Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi 2019;29(2):198-202
doi:10.5222/terh.2019.59023

Disgerminom Saptanan Swyer Sendromlu Olguda BRCA2 Gen Mutasyonu: Olgu Sunumu

BRCA2 Mutation in a Case of Swyer Syndrome with Dysgeminoma: A Report of a Case

Olgu Sunumu
Case Report

Volkan Karataşlı, Selçuk Erkılınç, İlker Çakır, Behzat Can, Aşkın Doğan, Emel Ebru Pala, Mehmet Gökçü, Muzaffer Sancı

ÖZ

Swyer sendromu (46 XY saf gonadal disgenezi), primer amenore ve az gelişmiş sekonder cinsiyet özellikleri ile ortaya çıkan; normal dişi dış genitaller, normal Müllerian yapılar ve çizgi gonadların görüldüğü nadir bir endokrin bozukluktur. Malignansi riski nedeni ile bilateral gonadların çıkarılması önerilmektedir.
Bu çalışmada sunulan olgu 21 yaşında primer amenore ile başvurmuştur. Yapılan fizik muayenede sekonder cinsiyet özellikleri az gelişmiş, normal dişi dış genitaller saptanmıştır. Hormonal değerlendirmede FSH ve LH seviyeleri yüksek saptanırken, östradiol seviyeleri düşük saptanmıştır. Pelvik ultrasonografide uterus boyutları küçük, sol over boyutu azalmış saptanmış, sağ over gözlenememiştir. Karyotip analizi yapılan hastada 46 XY karyotipi saptanarak Swyer sendromu teşhisi konulmuştur. Hastaya gonadektomi ve devamında hormon replasman tedavisi önerilmiştir, ancak hasta tedaviyi kabul etmemiştir. Hasta 6 yıl sonra operasyon için başvurmuş, laparoskopik bilateral gonadektomi yapılmış, insidental olarak disgerminom tanısı konulmuştur. Hastaya postoperatif 3 kür kemoterapi (Bleomisin, Etoposid, Sisplatin) uygulanmıştır. Ailede kanser öyküsü bulunmayan hastaya yapılan genetik incelemede, BRCA2 gen mutasyonu saptanmış ve genetik danışmanlık verilmiştir. Hastanın cerrahi sonrası 42. ayda hastalıksız takibine devam edilmektedir.
Bu raporda, Swyer sendromu saptanan ancak gonadektomiyi reddeden ve disgerminom saptanan ileri yaş bir olgu tanımlanmıştır. SRY gen mutasyonu ile birlikte BRCA 2 mutasyonu da Swyer sendromu ile ilişkili olabilir.

Anahtar kelimeler: *Swyer sendromu, saf gonadal disgenezi, disgerminom, BRCA2 gen mutasyonu*

ABSTRACT

Swyer syndrome (46 XY pure gonadal disgenesis) is a rare endocrine disorder which presents with primary amenorrhea and poor development of secondary sexual characteristics, normal female external genitalia, normal Müllerian structures and streak gonads.
In this case report, a 21-year-old patient was admitted with the complaint of primary amenorrhea. Poorly developed secondary sexual characteristics and normal female external genitalia were detected during physical examination. In hormonal evaluation increased FSH and LH levels , but decreased estradiol levels were detected. Pelvic ultrasonography revealed, decreased uterine and left ovarian size, and right ovary was not observed. Swyer syndrome was diagnosed according to karyotype analysis that was reported to be 46 XY. Bilateral gonadectomy and hormonal replacement treatment was recommended to the patient, however the patient refused the treatment. The patient applied for operation after 6 years, and underwent laparoscopic bilateral gonadectomy, incidentally diagnosis of disgerminoma was made. Adjuvant 3 cycles of chemotherapy including Bleomycin, Etoposide, Cisplatin was administered In genetic investigation of the patient who does not have a family history of cancer, BRCA2 gene mutation was detected and genetic counseling was given. The patient was disease-free 42 months after the operation.
This report on Swyer syndrome described an older case who refused gonadectomy and progressed into disgerminoma. In addition to SRY gene mutation Swyer syndrome may be associated with BRCA 2 mutation.

Keywords: *Swyer syndrome, pure gonadal dysgenesis, dysgerminoma, BRCA2 gene mutation*

Alındığı tarih: 15.08.2018
Kabul tarihi: 26.11.2018
Online Yayın tarihi: 29.08.2019

Volkan Karataşlı
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, İzmir - Türkiye
volkankaratasli@yahoo.com
ORCİD: 0000-0002-4015-6494

S. Erkılınç 0000-0002-6512-9070
İ. Çakır 0000-0003-0245-5298
B. Can 0000-0002-3797-8227
M. Gökçü 0000-0002-3187-2317
M. Sancı 0000-0002-8494-4302
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

A. Doğan 0000-0001-5334-6265
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

E.E. Pala 0000-0001-7261-1867
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Cite as: Karataşlı V, Erkılınç S, Çakır İ, Can B, Doğan A, Pala EE, ve ark. Disgerminom saptanan Swyer sendromlu olguda BRCA2 gen mutasyonu: Olgu sunumu. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2019;29(2):198-202.

GİRİŞ

Swyer sendromu 46 XY karyotip, normal dişi dış genitaller ve primer amenore ile ortaya çıkan bir saf gonadal disgenezi durumudur. Doğumda normal görünümlü dişi dış genitaller ve normal Müllerian yapılar saptanır. Hastalar genelikle adolesan dönemde primer amenore ile başvurarak teşhis edilerek

© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing. Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

tanı konulur [1]. Çizgi gonadlardan ortaya çıkan yaşla beraber artan %30 malignansi riski mevcuttur. En sık olarak görülen genital sistem tümörleri gonadoblastom ve disgerminomlardır [1]. Ayrıca disgerminomların yaklaşık %5'i, anormal gonadı olan dişi dış genital saptanan, 46 XY karyotipindeki hastalarda ortaya çıkmaktadır [2]. Malignansi riski nedeni ile tanı konulur konmaz profilaktik gonadektomi önerilmektedir [1].

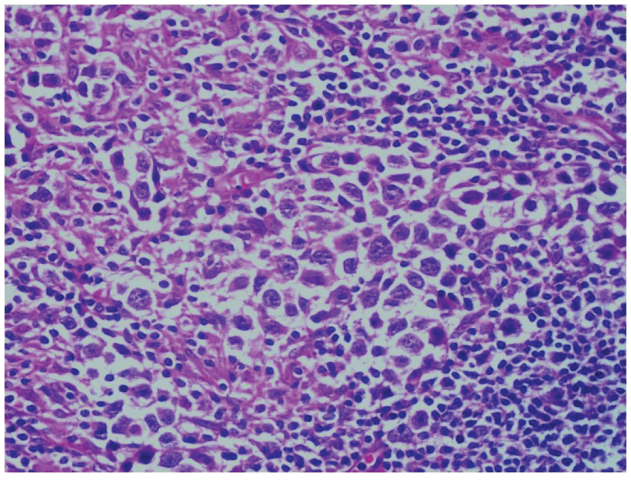
Çalışmamızda, Swyer sendromu tanısı ile laparoskopik bilateral gonadektomi yapılarak disgerminom saptanan genetik incelemede BRCA2 gen mutasyonu saptanan olguyu sunmayı amaçladık.

OLGU

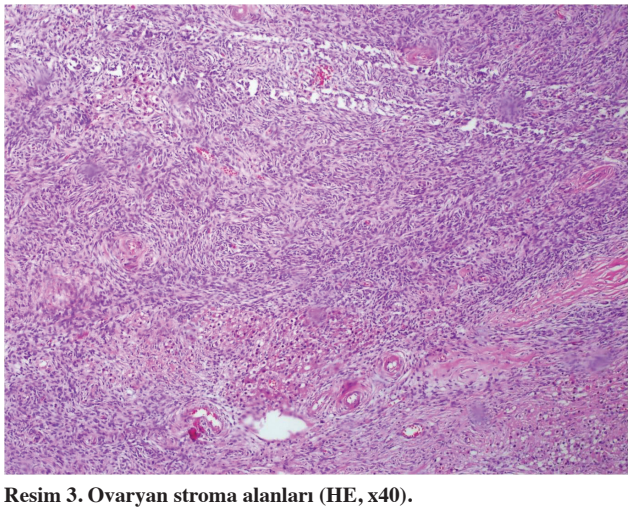
Yirmi bir yaşında G0P0 primer amenore nedeni ile başvuran bulunan hastada yapılan fizik muayenede boyu 170 cm, vücut ağırlığı 55 kg saptanmış, meme gelişiminin Tanner Evre 4, pubik ve aksiller kıllanmanın seyrek olduğu görülmüştür. Yapılan abdominal muayenede patolojik bulguya rastlanmamış, jinekolojik muayenede vajinanın normal kanalize olduğu, uterusun palpe edilemediği görülmüştür. Olguya ait dış genitallere ait fotoğraf Resim 1'de gösterilmiştir. Hormonal tetkiklerde FSH: 49 mIU/mL, LH: 36,7 mIU/mL, E2:6,02 pg/mL, Prolaktin: 8,6 ng/mL, Beta-hCG: 1,32 mIU/mL, TSH: 2,52 mIU/mL, Total testesteron: 39,7 saptanmıştır. Yapılan pelvik ultrasonografide uterus 18x24x30 mm boyutlarda iken, sağ over izlenememiş, sol over 18x9 mm olarak izlenmiştir. Pelvik MR görüntülemede uterus boyutları hipoplazik görünümde, sağ over fibrotik, sol over boyutları küçülmüş olarak saptanmıştır. İncelemelerdeki krozomozal analizde 46 XY karyotipi olduğu görülmesi üzerine hastaya Swyer sendromu (Saf Gonadal Disgenezi) tanısı konulmuştur. Gonadektomi önerilen hasta operasyonu kabul etmemiş, tedaviyi reddederek 6 yıl sonra operasyon isteği ile başvurmuştur. Hastaya operasyon öncesi yapılan pelvik ultrasonografide ek patolojiye rastlanmamıştır. Yapılan laparoskopik gözlemde uterus normalden küçük, sol ovaryal 2x2 cm gonad ile uyumlu solid alan gözlenmiş, sağ



Resim 1. Olguya ait dış genitallerin fotoğrafı.

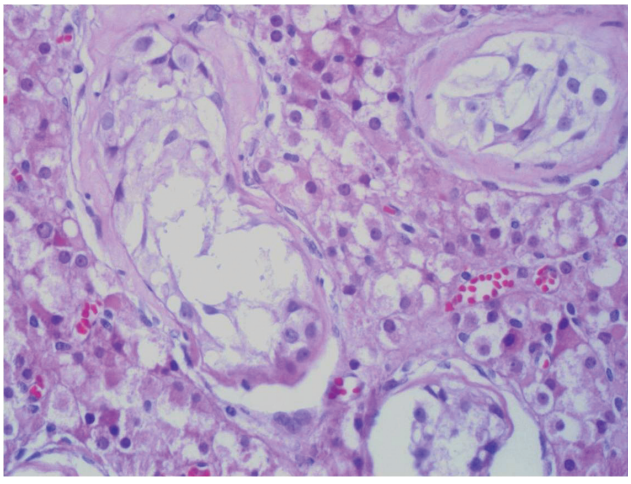


Resim 2. Disgerminom alanları (HE, x200).

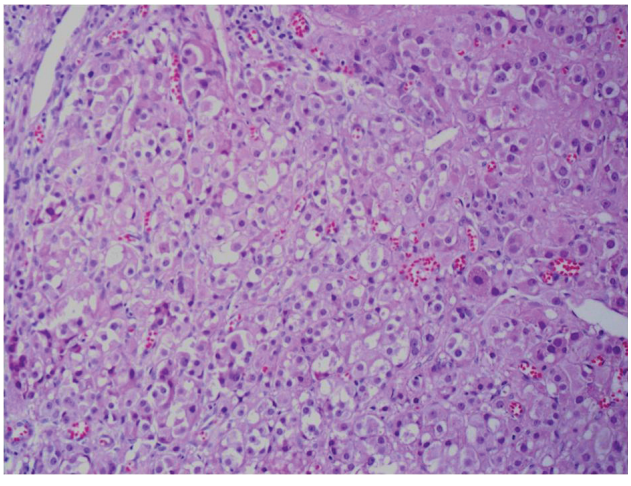


Resim 3. Ovaryan stroma alanları (HE, x40).

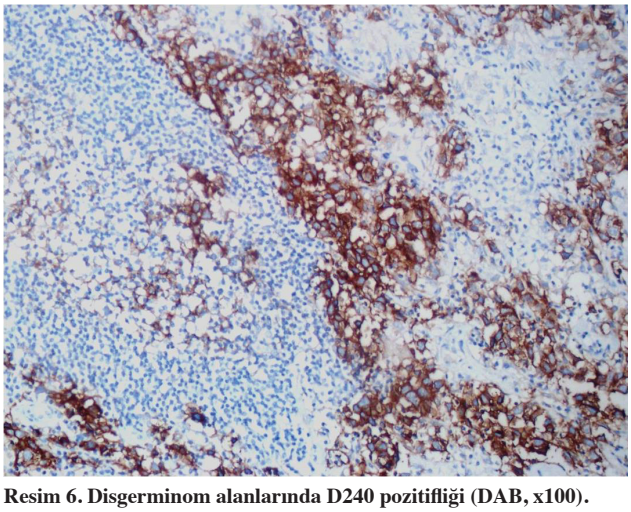
overin fibrotik olduğu, üst batın organlarının normal olduğu görülmüştür. Hastaya bilateral gonadektomi ve salpenjektomi uygulanmış, infantil uterus korunmuştur. Yapılan histopatolojik incelemede sol gonad kesitlerinde 1x0,8 cm kapsülü invaze eden disgerminom morfolojisinde tümör izlenmiş (Resim 2), gonad içerisinde over korteksi (Resim 3), atrofik sertoli hücreli seminifer tübüller (Resim 4), rete testis ve nodüler leydig hücre hiperplazisi (Resim 5) gözlenmiş ve lenfovasküler invazyon saptanmamıştır. Sağ gonadektomi materyalinde hyalinize fibrotik doku izlenmiş olup, malignansi görülmemiştir. İmmünohistokimyasal incelemede CD117 (+), D240 (+), CD45 (-), Pansitokeratin (-), CD30 (-) saptanmıştır (Resim 6). Hastanın postoperatif yapılan Toraks ve abdominal bilgisayarlı tomografisinde uzak metastaz bulgusu görülmemiştir. Tümör Evre 1C olarak sınıflandırılmıştır ve adjuvan 3 kür BEP (Bleomisin, Etoposid, Sisplatin) kemoterapisi uygulanmıştır. Aile öyküsünde kanser öyküsü olmayan hastaya yapılan genetik incelemelerde BRCA1 geninde mutasyon saptanmamış iken, BRCA2 geninde heterozigot mu-tasyon saptanmıştır. Meme muayenesi ve ultrasonografisi normal olan hastaya genetik danışmanlık verilmiştir. Hastanın siklik östrojen ve progesteron tedavisi ile menstrüel siklusları sağlanmakta ve cerrahi sonrası 42. ayda hastalıksız takibine devam edilmektedir.



Resim 4. Sertoli cell only atrofik tubul yapıları (HE, x200).



Resim 5. Leydig hücreli hiperplazi alanları (HE, x200).



Resim 6. Disgerminom alanlarında D240 pozitifliği (DAB, x100).

TARTIŞMA

Swyer sendromu 46 XY karyotipi ile ortaya çıkan normal dişi dış genitaller ve hipoplazik gonadlarla ortaya çıkan bir gonadal disgenezidir. Genel populasyonda 1/100.000 oranında görülen nadir bir durumdur [3]. Genellikle erken adolesan dönemde gecikmiş puberte, primer amenore ve sekonder seks karakterlerinin az gelişimi ile ortaya çıkmaktadır [1,2]. Sunulan olguda hasta 21 yaşında primer amenore nedeni ile başvurmuş ve daha ileri yaşta teşhis edilmiştir. Meme gelişimi ve aksiller-pubik kıllanmada gecikme mevcuttur.

Swyer sendromunda mezonefrik kanallarda atrofi, müllerian kanallarda gelişim görülürek uterus, fallopian tubalar ve vajinanın bir kısmı oluşur [1]. Bu olguda yapılan değerlendirmede normal kanalize vajen, hipoplastik uterus, normal tubalar ve bilateral çizgi

gonadlar saptanmıştır. Saf gonadal disgenezis saptanan hastalarda yüksek gonadotropin seviyeleri, normal androjen seviyeleri ve düşük östrojen seviyeleri saptanır. Çalışmamızdaki olgudaki saptanan laboratuvar bulguları uyumlu bulunmuştur.

Swyer sendromlu hastalarda gonadal neoplazi gelişme riski %30 olarak saptanmıştır [1]. En çok gelişen germ hücreli neoplaziler gonadoblastom ve disgerminomlardır. Yüksek malignansi riski nedeni ile tanı konulur konulmaz Swyer sendromlu hastalarda özellikle laparoskopik olarak bilateral gonadektomi önerilmektedir [1]. Sunulan olguda laparoskopik bilateral gonadektomi uygulanmış, bir taraftaki gonadta insidental olarak 1x0,8 cm çapında disgerminom saptanmıştır.

Germ hücreli over tümörlerinde tümör belirteçleri yüksek olarak bulunabilmektedir [2]. Disgerminomlarda özellikle LDH düzeyi olmak üzere CA 125, Beta-hCG ve AFP düzeyleri yüksek saptanabilmektedir. Çalışmamızdaki olguda, cerrahi öncesi Beta-HCG düzeyleri normal olarak saptanmış, ancak LDH, AFP, CA 125 düzeyi preoperatif ölçülmemiştir. Ancak, tümör belirteçlerinin yalnızca gonadal tümör içeren Swyer sendromlu olgulara bakılması önerilmektedir [4].

Kırk altı XY saf gonadal disgenezinin etiyolojisi incelendiğinde SRY genini ("Sex Determining Region on Y chromosome"-Y kromozomunda cinsiyet belirleme bölgesi) içeren Y kromozomunun kısa kolunda bir delesyon, SRY fonksiyonunun inhibisyonuna yol açan diğer genlerdeki mutasyon ya da SRY fonksiyonunun mutasyonu olarak düşünülmektedir [1]. Swyer sendromlu hastaların %20'sinde SRY'de bir mutasyon ya da delesyon görülürken, %80 hastada SRY geni normal olarak saptanmaktadır [1]. Olgumuzda da SRY geni normal olarak bulunmuştur. Daha önce yapılan araştırmalarda WT1, SF1, SOX9, DHH, ATRX, ARX, DMRT1, DAX1 ve WNT4 genlerinde meydana gelen mutasyonların anormal gonadal gelişime neden olduğu bildirilmiştir [1]. BRCA 1 ve BRCA 2, meme over kanseri ile ilişkili tümör baskılayıcı genlerdir. BRCA2 geninde meydana gelen mutasyonlarda over kanseri gelişme riski %11 olarak saptanmıştır [2]. İlk olarak 2000 yılında BRCA1 mutasyonu olan disgerminom olgusu bildirilmiştir [5]. Sonrasında Hamel ve ark. [6] 2007 yılında BRCA2 mutasyon taşıyıcısı bir hastada mikst ovaryan germ hücreli tümörü saptayarak rapor etmişlerdir. Bu bulgular eşliğinde olguda BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonu araştırılması yapılmıştır. Çalışmada sunulan olguda bilinen ailede kanser öyküsü olmamasına rağmen, BRCA2 geninde heterozigot mutasyon saptanmıştır. Yapılan meme muayenesi ve ultrasonografisi normal olarak saptanmış, hastaya genetik danışmanlık verilmiştir.

Disgerminom en sık görülen germ hücreli over tümörüdür. Saf formda olabildiği gibi olgumuzdaki gibi diğer germinal elementleri içeren mikst formda olabilmektedir. Disgerminomların %65'i tanı anında Evre 1 olarak saptanmakta, Evre 1 tümörlerin de yaklaşık %85-90'ı tek taraflı iken, %10-15'i bilateral olabilmektedir [2]. Çalışmadaki olguda disgerminom tek taraflı olarak saptanmış, evre 1 olarak sınıflandırılmış, ancak kapsül invazyonu nedeni ile tümör Evre 1C olarak kategorize edilmiştir.

Erken evre disgerminom tedavisi uygun cerrahi evreleme ve primer lezyonun rezeksiyonu ile beraber primer cerrahidir. Karşı taraf overi korunmuş hastalarda ilk 2 yılda kalan gonadda hastalık gelişme riski %5-10 olarak saptanmıştır [2]. Sunulan olguda hastaya bilateral gonadektomi uygulanmıştır.

Metastatik hastalık bulguları saptanan disgerminom saptanan hastalara kemoterapi uygulanmaktadır [2]. Çalışmadaki olguya postoperatif 3 kür BEP kemoterapisi uygulanmıştır.

Swyer sendromlu hastalarda, cerrahi sonrası pubertenin başlatılması ve sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimi için hormon replasman tedavisine gereksinim vardır. Östrojen eksikliğinin yan etkilerinden korunmak amaçlı hastalara hemen östrojen tedavisi başlanılması, 50 yaşına kadar da siklik östrojen ve progesteron replasmanı önerilmektedir [1]. Bu olguya da postoperatif 2 mg östrodiol hormon replasmanı

olarak başlanmış, siklik östrojen ve progesteron ile tedaviye devam edilmiştir.

Sonuç olarak, Swyer sendromlu hastalarda germ hücreli over tümörü gelişme riski bulunmaktadır. Bu nedenle hastalara profilaktik gonadektomi uygulanmaktadır. Daha önceki çalışmalarda etiyolojik olarak SRY geni ile ilişkili mutasyonlar Swyer sendromu ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızdaki olguda saptanan BRCA2 mutasyonu bu sendromla ilişkili bulunabilir.

Çıkar Çatışması: Yoktur.
Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Conflict of Interest: None.
Informed Consent: Informed consent was obtained.

KAYNAKLAR

1. Speroff L, MA F. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8 ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2011. 365-6, 463 p.
2. Berek JS HN. Clinical Gynecology. 15 ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2012. 1768-70, 811-812, 2337, 415-425 p.
3. Michala L, Goswami D, Creighton SM, Conway GS. Swyer syndrome: presentation and outcomes. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. 2008;115(6):737-41. [CrossRef]
4. King TF, Conway GS. Swyer syndrome. Current opinion in endocrinology. Diabetes, and Obesity. 2014;21(6):504-10. [CrossRef]
5. Werness BA, Ramus SJ, Whittemore AS, Garlinghouse-Jones K, Oakley-Girvan I, DiCioccio RA, et al. Primary ovarian dysgerminoma in a patient with a germline BRCA1 mutation. International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2000;19(4):390-4. [CrossRef]
6. Hamel N, Wong N, Alpert L, Galvez M, Foulkes WD. Mixed ovarian germ cell tumor in a BRCA2 mutation carrier. International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2007;26(2):160-4. [CrossRef]