




DOI: 10.38136/jgon.673453

Prematürenin Geçici Klitoromegalisi: Üç Olgunun Değerlendirilmesi

Transient Clitoromegaly of Premature Infants: Evaluation of Three Cases

Zeynep UZAN TATLI¹
Nihal HATİPOĞLU²
Selim KURTOĞLU³

 orcid id:0000-0001-5458-5567
 orcid id:0000-0002-0991-6539
 orcid id:0000-0002-5256-0128

¹ SBÜ. Van Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Birimi, Van, Türkiye

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

³ Memorial Kayseri Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji ve Neonatoloji Birimi, Kayseri, Türkiye

ÖZ

Yenidoğan prematüre bebeklerde anneden veya bebeğin kendisinden kaynaklanabilen çeşitli nedenlerle klitoromegali saptanabilmektedir. Yenidoğan bebeklerde klitoromegali varlığında, konjenital adrenal hiperplazi başta olmak üzere, adrenal kiteller, klitoris yerleşimli yer kaplayıcı lezyonlar araştırılmalıdır. Bu sebeplerin dışında yenidoğan prematüre bebeklerde geçici, selim klitoromegali gelişimi tanımlanmıştır. Prematürelğe bağlı yağ dokusu azlığı, fetal adrenal korteks aktivitesi gibi nedenlerle açıklanmaya çalışılan bu durum bazen hastanın gereksiz tedaviler almasına bile neden olabilir. Dolayısıyla, prematüre bebeklerde görülen klitoromegali dikkatle ele alınması gereken bir bulgudur.

Anahtar Kelimeler: prematüre, klitoromegali, adrenal bez

GİRİŞ

İnsan embriyosunda, 6. haftaya kadar gonadlar bipotansiyeldir. Bu dönemden sonra over veya testis yönünde farklılaşma başlar. Dış genital yapıların farklılaşması ise 9-12. haftalar arasında gerçekleşir. Bu kritik pencere döneminde yüksek androjen düzeylerine maruz kalmak, 46 XX fetusta tam erkek görünümüne kadar uzanabilen ağır virilizasyona neden olurken; 12. haftadan sonra gelişen androjen yüksekliği, dış genital yapılar gelişimini tamamladığı için klitorisin büyümesine neden olabilir.

Yenidoğanlarda klitoris boyutunun normal değerlerini belirlemek için farklı çalışmalar yapılmıştır. Etnik gruplar arasında boyut farklılıkları olduğu düşünülmekle birlikte miadında doğan bebeklerde 9mm ve miadından önce doğanlarda 10mm üzerindeki değerler klitoromegali olarak değerlendirilmektedir (1-3).

Yenidoğan bebeklerde klitoromegali nedenleri farklılık gösterir. KAH (konjenital adrenal hiperplazi), over hilus hiperplazisi, androjen sentezleyen tümörler, aromataz eksikliği, ovotestiküler cinsiyet gelişim bozuklukları, gebelikte annede var olan luteoma veya androjen etkili ilaç kullanımı, miadından önce doğan bebeklerde yetişkin erkeklerden sık kan transfüzyonu androjen yüksekliğine bağlı klitoromegali nedenlerindedir (4-6). Hemanjiom, dermoid kist, nörofibrom, hamartom, epidermal inklüzyon kisti gibi yer kaplayan lezyonların klitoriste yerleşmesi ise androjen düzeylerinde artış olmaksızın klitoris boyutlarında artışa neden olabilir (7-11). Bu nedenler arasında KAH veya androjen sentezleyen tümör varlığında, bazen tek bulgu olabilen klitoromegalinin saptanması ve doğru değerlendirilmesi hayati önem taşımaktadır.

Miadından önce doğan bebeklerde tüm bu sayılan hastalık durumları dışında da klitoromegali saptanabilmektedir. Mekanizması tam olarak aydınlatılmayan bu durumun sıklığı bilinmemekle birlikte nadir görüldüğü düşünülmektedir.

ABSTRACT

Clitoromegaly in a premature newborn infant can arise from different reasons, due to the mother or the baby. In the presence of clitoromegaly in newborn babies, congenital adrenal hyperplasia and adrenal tumors or clitoral masses should be investigated. The development of transient, benign clitoromegaly in premature infants was also defined apart from these reasons. Probable explanations of this situation are fetal adrenal cortex activity and lack of sufficient fat tissue of premature infants. Sometimes this benign condition can even cause the patient to get unnecessary medications. For this reason, the clitoromegaly seen in premature babies is a condition that should be evaluated carefully.

Keywords: prematurity, clitoromegaly, adrenal gland

Bu yazıda farklı zamanlarda klitoromegali nedeni ile çocuk endokrinoloji kliniğini tarafından değerlendirilen ve izleminde klitoris boyutlarının kendiliğinden gerilediği gözlenen üç prematüre olgu, nadir görülmesi ve benzer durumlarda yol gösterici olması amacı ile tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Olgu-1: Aralarında akrabalık olmayan anne ve babadan 34. gebelik haftasında 1400gr, ikiz eşi olarak doğdu. Prematürel ve solunum sıkıntısı nedenleri ile yenidoğan yoğun bakım servisindeki yatışında klitoris uzunluğu 15mm olarak ölçüldü ve adrenal androjen düzeylerine bakıldı. Hastanın DHEAS (dehidroepiandrostenedion sülfat) düzeyi: 1590ng/dl (N:1220-1700) ve AS (androstenedion) düzeyi: 3.35ng/ml (N:0.8-4.46) olarak normaldi, ancak total testosteron düzeyi: 85ng/dl (N:5-22) olarak yaşına göre beklenenden yüksekti. İlk aydan sonra androjen değerlerinde düşüş gözlenmekle birlikte, total testosteron seviyeleri normal değerlerin üzerinde seyretti. Klitoris uzunluğu ise yaşamın üçüncü ayında normal boyutlarda ölçüldü.

Olgu-2: Aralarında 3. derece kuzen evliliği olan anne ve babadan intrauterin gelişme geriliği nedeni ile 30. gebelik haftasında sezaryen ile 980 gr olarak doğdu. Hastanın prematürelği nedeni ile yenidoğan yoğun bakım yatışı sırasında klitoris uzunluğu 13mm olarak ölçüldü. Başlangıçta DHEAS düzeyi: 11092ng/dl (N:<1110) olarak belirgin yüksekti fakat izlemede değerler düştü ve klitoris boyutları da ikinci ayda belirgin azalma gösterdi. Bu olgunun DHEAS düzeyi çok yüksek olduğundan sürrenal açısından ultrasonografik değerlendirme yapıldı ve anormal bir bulguya rastlanmadı.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

ZEYNEP UZAN TATLI

SBÜ. Van Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Birimi, Van, Türkiye

E-mail: zeynepctf@gmail.com

Başvuru tarihi : 04.02.2020

Kabul tarihi : 19.04.2020

Olgu-3: Aralarında akrabalık olmayan anne babadan erken doğum eylemi nedeni ile 34. gebelik haftasında 2610 gr olarak doğdu. Beslenme problemi nedeni ile yenidoğan servisinde yatırılarak takip edildi. Klitoris uzunluğu 13mm olarak normalden büyük olan hastanın izleminde klitoris boyutları birinci ayın sonunda 11mm'ye geriledi. Hasta sekiz aylık olduğunda ise DHEAS düzeyinin normal düzeye geldiği görüldü.

Her üç olgu da 34. gebelik haftası ve altında prematüre doğum nedeni ile yenidoğan yoğun bakım servisinde yatmaktaydı. Hastaların doğum haftaları, antropometrik ölçümleri, klitoris boyutları ve izlemi tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Olguların demografik özellikleri

	OLGU 1	OLGU 2	OLGU 3
Gebelik haftası	34 (ikiz eşi)	30	34
Boy (cm)	41 (10-25p)	35 (<10p)	47 (25-50p)
Ağırlık (gr)	1400 (10p)	980 (<10p)	2610 (25-50p)
Baş çevresi (cm)	28 (<10p)	27 (<10p)	32 (25p)
Doğumda klitoris boyutu (mm)	15 X 12	13x5	13x6
1. ayda klitoris boyutu (mm)	13x8	11x4	7x5
2. ayda klitoris boyutu (mm)	11x7	7x3	7x5
3. ayda klitoris boyutu (mm)	10x7		6x3

p: persentil değeri

Tamamının gebelik süreci düzenli doktor kontrolü altında devam etmişti. Annelerde gebelikte androjen etkili ilaç kullanımı öyküsü, sigara kullanımı veya annede virilizasyon bulgusu yoktu. Hiçbir ailede konjenital adrenal hiperplazi öyküsü bulunmamaktaydı. Hastalarda klitoromegali dışında hiperandrojenizm klinik bulgusu (labioskrotal füzyon, tek ürogenital açıklık...) saptanmadı. Yapılan laboratuvar incelemelerinde her üç olguda da başta DHEAS düzeyleri olmak üzere adrenal kaynaklı androjenlerde yükseklik saptandı (Tablo 2). KAH açısından bakılan serum elektrolitleri ve 17-OH-P (17-hidroksi-progesteron) düzeyleri normal sınırlardaydı. Her üç olguda da birbirine paralellik göstermese de sürrenal androjen düzeyleri ve klitoris boyutları izlemde kendiliğinden gerileme gösterdi (Tablo 2).

Tablo 2: Olguların hormonal düzeyleri

	DHEASO4	AS	T. TESTOSTERON
	(ng/ml)	(ng/ml)	(ng/dl)
OLGU 1			
Doğumda	1590 (N:1220-1700)	3.35 (N:0.8-4.46)	85 (N:5-22)
1 aylık	943 (N:<1120)	2.91 (N:<0.8)	71 (N<10)
3 aylık	347 (N:<480)	1.05 (N:<0.8)	35 (N<10)
OLGU 2			
1 aylık	11092 (N:<11110)	2.07 (N:<0.8)	14.39 (N:5-22)
4 aylık	3747 (N:<480)		
8 aylık	162 (N:<480)	0.43 (N<0.5)	20 (N<10)
OLGU 3			
1 aylık	7936 (N:<1110)	13 (N<0.8)	112 (N:5-22)
2,5 aylık	168 (N:<480)	0.35 (N<0.8)	51.9 (N<10)

DHEASO4: dehidroepiandrostenedion sülfat, AS: androstenedion, T.Testosteron: total testosteron, N: normal değerler

TARTIŞMA

Prematüre doğan bebeklerde klitoromegali çok farklı nedenlerle gelişebilmektedir. Burada da prematürelde görülen fetal adrenal zon aktivitesinden kaynaklanan geçici androjen yüksekliğine bağlı olduğunu düşündüğümüz klitoromegalinin zamanla kendiliğinden düzeldiği gözlenen üç olgu sunuldu.

Klitoromegali klitoris olması gerekenden büyük olması anlamına gelse de ortak bir tanımlaması henüz yoktur. Bazı yazarlar klitoromegalinin saptanmasında klitoris en ve boy çarpımını ifade eden klitoral indeks değerini kullanırken, bazı araştırmacılar klitoris sadece uzunluğunu veya enini kriter olarak kullanmaktadır. Kutlu ve arkadaşları tarafından Türk kız bebeklerde klitoris normal boyutlarını değerlendirmeyi hedefleyen ilk çalışmada klitoris uzunluğu değerlendirilmiş ve 97p değeri 8.04mm olarak bulunmuştur. Buna göre uzunluğu 1cm üzerinde olan klitoris boyutlarının mutlaka değerlendirilmesi gerektiği savunulmuştur (12). Sunulan olgularda da klitoris uzunluğu değerlendirmeye alınmış ve 1cm üzerinde ölçülmesi nedeni ile tetkik edilmişlerdir.

Yenidoğan prematüre bir bebekte izole klitoromegali varlığında ayırıcı tanıda ilk olarak konjenital adrenal hiperplazi düşünülmelidir. KAH, yenidoğan bebeklerde ilk haftalarda yaşamı tehdit edebilen tuz kaybı krizine neden olabilir ve en sık rastlanan enzim defekti olan 21-hidroksilaz eksikliği kızlarda virilizasyona neden olabilir. Bu hastalarda 17-OH-P yüksekliği yanında artan androjen düzeyleri virilizasyonun nedenidir. Klitoromegali-

de ilk akla gelen durum olması zaman zaman KAH'ı düşündürür. Nitekim doğum sonrası dönemde klitoromegali saptanarak KAH ön tanısı ile uzun süre steroid tedavisi verilen ve daha sonra yapılan genetik analiz ile 21-hidroksilaz enzim eksikliği olmadığı anlaşılan prematüre 3 olgu bildirilmiştir (13). Dolayısıyla özellikle prematürede görülen klitoromegali durumunda hem KAH hastalarının zamanında tanı alıp yaşamı tehdit edebilecek komplikasyonların önüne geçilebilmesi, hem de diğer olgularda gereksiz tedavilerle hastanın zarar görmesinin engellenmesi gerekmektedir. Prematürelilik ve solunum sıkıntısı nedenleri ile hastanede yatmakta olan olgularımızın izleminde tuz kaybı görülmemesi ve hem klitoris boyutlarının hem de androjen düzeylerinin kendiliğinden normale dönmesi KAH tanısından uzaklaştırmıştır.

İzole klitoromegali saptanan prematüre bebeklerde çok daha nadir olarak plasental aromataz eksikliği veya gebelik luteomasi androjen artışından sorumlu olabilir. Bu durumda annenin gebelik süreci tanıya ulaşmada katkı sağlayabilir. Annede de androjen düzeylerinde artışa neden olan bu durumlarda gebelik süresinde annede ses kalınlaşması, tüylenme artışı, kas kitlesinde artış görülebilir (4). Sunulan olgularda gebelik süresince düzenli kontrollere gidilmesi, tekrarlayan ultrasonografik değerlendirmelerin normal olması ve annede virilizasyon bulgularının olmaması dolayısıyla gebelik luteomasi ve plasental aromataz eksikliği ayırıcı tanıda düşünülmemiştir.

Prematüre doğan bebeklerde geçici androjen yüksekliği ve izole klitoromegali nadir bir klinik tablodur. Bu bebeklerde yağ dokusunun az olması ve muhtemel doğum travmaları, androjen düzeylerinde yükseklik olmaksızın klitoris normalden büyük saptanmasına neden olabilir. Buna ek olarak; fetal adrenal korteksten salgılanan androjenler, klitoromegali gelişimine katkı sağlayabilir. İntrauterin yaşamda fetal adrenal korteks DHEA (dehidroepiandrostenedion) ve DHEAS üreterek plasental östrojen üretimi için prekürsör sağlar. Fonksiyonuna paralel olarak boyutları doğum sonrası ilk günlerde en büyük olup, yaş ile birlikte hızla küçülerek yaşamın 6-12. aylarına kadar tamamen kaybolur (12). Fetal adrenal korteks miadında doğan bebeklerde doğumdan kısa süre sonra gerilemeye başlarken, yapılan çalışmalar prematürelde doğum zamanından bağımsız 40. gebelik haftasına kadar fetal korteks fonksiyonlarının devam ettiğini düşündürmektedir (12). Olgularımızda gözlenen yüksek DHEAS düzeylerinin de miada yakın dönemlerde kendiliğinden belirgin düşüş göstermesi ve başta KAH gibi patolojik nedenlerin dışlanması, normalin üzerindeki androjen değerlerinin devam eden fetal adrenal korteks aktivitesinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Fakat her prematüre bebekte androjen yüksekliği klitoromegali ile sonuçlanmazken bazı bebeklerde uzun süre sebat eden klitoris büyüklüğü hastaların androjen duyarlılığının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Sunulan olgularda da DHEAS düzeyleri ile klitoris boyutları veya klitoromegali gerileme süreleri arasında direk bir ilişki olmadığı görülmektedir. Kutlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada klitoris boyutlarının gebelik haftası ile ilişkisi olmadığı ve bebeğin boy ve kilosu ile ters orantılı olduğu ifade edilmektedir (14). Bu bilgiyi destekler şekilde klinik düzelleme, ağırlık ve boy açısından en büyük olan üç numaralı olguda en kısa sürede gerçekleşmiştir. Diğer yandan ilk iki olgu değerlendirildiğinde bu ilişki görülmemiştir. Az sayıda olgu sonuç çıkarmak için yetersiz olsa da klitoris boyutları üzerinde boy ve kilo dışında farklı faktörlerin de rolü olduğu düşünülebilir.

Sonuç olarak prematüre bebeklerde klitoromegali başta KAH gibi acil tanı gerektiren hastalıklardan kaynaklanabileceği gibi, kendiliğinden düzelleme gösteren geçici bir durum olabilir. Fetal adrenal korteks aktivitesinden kaynaklanan bu androjen yüksekliğinin uzun dönem etkileri bilinmese de literatürde daha önce bildirilen ve sunulan olgulardan anlaşıldığı kadarıyla prematürelde izole klitoromegali tedavi gerektirmeyen selim bir klinik tablodur. Hastalık durumlarının atlanmaması veya hatalı tanı ile gereksiz tedavilerin önlenmesi için prematüre bebeklerde saptanan klitoromegalinin başta yenidoğan ve endokrinoloji uzmanları olmak üzere hekimler tarafından dikkatle ele alınması gerekmektedir.

REFERANSLAR

- Litwin A, Aitkin I, Merlob P. Clitoral length assessment in newborn infants of 30 to 41 weeks gestational age. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1991;38(3):209-12.
- Jarrett OO, Ayoola OO, Jonsson B, Albertsson-Wikland K, Ritzen M. Country-based reference values and international comparisons of clitoral size in healthy Nigerian newborn infants. Acta Paediatr Int J Paediatr. 2015;104(12):1286-90.
- Obefield Sharon, Shahrivar Farrokh LL. Clitoral Size in Full - Term Infants. 1989;6(4):453-4.
- Akçurin S, Türkahraman D, Kim W-Y, Durmaz E, Shin J-G, Lee S-J. A Novel Null Mutation in P450 Aromatase Gene (CYP19A1) Associated with Development of Hypoplastic Ovaries in Humans. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2016;8(2):205-10. Available from: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_1533/JCRPE-8-205.pdf
- Kirk JMW, Perry LA, Shand WS, Kirby RS, Besser GM, Savage MO. Female pseudohermaphroditism due to a maternal adrenocortical tumor. J Clin Endocrinol Metab. 1990;70(5):1280-4.
- Akçam M, Kemal Topaloglu A. Extremely immature infant who developed clitoromegaly during the second month of her postnatal life probably due to frequent whole blood transfusion from an adult male. Pediatr Int. 2003;45(3):347-8.

7. Mondal R, Chatterjee K, Samanta M, Hazra A, Ray S, Sabui TK, et al. Clitoral length and anogenital ratio in Indian newborn girls. *Indian Pediatr.* 2016;53(4):299–303.
8. Singh A, Chitragar SS, Dadhwal V, Jindal VL, Sharma AK, Suri V, et al. Vascular hamartoma: An unusual cause of clitoromegaly in an 18-year-old patient. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16(3):325–7.
9. Schober MS, Hendrickson BW, Alpert SA. Spontaneous clitoral hood epidermal inclusion cyst mimicking clitoromegaly in a pediatric patient. *Urology* 2014;84(1):206–8. Availablefrom: <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2014.03.008>
10. Karabouta Z, Rousso I, Athanassiadou-Piperopoulou F. Clitoromegaly as first presentation of a neurocutaneous syndrome in a 3-year-old girl. *Clin Case Reports.* 2015;3(9):767–8.
11. Liaqat N, Sultan N, Dar S, Nayyar S. Cavernous haemangioma mimicking as clitoral hypertrophy. *African J Paediatr Surg.* 2014;11(1):65. Availablefrom: <http://www.afrijae-dsurg.org/text.asp?2014/11/1/65/129238>
12. Ishimoto H, Jaffe RB. Development and function of the human fetal adrenal cortex: A key component in the fetoplacental unit. *Endocr Rev.* 2011;32(3):317–55.
13. Couch R, Girgis R. Postnatal Virilization Mimicking 21-Hydroxylase Deficiency in 3 Very Premature Infants. *Pediatrics.* 2012;129(5):e1364–7. Availablefrom: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-1895>
14. Kutlu HA, Akbiyik F. Clitoral length in female newborns : a new approach to the assessment of clitoromegaly. 2011;41(3):495–9.