeneza može se očitovati jedino niskim rastom u djece predpubertetske dobi.*

**Ključne riječi:** profilaktička gonadektomija, miješana gonadna disgeneza

## UVOD

Gonadna disgeneza (GD) embrionalna je anomalija gonada, uzrokovana promjenama broja i/ili strukture kromosoma. Može biti čisti GD, tj. Turnerov sindrom (totalna monosomija, 45,X) ili miješani, mozaicizam (više loza stanica). Osnovna su dva tipa mozaicizma. U prvom jedna loza stanica ima 45,X kariotip, druga 46,XX (normalan ženski kariotip). Drugi je tip mozaicizma kad uz 45,X nalazimo lozu stanica u kojoj se nalazi Y spolni kromosom (1). Osoba s GD-om različitih je fenotipskih osobina. Zapravo je riječ o širokom rasponu od dječaka s tek jedva zamjetnom promjenom spolovila, do djevojčice tipična izgleda Turnerova sindroma (2). Omjer različitih staničnih tipova u djece s mješanim GD-om ne uvjetuje fenotipski izgled te osobe. Pojava gonadoblastoma (benigni tumor stanica obaju zametnih listića i gonadne strome) u više od 90% slučajeva vezana je uz abnormalnosti kariotipa i gonadnu disgenezu. Poznato je kako djeca s mješanim GD-om, osobito kad imaju loze stanica s kromosomom Y, imaju sklonost pojavi tumora u displastičnim gonadama i njegove maligne alteracije (3, 4). Miješani GD među najčešćim je uzrocima dvosmislenog spolovila u novorođenačkoj dobi. Postoje mozaicizmi s blažom kliničkom slikom do mjere kad se fenotipski ne razlikuju od normalnog kariotipa (do predpubertetskog uzrasta). U njih pravodobna

dijagnoza GD-a i nazočnog spolnog kromosoma Y, izazov je suvremene medicine (5, 6). U djece koja imaju miješani GD i Y lozu spolnog kromosoma preporuka je načiniti ranu profilaktičku gonadotomiju (prije nego se razvije gonadoblastom i njegova alteracija u malignom) (7). To je moguće načiniti samo kad se dovoljno rano postavi dijagnoza. U radu autori prikazuju devetogodišnju djevojčicu s mješanim GD-om i nazočnim kromosomom Y, dijagnostički i kirurški postupak.

## PRIKAZ BOLESNIKA

Devetogodišnja djevojčica je prvi put primljena u KBC Zagreb, potkraj 2015. godine, radi obrade vezane za nešto niži rast. Rođena iz prve kontrolirane trudnoće prirodnim putem u 38/39 gestacijskom tjednu. Pri rođenju težila je 2750 grama i bila duga 49 cm. Rani psihomotorni razvoj protekao je

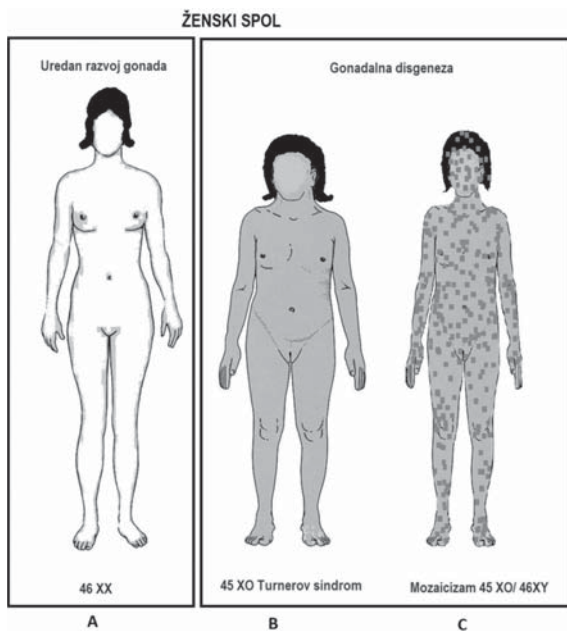
<sup>1</sup> Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 2, 10000 Zagreb

### Adresa za dopisivanje:

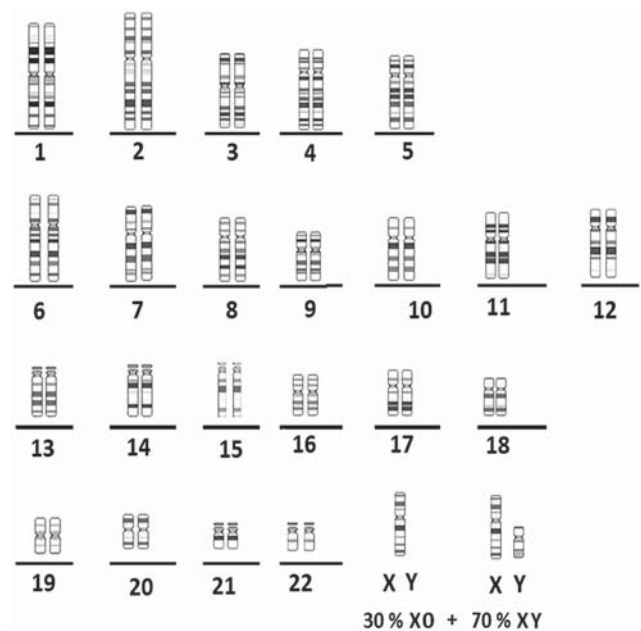
Prof. dr. sc. Anko Antabak, KBC Zagreb, Klinika za kirurgiju, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: [aantabak@kbc-zagreb.hr](mailto:aantabak@kbc-zagreb.hr)

Primljeno/Received: 9. 3. 2018., Prihvaćeno/Accepted: 8. 5. 2018.



SLIKA 1. A/Fenotipski izgled djevojčice sa ženskim kariotipom i urednim razvojem gonada, B/Tipičan izgled djevojčice s kariotipom 45, X C/ Mogući izgled djevojčice s miješanom gonadnom disgenezom, mozaicizam 45,X/46,XY.

uredno. Redovito je cijepljena i dosad nije teže bolovala. U fizikalnom statusu bez osobitosti. Zbog nešto nižeg rasta, u devetoj godini je visoka 120 cm, a teži 35 kg, endokrinolog je propisao somatotropinsku terapiju (Genotropin). U veljači 2015. godine citogenetskom analizom postavljena je dijagnoza mozaičnog tipa monosomije X. Kariotip u 75% stanica pokazuje monosomiju kromosoma X, a u 25% stanica drugu liniju sa 46,XY (Slika 2). U nekim stanicama nazočne su linije kromosoma u kojima se umjesto drugog spolnog kromosoma nalazi marker kromosom, (prstenasti kromosom X). Obavljena je i FISH (*engl.* fluorescent *in situ* hybridization) analiza, koja je pokazala nazočnost kromosoma Y u 35% stanica, a PCR (*engl.* polimerase chain reaction) analizom potvrđen je mozaik 45,X/46,XY. Dakle djevojčica ima miješanu gonadnu disgenezu s mozaičnim kariotipom. U travnju 2017. godine djevojčicu je pregledao ginekolog. Ultrazvučni pregled je pokazao mali uterus, a jajnici se nisu mogli izdiferencirati. Zbog rizika od razvoja gonadoblastoma sazvan je konzilij. U raspravi su sudjelovali endokrinolog, ginekolog i dječji kirurg. Zaključili su kako je potreban operativni zahvat. On je obavljen tijekom hospitalizacije u svibnju 2017. godine. Tijekom laparoskopske eksploracije nađene su obostrano trakaste, dispastične gonade koje su uklonjene i upućene na histološku analizu. Zapažena je i desnostrana preponska hernija koja je u istom zahvatu kirurški zbrinuta. Uterus i rodnica doimaju se primjerene veličine za dob. Histološki u uklonjenom tkivu adneksa nije bilo tumorskih stanica (gonadoblastoma). Poslijeoperacijski tijek prošao je uredno, te je djevojčica otpuštena kući uz dane



SLIKA 2. Shematski prikaz kariotipa djevojčice s miješanom gonadnom disgenezom, mozaicizam 45,X/46,XY (omjer 30/70).

detaljne upute. Slijedi praćenje pedijatra endokrinologa a radi supstitucijske terapije.

## RASPRAVA

Termin gonadna disgeneza najčešće se povezuje s Turnerovim sindromom (kariotip 45,X) i jedina je monosomija kompatibilna sa životom. Prisutna je u 1-2% začeca ženske djece (prevalencija oko 1:2000 ženske djece). No u 99% slučajeva trudnoća rezultira spontanom pobačajem (8). Tipičan izgled djevojčice s Turnerovim sindromom je nizak rast, široki vrat, mala donja čeljust i uši, niski urast kose na stražnjoj strani glave, široka prsa i široko razmaknute bradavice, nerazvijena sekundarna spolna obilježja. (9). Kad su nazočne sve ove karakteristike, fenotipski se razlikuju prema djevojčicama urednog kariotipa (Slika 1). Česte su pridružene anomalije kardiovaskularnog, lokomotornog i genitourinarnog sustava (10). Intelektualni razvoj u pravilu prolazi bez poteškoća (11). Oko 35% osoba s Turnerovim sindromom zapravo ima miješani GD, odnosno mozaicizam. To znači da dio staničnih linija ima kariotip 45,X, a ostatak neku drugu kombinaciju (najčešće 46,XX, 46,XY, 47,XXX) (12, 13). Omjer linija različita kariotipa je individualan i ne uvjetuje fenotipski izgled te osobe (14). Uz mozaicizam često su prisutne i anomalije kromosoma X kao što su delecija kratkog kraka kromosoma, prstenasti kromosom ili dicentrični kromosom. Učestalost kromosomskog mozaicizma mnogo je veća u živorođene djece s Turnerovim sindromom, nego u spontano pobačenih plodova. Zbog toga je postotak mozaicizma u Turnerovom sindromu možda i veći, ali nije prepoznat (15). Gona-

doblastom je benigni tumor stanica gonada i izuzetno je male pojavnosti u osoba s normalnim kariotipom. No u trećine osoba s miješanom gonadnom disgenezom (osobito kad imaju prisutan kromosomom Y) uz gonadoblastom javi se i maligni disgerminom ili drugi oblik maligne alteracije (16, 17). Čak i kod osoba u čijoj perifernoj krvi nije nađena stanična linija s kromosomom Y, postoji mogućnost razvoja maligne bolesti (slučajevi neprepoznate prisutnosti Y staničnih linija u gonadnom tkivu). Gonadoblastom mikroskopske veličine ostaje neprepoznat dulje vrijeme te je vjerojatnost maligne alteracije velika (dokazati ga nije moguće bez višestrukih biopsija gonada i histološkim pregledima). On maligno alterira u disgerminom ili neki od karcinoma (embrionalni karcinom, teratokarcinom ili koriokarcinom). U namjeri prevencije razvoja malignih tumora preporuka je obaviti profilaktičku gonadektomiju (18). To je kirurški zahvat koji se danas najčešće radi obostrano laparoskopski (19). Perioperativni morbiditet ovog zahvata je zanemariv, a razvoj maligniteta nakon učinjene gonadektomije nije opisan (20, 21). Nakon zahvata, potrebna je hormonska nadomjesna terapija, kako bi se omogućio daljnji razvoj spolnih obilježja. Pojavnost djece s mozaicizmom 45,X/46,XY je mala (21, 22). Kako nema korelacije proporcije 45,X i 46,XY kromosomskih linija s fenotipskim karakteristikama, djeca istog omjera 45,X i 46,XY mogu biti djevojčice s Turnerovim sindromom, do fenotipski normalnih dječaka s različitim stupnjem diferencijacije spolovila. *Linhard i sur.* u studiji o 25-ero djece sa 45,X/46,XY mozaicizmom nalaze 18 dječaka i sedam fenotipskih djevojčica (21). U samo 4% osoba karakterističan je nizak rast bez drugih tipičnih obilježja „čistog“ Turnerovog sindroma, a u oko 16% djece s miješanim GD-om prisutne su kardiovaskularne i bubrežne malformacije (14). Naša djevojčica nema tipičnu sliku Turnerovog sindroma ni pridruženih malformacija. Nije imala ni hormonskih promjena. Njen jedini znak bio je nizak rast za njenu dob. Izgled vanjskih spolnih organa odgovara ženskom fenotipu, a uterus koji se na ultrazvučnom pregledu doimao smanjenim, pregledom tijekom operacije doima se veličine primjerene za dob. Ovakav nedostatak tipičnih obilježja, uz poznavanje komplikacija prekasnog postavljanja dijagnoze kromosomske anomalije, upozorava nas na važnost postavljanja sumnje čak i kod oskudnih kliničkih obilježja koji bi upućivali na GD. Uspješna detekcija prisutnosti mozaicizma ovisi o više čimbenika. Prvenstveno o tome koliko i koje je tkivo analizirano te koliko je osjetljiva primijenjena metoda. Klasičnim citogenetičkim tehnikama nije moguće uvijek otkriti mozaicizam (potreban je veliki broj stanica). Primjenom naprednijih molekularnih tehnika, kao što su FISH metoda i PCR, omogućena je ne samo detekcija mozaicizma na malom broju staničnih linija, nego i otkrivanje strukturnih abnormalnosti (23, 24). Često rutinskom citogenetičkom analizom dobivene „čiste“ monosomije X, zapravo kasnijom FISH

provjerom bivaju potvrđene kao mozaicizam. Tako je značajno veći postotak prisutnog kromosoma Y (mozaik 45,X/46,XY) kad se primjenjuju FISH ili PCR metode. Na taj način raste broj preventivnih gonadotomija u djece s mozaicizmom (25, 26).

## ZAKLJUČAK

Miješana gonadalna disgeneza može se očitovati jedino niskim rastom. S obzirom na visok rizik razvoja gonadoblastoma važno je doći do rane dijagnoze, a nakon klasične citogenetičke analize obaviti FISH i PCR. U osoba s miješanim GD-om i prisutnim kromosomom Y, indicirano je učiniti profilaktičku bilateralnu gonadektomiju.

### Kratice:

GD – gonadna disgeneza

FISH – *engl.* fluorescent *in situ* hybridization

PCR – *engl.* polimerase chain reaction

### NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

### ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

### SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

## LITERATURA

- Hermann M, Nieschlag E, Partsch CJ, Wieacker P, Simoni M. Disorders at the testicular level. U Nieschlag E, Bere M, Nieschlag S, ur. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*. Berlin: Springer-Verlag; 2010, str. 221. doi: 10.1007/978-3-540-78355-8
- Baer TG, Freeman CE, Cujar C i sur. Prevalence and physical distribution of SRY in the gonads of a woman with Turner syndrome: phenotypic presentation, tubal formation, and malignancy risk. *Res Paediatr*. 2017;88:291-7. doi: 10.1159/000477240
- Coyle D, Kutasy B, Han Suyin K i sur. Gonadoblastoma in patients with 45,X/46,XY mosaicism: a 16-year experience. *J Pediatr Urol*. 2016;12:283. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.02.009
- Dendinos ML, Smorgick N, Marsh CA, Smith YR, Quint EH. Occurrence of gonadoblastoma in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28:192-5. doi: 10.1016/j.jpag.2014.09.016
- Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen A. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (revised 2015). *Clin Endocrinol*. 2016;84(5):771-88. doi: 10.1111/cen.12857

6. Liu AX, Shi HY, Cai ZJ, Liu A, Zhang D, Huang HF, Jin HM. Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod.* 2014;29:1413-9. doi.org/10.1093/humrep/deu109
7. Calvo A, Escolino M, Settini A, Roberti A, Caprio MG, Esposito C. Laparoscopic approach for gonadectomy in pediatric patients with intersex disorders. *Translat Pediatr.* 2016;5:295-304. doi: 10.21037/tp.2016.09.06
8. Frías JL, Davenport ML. Health supervision for children with Turner syndrome. *Pediatrics.* 2003;111:692-702. doi: 10.1542/peds.111.3.692
9. Bucerzan S, Miclea D, Popp R i sur. Clinical and genetic characteristics in a group of 45 patients with Turner syndrome. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:613-22. doi: 10.2147/TCRM.S126301
10. Bondy C, Bakalov VK, Cheng C, Olivieri L, Rosing DR, Arai AE. Bicuspid aortic valve and aortic coarctation are linked to deletion of the X chromosome short arm in Turner syndrome. *J Med Genet.* 2013;50:662-5. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-101720
11. Hong DS, Dunkin B, Reiss AL. Psychosocial functioning and social cognitive processing in girls with Turner syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2011 Sep;32(7):512-20. doi:10.1097/DBP.0b013e3182255301
12. Gómez MD, Gómez CF, García LP, Cabrera NG, Lopez ID. Mosaicism XXY/X0. *Endocrinol Diabetes Nutr. (English ed.).* 2017;64:118-9. doi: 10.1016/j.endien.2016.11.001
13. Zhong Q, Layman LC. Genetic considerations in the patient with Turner syndrome 45,X with or without mosaicism. *Fertil Steril.* 2012;98:775-9. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.08.021
14. Farrugia MK, Sebire NJ, Achermann JC, Eisawi A, Duffy PG. Clinical and gonadal features and early surgical management of 45,X/46,XY and 45,X/47,XXY chromosomal mosaicism presenting with genital anomalies. *J Pediatr Urol.* 2013;9:139-44. doi: 10.1016/j.jpuro.2011.12.012
15. Wang S, Li H, Su M, Yang X, Huang H, Zhang Y, Li H, Zhang J. Clinical and genetic analysis for a patient with 45,X/46,X,Ygh- and mixed gonadal dysgenesis. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2016;33:216-20. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2016.02.020
16. Yüce Ö, Döğler E, Çelik N i sur. Gonadoblastoma with dysgerminoma in a phenotypically Turner-like girl with 45,X/46,XY karyotype. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7:336-9. doi: 10.4274/jcrpe.2022
17. De Marqui ABT, da Silva-Grecco RL, Balarin MAS. Prevalence of Y-chromosome sequences and gonadoblastoma in Turner syndrome. *Rev Paulista Pediatr.* 2016;34:114-21. doi: 10.1016/j.rpped.2015.06.007
18. Jung JY, Yang S, Jeong EH, Hee Yi Kyung. Mixed gonadal dysgenesis in 45,X Turner syndrome with SRY gene. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;20:226-9. doi: 10.6065/apem.2015.20.4.226
19. Pyle LC, Nathanson KL. A practical guide for evaluating gonadal germ cell tumor predisposition in differences of sex development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175:304-14. doi: 10.1002/ajmg.c.31562
20. Mizuno K, Kojima Y, Nishio H, Tozawa K, Mizuno H, Kohri K, Hayashi Y. Transumbilical laparoendoscopic single-site gonadectomy for Turner's syndrome with Y-chromosome mosaicism. *J Pediatr Urol.* 2012;8:390-424. doi: 10.1016/j.jpuro.2012.02.010
21. Mandelberger A, Mathews S, Andikyan V, Chuang L. Laparoscopic removal of streak gonads in Turner syndrome. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23:1025. doi: 10.1016/j.jmig.2016.04.005
22. Lindhardt JM, Hagen PH, Rajpert-De Meyts E i sur. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function – a retrospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1540-9. doi: 10.1210/jc.2012-1388
23. Telvi L, Lebbar A, Del Pino O, Barbet JP, Chaussain JL. 45,X/46,XY mosaicism: report of 27 cases. *Pediatrics.* 1999;104:304-8. doi:10.1542/peds.104.2.304
24. Maciel-Guerra AT, Paulo JD, Santos AP i sur. The use of fluorescence *in situ* hybridization in the diagnosis of hidden mosaicism: *a propos* of three cases of sex chromosome anomalies. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56:545-51. doi: org/10.1590/S0004-27302012000800014
25. Silva-Grecco RL, Trovó-Marqui AB, Sousa TA, Croce LD, Balarin MA. Identification of Y-chromosome sequences in Turner syndrome. *Indian J Pediatr.* 2016;83:405-9. doi:10.1007/s12098-015-1929-6
26. Bispo AV, Burégio-Frota P, Oliveira dos Santos L i sur. Y chromosome in Turner syndrome: detection of hidden mosaicism and the report of a rare X;Y translocation case. *Reprod Fertil Dev.* 2014;26:1176-82. doi: 10.1071/RD13207
27. Cortés-Gutiérrez EI, Herrera-Bartolo R, Dávila-Rodríguez MI, Palacios-Saucedo GC, Vargas-Villarreal J, Romero-Villarreal JB. Molecular detection of cryptic Y-chromosomal material in patients with Turner syndrome. *Oncol Rep.* 2012;28:1205-10. doi: 10.3892/or.2012.1916

## SUMMARY

## Prophylactic gonadectomy in children with mixed gonadal dysgenesis – a nine-year-old girl

Anko Antabak, Andrea Blažević, Dino Papeš, Krešimir Bulić, Marko Bogović

*Gonadal dysgenesis is an embryonal disorder of the gonads. It can be pure (Turner's syndrome) or mixed (mosaicism). The mixed form, which also has Y chromosome, is prone to the occurrence of gonadoblastomas in dysplastic gonads. In such children, it is indicated to make prophylactic bilateral gonadectomy before malignant transformation. Therefore, early diagnosis of mixed gonadal dysgenesis is important. However, children with gonadal dysgenesis have variable phenotype. In rare cases, these children cannot be distinguished phenotypically at the pre-pubertal age from children with normal karyotype. We report on phenotypically unremarkable nine-year-old girl with short stature and mixed gonadal dysgenesis, submitted to prophylactic laparoscopic gonadectomy. In conclusion, short stature may be the only phenotypic sign of mixed gonadal dysgenesis in pre-pubertal children.*

**Key words:** prophylactic laparoscopic gonadectomy, mixed gonadal dysgenesis