

DIE ESTROGEEN PRODUSERENDE TESTES SINDROOM*

M. M. DE LA HARPE, M.B., CH.B. (PRET.), M.MED. (O. ET G.)

Kliniese Assistent, Departement Vrouesiektes en Verloskunde, Universiteit van Pretoria

Die normale geslagsontwikkeling van die individu tot man of vrou word bepaal deur (a) genetiese aanleg, (b) gonadale struktuur, (c) hormonale patroon, (d) primêre en sekondêre geslagsorgane en kenmerke, en (e) psigiese patroon. Hierdie ontwikkeling kan op verskillende maniere afwyk van die

* Lesing gelewer tydens die Agste Tussentydse Kongres van die Suid-Afrikaanse Vereniging van Verloskundiges en Ginekoloë (M.V.S.A.), Bloemfontein, 2-5 Maart 1959.

normale patroon en lei tot interseks wat in die volgende vorms kan voorkom:

1. Ware interseks.
2. (a) Vroulike interseks met aangebore hiperplasie van die bynier. (b) Vroulike interseks sonder hiperplasie van die bynier.
3. (a) Manlike interseks met manlike of onsekere uitwendige geslagsapparaat. (b) Manlike interseks met vroulike

uitwendige geslagsapparaat: (i) Die estrogeen produserende testes sindroom, en (ii) gonadale disgenese.

DIE ESTROGEEN PRODUSERENDE TESTES SINDROOM

Hierdie sindroom, wat ook bekend is as testikulêre tubulêre adenoom, testikulêre vervrouliking, Goldberg-Maxwell-sindroom, of, meer omskrywend, as die sindroom van testikulêre vervrouliking in manlike intersekse, kom waarskynlik meer dikwels voor as wat uit die literatuur blyk.

In 1953 kon Morris¹ slegs 82 verwysings na tipiese gevalle in die literatuur vind, waarby hy 2 van sy eie gevalle gevoeg het. In die Duitse literatuur is hierdie toestand egter meer algemeen beskryf en Prader² rapporteer 4 persoonlike gevalle en 2 ander wat binne 3 jaar in Zürich gediagnoseer is. Hy verwys ook na Wiedeman in Duitsland na wie in een jaar 15 gevalle verwys is vir chromatiengeslagsbepaling. Neem 'n mens verder in ag dat 10% van liesbreuke by kinders in dogters voorkom, is dit feitlik seker dat baie gevalle van die sindroom hier gevind sal word as roetine biopsies geneem word by breuk-hersteloperasies.

Nege gevalle³⁻¹¹ is beskryf in die Engelstalige literatuur na die publikasie van Morris¹ in 1953. In Pretoria is 2 tipiese gevalle in die afgelope 3 jaar gediagnoseer.

Die estrogeen produserende testes sindroom presenteer in skynbaar normale vroue met 'n manlike chromatiestruktuur, geheel of gedeeltelik onafgedaalde testes in die plek van ovaria, en geen uterus nie. 'n Duidelike erflike verband dui op 'n genetiese basis vir die wanontwikkeling.

Patogenese

Die voor die hand liggende patogenese is dat die testes die ontwikkeling van die Müllerse buise verhoed of teenhou by die stadium van geslagsdifferensiasie van die 7e tot die 9e week (17-33 mm. embrio). Hierdie potensiaaliteit van die testes is reeds in 1947 deur Jost bewys, maar of dit geskied by wyse van hormoonwerking of deur 'n ander onbekende organiseerder wat afgeskei word deur die testes, is nie bekend nie.

Dat die 9e week die keerpunt (*Drempelpunt*) is waar intersekse ontwikkeling begin, blyk uit die ongeremde ontwikkeling van die vroulike uitwendige geslagsapparaat na hierdie tydstep. Verder besit hierdie testes nie spermatogonia nie, terwyl hierdie selle reeds by die normale embrio van 31 mm.¹² aangetref word.

Die opheffing van testikulêre vermanliking na die keerpunt kan te wyte wees aan 'n primêre testikulêre endokrienafwyking of 'n gebrekkige reaktiwiteit van die eind-orgaan. Die oorerflikheid van hierdie toestand dui op 'n genetiese faktor en die feit dat dit bewys is dat hierdie testes estrogeen of estrogene stowwe produseer, bevestig die hipotese dat 'n testikulêre afwyking die oorsprong van die toestand is. By die puberteit ontwikkel dan ook, i.p.v. manlike sekondêre geslagskenmerke, feitlik normale mammae en behalwe vir haar amenoree is die persoon 'n normale volwasse vrou.

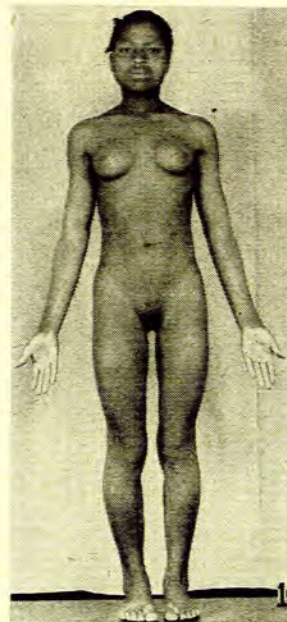
Die chromatiënpatroon is altyd manlik.

Simptomatologie

Goldberg en Maxwell¹² was die eerste om hierdie sindroom as 'n manlike interseks met volkome vervrouliking uit te ken. Die eerste geval wat beskryf is, is egter waarskynlik dié van Steglehner in 1817.¹³

Die uitstaande kenmerke van die sindroom, soos deur vorige werkers beskryf, word goed weerspieël in die gevalle van die 2 jong Bantoevroue wat hier beskryf word:

1. *Vroulike habitus* (Afb. 1). Albei pasiënte het innemende vroulike geaardhede getoon, hulle libido was heteroseksueel en daar was geen homoseksuele neigings by enige van die pasiënte nie.



Afb. 1. Pasiënt met testikulêre vervrouliking. Geringe pubiese beharing en geen okselbeharing nie. Normale borste, hipertrofiese klitoris en 'n inguinale regter-testis.

Die een Bantoevrou was getroud en die ander een gaan trou by haar ontslag uit die hospitaal. Tipiese ginekoïde bekkens het 'n lae voorkoms by Bantoes, en geen geslagsdifferensiasie van die bekkenvorms van die 2 pasiënte kon afgelei word nie. By hierdie gevalle was geen eunugoïde ontwikkeling te bespeur soos soms beskryf word in die sindroom nie.

2. *Vroulike mammae* (Afb. 1). Normale vroulike borste was aanwesig en goed ontwikkel. Die tepels was klein by albei pasiënte.

3. *Beharing van die pubis en oksel* het in albei gevalle ontbreek en slegs die een pasiënt het geringe pubiese beharing getoon. In albei gevalle was die haarstruktuur fyn en sag met vroulike distribusie van die beharing van die kop.

4. *Vroulike uitwendige geslagsorgane*. Geringe vergroting van die klitoris was aanwesig by die een pasiënt (Afb. 2).

Hierdie bevinding is in teenstelling tot die meeste gepubliseerde gevalle waar die klitoris as klein of normaal gerapporteer is. Die labia by albei gevalle was normaal met geen onderontwikkeling van die labia minora soos by baie van die gepubliseerde gevalle gevind is nie.

Die vagina het blind geëindig; by die een pasiënt direk agter die himen waar 'n kunsmatige vagina gemaak moes word, en by die ander met 'n 2-duim diepte. In albei gevalle was die himen aanwesig.

5. *Inwendige geslagsorgane*. Geen inwendige genitalia was teenwoordig nie. Die cervix was afwesig en die vagina het in elke geval blind geëindig. Laparotomie in die 2 pasiënte het volledige afwesigheid van die uterus en buise getoon. 'n Horisontale peritoneale vou tussen die rectum en die blaas, soos beskryf deur Goldberg en Maxwell, is nie by die gevalle gedemonstreer nie. Een geval het by laparotomie 'n intra-abdominale gonade getoon met hieraan 'n normaal voorkomende infundibulo-pelviëse band en 'n ronde band wat tot die inwendige lieskanaal gestrek het. Reste van Mülleriaanse oorsprong is nie gevind soos by sommige gevalle beskryf is nie.

Primêre amenoree is altyd 'n kenmerk van testikulêre vervrouliking.

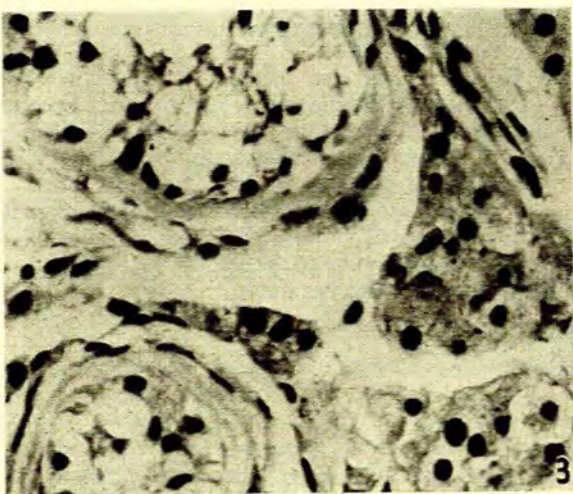
6. *Die gonades*. Die een pasiënt het albei gonades in die lieskanaal gehad, terwyl die ander pasiënt een gonade in die lieskanaal gehad het en die ander gonade intra-abdominaal in die normale posisie van die ovarium. Slegs die pasiënt met albei gonades in die lieskanale het meegaande breuke



Afb. 2. Hipertrofiese klitoris. Normale vulva en blindeindigende kort vagina.

getoon soos dikwels die geval hier is. Die inguinale gonades het pyn veroorsaak en moes verwyder word.

Die dikwels beskree tubulêre adenome is nie by hierdie gevalle gevind nie. Die histologiese voorkoms van die gonades was tipies; die gonades het hoofsaaklik bestaan uit onrype seminifereuse buise met interstisiële sel-hiperplasie. Die kapsel van kollagene weefsel was dik en die hele histologiese voorkoms was dié van onryp onafgedaalde testes (Afb. 3). Interessant was dat die intra-abdominale testis in die een geval veel meer interstisiële sel-hiperplasie getoon het as dié



Afb. 3. Histologiese voorkoms van die gonade met Leydigsel-hiperplasie.

in die lieskanaal; dit mag dui op die rol van intra-abdominale hitte aangesien hierdie interstisiële sel-hiperplasie ook uitgesproke is by die onafgedaalde normale testis.

7. *Hormonale status.* (a) Estrogeen. Estrogeenbepalings is nie in die gevalle gedoen nie. Sitologiese ondersoek van vaginale uitstryk-preparate het in die jong pasiënte 'n estrogeen-effek getoon ook na kastrasie. Die estrogeniese aktiwiteit van die testes is egter aangetoon deur menopousale simptome in die pasiënte na kastrasie. Hierdie simptome het goed gereageer op estrogeen-toediening. Die ontwikkeling van die vroulike mammae in die gevalle is te danke aan die effek van estrogeen.

(b) Androgeen. Die 17-ketosteroïde was binne die normale perke in albei gevalle na kastrasie. Voor kastrasie is slegs een bepaling gedoen, maar Wilkens en sy medewerkers¹¹ kon by hulle gevalle die afskeiding van sowel androgeen as estrogeen van die testes aantoon.

Voor die operasie was die 17-ketosteroïde-uitskeiding per 24 uur in die een geval 15.1 mg. en na die operasie was dit 6.8 mg., in die ander geval was die 17-ketosteroïde na die operasie 5.2 mg. in 24 uur se urine.

(c) Gonadotropien. Die F.S.H.-waardes was na kastrasie verhoog bo 48 muisenhede by albei pasiënte. Voor kastrasie is nie F.S.H.-bepalings uitgevoer in die gevalle nie, maar hoë waardes word ook hier gemeld in die literatuur, en Morris¹ voer aan dat die estrogene deur die testes gevorm, kwalitatief mag verskil van normaal gevormde estrogeen, en nie die hipofese rem nie. Prader het bevind dat die steroïde hormoonwaardes van die urine in sy gevalle, sowel as hul gonadale histologie, behalwe vir hoë estrogeenwaardes, nie te onderskei was van normale kriptorgidisme nie.

8. *Kastrasie.* Voor puberteit onderdruk kastrasie die ontwikkeling van die vroulike mammae, maar vermanliking kom nie voor nie en die persone bly vroulik. By die volwassene gee kastrasie aanleiding tot estrogeen-onttrekkings-verskynsels soos atrofie van die vaginale epiteel, warm gloede, verkleining van die mammae, verlaging van die urinêre estrogeen-gehalte en verhoging van die F.S.H.-waardes.

Van hierdie veranderinge was slegs die warm gloede uitgesproke by die 2 pasiënte. Vetsug het by een pasiënt voorgekom na kastrasie.

9. *Chromatienpatroon.* Die chromatienpatroon was manlik in albei gevalle.

Diagnose

Gevalle met estrogeen produserende testes verskil oënskynlik minder van geneties-normale vroue as van die ander interseks. Baie gevalle van hierdie sindroom word waarskynlik verkeerdelik gediagnoseer as uterien-anomalië of ovaria in liesbreuke.

Waar hierdie anomalië vermoed word van die geskiedenis en 'n deeglike bekkenondersoek verrig word met bepaling van die chromatienstruktuur, hormoonbepalings en biopsie van die gonades, behoort die diagnose nie misgekyk te word nie.

In sommige gevalle mag die vervrouliking minder volledig wees met vergroting van die klitoris of gedeeltelike vereniging van die labia. Soms mag 'n urogenitale sinus bestaan wat verbind is met 'n vaginale sak, of die Mülleriaanse sisteem mag gedeeltelik ontwikkel wees en nie totaal ontbreek nie.

Met deeglike ondersoek kan hierdie gevalle egter ook korrek gediagnoseer word.

Behandeling

Herstel van testikulêre vervrouliking bestaan nie. Die pasiënte kom gewoonlik om advies weens steriliteit, primêre amenoree of liesgeswelle en breuke. Meestal word hulle dus eers na puberteit ondersoek.

Word die diagnose gemaak voor die puberteit vanweë 'n liesbreuk en die tipiese makroskopiese voorkoms van die testes, moet die gonades nie verwyder word nie. Die breuk moet herstel word met terugplasing van die gonade in die buikholte na inspeksie van die bekkenorgane en veral die ander gonade. Biopsies moet geneem word van die gonades om die diagnose te staaf.

'n Hoë voorkoms van neoplasie in hierdie gonades na die puberteit (20% van 82 gevalle waarvan 7 kwaadaardige gewasse was¹) noodsaak hul verwydering na die adolessensie. Neoplastiese veranderinge kom nie voor die puberteit voor nie en die teenwoordigheid van die gonades is essensieel vir die ontwikkeling van die vroulike sekondêre geslagskenmerke. Na verwydering van die estrogeen produserende testes is vervangingsterapie met estrogene-preparate per mond aangewese.

Waar die diagnose by 'n volwassene gemaak word, word die testes om dieselfde redes verwyder en vervangingsterapie word dan gegee. Vaginoplastie mag nodig wees in gevalle waar die vagina afwesig is of te kort is vir normale geslagsomgang.

Die voorkoming van psigiese trauma by hierdie pasiënte is van die uiterste belang en 'n volledige uitleg aan die pasiënt van die patogenese van haar toestand dien onder geen omstandighede enige ander doel as om die pasiënt in vertwyfeling te bring nie. Die pasiënte moet verseker word van hulle volwaardigheid as vroue met normale huweliksmoontlikhede, behalwe dat hulle nie kinders sal hê nie.

Onder geskikte omstandighede kan die pasiënte aangevoelig word om kinders aan te neem en sekerlik moet hierdie goed aangepaste en volkome vroulike pasiënte nie huweliksregte ontsê word nie.

Graag spreek ek my waardering uit teenoor prof. F. G. Geldenhuys dat hy my toegelaat het om die gevalle te hanteer asook vir sy simpatieke hulp en advies. My dank aan dr. P. N. Swanepoel, Superintendent van die Algemene Hospitaal, Pretoria, vir verlof om die gevalle te publiseer.

VERWYSINGS

1. Morris, J. M. (1953): Amer. J. Obstet. Gynec., 65, 1192.
2. Prader, A. (1957): Schweiz. med. Wschr., 12, 278.
3. Schneider, R. W., van Ommen, R. A. en Hoerr, S. O. (1952): J. Clin. Endocr., 12, 423.
4. Beatty, D. C., Champ, C. J. en Swyer, G. I. M. (1953): Brit. Med. J., 1, 1369.
5. Wachstein, M. en Scorza, A. (1951): Amer. J. Clin. Path., 21, 10.
6. Stollmeyer, J. E. C. en Latour, J. P. A. (1950): Canad. Med. Assoc. J., 63, 494.
7. Cook, J. (1950): Brit. J. Urol., 22, 211.
8. Segal, S. J. en Nelson, W. O. (1957): J. Clin. Endocr., 17, 676.
9. Stern, O. N. en Vandervost, W. J. (1956): New. Engl. J. Med., 254, 787.
10. Gaspar, M. R., Kimber, J. H. en Berkaw, K. A. (1956): Amer. J. Dis. Child., 91, 542.
11. Wilkins, L., Grumbach, M. M., van Wyk, J. J., Shepard, T. H. en Papadatos, C. (1955): Pediatrics, 16, 287.
12. Goldberg, M. B. en Maxwell, A. F. (1948): J. Clin. Endocr., 8, 367.
13. Steglehner, H. in Morris, J. M. *op. cit.*¹