

Komplet Testiküler Feminizasyon Sendromlu Üç Kız Kardeş: Olgu Sunumu

COMPLETE TESTICULAR FEMINIZATION SYNDROME IN THREE SISTERS

Doç.Dr.Arif KÖKÇÜ*, Prof.Dr.Gülşen ÖKTEN**, Dr.Nurten KARA",
Yrd.Doç.Dr.Mehmet ELBİSTAN"

*Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, "Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD, SAMSUN

ÖZET

Testiküler feminizasyon sendromu erkek psödohermafroditizminin en sık nedenini oluşturur. Altta yatan temel patoloji androjen stimülasyonuna karşı end organ duyarsızlığı olup genetik şifrede bir bozukluktan kaynaklanır. Kalıtım şeklinin hücre içi androjen reseptörlerinden sorumlu olan X'e bağlı resesif bir gen ile olduğu düşünülür. Hastalık sıklıkla aynı ailenin birkaç ferdinde görülür. Bu durum bir kişide tanımlandığı zaman, bu kişinin diğer kız kardeşlerinde ve teyzelerinde kromozomal incelemeler yapılmalıdır. Bu makalemizde komplet testiküler feminizasyon sendromlu üç kız kardeş olgusunu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Testiküler feminizasyon sendromu

T Kim Jineköl Obst 1992, 2:213-217

SUMMARY

Testicular feminization syndrome (TFS) is the most common cause of male pseudohermaphroditism. The underlying pathology is an end organ resistance to androgen stimulation. This disorder occurs as a result of faulty genetic programming. Transmission of this disorder is by means of an X-linked recessive gene that is responsible for the androgen intracellular receptor. The disorder is often found in several members of the same family. Once identified, chromosomal studies should be conducted on all female sibs and aunts of the pedigree female. In this paper, we presented three sisters with complete testicular feminization syndrome.

Key Words: Testicular feminization syndrome

Anatolian J Gynecol Obst 1992, 2:213-217

Testiküler feminizasyon sendromu (TFS) veya androjen insensitivite sendromu (AIS), konjenital vajinal agenezi ve gonadal disgezisten sonra, primer amenorenin en sık görülen üçüncü nedenini oluşturur. Altta yatan temel patofizyoloji androjen stimülasyonuna karşı end organ duyarsızlığıdır. Hastalık, genetik şifrede oluşan ve kalıcı özellik kazanmış bir mutasyon sonucu, erkek fetüste androjenik etkinin tam olarak veya kısmen görülemeyişi ile ortaya çıkan bir erkek psödohermafroditizm'i olup, yaklaşık 50.000 doğumda bir oranında görülür (1-3).

Hem nadir görülmesi nedeniyle hem de kalıtsal özelliğini vurgulamak amacı ile komplet TFS lu üç kız kardeş olguyu sunmayı uygun bulduk.

Geliş Tarihi: 17.02.1992

Kabul Tarihi: 18.05.1992

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Arif KÖKÇÜ

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, SAMSUN

Anatolian J Gynecol Obst 1992, 2

Olgu Sunumu

22 yaşındaki kadın hasta (SY), adet görmeme yakınması ile hastanemize başvurdu. Jinekolojik muayenesinde; dış genital organların normal olduğu, genital kıllanmanın bulunmadığı, 6 cm uzunluğunda kör bir vajenin olduğu, uterus bulunmadığı, gonadların ise adneksiyel bölgede palpe edilebildiği saptandı. Genel vücut muayenesinde aksiller ve pubik kıllanmanın olmadığı, meme gelişiminin normal olduğu, fenotipinin normal kadın özelliğinde olduğu görüldü. Öyküden; 18, 14, 13 ve 8 yaşlarında 4 kız kardeşi ve 20 ve 11 yaşında iki erkek kardeşi olmak üzere toplam 6 kardeşinin daha olduğu; 18 ve 13 yaşında olan iki kız kardeşinin adet gördüğü, 14 yaşında olanın ise adet görmediği öğrenildi (Tablo 1).

Hastada TFS ön tanısı ile Tıbbi Biyoloji ve Genetik Laboratuvarında kromozom analizi yapıldı. Periferik kandan lenfosit doku kültürü yöntemi ile elde edilen preparatlara TGB (Tripsin Giemsa Band) metodu uygulanarak, metafaz plaklarında yapılan kromozom analizinde genotip 46, XY olarak saptandı. Aynı metod kul-

Tablo 1. Y ailesinin 7 çocuğunda fenotip ve genotip bulguları

	Yaş	Fenotip	Genotip	Tanı
1.	22*	kadın	46.XY	TFS
2.	20	erkek	46.XY	normal
3.	18	kadın	46.XX	normal
4.	14**	kadın	46.XY	TFS
5.	13	kadın	46.XX	normal
6.	11	erkek	46.XY	normal
7.	8***	kadın	46.XY	TFS

(*) 1.Olgu:S.Y., (**) 2. Olgu:A.Y., (***) 3. Olgu:S.Y

lanılarak hastanın diğer 6 kardeşinde ve annesinde kromozom analizi yapıldı (baba ölü olduğu için kromozom analizi yapılamadı). Kız kardeşlerden ikisinin (A.Y ve S.Y) karyotipi 46, XY olarak saptandı (Tablo I). Bu olgulardaki muayene bulguları da komplet TFS ile uyumlu idi. Anne ve diğer kardeşlerde ise kromozoma! bozukluk saptanmadı. Y ailesinde TFS nun görüldüğü jenerasyondan 3 kuşak geriye doğru yapılan pedigrî analizinde (Şekil 1) TFS lu olguya rastlanmadı.

TARTIŞMA

TFS, erkek psödohermafroditizminin en sık görülen şeklini teşkil etmektedir. Erkek psödhermafroditizm; normal veya rudimenter testiküler doku mevcut olduğu halde, internal veya eksternal genital organların sekse uygun şekilde gelişememesi veya belirsiz olmasıdır (1,2). Erkek psödohermafroditizminin başlıca nedenleri şunlardır (1):

I. Testiküler farklılaşma ve gelişme bozuklukları

A. Sitogenetik veya disgenetik form

1. Y kromozom delesyonları
2. XY pür gonadal disgenenezis
3. XY miks gonadal disgenenezis

B. Genetik formlar

1. Leydig hücre agenezisi
2. Testiküler regresyon sendromu

C. Gonadotropin reseptör bozukluğu

II. Testiküler fonksiyon bozuklukları

A. Androjen sentez bozuklukları

1. 20-hydroxylase, 22-hydroxylase, 20,22-desmolase eksikliği
2. 3 B-Hydroxysteroid dehydrogenase eksikliği
3. 17-Hydroxylase eksikliği
4. 17,20-Desmolase eksikliği
5. 17-Ketosteroid reductase

B. Müllerian inhibitor faktör (MIF) defekti

III. Androjene karşı end organ cevapsızlığı ve androjen etkisi bozuklukları

A. Androjen İnsentivite Sendromları (AIS)

1. Komplet
2. İnkomplet

B. 5 cr-Redüktaz Enzim Eksikliği

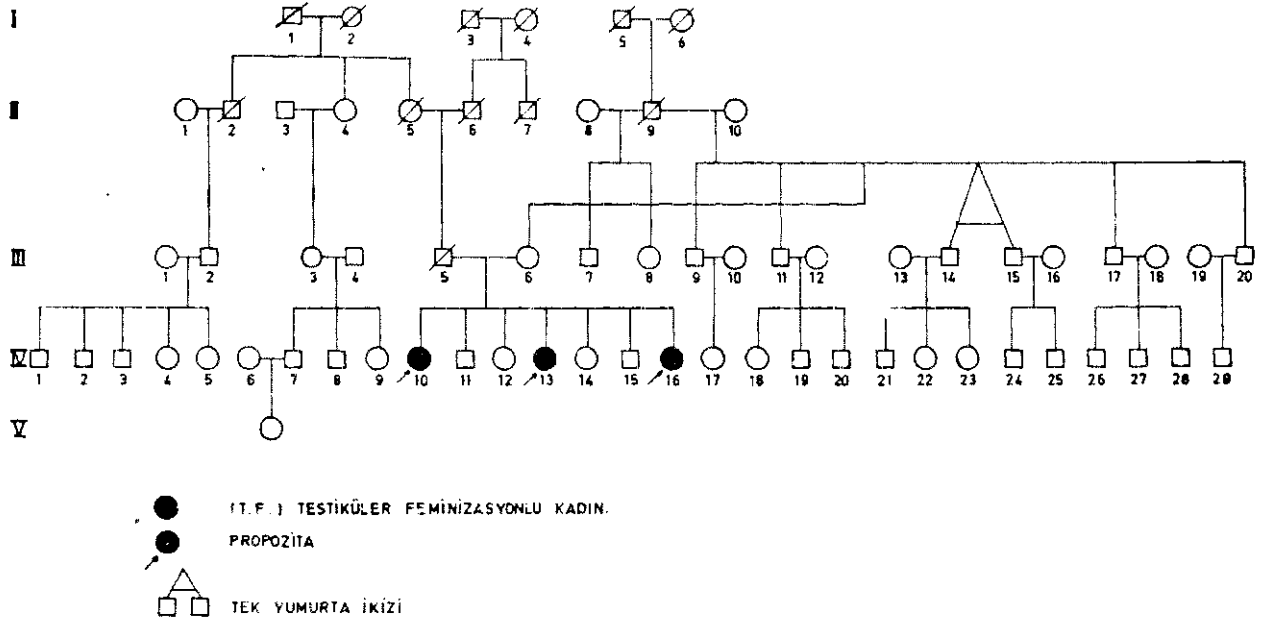
IV. Gonadotropin sentez veya salgılama bozuklukları

A. LH Eksikliği

B. LH Yapısal Anormalliği

V. Sınıflandırılmayan nedenler.

Erkek fetüste testis gelişiminden Y kromozomu sorumludur. X kromozomu ise androjen reseptör sentezinden sorumlu genleri içerir. Bundan sonraki erkek



Şekil 1. Y ailesine ilişkin pedigrî.

V. Kuşakta S.Y. (13), A.Y. (16)'nın T.F.'li olduğu görülmektedir.

Tablo 2. Fetüste erkek seksüel farklılaşma

Farklılaşma	Belirleyici	Gebelik Haftası
Testis	Y kromozomu	6-9
Müllerien regresyon	MIF	9-11
Wolf kanalı gelişimi	T	10-11
Transabdominal testiküler inme	MIF(?)	
Eksternal genital virilizasyon	DHT	10-15
Fallik büyüme	T	23-37
Transinguinal testisküler inme	T/DHT	26-term

tipte seksüel gelişme; fetal testislerden salgılanın müllerien inhibe edici faktör (MIF), testosteron (T), ve dihidrotestosteron (DHT) tarafından sağlanır (1-4) (Tablo 1).

T ve DHT androjenik etkiyi hedef hücrelerdeki sitozol ve nükleer androjen reseptörlerine bağlanarak gösterir. TFS, androjen sitozol reseptörlerindeki kantitatif veya kalitatif bir bozukluk sonucunda erkek fetüste androjenik etkiye karşı tam veya kısmi bir duyarsızlık sonucunda ortaya çıkmaktadır. Androjenik etkiye karşı tam duyarsızlık halinde komplet TFS, kısmi duyarsızlık halinde ise inkomplets TFS tablosu gelişir. TFS da, androjen sitozol reseptörlerinde üç tip bozukluk tanımlanmıştır:

- Reseptör negatifliği: DHT reseptörlerinin mevcut olmaması veya çok düşük düzeylerde bulunması,
- Reseptör eksikliği: Normalden daha az fakat ölçülebilir düzeyde reseptör bulunması,
- Reseptör pozitif: Normal düzeyde sitoplazmik ve nükleer DHT bağlama aktivitesi gösteren reseptör bulunduğu halde, aktivite bakımından kalitatif bir bozukluk mevcut olmasıdır. Reseptörlerdeki kalitatif bozukluk; termolabil reseptörler, androjen reseptör kompleksinde çözümlen oranının artmış olması veya stabil olmayan androjen reseptörlerinden kaynaklanır (1).

TFS'lu hastalarda normal fonksiyon gören testisler mevcuttur. Testisler T ve MIF salgılar. Hedef hücrelerindeki sitozolik androjen reseptörlerinde veya postreseptör düzeyinde bir defekt sonucu androjenik etki ortaya çıkamaz. Sonuçta T etkisine bağlı olan fallik büyüme ve mezonefrik kanaldan epididimis ve duktus deferens diferansiyasyonu, DHT etkisine bağlı olan ürogenital sinüs ve dış genitalyanın virilizasyonu tam veya kısmen oluşamaz. MIF; uterus, tüpler ve vajenin 2/3 yukarı kısmının geliştiği paramezonefrik kanalı süprese eder. TFS, androjen reseptör defektinin şiddetine göre komplet veya inkomplet tipte olabilir (1,2).

Komplet TFS'lu doğan çocuklarda dış genitaller tamamen kız çocuğu görünümünde olup, doğumda tanı koyduracak şüpheli bulgular yoktur. Bu çocukların hemen tamamına tanı ancak adolesan ve daha ileri yaşlarda amenore nedeniyle başvurulduğunda konulmaktadır. Doğumda tanı ancak, pozitif aile öyküsü olan çocuklara rutin kromozom analizi yapılması ile konula-

bilir. Komplet TFS da, puberteden sonra vücut gelişimi ve eksternal genital organlar normal kadın fenotipindedir. Vajen kör bir kanal halinde çoğu kez kısa v© 4 cm kadar derinlikte, internal genital organlar yoktur. Nadi-ren müllerian yapılar bulunabilir. Aksiller ve pubik kıllanma çok az veya yoktur, bazen.az miktar vulvar kıllanma görülebilir. Memeler iri veya normal büyüklükte, meme başları küçük olup areolalar soluk renktedir. Bazı olgularda kol ve bacaklar vücuda oranla uzun olabilirse de çoğu kez vücut gelişimi ve otanları normaldir. Zeka gelişimi normaldir. Testisler abdomen içinde, inguinal kanalda, labia majorlar içinde veya testiküler iniş yolu üzerindeki herhangi bir bölgede bulunabilir. Yaklaşık olarak olguların %50 sinde abdomen içinde, %50 kadarında inguinal kanalda olup inguinal nemi görülür. Histolojik olarak testisler; normal veya artmış leydig hücreler, spermatogenez içermeyen küçük seminifer tubuliler ile normal erkeklerin inmemiş testislerine benzer, testislerde T üretimi normaldir. Hipotalamo-hipofizer düzeyde T'nun inhibe edici etkisinin olmayışından veya karşılanmamış östrojen nedeniyle LH düzeyi artmıştır. Erkeklerde östrojenlerin büyük kısmı androjenlerin periferik aromatisasyonu ile oluşmaktadır. Yükselmiş olan LH testislerden hem T hem de östrojen salgılanmasının artmasına neden olur. Bu nedenle östrojen düzeyleri normal erkeklerdekinden yüksektir. Bu olguların, hem embriyogenez esnasında hem de puberte zamanında kadın fenotipinde gelişmesinin nedeni, androjenler tarafından karşılanmamış östrojenlerdir (1-3).

inkomplet TFS, komplet tipe göre çok daha nadir olarak görülür. Bu olguların da büyük çoğunluğu kadın fenotipindedir ve primer amenore ile başvurduklarında tanı konulur. Fenotip spektrumu normal kadın tipinden normal erkek tipine kadar değişebilir. Testisler abdomen içinde veya inguinal kanalda olup histolojik yapı komplet tiptekine benzer. Doğumda eksternal genitalyada labia skrotal katlantıların parsiyel füzyonu, klitoromegali ve kısa bir vajen bulunur. Pubertede hem değişik derecelerde feminizasyon hem de parsiyel virilizasyon ortaya çıkar. Müllerian yapılar yoktur. Wolf kanalı yapıları mevcut olmakla birlikte anormaldir. Normal erkeğe kıyasla T, östrojen üretim oranları ve LH düzeyi yüksektir. Klasifikasyon hakkında tam bir fikir birliği olmamakla birlikte inkomplet TFS iki major grup altında incelenebilir. Tip I (Familyal Inkomplet TFS): Bu hastalarda klinik görünüm, normal kadın fenotipinden normal erkek fenotipine kadar değişen spektrumlarda olabilir. En sık görülen klinik özellikler, perineoskrotal hipospadias, azospermi, peripubertal jinekoma ve pubertede inkomplet virilizasyon gösteren bir erkek fenotipidir. Bunların çoğu erkek olarak yetiştirilir. Pubertede aksiller ve pubik kıllanma görülmesine karşın yüz ve göğüs kıllanması çok azdır. Ses genellikle prepubertal özellikte kalır. Testisler küçük olup sıklıkla kriptorsidizm görülür. Bazan psödovajina mevcut olabilir, inkomplet TFS nun bu tipinde virilizasyon defektlerinin farklılığına dört adet sendrom tanımlanmıştır:

1. Rosevater Sendromu (Hemen hemen normal görünümde, jinekomastili infertil erkek),
2. Reifenstien Sendromu (Perineoskrotal hipospadias, ayrıktrotum, azospermi ve jinekomastili erkekler),
3. Gilbert Dreyfus Sendromu (Hipospadias, küçük (allus ve VVolf yapıları kısmen gelişmiş olan jinekomastili erkekler),
4. Lubs Sendromu (Kısmen gelişmiş VVolf yapıları, parsiyel labiaskrotal füzyon, erkek tipi iskelet gelişiminin bulunduğu, komplet TFS'dan ancak pubik ve aksiller kıllanmanın mevcudiyeti ile ayırdedilebilen kadın fenotipinde olanlar), b) Tip II (inkomplet Erkek Hermafroditizm): Bu bozukluğun; seksüel diferansiyasyon zamanında, ürogenital sinüs ve genital tüberkülün erkek dış genital organları yönünde gelişmesinden sorumlu DHT'nun yetmezliğine yol açan otozomal resesif bir mutasyondan kaynaklanabileceği bildirilmiştir, ileri derece hipospadias ve psödovajina görüldüğünden doğumda kız zannedilir. VVolf kanalından gelişen yapılar mevcuttur ve pubertede normal virilizasyon görülür (faalik büyüme, yüz kıllanması, müküler hipertrofi ve ses kalınlaşması). Testisler küçük olup immatür kriptorşidik testislere benzer. Klinik görünüm 5 a -redüktaz enzim eksikliği tablosuna benzerlik gösterir ise de, daha heterojen görünümde ve bu enzim eksikliği yoktur (1).

Hafif Androjen Duyarsızlığı: Fenotip olarak normal erkek olmakla birlikte, androjen reseptörlerinin eksikliğine bağlı olarak, azospermi veya şiddetli oligospermi gösteren erkeklerdir. Oligospermik infertil erkeklerin %40'ından androjen duyarsızlığının bu formunun sorumlu olduğu bildirilmektedir (1,7,8).

5 a -Redüktaz Eksikliği: Bu bozukluk otozomal resesif geçiş gösterir. 5 a redüktaz, testosteron'un DHT na çevrilmesini sağlar. DHT'nun eksikliği sonucu eksternal genital organların virilizasyonu tam olarak gelişemez. Fenotip, tip II inkomplet erkek psödohermafroditizmine benzerlik gösterir, ileri derece perineoskrotal hipospadias, ventral üretral oluk, fallusun tabanında üretral açıklık, iyi gelişmiş ve histolojik olarak iyi diferansiye olmuş testisler mevcuttur. Epididimis, vaza deferensiyasi, ve semmal veziküller normaldir. Ejakülat kanalları psödovajinal kanal içinde sonlanır. Çoğu hastalar kız olarak büyütülmekle birlikte; pubertede ses kalınlaşması, adale yapısı, skrotum gelişimi, testislerin inmesi, ve ejakülat yapımı yönünden erkek fenotipi ortaya çıkar. Prostat küçüktür. Spermetogenez ve sperm sayısı normal olabilir. Vücut kıllanması ve sakal gelişimi azdır. T ve östrojen üretim oranları normal erkek düzeyindedir, LH düzeyi normal veya artmış olabilir (1,9).

Kalıtım şeklinin, komplet TFS'da X'e bağlı resesif veya X'e bağlı dominant, inkomplet TFS'de ise X'e bağlı resesif veya otozomal resesif olabileceği; ayrıca, TFS'nun monojenik bir hücreden gelişebileceği ve kalı-

nları bir özellik kazanabileceği rapor edilmiştir (1,2,5). Günümüzde, bu hastalığın komplet ve üp I inkomplet şeklini X'e bağlı resesif, tip II inkomplet şeklinin ise otozomal resesif olarak kaitıldığı kabul edilmektedir (1). Sunduğumuz Y ailesine ilişkin pedigr (Şekil 1), taşıyıcılığın anne veya babaya daha önceki kuşaklardan aktarılmadığını göstermektedir. Bu durum, annede zigot halinde iken oluşan bir mutasyonun kalıcı özellik kazanmış olabileceğini, ya da sadece annenin gonad hücrelerinde görülen yeni bir mutasyonun söz konusu olabileceğini düşündürmektedir. TFS'lu çocuk doğuran annelerin 2/3 ünün heterozigot olduğu, bu karakterin görülme riskinin, hastalıklı bireyin kız kardeşlerinde 1/3; hastalıklı bireylerin normal kız kardeşlerinin çocuklarında 1/6 oranında olduğu bildirilmektedir (2). Olgularımızda, genotip olarak 5 erkek çocuğundan 3 (%60) ünün hastalıklı (TFS'lu) olduğu görülmüştür (Tablo 1; Şekil 1). Y ailesinin iki sağlam kızından en az birisinin bu karakteri taşıyıcı olabileceği düşünülebilir. TFS'lu hastaların sağlam kız kardeşlerinde moleküler düzeyde genetik çalışmalar yapılarak taşıyıcı olup olmadığı belirlenebilir.

TFS'nun tedavisi genelde, gonadların çıkarılması, anomali varsa eksternal genital organlar ve valenin rekonstrüksiyonu, ve östrojen toplasmanı ile yapılır. Hastanın seksüel, psikolojik ve sosyal adaptasyonunu sağlayabilmesi için tedavi mümkün olan en erken dönemde yapılmalıdır. Doğumda tanı konulduğunda, tedavi neonatal dönemde yapılmalı, mümkünse ilk birkaç aydan fazla geciktirilmemelidir. Ancak gonadların abdomen içinde bulunduğu komplet TFS'da, gonadektomi puberte tamamlandıktan sonra (18 yaş civarında) er-telenmelidir. Bu yaklaşımla normal pubertal gelişme daha tatminkar bir şekilde oluşmaktadır. Gonadlar inguinal kanalda veya labia majorlar içinde ise tanı konulmaz (torsion, travma riski nedeniyle) gonadektomi yapılmalıdır, inkomplet TFS'da geciktirilmeksizin (klitoral hiperrofi ve virilizasyon gelişeceğinden) gonadektomi yapılmalıdır. Ayrıca, yeterli derinlikte vajen mevcut değilse, erken çocukluk döneminde gonadektomi yapılanlarda erişkin yaşta, erişkin dönemde gonadektomi yapılanlarda ise aynı seansta vajinoplasti yapılabilir. Gonadektomi erken çocukluk döneminde yapılmışsa 12 yaş civarında, puberte tamamlandıktan sonra yapılmışsa hemen östrojen replasman tedavisine başlanmalıdır. Replasman için, devamlı şekilde günde 1.25 mg konjuge östrojen (Premarin) ve her ayın ilk 10 günü 10 mg/gün medroxyprogesteron acetat (Provera) kullanılabilir. Ayrıca yaşı 35'in altında olanlarda veya 35'in özerinde olup sigara içmeyenlerde oral kontraseptifler verilebilir. Gonadların abdomen içinde bulunduğu TFS olgularında gonadal neoplazi gelişme sıklığı %2-25 arasında değişmekte olup, 25-30 yaşından önce bu risk oldukça düşüktür. Gonadal neoplazi bu sendromun bir

t, "İği olmayıp, kriptorşidizmin bir sonucudur. Erkek olarak yetiştirilmiş tip I TFS olgularında, hypospadias, kriptorşidizm ve jinekomasti cerrahi olarak düzeltilebilir. 5 a -redüktaz eksikliği olanlara doğumda erken tanı konulduğunda pubertede virilizasyon gelişeceğinden erkenden gonadektomi yapılmalıdır. Puberteye kadar tanı konulmamış olanlarda, falık büyümenin derecesi farklılık gösterebilmekte, bazan koitus için yeterli büyüklük ve sertlikte olabilmektedir. Bu tür gelişme gösteren ve erkek kimliğini kabullenmiş olanlarda hipospadias ve kriptorşidizm cenahı olarak düzeltilir (1,2,5,6,9).

Doğumda; eksternal genitelyası şüpheli olan, labia major içinde kitle palpe edilen, inguinal nemi saptanan, ailede pozitif öykü olan; pubertede pubik ve aksiler kıllanması olmayan veya çok az olan kız çocukları TFS yönünden araştırılmalıdır. Maternal X'e bağlı resesif bir kalıttır, doğacak kız çocukların %50 si taşıyıcı, erkek çocukların %50 si hastalıklı olacağından TFS'lu hastanın diğer kardeşleri de bu sendrom yönünden araştırılmalıdır. Öz ve soy geçmişlerinde TFS'lu çocuk doğumu öyküsü olan çiftlere genetik danışmanlık verilmesi ve gebelik oluştuğunda prenatal tanı yöntemlerine başvurulması ile birçok kalıtsal hastalıkların yanında TFS'lu çocuk doğumları da önlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Wentz AC. Congenital Anomalies and Inteisexuaty. In Jones HW, Wentz AC, Burnet LS (eds): *Novak's Textbook of Gynecology, Williams and Wilkins, Baltimore. 1988:140-83.*
2. Liefer DF, Jisc >s tie; uai .net . in uott «, DiSaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (eds). *Danforth's Obstetrics and Gynecology. 6 th edition. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1990:747-71.*
3. Bast JD. Embryology of the Urogenital System and Congenital Anomalies of the Female Genital Tract. In Pernoll ML (ed.): *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. London, Prentice-Hall International Inc, 1991:82-5.*
4. Hutson JM. Testicular Feminization: A Model for Testicular Descent in Mice and men. *J Fed Surg 1986; 21 (3): 195.*
5. Likourinas M, Conidaris D, Alivizatos G, and et ai. Case Reports: Complete testicular Syndrome in Three Sisters. *Br J Urol 1990; 65:298.*
6. Thorneycroft IH. Androjen insensitivity syndrome. In Quillan EJ, Zuspan FP (eds.): *Current Therapy in Obstetrics and Gynecology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990:7-8.*
7. Aiman J, Griffin JE. The frequency of androgen receptor deficiency in infertile men. *J Clin Endocrinol Metab 1982; 54:725.*
8. Migeon CJ, Brown TR, Lanes R, and et al. A clinical syndrome of mild androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab 1984; 59:672.*
9. Quigley MM, Gwatkin RBL. Embryology and developmental defects of the female reproductive system. In Scott JR, Dispia PJ, Hammond CB, Sei lacy WN (eds.). *Danforth's Obstetrics and Gynecology. 6 th edition. Philadelphia. JB Lippincott Company, 1990:39-55.*