



Erişkin Bir Hastada Testiküler Regresyon Sendromu/ Kaybolan Testis: Olgu Sunumu

Testicular Regression Syndrome in an Adult Patient: Case Report

Demet ETİT¹, Eylül GÜN¹, Enis Mert YORULMAZ², Osman KÖSE²

¹ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İZMİR

² İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İZMİR

ÖZET

Amaç: Testiküler regresyon sendromu ya da “kaybolan testis” fetal hayatta geliştiği varsayılan sonrasında atrofiye uğrayarak yok olan testis durumudur. Testis eklerinin varlığının devam etmesi, fetal hayatın başında testis olduğunun kanıtı olarak görülmektedir. Testiküler regresyon sendromu kriptorşidizm olgularının %3-5’inde görülür ve literatürdeki olguların hemen hemen tamamı neonatal dönemdedir.

Olgu: Sağ skrotumunda testisini palpe edememesi üzerine polikliniğe başvuran 40 yaşındaki erkek hastada, yapılan ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntülemelerde skrotumda ve inguinal kanalda testis görülmedi. Tümör belirteçleri normal olarak saptanan hastaya laparoskopik eksplorasyon sonrası inguinal kesi ile geride kalan fibrotik görünümlü dokuların cerrahi eksizyonu uygulandı. Makroskopik incelemede fibrokonnektif doku dışında testis yapısı izlenmedi. Mikroskopik incelemede fibrovasküler konnektif dokular içinde bir alanda testiküler kanal sistemi ile uyumlu psödostratifiye kolumnar epitel ile döşeli lümen yapısı görüldü.

Sonuç: Testiküler regresyon sendromu ile başvuran olgularda cerrahi olarak geride kalan yapıların eksizyonu tartışmalı olmakla birlikte, bu dokular içerisinde seminifer tübüller, germ hücreleri vb. görülebildiğinden ve bunlar atipi ve malign transformasyon riski taşıdığından cerrahi eksizyon önerilmektedir. Bu olgu İngilizce literatürde karşılaştığımız en ileri yaştaki ‘Testiküler regresyon sendromu /kaybolan testis’ olması bakımından sunulmaya değer bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Testiküler regresyon sendromu, Testis, Germ hücreli tümör

ABSTRACT

Aim: Testicular regression syndrome or “vanishing testes” is the condition which is thought to be due to the atrophy of the initially normal testes in fetal life. The presence of testicular structures is seen as the proof of testes in the beginning of fetal life. Testicular regression syndrome is seen in 3-5% of cases of cryptorchidism and almost all the cases in the literature are in neonatal period.

Case: A 40-year-old male presented with complaints of not being able to palpate his right testicle in the scrotum. No testes was seen in the performed ultrasonography and magnetic resonance imaging in the scrotum and inguinal canal. The tumor markers were negative. Surgical excision of the fibrotic appearing tissue was performed with an inguinal approach following a laparoscopic examination. There was no testicular structure seen in macroscopical examination other than fibroconnective tissue. Microscopic examination revealed a lumen consistent with the testicular canal system with pseudostratified columnar epithelium in between the fibroconnective tissue.

Conclusion: In cases with testicular regression syndrome, the surgical excision of the remnant tissues is controversial, however the excision is generally suggested because sometimes there are seminiferous tubules or germ cells seen inside the remnant and these carry the risk of atypia and malignant transformation. This case was found worth presenting because it is the oldest “vanishing testes” case in the English literature.

Key Words: Testicular regression syndrome, Testis, Germ cell tumor

GİRİŞ

Testisler intrauterin hayatta 8-9. haftalarda Y kromozomundaki SRY geninin ürünü olan testis-determining factor (TDF) aracılığıyla bipotansiyel gonadların farklılaşmasıyla oluşur. Normal postnatal germ hücre gelişiminin sağlanması için testisler iki aşamadan oluşan kompleks ve çok aşamalı bir skrotuma iniş evresinden geçerler. Bu evre temel olarak Leydig hücreleri tarafından üretilen insulin-like factor 3 (INSL3) tarafından yönetilen transabdominal ve androjenler tarafından yönetilen gubernakulumun kasıklardan skrotuma indiği inguinoskrotal fazlardan oluşur (1). Bu fazlardan herhangi birinde oluşan defekt sonucunda kriptorşidizm (inmemiş testis) meydana gelir. Kriptorşidizm patogenezinde familial, hipotalamo-hipofizer aksın anormal işleyişi, anormal testiküler diferansiyasyon, yetersiz androjen ya da AMH üretimi ve INSL3'ün yetersiz salınımı gibi sebepler bulunmaktadır (2).

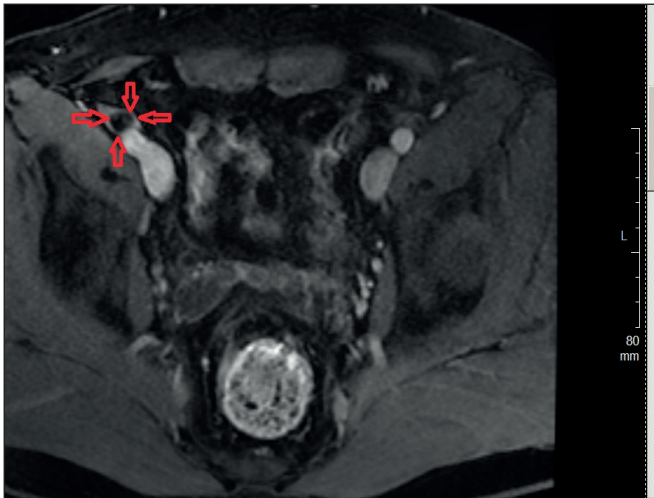
Testiküler regresyon sendromu (TRS) ya da “kaybolan testis” fetal hayatta varlığı kabul edilip, sonrasında atrofiye uğrayarak yok olan testis durumudur. Testis eklerinin varlığının devam etmesi, fetal hayatın başında testis olduğunun kanıtıdır. Kaybolan testis terimi ürolojik bir kavramdır (3) ve bunun patolojide karşılığı TRS'dir (4). Genellikle unilateral olup, olgular normal 46 XY fenotipindedir. Patogenez tam olarak bilinmemekle birlikte, intrauterin veya perinatal dönemde çoğunlukla vasküler nedenler; torsiyon ya da infarkt sonucu oluştuğu düşünülmektedir (5). TRS kriptorşidizm olgularının %3-5'inde görülür ve literatürdeki olguların hemen tamamı neonatal dönemdedir (6).

OLGU SUNUMU

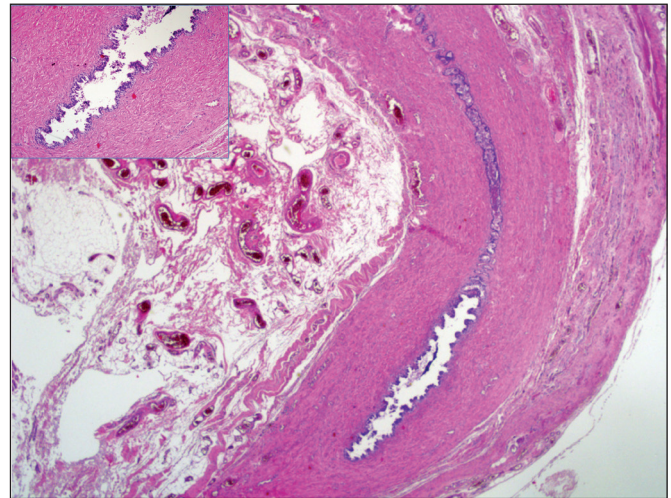
40 yaşındaki erkek hasta sağ testisini sağ skrotumda palpe edememesi üzerine üroloji polikliniğine başvurdu. Hasta durumun çocukluktan beri farkında olduğunu ancak bunu

normal sandığı için daha önce başvurmadığını belirtti. Alınan anamnezde hasta inguinal, skrotal ağrı tarifilemedi. Yapılan fizik muayenede sol testis sol skrotum içinde normal anatomik pozisyonda ve normal büyüklükte, parankimi homojen şekilde palpe edilirken, sağ testis skrotum içinde ve inguinal kanalda palpe edilemedi. Kanda bakılan β -HCG, AFP ve LDH değerleri normal sınırlardaydı. Yapılan ultrasonografide sağ inguinal alanda testis ile uyumlu olabilecek görünüm saptanmazken manyetik rezonans görüntülemesinde sağ testis normal lokalizasyonda izlenmezken, sağ inguinal kanal içeriği defektif olarak görüldü ve bu görünümün ektopik atrofik testis ile uyumlu olabileceği belirtildi (Şekil 1). Sol testis ise görüntülemelerde skrotumda ve normal boyutta izlendi. Hastaya laparoskopik eksplorasyon uygulandı. Sağ inguinal bölgede vas deferens ve damarsal yapıların inguinal kanala girdiği hiatusun kapalı olduğu izlendi, ardından laparoskopik prosedür sonlandırılıp sağ inguinal insizyon ile girilerek sağ vas deferens distalinde izlenen yağlı ve testis ekleri benzeri yapılar barındıran doku eksize edildi.

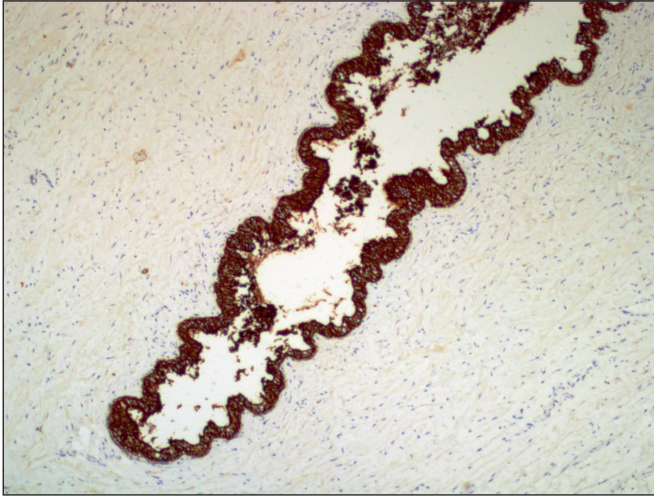
Makroskopik incelemede 6,5x2x1 cm boyutlarda çoğunlukla olgun yağ dokusu görünümünde yer yer vasküler ve fibrokonnektif doku yapılarının seçilebildiği spesimende testise ait doku izlenmedi. Mikroskopik incelemede fibrovasküler konnektif dokular içinde bir alanda psödostratifye kolumnar epitelle döşeli lümen yapısı dikkati çekti (Şekil 2). Uygulanan immunhistokimyasal belirteçlerden keratin AE1/3 ve CD10 pozitif idi (Şekil 3-4). Bu da söz konusu alanın testiküler kanal sistemi, öncelikle vas deferensle uyumlu olabileceğini destekledi. Canlı germ hücresi ya da seminifer tübül yapısı izlenmedi. Olgu “kaybolan testis” ile uyumlu olarak raporlandı. Klinikopatolojik konseyde olguya biyokimyasal hormonal testler ile izlem kararı alındı. On iki aylık izlem süresinde bir özellik görülmedi.



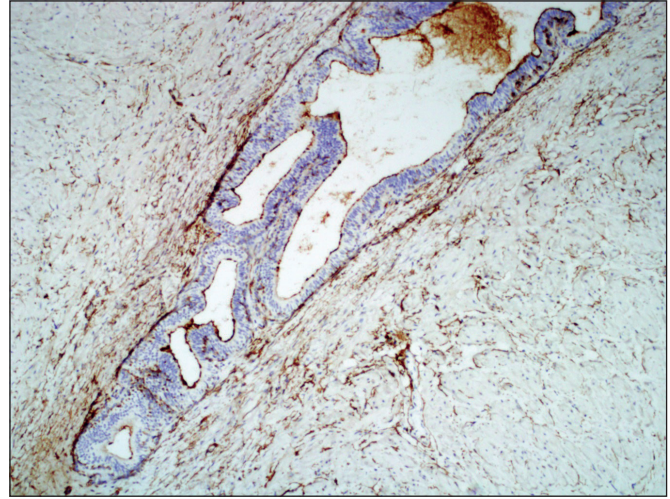
Şekil 1: Manyetik rezonans görüntüsünde defektif inguinal kanal.



Şekil 2: Psödostratifye kolumnar epitelle döşeli, vas deferensle uyumlu lümen yapısı (H&E x40 ve x400).



Şekil 3: Epitelyal hücrelerde keratin AE1/3 pozitifliği (x200).



Şekil 4: Epitelyal hücrelerde CD10 pozitifliği (x200).

TARTIŞMA

İnsanlarda erkek gonadal gelişiminin ilk aşaması Sertoli hücrelerinin diferansiyasyonunu sağlayan SRY ve SOX9 ekspresyonudur. Bu aşamada germ hücreleri primitif seks kordlara göç ederler. Epididim, vas deferens ve seminal vezikül ise Leydig hücrelerinden üretilen testosteronun etkisiyle Wolf kanalından ayrı olarak gelişirler. Germ hücre gelişiminin tamamlanması aşamasında testisler skrotuma inişe geçerler. Transabdominal ve inguinokrotal fazlardan oluşan bu kompleks gelişimin tamamlanmasında hormonal ve mekanik birçok faktör rol oynar (2,7).

Testiküler inişteki yetmezlik şiddetli olduğunda gonadal kalıntılar çok az görülür ya da hiç görülmez ve bu durum “kaybolan testis (TRS)” olarak tanımlanır. Kriptorşidizm olgularının %5’inden azında görülen ve non-palpabl testis olarak klinik bulgu veren TRS genellikle tek taraflıdır. Tanısı retroperitonda ya da kapalı bir internal inguinal halkanın ucunda lokalize ‘kör sonlanan’ bir spermatik kord görülmesine dayalıdır. Bu kör sonlanan kordun ucunda sıklıkla fibrotik bir nodül görülür ve bazen rudimenter epididim gibi testiküler ya da paratestiküler yapılar içerebilir. İlk olarak geç antenatal ya da erken perinatal dönemde geçirilen tromboz gibi bir vasküler olay patogeneze düşünülümüşse de torsiyon ya da fetal bir endokrinopatiye bağlı olabileceğini bildiren görüşler de bulunmaktadır (7,8). Testisin intraabdominal alanda geçici olarak bulunmasının artan sıcaklık sebebiyle germ hücre dejenerasyonu ve kaybına yol açabileceği ve skrotuma iniş sırasında torsiyona uğramasıyla tüm testisin geride yoğun fibrozis ve distrofik kalsifikasyon bırakarak kaybolabileceği düşünceleri de mevcuttur. Eksternal genital yapılar normaldir (8). Sunulan olgu üroloji kliniğine ileri dönemde başvurmuş olup, radyolojik incelemelerde ektopik atrofik testis ile uyumlu olabilecek bir alan tespit edildi.

Makroskopik olarak bir uça hafif sert, fibrotik, nodüler bir yapı içeren spermatik kord izlenir. Histopatolojik olarak fibrozis, hemosiderin depozitleri, distrofik kalsifikasyon gibi neonatal dönemden geriye kalan erken ya da geç iskemik bir olaya ait bulgular gözlenebilir. Yapılan çalışmalarda bu tür olgularda sıklıkla seminifer tübüller ya da normal testiküler elemanlar olmaksızın yoğun fibrovasküler doku görülmüştür. Normal spermatik kord elemanlarının varlığında canlı testiküler dokunun görülmemesi ve distrofik kalsifikasyon ve hemosiderin birikiminin saptanması öncesinde gerçekleşmiş bir infarktüsü destekler niteliktedir. Hastaların sıklıkla genç olması ve doğumdan itibaren testis yokluğu öyküsü bu olayın intrauterin bir sebepten kaynaklandığını göstermektedir (8). Kaybolan testise ait yayınlanan serilerde testiküler kalıntılarda seminifer tübüllerin görülme oranı %0 ila %40, canlı germ hücrelerinin görülme oranı ise %0 ila 14 arasında değişmektedir (9-12). Rezidü seminifer tübül varlığına rağmen bugüne kadar hiçbir olguda atipik tübüler germ hücresine rastlanmamıştır. Seminifer tübül olan olguların da çoğunda yalnızca Sertoli hücre komponenti görülmüş olup, germ hücrelerine rastlanmamıştır. Bilindiği gibi kriptorşidizm varlığında testiküler germ hücreli neoplazi riski artar fakat literatürdeki TRS olgularında bugüne kadar saptanan bir germ hücreli neoplazi in situ ya da invaziv germ hücreli tümör bulunmamaktadır (10-11). Olgumuzda da canlı germ hücresi, seminifer tübül yapısı ya da malignite izlenmedi.

Fizik muayenede palpe edilemeyen testis olgularının yönetiminde ilk müdahale olarak laparoskopik eksplorasyon tercih edilmektedir. Internal inguinal halkadan geçen spermatik damarlar izlendiğinde inguinal eksplorasyona geçiş yapılır. Gonadal venler ve pampiniform pleksus olmayan bir yerde testis de olamayacağından gonadın vasküler drenajının nereden sağlandığını görmek oldukça önemlidir ve vas deferens ve epididim görülemezse dahi testisin olması

gereken yeri gösterir (13). TRS olgularında cerrahi eksizyon gerekip gerekmediği tartışmalı bir konudur. Literatürde bu konuda en geniş çalışma olan Bader ve ark. yaptığı 206 olgu bulunduran çalışmada, 180 olguda testiküler/paratestiküler doku, 27 olguda seminifer tübüller ve 19 olguda germ hücreleri izlenmiş ve yazarlar germ hücrelerinin görülme olasılığı bulunmasının bu dokuların eksizyonunun gerekliliği konusunda yeterli olduğunu sonucuna varmışlardır (14). Olgumuzda da laparoskopik eksplorasyon sonrası inguinal kesi ile kalan dokular eksize edildi.

Spermatik kord varlığı intrauterin dönemde testisin de varlığına kanıt olarak kabul edilir (6). Olgumuzun makroskopik spesimeni özellik göstermeyen, yer yer fibrokonnektif alanlar içeren yağ dokusu ile uyumlu idi. Mikroskopide psödostratifiye epitelle döşeli luminal yapı, bir testiküler kanal sistemi kalıntısını yansıtmakta idi. Bu alan epitelyal natürü daha belirgin göstermesi açısından keratin AE1/3 ile boyanarak manifest hale getirildi. Ayrıca aynı zamanda bir Wolf kanalı belirteci olan CD10 ile de pozitif reaksiyon izlendi (15). Kaybolan testis olgularına ait yapılan histomorfolojik ve klinik bir çalışmada 2 kriptorşidik testiste sertoli hücreleri SOX9, inhibin ve WT-1 ile pozitif iken, Oct 3/4, PLAP ve CD117'nin negatif sonuç verdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada germ hücrelerinin hiçbir belirteçle reaksiyona girmediği belirtilmiştir (11).

Sonuç olarak sunulan olguda radyolojik ve fizik muayenede skrotum ve inguinal kanalda testis izlenmemiş; histolojik olarak testiküler kanal sistemi ile uyumlu rudimenter lümen varlığı yanı sıra fibrotik nodüler doku tanıyı desteklemiştir. Karşı taraf testis olağan görünümündedir. İngilizce literatürde karşılaştığımız en ileri yaştaki olgu 26 yaşındadır (6). Olgumuz bugüne kadarki en ileri yaş TRS/kaybolan testis olması bakımından sunulmaya değer bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Virtanen HE, Cortes D, Rajpert-De Meyts E, Ritzén EM, Nordenskjöld A, Skakkebaek NE, Toppari J. Development and descent of the testis in relation to cryptorchidism. *Acta Paediatr.* 2007;96:622-7.
2. Kaleva M, Toppari J. Cryptorchidism: an indicator of testicular dysgenesis? *Cell Tissue Res.* 2005;322:167-72.
3. Diamond DA, Caldamone AA. The value of laparoscopy for a 106 impalpable testis relative to clinical presentation. *J Urol.* 1992;148:632-4.
4. Selby DM. Sexual maldevelopment syndromes. In: Stocker JT, Dehner LP, eds. *Pediatric Pathology*. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 1992;117-59.
5. Hegarty PK, Mushtaq I, Sebire NJ. Natural history of testicular regression syndrome and consequences for clinical management. *J Pediatr Urol.* 2007;3:20608.
6. Spires SE, Woolums CS, Pulito AR, Spires SM. Testicular regression syndrome: a clinical and pathologic study of 11 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:694-8.
7. Hughes IA, Acerini CL. Factors controlling testis descent. *Eur J Endocrinol.* 2008;159 (suppl 1):S75-S82.
8. Pirgon O, Dundar BN. Vanishing testes: a literature review. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012;4:116-20.
9. Emir H, Ayik B, Elicevik M, Buyukunal C, Danismend N, Dervisoglu S, Soylet Y. Histological evaluation of the testicular nubbins in patients with nonpalpable testis: assessment of etiology and surgical approach. *Pediatr Surg Int.* 2007;23:41-4.
10. Law H, Mushtaq I, Wingrove M, et al. Histopathologic features of testicular regression syndrome: relation to patient age and implications for management. *Fetal Pediatr Pathol.* 2006;25:119-129.
11. Antic T, Hyjek EM, Taxy JB. The vanishing testis: a histomorphologic and clinical assessment. *Am J Clin Pathol.* 2011;136:872-80.
12. Storm D, Redden T, Aguiar M, Wilkerson M, Jordan G, Sumfest J. Histologic evaluation of the testicular remnant associated with the vanishing testes syndrome: is surgical management necessary? *Urology.* 2007;70:1204-6.
13. Dhandore P, Hombalkar NN, Gurav PD, Ahmed MHS. Vanishing testis syndrome: report of two cases. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:ND03-ND04.
14. Bader MI, Peeraully R, Ba'ath M, McPartland J, Baillie C. The testicular regression syndrome--do remnants require routine excision? *J Pediatr Surg.* 2011;46:384-6.
15. Sasaki K, Bastacky SI, Zynger DL, Parwani AV. Use of immunohistochemical markers to confirm the presence of vas deferens in vasectomy specimens. *Am J Clin Pathol.* 2009;132:893-8.