

MİKROPENİS: ETİYOLOJİ, PATOFİZYOLOJİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Prof. Dr. Abdullah ARMAĞAN, FECSM

**Bahçelievler Özel Medicalpark Hastanesi
Üroloji Bölümü
İstanbul**

Sunum Planı

- Giriş
- Etyoloji
- Patofizyoloji
- Tedavi
- Sonuç

Sunum Planı

- **Giriş**
- Etiyoloji
- Patofizyoloji
- Tedavi
- Sonuç

Tanım

Morfolojik olarak normal yapısı ve üretral meatusu olan peniste gerilmiş uzunluğun (pubis-glans ucu ölçümü, suprapubik yağ dokusuna dikkat) 2,5 SD altında olmasıdır



Figure 1. Micropenis in a newborn (from the archives of the Department of Pediatric Endocrinology, Erciyes University, Faculty of Medicine)



Figure 2. Correct technique for measuring penile length (from the archives of the Department of Pediatric Endocrinology, Erciyes University, Faculty of Medicine)

Penis uzunluk deęiřimi

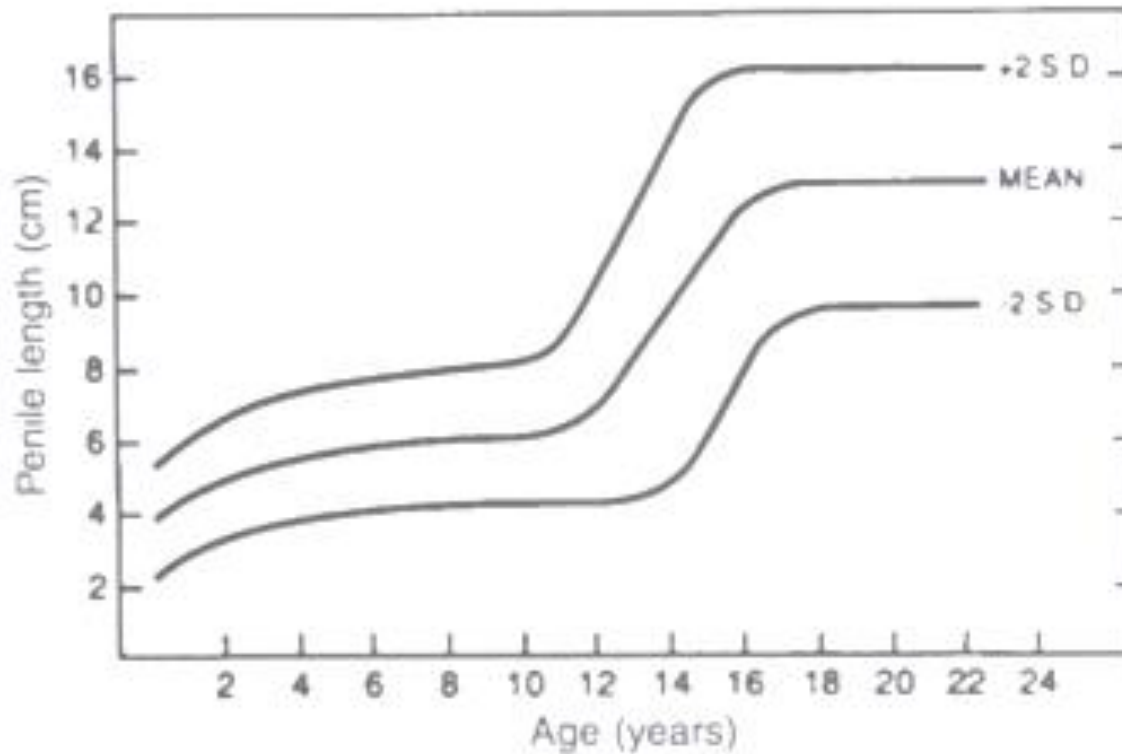


Table 1. Mean and calculated -2.5 standard deviation (SD) values for stretched penile length (cm) (17)

Age	Mean	Mean -2.5 SD
Newborns		
Preterm newborns (30 weeks)	2.5±0.4	1.5
Preterm newborns (34 weeks)	3.0±0.4	2.0
Term newborns	3.5±0.4	2.5
Infants and children		
0-5 months	3.9±0.8	1.9
6-12 months	4.3±0.8	2.3
1-2 years	4.7±0.8	2.6
2-3 years	5.1±0.9	2.9
3-4 years	5.5±0.9	3.3
4-5 years	5.7±0.9	3.5
5-6 years	6.0±0.9	3.8
6-7 years	6.1±0.9	3.9
7-8 years	6.2±1.0	3.7
8-9 years	6.3±1.0	3.8
9-10 years	6.3±1.0	3.8
10-11 years	6.4±1.1	3.7
Adults	13.3±1.6	9.3

Table 2. Flaccid, stretched, and erect penile lengths (cm) in healthy adolescents (18)

	Mean	-2.5 th Percentile	97.5 th Percentile
Flaccid	9	5	15.5
Stretched	13.3	10.9	16.5
Erect	15.1	11.4	19

Table 3. Penile measurements in prepubertal Turkish children (21)

Age group	Mean±SD (cm)	Mean -2.5 SD (cm)	Mean +2.5 SD (cm)
0-3 days	3.64±0.36	2.74	4.54
0-12 months	4.44±0.69	2.72	6.17
1-2 years	5.42±0.62	3.87	6.97
2-3 years	5.66±0.73	3.84	7.49
3-4 years	5.87±0.79	3.90	7.85
4-5 years	6.33±0.56	4.93	7.73
5-6 years	6.30±0.74	4.45	8.15
6-7 years	6.46±0.68	4.76	8.16
7-8 years	6.63±0.68	4.93	8.33
8-9 years	6.72±0.80	4.72	8.72
9-10 years	6.79±0.66	5.14	8.44
10-11 years	6.85±0.81	4.83	8.88

Custer ve ark. Endocrinology 2009.

Lee ve ark. Adolesc Med. 2002

Kutlu ve ark. J Clin Res Pediatr. 2010

Ortalama Deęerler

- Yeni doęan (term): $3,5 \pm 0,4\text{cm}$
- Yetiřkin: $12,4 \pm 2,7\text{cm}$
- Yeni doęan (30 hafta): 1,9cm altı
- Yetiřkin: 9,3cm altı

MİKROPENİS OLARAK KABUL EDİLİR

Etnik köken-penis boyu

<u>Köken</u>	<u>Uzunluk</u>	<u>Çap</u>
• Beyaz	3.4cm	1.13cm
• Çin	3.1cm*	1.07cm
• Hint	3.6cm	1.14cm

* $p < 0.05$

Cheng, Horm Res, 2001

Sunum Planı

- Giriş
- **Etyoloji**
- Patofizyoloji
- Tedavi
- Sonuç

Etiyoloji

- 1- Hipogonadotropik hipogonadizm (%50)
- 2- Hipergonadotropik hipogonadizm: (%25)
- 3- Hedef organ duyarsızlığı (%15)
- 4- İdiopatik (%10)

Table 4. Causes of micropenis (15)

Insufficient testosterone secretion

Hypogonadotropic hypogonadism

Isolated (Kallmann syndrome)

In conjunction with other pituitary hormonal defects

Prader-Willi syndrome

Laurence-Moon syndrome

Bardet-Biedl syndrome

Rud's syndrome

Primary hypogonadism

Anorchia

Klinefelter and poly-X syndromes

Gonadal dysgenesis (incomplete form)

Luteinizing hormone receptor defect (incomplete form)

Testosterone steroidogenesis (incomplete form)

Noonan syndrome

Trisomy 21

Robinow syndrome

Bardet-Biedl syndrome

Laurence-Moon syndrome

Testosterone activation defects

Growth hormone/IGF-1 deficiency

Androgen receptor defects (incomplete form)

5- α reductase deficiency (incomplete form)

Fetal hydantoin syndrome

Developmental abnormalities

Penis agenesis

Cloacal exstrophy

Idiopathic

In conjunction with other congenital malformations

Sunum Planı

- Giriş
- Etyoloji
- **Patofizyoloji**
- Tedavi
- Sonuç

Normal penis gelişimi

- 8-12. hafta
- Genital tüberkül (embriyo 8-15 mm)
- Perinede fallus belirginleşmesi (embriyo 16 mm' den 38 mm'e)
- Fallus uzunluğunda büyüme, uretra fallus birleşmesi
- 8-14. haftada penis ve skrotum son şeklini alır
- 3. ay HCG etkisi testosteron üretimi
- 4. ay GnRH, LH,FSH etkisi ile testosteron üretimi ve DHT oluşumu
- 14. haftadan sonraki bozukluklara bağlı mikropenis?

Androjen Reseptörleri

- Fallik şaftın gelişimi ve maskülenizasyon için fizyolojik olarak intakt AR gereklidir.
- Örnek: Komplet testiküler feminizasyonda defekt AR'dedir. Ancak inkomplet formlar androjen tedavisine cevap verebilir.
- Penil AR down-regülasyonu 21 yaşında olurken; penil büyüme durması 17-18 yaşında olur: AR varlığına rağmen penil büyüme durmakta!

Embriyoloji

- Erkek embriyoda 8-12 haftalar arasında **MIF** ve **hCG**'in f3tal leydig h3crelerinden testosteron salgılatması (otonomik leydig h3cre aktivitesi) ve **DHT** konversiyonu sonucu genital t3berk3l ve katlantıdan penis oluşur:
 - Fetal androjen seviyesi gestasyonun 8 ve 24. haftaları arasında y3ksektir. 14-16 haftada pik
 - 16-38. hafta arası peniste 20 mm b3y3me
- 1-Fallik řaft virilizasyonu (8-12 hafta)
 - 2-F3tal ve neonatal fallik b3y3me (14.hafta-24 ay)
 - 3-Pubertal fallik b3y3me (11-18 yaş)

Penil Formasyon Androjenik Kontrol altındadır

- Fakat tamamen testosteron sekresyonuyla korele değildir: postnatal penil büyümenin 3 cm'si (total penil uzunluğun %18-22'si) androjen bazal seviyesindeyken olur.
- Biyolojik fenomen (2 aşamalı steroid sentezi) veya androjen bağımsız büyüme faktörleri etkisi

Testosteron sekresyon bozuklukları:

A-Hipogonadotropik Hipogonadizm
(Kallmann's, Prader Willi, Laurence-Moon)

B-Primer Hipogonadizm (Anorşi, Klinefelter,
Gonadal disgenezis, LH reseptör ve
testosteron steroidogenezis defektleri)

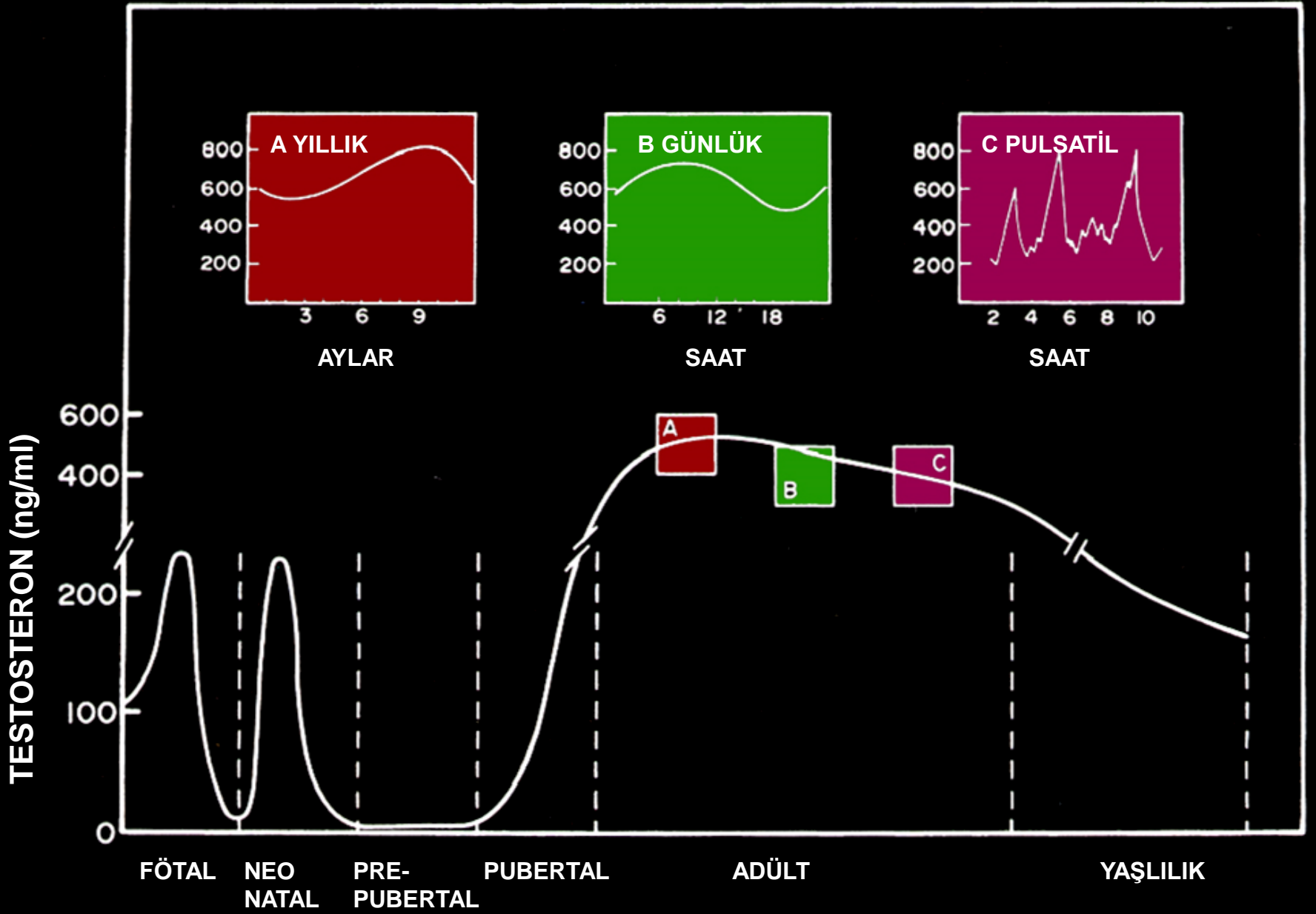
Testosteron Etki Defektleri

A-GH, IIGF-I eksikliği

B-Androjen reseptör defektleri

C-5alfa redüktaz eksikliği

Gelişimsel Anomaliler: Afali, kloakal ekstrofi



Mikropenis tanı

Gerçek mikropenis

- Sadece XY erkekler
- Fizik muayene özellikleri:
 - Küçük penis
 - Median raphe
 - Prepisyumun varlığı
 - Normal üretral lokalizasyon

Micropenis

- Mikropenis retrakte veya flask görünümde olabilir
- Korpus cavernosum ve spongiosumun varlık yada yokluğu görünümü etkiler
- Normal birleşimini tamamlamış bir skrotum vardır ama hipoplastik olabilir

Micropenis

- Testislerde genelde skrotumda bulunurlar ama fonksiyonları değişkendir
- Sendromik yada hormonal bozukluk durumlarında testisler inmemiř olabilir
- Beklenen testis hacimleri ortalamadan ufaktır

Gerekli Tetkikler

- Serum gonadotropins
- Testosterone
- DHT
- Testosterone prekürsörleri
- Pituitar hormonlar lüzum halinde

Endokrin değerlendirme

- hCG injeksiyonu öncesi ve sonrası serum **LH, FSH ve testosterone** ölçümü yapılır.
- IM hCG
 - 1 000 units- 3 gün boyunca
 - 1 500 units – 2 günde bir, 14 gün boyunca
 - Testosterone < 300 ng/dL
 - Gonadal disgeneziyi işaret eder

Endokrin değerlendirme

- LH ve FSH yüksek, T.T artış yoksa
 - Testiküler yetmezlik veya yokluk
- Ayrıca hCG uyarısı sonrası tes. prekürsörleri
 - 17 hydroxyprogesterone
 - Dehydroepiandrosterone
 - Androstenedione
- Inhibin B ve AMH (antimüllerian hormon)
 - Fonksiyonel sertoli hücrelerince üretilir
 - Bu hormonların seviyesi ile fonksiyonel testis dokusu olup olmadığı değerlendirilir

Görüntüleme

- Pelvik US
 - İç genital organlar değerlendirilir
- MR
 - Yapısal orta hat anomalileri
 - Pituitary stalk displazi sendromu
 - Merkezi diabetes insipidus
- Hipopituitarizm
 - Ufak posterior pituitary gland
 - İnce pituitary stalk
 - Posterior pituitary ektazi

Genetik Testler

- Karyotip analizi
- Y-floresans yöntemi
- Sendromik durumlarda spesifik testler

Ayırıcı tanı

- Kayıp (Inconspicuous) Penis
- Gömük (Buried) penis
- Hapis (Trapped) penis
- Perdeli (Webbed) penis



(a)



(b)

Sunum Planı

- Giriş
- Etyoloji
- Patofizyoloji
- **Tedavi**
- Sonuç

Tedavi Hedefleri

- Utanca sebep olmayacak bir vücut imgesi yaratmak
- Normal seksüel fonksiyon
- Ayakta idrarını yapabilmesi
- Toplumun ortalama penis boyuna ulaşılmaması başarısızlık olarak kabul edilmemeli

Testosteron Tedavisi

- İnfantlarda androjen tedavisine cevap cinsiyet tayini için hayatidir
- Penisin cevabını görmek için kısa süreli testosteron uygulanır
 - IM 25 mg testostosterone cypionate veya enanthate
 - Dört doz, 3 ay boyunca 3 haftada bir
 - Kısmi kemik yaşı ve büyüme artış

Testosteron Tedavisi

- Doz konusunda genel bir konsensüs yok
- IM depot tes. 25 mg genelde kullanılan
- Main et al
 - KHH (konjenital hipogonadotropik hipogonadizm) 3 çocuk
 - Doğum sonrası 1-5 T. fitil uygulaması
 - Penis boyu ve skrotum oluşumunda artış
 - Ancak testis hacim, inhibin B ve AMH değerlerinde değişim yok

Testosteron Tedavisi

- İlk tedavi uygulamasında beklenen cevap penis boyunda %100 artış
- Bazı yazarlar uygulama sonrası 3-5 cm uzamayı normal kabul etmişler
- Cevapsızlık durumunda yeniden uygulanabilir

Topical testosterone

- Topikal tedavi infantlarda etkili
- Arisika et al
 - İnfant, 50 çocuk, 5 ay-8 yaş
 - %5 testosteron kremi, 30 gün boyunca
- Deriden emilen testosteron GH artışı ve IGF-1 stimule ederek kemik gelişimini yaptığı gösterilmiş
- Uzun dönem deri uygulaması penis gibi kemik sistemini de geliştirir

- Çalışmlarda infantlarda testosteron tedavisinin (T.T) olumlu etkileri gösterilmiş
- Ancak bunun adolesan ve erişkinlikteki uzun dönem etkileri gösterilmemiş
- Androjen resistansı ve androjen reseptör eksikleri tedaviye yetersiz yanıtı sebep olurlar
- Bu vakalarda ergenlikte yeteriz viriliazyon oluşur

- İnfantlarda ve çocukluk döneminde tedavinin başlaması önemli
- HH hastalarda penil androjen ekspresyonu azalır
- Genç erişkinlik döneminde AR'lerinde doğal bir azalma olur
- Testosteronun erken uygulanması penil androjen reseptörlerini arttırır

Topikal 5- (DHT) Jel

- Androjen insentivitesi olan prepubertal hastalarda
 - Topikal periscrotal DHT uygulaması
 - Günde 3 defa, toplam 5 hafta boyunca
 - Serum DHT seviyelerini artırmış
 - Penis boyu ve genital gelişimde ilerleme sağladığını gösteren çalışmalar mevcut

Topikal 5- (DHT) Jel

- 5-alpha-reductase deficiency (5-ARD) olan hastalarda da etkili
- Perkütan %2.5 DHT jel, 0.2-0.3 mg/kg DHT
 - 6 çocuk, 1.9-8.3 yaşlar arasında
 - Farklı mikropenis sebepleri olan
 - 3-4 ay tedavi
 - Penis boyunda artış
 - Minör deri tahrişi
- 46 XY, 5 ARD' li 3 YD
 - Penis boyunda %120 artış

LH-FSH kombinasyonları

- İlk yıllardaki HH hastalarda FSH-LH tedavisi testis hacimlerinde ve penis boyunda artış sağlasa da, çok etkin değildir
- Mainz
 - Mevcut rLH ve FSH tedavisine 6 ay boyunca testosteron eklenince
 - LH, FSH, inhibin B seviyelerinde artış
 - Penis boyu 1.6' dan 2.4' e çıkmış
 - Testis hacimlerinde %170 artış

- Eksojen testosteron tedavisinde penis boyu uzasa da gene de ortalamamanın altında kalabilir
- Bougneres et al
 - Fizyolijik hormon pikleri, mini-puberte hedefi
 - 2 hastada, HH
 - Subkutan pompa ile rLH ve FSH
 - Testis hacimleri 0.5' den 2.1 cc' ye çıkmış
 - Penis boyu 8 ve 12' den, 30 ve 48 mm' ye çıkmış
 - LH ve FSH yüksek, testosteron normal, inhibin B ve AMH artmış

Testosteron tedavisinde karşıtlıklar

- Pre-pubertal tedavi ?
- İntermittan tedavi ?
- AR down-regülasyon zamanı ?
- Hayvan ve insan çalışmalarındaki farklar ?

Cerrahi

- Mikropenis istenilen boya ulaşmazsa cerrahi düşünülür
- Radial arter önkol flapi ile fasyokutanöz fallus
- Diğer seçenekler
 - Hissi olan osteocutaneous fibula
 - Scapular free
 - Suprapubic abdominal duvar
 - Vertical rectus abdominis

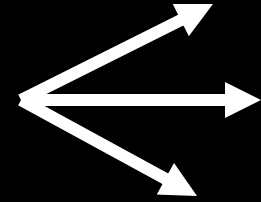
Cerrahi

- Sonrasında protez yapıldığında kabul edilebilir kozmetik ve fonksiyonel sonuçlar elde edilir
- Tecrübeli ellerde bile komplikasyon oranı yüksektir
- Genel olarak hastalar genital görüntüden memnun kalmazlar
- Erkek olarak büyüyen hastalarda mikropenis kalsa bile normal cinsel kimlik ve fonksiyon görülür

Penis Uzatma Operasyonları

- Suspansuar ve fundiform ligaman kesilmesi
- Suprapubik lipektomi
- Alt abdominal cildin penise ilerletilmesi

Ligaman Kesilmesi



- Erekt penis açılanmasını bozabilir,
- Penil desensus konveksitenin artması uzun penis illuzyonuna neden olabilir; 1 inç (=2.54cm) başarı sayılmalı; hiç uzama olmayabileceği bilinmeli 3 inçlik yayınlara şüpheyle bakılmalıdır
- Penil kısalma olmaması için korpus-pubis arasına madde konulmalı ve penil ağırlık ile egzersiz yaptırılmalıdır

Alt abdominal cilt ve subkutan dokunun ilerletilmesi

- En iyi insizyon Z-plasti veya çift Z-plasti
- Fakat bu ilerletmeler “köpek-kulağı” deformitesi veya skrotalizasyona neden olarak penisi daha da küçük gösterebilir!
- Plastik cerrahi bilgisi gereklidir: flep dizaynı, cerrahi teknik ve fleb nekrozunun önlenmesi için
- Her 15 derecelik Z plasti, %20 boy uzamasına yol açar

Dermal Yağ Graftleri

- Yağ enjeksiyonlarına göre görece daha iyi: asimetri, yağ resorpsiyonu, kist ve nodül formasyonu daha az fakat büyük donör skarı olabilir
- İlk başta penil şaftta ve ciltte ödem oluşur bu 6 haftada azalmaya başlar ancak 4-6 ayda tamamen kaybolur
- Ortalama çap artımı: 1-2 inç
- Komplikasyon: Enfeksiyon, kötü graft alımı, cilt kaybı

Sunum Planı

- Giriş
- Etyoloji
- Patofizyoloji
- Tedavi
- **Sonuç**

Sonuç

- Mikropenis doğru ölçüm ile tanı konulabilen tıbbi bir tanıdır
- Tek başına olabileceği gibi, bir sendromunda parçası olabilir
- Hipotalamo-pituar aksdaki bir patoloji veya testiküler yetmezlikten kaynaklanabilir
- Endokrin değerlendirme etyoloji için önemlidir
- Erken tanı tedavi için gereklidir

