



## 46 XY, KOBIETA. ZESPÓŁ CAŁKOWITEJ NIEWRAŻLIWOŚCI NA ANDROGENY

46 XY, female. Complete androgen insensitivity syndrome



Barbara Kruczyk<sup>1</sup>, Anna Sowa<sup>1</sup>, Monika Grymowicz<sup>2</sup>, Roman Smolarczyk<sup>2</sup>

1. *Studenckie Koło Naukowe Endokrynologii Ginekologicznej przy Klinice Endokrynologii Ginekologicznej, Szpital im. Ks. A. Mazowieckiej w Warszawie, Polska*
2. *Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Szpital im. Ks. A. Mazowieckiej w Warszawie, Polska*

**Streszczenie:** Zespół niewrażliwości na androgeny (AIS) to wrodzone zaburzenie rozwoju płciowego spowodowane mutacjami w genie kodującym receptor wiążący androgeny. U pacjentki w 17 rż., podczas diagnostyki pierwotnego braku miesiączki, rozpoznano zespół całkowitej niewrażliwości na androgeny. Badania cytogenetyczne wykazały kariotyp 46 XY. W badaniu ginekologicznym narządu rodowego wykazano ślepo zakończoną pochwę, nie stwierdzono obecności macicy. W badaniu przedmiotowym stwierdzono prawidłowo rozwinięte gruczoły piersiowe oraz skąpe owłosienie pachowe i łonowe. W 18 rż. chora przeszła obustronną gonadektomię metodą laparoskopową. Przed operacją poziom testosteronu wynosił 5,6 ng/ml, a po 0,6 ng/ml. Badanie histopatologiczne wykazało obecność tkanki jąder w usuniętych gonadach, a w jednej z nich wykryto gruczolaka cewkowego. Po zabiegu pacjentka pozostawała pod kontrolą lekarską i przyjmowała 1 mg estradiolu dziennie, doustnie. W 24 rż. zdiagnozowano osteoporozę, T-SCORE wyniósł -2,6 SD, natomiast 3 lata później -2,76 SD. Pacjentka przyjmowała alendronian sodu oraz kwas ibandronowy. W 34 rż. rozpoznano u chorej cukrzycę typu 2, włączono leczenie metforminą i zalecono opiekę diabetologiczną. Stopień 6. i 7. w skali Quigleya odpowiada całkowitej niewrażliwości na androgeny. Narządy płciowe są całkowicie sfeminizowane, a noworodkom nadaje się płć żeńską. Rozpoznanie zazwyczaj ustala się w trakcie diagnostyki pierwotnego braku miesiączki. CAIS wiąże się z koniecznością usunięcia nieprawidłowych gonad z powodu podwyższonego ryzyka wystąpienia zmian nowotworowych. Po gonadektomii niezbędne jest stosowanie substytucji estrogenowej m.in. w celu utrzymania drugorzędowych cech płciowych. Wysokie ryzyko rozwinięcia osteoporozy wymaga suplementacji wapnia i witaminy D oraz kontroli gęstości kości. Rokowanie jest dobre, a gonadektomia i estrogenowa terapia hormonalna dają zadowalające wyniki długoterminowe.

**Abstract:** Androgen insensitivity syndrome (AIS) is an inherited disorder of sexual development caused by mutations in the androgen receptor encoding gene. A female patient at the age of 17, was diagnosed with complete androgen insensitivity syndrome, during the diagnosis of primary amenorrhea. She was assigned grade 7 on the Quigley scale. Cytogenetic analysis showed a 46 XY karyotype. A gynecological examination revealed a blind-ending vagina and a lack of a uterus. Physical examination revealed normal breast development and scanty pubic and axillary hair. At the age of 18, the patient underwent laparoscopic gonadectomy. Before the surgery, the testosterone level was 5.6 ng/ml, and after 0.6 ng/ml. Histopathologic examination of the gonads revealed a cyst and many lumps and in one of them, a tubular adenoma was diagnosed. After the procedure, the patient was under medical supervision and was taking orally 1 mg of estradiol daily. At the age of 24 patient was diagnosed with osteoporosis, T-SCORE was -2.6 SD, and 3 years later -2.76 SD. The patient received sodium alendronate and ibandronic acid. At the age of 34, she was diagnosed with type 2 diabetes, therefore she started receiving metformin and was under diabetological supervision. Quigley grades 6 and 7 correspond to complete androgen insensitivity. The genitals are completely feminized, and newborns at birth are assigned as females. The diagnosis is usually established during the diagnostics of primary amenorrhea. CAIS is associated with high risks of gonad carcinogenesis and therefore a gonadectomy must be performed. Hormone replacement therapy (HRT) is required after gonadectomy to maintain secondary sexual characteristics. Due to the high risk of osteoporosis, the patient requires calcium and vitamin D supplementation and bone density control. The prognosis is good, and gonadectomy and HRT usually give satisfactory long-term results.

**Słowa kluczowe:** zespół niewrażliwości na androgeny, zespół Morrisa, CAIS, pierwotny brak miesiączki.

**Keywords:** androgen insensitivity syndrome, complete androgen insensitivity syndrome, CAIS, primary amenorrhea.

DOI 10.53301/lw/165964

Praca wpłynęła do Redakcji: 06.04.2023

Zaakceptowano do druku: 08.05.2023

**Autor do korespondencji:**

Barbara Kruczyk  
Studenckie Koło Naukowe Endokrynologii  
Ginekologicznej przy Klinice Endokrynologii  
Ginekologicznej, Szpital im. Ks. A. Mazowieckiej  
w Warszawie  
e-mail: barbara.kruczyk1@gmail.com

## Wstęp

Zespół niewrażliwości na androgeny (*androgen insensitivity syndrome*, AIS, zespół Morrisa) to wrodzone zaburzenie rozwoju płciowego spowodowane mutacjami w genie kodującym receptor wiążący androgeny. Znajduje się on na chromosomie X (locus Xq11-q12), stąd też jest dziedziczony recesywnie w sposób sprzężony z tym chromosomem [1]. Zespół Morrisa może występować w trzech postaciach: w postaci kompletnej (*complete AIS*, CAIS), częściowej (*partial AIS*, PAIS) lub łagodnej (*mild AIS*, MAIS) [2-3]. Siedmiostopniowa skala Quigleya umożliwia sklasyfikowanie chorego na podstawie wyglądu narządów płciowych zewnętrznych, gdzie 7. stopień oznacza narządy płciowe rozwinięte typowo dla fenotypu żeńskiego. Częstość występowania całkowitego oraz częściowego zespołu niewrażliwości na androgeny wynosi 2-5/100.000 osób urodzonych z karyotypem XY. Postać łagodna jest za to znacznie rzadsza [4].

Efekty działania androgenów ujawniają się po połączeniu ich z białkiem receptorowym (AR). Mutacje w obrębie genu tego receptora prowadzą do szerokiego wachlarza anomalii w męskim rozwoju płciowym. Zaczynając od osób z pełną niewrażliwością na androgeny, prezentujących prawidłowy rozwój gruczołów sutkowych oraz zewnętrznych narządów płciowych żeńskich, a kończąc na osobach z męskim fenotypem z częściową tylko wirylicacją lub bezpłodnością [2]. Podczas rozwoju płodowego u osób z karyotypem 46XY rozwój jąder rozpoczyna się dzięki obecności na chromosomie Y genu SRY. Z kolei wraz z rozwojem jąder następuje produkcja testosteronu, który pobudza do rozwoju zewnętrzne narządy płciowe. Dodatkowo ma miejsce wytwarzanie hormonu antymullerowskiego (AMH), którego funkcją jest zahamowanie rozwoju przewodów przyśródnerczowych (to z nich powstają narządy płciowe żeńskie, takie jak: jajowód, macica, fragment górny pochwy) [5]. U osoby z całkowitym AIS, pomimo wysokiego stężenia androgenów, nie dochodzi do stymulacji komórek testosteronem, co prowadzi do rozwoju zewnętrznych narządów żeńskich. Działanie hormonu AMH u takich osób nie jest zaburzone, co prowadzi do zahamowania rozwoju przewodów Müllera. Endogenne wytwarzanie estrogenu (przez jądra oraz przez obwodową aromatyzację androgenów) powoduje rozwój zewnętrznych narządów płciowych, w tym ślepo zakończonej pochwy oraz gruczołów sutkowych fenotypowo żeńskich [6]. Poniżej przedstawiono przypadek pacjentki z całkowitym zespołem niewrażliwości na androgeny, która w skali Quigleya otrzymała stopień 7.

## Opis przypadku

U pacjentki urodzonej w 1984 r., ważącej 68 kg oraz mierzącej 171 cm, w 17. rż. podczas diagnostyki pierwotnego braku miesiączki rozpoznano zespół całkowitej niewrażliwości na androgeny. Badania cytogenetyczne wykazały karyotyp 46 XY, ale pacjentka postrzegała siebie jako kobietę. W 18. rż. (2002 r.) przeszła obustronną gonadektomię metodą laparoskopową. Stężenie testosteronu przed operacją wynosiło 5,6, a po operacji (w 2011 r.) – 0,6 przy normie 0,11-0,78 ng/ml. Badanie histopatologiczne wykazało obecność tkanki jąder w usuniętych gonadach. Na jednej z gonad widoczna była torbiel o średnicy ok. 4 cm oraz guzki o średnicy ok. 2 cm. Ponadto w obu gona-

dach uwidoczniiono zrab o strukturze cewkowej, wysłany komórkami Sertoliego oraz skupienia komórek Leydiga. W związku z tym wysunięto podejrzenie gruczolaka cewkowego. Po zabiegu pacjentka pozostawała pod opieką lekarską oraz przyjmowała doustnie 1 mg estradiolu dziennie. W 2009 r. odstawiono estradiol i włączono plastry transdermalne estradiolu z noretysteronem (System Sequi), lecz z powodu okresowych bólów gruczołów sutkowych lek tenostał zmieniony na System Conti ½.

W 2009 r. rozpoznano u pacjentki osteoporozę. W badaniu densytometrycznym T-SCORE wyniósł -2,6 SD, stężenie osteokalcyny oznaczono na 25 ug/dl (N), stężenie wapnia 9,1 mg/dl (N) oraz fosforanów 3,7 mg/d (N). Natomiast w 2012 r. T-SCORE wynosił -2,76 SD, a Z-SCORE -2,92. Pacjentka przyjmowała alendronian sodu 70 mg oraz kwas ibandronowy.

W 2019 r. pacjentka została przyjęta do Kliniki Endokrynologii Ginekologicznej przy szpitalu im. Ks. A. Mazowieckiej w Warszawie w celu wykonania odpowiednich badań diagnostycznych w zakresie gospodarki hormonalnej, insulinowo-glukozowej oraz kontroli stanu ogólnego i ginekologicznego. W wywiadzie u chorej: nikotynizm, żylaki kończyn dolnych, stan po appendektomii w wieku 7 lat. W wywiadzie rodzinnym: u matki stwierdzona nadczynność tarczycy (u pacjentki poziomy TSH, fT4, anty-TPO, anty-TG w normie), a u jednej z trzech siostr również zdiagnozowano CAIS. Nie oznaczono konkretnej mutacji receptora androgenowego u pacjentki oraz u jej siostry z powodu odmowy wykonania badań genetycznych przez rodzinę.

W badaniu ginekologicznym narządu rodnego wykazano ślepo zakończoną pochwę, nie stwierdzono obecności macicy (jej brak został potwierdzony wcześniej w badaniu USG i laparoskopii). W badaniu przedmiotowym gruczoły piersiowe były prawidłowo rozwinięte – stopień ¾ w skali Tannera, natomiast owłosienie pachowe oraz łonowe bardzo skąpe - stopień ½ w skali Tannera.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieprawidłowy poziom glikemii na czczo 113 mg/dl (6,25 mmol/l). Po wykonaniu testu doustnego obciążenia glukozą wartość glikemii we krwi wynosiła 272 mg/dl (15,1 mmol/l (N:<7,8 mmol/l)). Z kolei stężenie kortyzolu o godzinie 8 rano wynosiło 2,31 ug/dl (N: 5-25 ug/dl), natomiast pomiar o godzinie 23 wskazał wartość prawidłową 3,58 ug/dl (N: 0-5 ug/dl). Stężenie hormonu folikulotropowego (FSH) wynosiło 35,50 mIU/ml, a poziom hormonu luteinizującego (LH) 13,05 mIU/ml. Z powodu utrzymującego się podwyższonego poziomu aminotransferazy alaninowej 55,2U/l (N:0-33U/l) pacjentka pozostaje pod kontrolą hepatologiczną; wykluczono zakażenie wirusami HBV oraz HCV.

## Omówienie

Zespołowi całkowitej niewrażliwości na androgeny odpowiadają stopnie 6. i 7. w skali Quigleya – narządy płciowe są całkowicie sfeminizowane, a dziecku nadawana jest płeć żeńska. Ze względu na prawidłowy obraz zewnętrznych narządów płciowych zespół całkowitej niewrażliwości na androgeny rzadko rozpoznawany jest w okresie niemowlęcym. W okresie dojrzewania płcio-

wego charakterystyczny jest brak owłosienia łonowego i pachowego, dobrze rozwinięte gruczoły piersiowe (z powodu obwodowej konwersji testosteronu do estradiolu) oraz ślepo zakończona pochwa. W większości przypadków, tak jak u opisanej pacjentki, rozpoznanie CAIS ustala się u dziewcząt dopiero w okresie dojrzewania, w trakcie diagnostyki pierwotnego braku miesiączki. W nielicznych przypadkach całkowity zespół oporności na androgeny stwierdza się prenatalnie, na podstawie niezgodności pomiędzy płcią genetyczną oznaczoną poprzez amniocentezę, a budową zewnętrznych narządów płciowych, uwidocznionych podczas badania USG [7]. Kariotyp musi być zmapowany w celu odróżnienia od innych zaburzeń genetycznych.

W badaniu fizykalnym u takich chorych stwierdza się krótką pochwę, brak macicy, a poprzez techniki obrazowania (USG, CT, MRI) potwierdza się brak macicy i jajników oraz obecność jąder [8]. U 2/3 pacjentów z CAIS jądra zlokalizowane są w obrębie kanału pachwinowego lub sromu, a u 15% lokalizują się w jamie otrzewnej. Rozpoznanie CAIS wiąże się z koniecznością usunięcia położonych poza moszną jąder, ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia zmian nowotworowych [7]. Preferowana jest metoda laparoskopowa ze względu na minimalną inwazyjność i niską towarzyszącą śmiertelność [9].

Wśród nowotworów gonad najczęściej występują nasieniaki, rzadziej gonadoblastoma, kosmówczaki, potworniaki czy guzy z komórek Sertoliego. Ryzyko rozwoju nowotworu germinacyjnego w zespole niewrażliwości na androgeny wzrasta wraz z wiekiem pacjenta – od 3,6% w 25. roku życia do 33% po 50. roku życia. Częstość występowania tych zmian nowotworowych w przypadku CAIS wynosi od 0,8 do 2% [7]. U opisanej powyżej pacjentki gonadektomia została wykonana w 18. rż., a histopatologicznie w usuniętych tkankach wysunięto podejrzenie gruczolaka cewkowego. Odroczenie planowego zabiegu chirurgicznego do okresu dojrzewania umożliwia rozwój spontanicznego dojrzewania poprzez aromatyzację testosteronu, jednocześnie pozostaje również bezpiecznym rozwiązaniem, ponieważ ryzyko rozwinięcia się nowotworu złośliwego przed okresem dojrzewania jest niskie. Ponadto, dzięki takiemu postępowaniu pacjenci mogą brać aktywny udział w podejmowaniu decyzji [9]. Po operacyjnym usunięciu gonad niezbędne jest zastosowanie substytucji estrogenowej w celu utrzymania drugorzędowych cech płciowych oraz prawidłowych proporcji ciała, zapobiegania zmniejszeniu gęstości mineralnej kości oraz zapewnienia prawidłowego rozwoju psychospołecznego i dobrego samopoczucia. U pacjentek z CAIS zazwyczaj stosuje się doustne preparaty estrogenów, rzadziej podaż przezskórną. Leczenie rozpoczyna się od niskich dawek, które zwiększa się stopniowo, obserwując zaawansowanie wieku kostnego. U kobiet z CAIS z powodu agenezji macicy nie zaleca się leczenia substytucyjnego progesteronem [7].

U opisanej pacjentki została zdiagnozowana osteoporoza (T-SCORE -2,96SD), co może mieć związek z umiarkowanym zmniejszeniem gęstości mineralnej kości u pacjentów z CAIS, a dodatkowo z nieregularnym przyjmowaniem HTZ. Pacjentom z CAIS zaleca się suplementację wapnia i witaminy D, regularną aktywność fizyczną oraz kontrolę gęstości kości oraz BMI [10-11].

Istotne jest objęcie pacjenta i jego rodziny opieką psychologiczną już w wczesnym etapie diagnostyki. Większość pacjentów, tak jak opisana wyżej pacjentka, postrzega siebie jako kobiety, natomiast świadomość, że ich genetyczna płeć to płeć męska i nie są w stanie rodzic dzieci, może być dla nich bardzo trudna. Z tego powodu kompleksowa ocena i ewentualna interwencja psychologiczno-psychiatryczna w znacznym stopniu przyczyniają się do łagodzenia związanego z tym stresu i poprawy jakości życia.

## Wnioski

Podsumowując, zespół niewrażliwości na androgeny, choć występuje rzadko, jest bardzo niepokojącą dla pacjenta oraz członków jego rodziny jednostką chorobową. Rokowanie w tej chorobie jest ogólnie dobre, zwłaszcza gdy zespół rozpoznany jest odpowiednio wcześniej i wdrożone zostanie właściwe postępowanie. Gonadektomia i HTZ zwykle dają zadowalające wyniki krótko- i długoterminowe. Konieczna jest jednak wieloletnia obserwacja pacjentów, aby uniknąć demineralizacji kości, niekorzystnych skutków HTZ i aby zapewnić dobrostan psychiczny [12]. Opieka nad pacjentami z zespołem niewrażliwości na androgeny powinna mieć charakter interdyscyplinarny. Ścisła współpraca między chirurgiem, ginekologiem i psychiatrą jest niezbędna do prawidłowego leczenia.

## Piśmiennictwo

1. Brown CJ, et al. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. *American journal of human genetics* vol. 44, 1989; 2: 264-9
2. Quigley, Charmian A, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocrine reviews*, 1995; 16.3: 271-321
3. Galani, Angeliki, et al. Androgen insensitivity syndrome: clinical features and molecular defects. *Hormones*, 2008; 7.3: 217-229
4. Androgen insensitivity syndrome, [medlineplus.gov/genetics/condition/androgen-insensitivity-syndrome/](https://medlineplus.gov/genetics/condition/androgen-insensitivity-syndrome/)
5. Sadler TW, Langman J. *Langman's Medical Embryology*. Philadelphia, PEdra Urban & Partners, 2015; 265-281
6. McPhaul, Michael J. Androgen receptor mutations and androgen insensitivity." *Molecular and cellular endocrinology*, 2002; 198 1-2: 61-67
7. Malczyk Ż, et al. Zespół całkowitej niewrażliwości na androgeny – opis przypadku. *Pediatrya Polska*, 2015; 90.6: 520-526
8. Souhail, Regragui, et al. Complete androgen insensitivity syndrome or testicular feminization: review of literature based on a case report. *The Pan African Medical Journal* 25, 2016
9. Vrunda P, Kastl Casey R, Veronica Gomez-Lobo V. Timing of gonadectomy in patients with complete androgen insensitivity syndrome—current recommendations and future directions. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 2016; 29.4: 320-325
10. Fulare S, Satish D, Jyoti G. Androgen Insensitivity Syndrome: A rare genetic disorder. *International Journal of Surgery Case Reports*, 2020; 71: 371-373
11. Lanciotti L, et al. Different clinical presentations and management in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS). *International journal of environmental research and public health*, 2019; 16.7: 1268

12. Singh P, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: Dilemmas for further management after gonadectomy. *Journal of human reproductive sciences*, 2019; 12.4: 348