

Sindroma feminisasi testikular pada usia prepubertas - Laporan Kasus

Zain Alkaff*, Ita Fauzia Hanoum**, Ova Emilia*

*Bagian Obstetri & Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada

**Klinik Infertilitas Permata Hati, RSUP DR Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

Zain Alkaff, Ita Fauzia Hanoum, Ova Emilia - *Testicular feminization syndrome in puberty. A Case Report*

Background: It is important to diagnose testicular feminization due to other abnormalities with similar clinical findings which needs different treatments.

Aim: To diagnose early testicular feminization syndrome by clinical findings, hormone levels, and chromosome analysis.

Design: Review of reported cases.

Setting: A university hospital. Patient: Phenotypic girl aged 9 years with abnormal external genitalia revealed large clitoris-like structure, normal labia majora, a blind vaginal pouch and no palpable uterus and adnexa.

Results: The uterus and adnexa of the patient at ultrasonography and laparoscopy examination were proved to be absent. The serum testosterone concentration was not substantially increased and the karyotype was 46XY. Further examination found left testis in inguinal canal and the right one in labia majora. From biopsy it was found that both seminiferous tubules were in development phase mostly with spermatogonia and several part in spermatocyte phase. The diagnosis was testicular feminization (androgen insensitivity syndrome).

Conclusions: Cases of primary amenorrhea, incomplete external genitalia, and vagina agenesis/hypogenesis, are important to be early diagnosed by investigating the sex chromosome, gonads, sex hormone, genitalia, and sex psychology. Because of the increased risk of malignancy, an orchidectomy has to be performed.

Key words : testicular feminization - normal male 46XY - female external genitalia - orchidectomy

ABSTRAK

Zain Alkaff, Ita Fauzia Hanoum, Ova Emilia - *Sindroma testikuler feminisasi pada usia prepubertas (Laporan Kasus)*

Latar belakang: Diagnosis feminisasi testikular perlu ditegakkan karena banyak kelainan lain yang memberikan gejala klinis yang sama dengan penanganan yang berbeda.

Tujuan penelitian: Mendiagnosis secara dini sindrom feminisasi testikular dengan pemeriksaan klinis, kadar hormon, dan analisa kromosom.

Disain: Laporan kasus.

Setting: Rumah Sakit. Pasien: Anak perempuan usia 9 tahun, dengan kelainan genitalia eksterna, ditemukan bangunan yang menyerupai struktur klitoris, labia mayora normal serta lubang vagina yang buntu. Uterus dan adneksa tidak teraba.

Hasil penelitian: Pada pemeriksaan ultrasonografi dan laparoskop, dipastikan uterus dan adneksa tidak ada. Pada pemeriksaan hormon, testosteron didapatkan tidak meningkat secara substansial, dan karyotip pemeriksaan kromosom menunjukkan 46XY. Pada pemeriksaan lebih lanjut, ditemukan testis kiri berada di kanalis inguinalis, dan testis kanan di dalam labia majora. Dari biopsi, kedua tubulus seminiferus sebagian berada di fase spermatogonia, sisanya pada fase spermatosit. Diagnosis yang ditegakkan adalah testikuler feminisasi (sindroma insensitifitas terhadap androgen).

Simpulan: Penegakan diagnosis secara dini sangat penting dilakukan terhadap kasus dengan amenore primer, tidak lengkapnya genitalia eksterna, dan agenesis/hipogenesis vagina, dengan pemeriksaan: kromosomal seks, gonad, hormon seks, genitalia, serta psikologi seks. Orhidektomi perlu dilakukan mengingat risiko ke arah malignansi.

PENGANTAR

Sindrom feminisasi testikular adalah salah satu bentuk pseudohermafroditisme. Kelainan ini terjadi pada 1 di antara 20.000 - 64.000 laki-laki yang dilahirkan¹. Individu yang terkena berkaryotip 46XY, dengan genitalia eksterna perempuan. Akibatnya sebagian besar kasus luput dari deteksi selama periode neonatus.

Insensitivitas androgen disebabkan oleh adanya mutasi gen reseptor androgen yang terdiri atas 8 exon, berlokasi pada kromosom X dekat sentromer antara Xq13 dan Xp11^{2,3}. Kekurangan atau gangguan fungsi reseptor menyebabkan gejala klinik yang dapat dibedakan menjadi 4 kelainan: sindroma feminisasi testikular komplit dan inkomplit, sindroma Reifenstein dan sindroma infertilitas laki-laki.³

Pada fase embryogenesis adanya jaringan yang resisten terhadap androgen menyebabkan stuktur Duktus Wolfian tidak tumbuh. Sementara itu karena MIS (*Mullerian Inhibiting Substance*) dapat diproduksi secara normal, involusi Duktus Mullerian berlangsung sempurna⁴. Genitalia eksterna penderita sindroma feminisasi testikular adalah perempuan. Vagina tampak membesar dengan lubang vagina yang dangkal. Tanda-tanda seksual sekunder tampak pada membesarnya pinggul, payudara tumbuh dengan baik, namun rambut pubis dan aksila sangat tipis atau tidak ada. Testis dapat ditemukan di dalam labia mayora, kanalis inguinalis ataupun intra abdominal.

Identifikasi gender dengan penelaahan faktor-faktor: kromosomal seks, gonad, genitalia, hormon seks serta faktor-faktor psikologi penting dilakukan. Diagnosis sindroma feminisasi testikular harus ditegakkan sedini mungkin, karena penderita sindrom ini pada saat memasuki usia pubertas, sel-sel Leydig akan menjadi hiperplastik dan cenderung ke arah keganasan (adenomata).

Karena jarangny kasus ini dan kecenderungan perkembangan ke arah keganasan, maka dalam tulisan ini dilaporkan satu kasus sindroma feminisasi testikular yang terdiagnosis secara dini di RSUP Dr Sardjito.

LAPORAN KASUS

Penderita R, umur 9 tahun. tempat tinggal di Pelaihan Tanah Laut, Kalimantan, dikirim dari

RS Pelatihan dan masuk di RS Dr. Sardjito pada tanggal 29-9-1996. Pada anamnesis didapatkan bahwa sejak usia 4 tahun diketahui alat kelamin luar anaknya tidak lengkap, namun tidak diperiksakan. Secara kebetulan pasien ditemukan oleh tim KKN UGM, kemudian dirujuk ke RS Dr Sardjito. Buang air besar dan kecil tidak ada keluhan.

Pemeriksaan Fisik

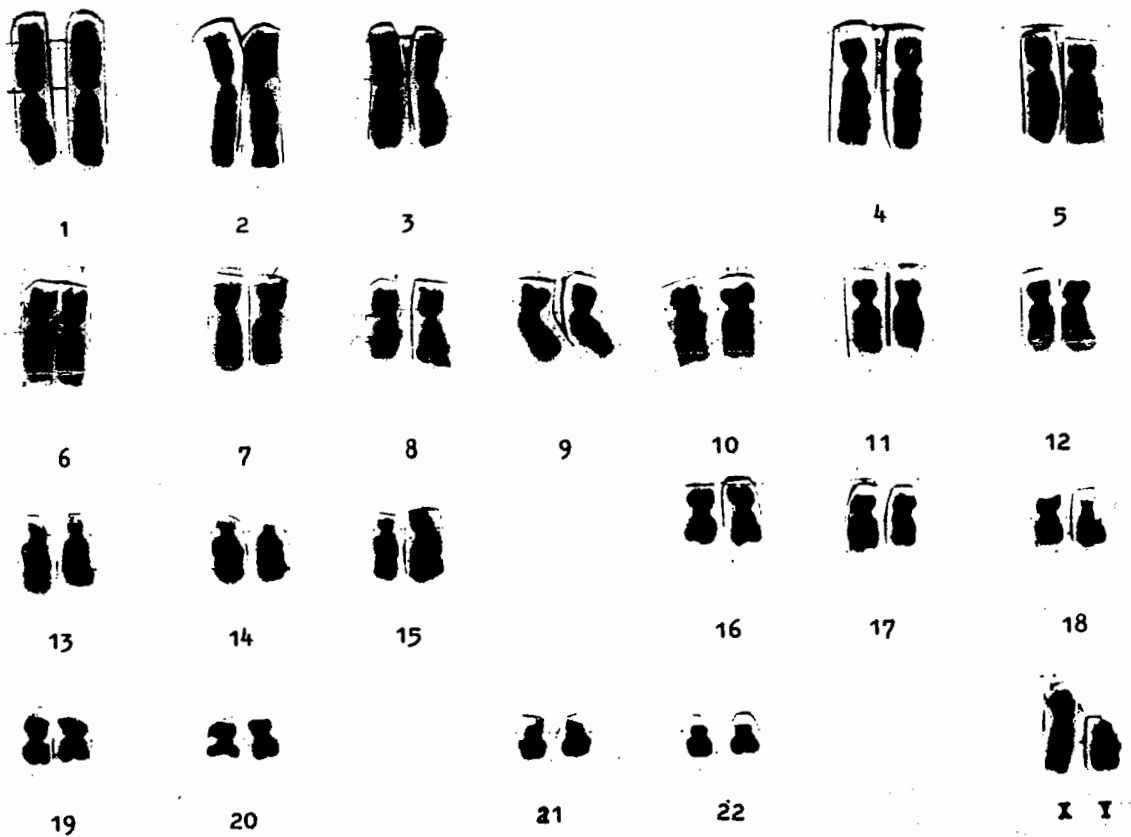
Keadaan umum baik, tinggi 125 cm, berat badan 24 kg, aktif, berpakaian perempuan, sadar, komunikatif. Jantung, paru, abdomen dan ekstremitas normal. Tanda-tanda seksual sekunder ke arah perempuan, yakni pertumbuhan payudara, dan lemak subkutan yang tebal. Genitalia eksterna tidak lengkap, tampak bangunan seperti klitoris yang lebih besar dari pada normal, bangunan seperti labium mafus, vagina tidak ada, namun orifisium uretra eksternum dan anus normal. Dari pemeriksaan fisik lebih lanjut didapatkan adanya testis kanan pada labium majus dan testis kiri intrakanalikular inguinal.



GAMBAR 1. - Fenotip sindrom feminisasi testikular

Pemeriksaan Laboratorium

Hasil pemeriksaan *buccal smear* menunjukkan kromatin seks negatif dengan jenis karyotip 46XY. Kesimpulan berdasarkan karyotip dan kromatin seks, jenis kelamin adalah laki-laki. Pada pemeriksaan hormon testosteron rendah (4,0 ng/mL) dengan DHEA-S rendah yaitu 18,0. Ka-



GAMBAR. – Analisis kromosom menunjukkan genotip laki-laki (46XY)

dar FSH 16,01 mIU/mL dan estradiol 0,00 pg/mL. Pemeriksaan histopatologis biopsi testis didapatkan testis kanan dan kiri tubuli seminiferi dalam tahap perkembangan dengan sebagian besar memiliki spermatogonia, sebagian kecil sudah sampai pada tahap spermatosit.

Pemeriksaan Ultrasonografi dan Laparaskopi

Pada pemeriksaan ultrasonografi dan laparaskopi tidak didapatkan uterus dan kedua adnexa. Tidak dijumpai testis intra abdomen, organ dalam abdomen dalam batas normal. Klitoris relatif besar dan vagina tidak ada.

Dari hasil pemeriksaan di atas, dilakukan pemeriksaan penunjang foto Rontgen perlviss dan penilaian psikologis pasien. Bentuk pelvis dari foto Rontgen adalah ginekoid. Hasil penilaian psikologi tidak ditemukan penyimpangan, *gender self identity/concept* adalah perempuan. Dari hasil konseling dengan orang tua pasien disimpulkan bahwa keluarga menginginkan dilakukan tin-

dakan ke arah seks perempuan. Pada kasus ini kemudian dilakukan orkidektomi dengan pertimbangan kemungkinan terjadinya keganasan. Pembuatan alat kelamin wanita (vagina) akan dilakukan kemudian sekitar 3 bulan menjelang perkawinan.

PEMBAHASAN

Pada kasus sindroma feminisasi testikular biasanya pasien akan mencari pertolongan dokter oleh karena amenore primer ataupun tidak lengkapnya genitalia eksterna⁵. Pada kasus ini, terlacak secara dini sebelum anak mencapai pubertas karena orang tua merasa perkembangan alat kelamin anak tidak wajar. Ubach dan Brink⁶ melaporkan bahwa penemuan penderita pada umur dini lebih baik oleh karena mengurangi risiko keganasan dengan bertambahnya usia. Bronshtein *et al.*⁷ bahkan menunjukkan bahwa deteksi dini tersebut dapat dilakukan sejak pre-

natal dengan memakai sonografi *probe* vagina pada kehamilan dini dan scanner sektor abdomen pada kehamilan lanjut.

Secara genetik, hasil konsepsi akan berjenis laki-laki (XY) atau perempuan (XX) ditentukan pada saat pembuahan, tergantung oosit pada proses tersebut dibuahi oleh sperma yang mengandung kromosom X atau Y⁴. Kromosom Y yang membawa TDF (*Testis Determining Factor*), memacu perkembangan gonade primer membentuk testis. Testis memproduksi hormon testosteron, dehydroepiandrosteron dan MIS yang secara aktif akan mempengaruhi perkembangan morfologi traktus genitalia.

MIS yang dihasilkan sel-sel Sertoli di dalam testis janin akan menghambat perkembangan sistem Mullerian. Dengan demikian saat janin berusia \pm 8 minggu, atrofi duktus Mullerian mulai tampak, sedangkan uterus, tuba dan vagina bagian proksimal tidak terbentuk. Penelitian lebih lanjut mengenai peran MIS dilakukan oleh Behringer *et al.*⁸ pada subyek laki-laki dengan defisiensi MIS, yang tetap memiliki testis dengan produksi sperma, namun subyek juga memiliki organ reproduksi wanita. Pemeriksaan yang dilakukan terhadap testis, menunjukkan adanya hiperplasia sel-sel Leydig dan juga sel-sel neoplasma.

Testosteron dan dehydroepiandrosteron diproduksi secara normal, tetapi reseptor di organ target tidak sensitif terhadap hormon tersebut sehingga alat kelamin luar dan tanda-tanda kelamin sekunder laki-laki tidak muncul. Sementara itu perkembangan ke arah fenotip perempuan tumbuh secara pasif tanpa dipengaruhi hormon, oleh karena pada fase embriogenesis bila gonad tidak ada atau rusak maka perkembangan genitalia eksterna ke arah perempuan⁴. Pada kasus ini organ genitalia eksterna dan tanda-tanda kelamin sekunder adalah ke arah perempuan.

SIMPULAN DAN SARAN

Telah didiagnosis secara dini satu kasus sindroma feminisasi testikular di RSUP Dr Sardjito pada seorang anak umur 9 tahun.

Sindroma feminisasi testikular merupakan sindroma dengan gangguan insensitivitas terhadap androgen, di mana reseptor pada organ target tidak memiliki sensitivitas terhadap hormon yang

diproduksi. *Mullerian Inhibiting Substance* (MIS) yang diproduksi secara normal, menyebabkan uterus dan adneksa penderita mengalami involusi sempurna. Kariotip penderita 46XY, dengan fenotip perempuan.

Penegakan diagnosis terhadap anak dengan ambiguitas seksual, agenesis/hipogenesis vagina, perlu dilakukan sedini mungkin, dengan pemeriksaan: kromosomal seks, gonad, hormon seks, genitalia, serta psikologi seks, mengingat kecenderungan perkembangannya ke arah keganasan pada sindroma feminisasi testikular.

Setelah dilakukan orkhidektomi, pasien secara psikologis ditentukan sebagai perempuan. Beberapa bulan sebelum menikah untuk fungsi seksualnya, akan diberikan tindakan vaginoplasti.

KEPUSTAKAAN

1. Johann HD. Ginekologi Grennhill. 10th Ed. Editor Petrus A. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
2. Arstad C, Lendorf A. Androgen insensitivity syndrome-testicular feminization-Morris syndrome. A surgical procedure in cases when a testis is found during herniotomy in a girl. *Ugeskr-Laeger*. 1994; 156(47): 7057-8.
3. Szalaga B, Warenik SA, Trzeciak WH. Molecular and clinical aspects of androgen insensitivity syndrome. *Ginekol Pol*. 1994; 65(5):217-26
4. Mastroianni L, Coutifaris C. Manual of human reproduction. The Parthenon Publishing Group, 1990.
5. Carmolinga DG, Navarro CJ, Chora SMA, Ramos FLR. Testicular feminization. The androgen insensitivity syndrome. A case report. *Gynecol Obstet Mex*. 1994; 62:269-73
6. Ubach JM, Brink PR. Inguinal hernia in a young girl; sporadic manifestation of testicular feminization. *Ned-Tijdschr-Geneskd*. 1997; 14(43):2071-3.
7. Bronshtein M, Riechler A, Zimmer EZ. Prenatal sonographic signs of possible fetal genital anomalies. *Prenat-Diagn*. 1995; 15(3):215-9.
8. Behringer M, Finegold MJ, Cate RL. 1994. Mullerian-Inhibiting Substance function during mammalian sexual development. *Cell*. Nov;79(3):415-25.
9. Doldi N, Bussaca M, Bombelli F, Sironi L, Ferrari A. 1994. Complete testicular feminization with normal gonadotropin and high androgen secretion: a case report. *Gynecol-Endocrinol*. Dec;8(4):255-8.
10. Hall R, Evered D, Greene R. 1979. A colour atlas of Endocrinology, Wove Medical Publication, Holland
11. Hensle TW, Reiley EA. Vaginal replacement in children and young adults. *J. Urol*. 1998; 159(3): 1035-8.
12. Sirakov M, Kolarov G, Veltova L, Nalbanski B. The testicular feminization syndrome. *Akush-Gynekol-Sofia*. 1997;36(2):22-4