

# Czy jestem kobietą? Opis przypadku zespołu całkowitej niewrażliwości na androgeny i przegląd literatury

Am I a woman? A case of complete androgen insensitivity syndrome and systematic review

Karolina Kowalczyk<sup>1</sup>, Martyna Przyborowska<sup>2</sup>, Anna Rybka<sup>2</sup>, Mbuotidem Udongwo<sup>2</sup>,  
Dagmara Pluta<sup>1</sup>, Agnieszka Urban<sup>1</sup>, Łukasz Blukacz<sup>1</sup>, Paweł Madej<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Katedra Ginekologii i Położnictwa  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>2</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Endokrynologii Ginekologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

## Streszczenie

Zespół niewrażliwości na androgeny jest zaburzeniem rozwoju płciowego spowodowanym niewrażliwością receptora androgenowego wskutek mutacji jego genu na chromosomie X. Częstość występowania zależy od typu zespołu – całkowita niewrażliwość na androgeny występuje z częstością około 1/62 000, natomiast częściowa 1/20 000. W artykule przedstawiono opis przypadku pacjentki z zespołem całkowitej niewrażliwości na androgeny rozpoznany w 24. roku życia pacjentki. Opisano proces diagnostyczny oraz zalecenia dotyczące leczenia.

**Słowa kluczowe:** zespół niewrażliwości na androgeny, zaburzenia rozwoju płci, kariotyp niezgodny z fenotypem, obustronna gonadektomia

Gin. Perinat. Prakt. 2019; 4, 3: 129–132

## Wstęp

Ludzki receptor androgenowy (*androgen receptor*, AR) jest kodowany przez gen zlokalizowany na ramieniu długim chromosomu X (Xq 11–12). Opisano ponad 400 mutacji genu związanych z utratą funkcji receptora [1, 2]. Zespół niewrażliwości na androgeny (*androgen insensitivity syndrome*, AIS) najczęściej dziedziczony jest w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X, ale 30% przypadków stanowią przypadki samoistne i niedziedziczne [3].

Istotą zaburzeń AIS jest brak lub obniżona odpowiedź na androgeny u osób z kariotypem 46,XY. Może występować w trzech postaciach: całkowitej (*complete androgen insensitivity syndrome*, CAIS), częściowej (*partial androgen insensitivity syndrome*, PAIS) oraz łagodnej niewrażliwości na androgeny u mężczyzn (*mild androgen insensitivity syndrome*, MAIS).

W postaci całkowitej fenotyp jest żeński przy męskiej płci genetycznej i gonadalnej. Jądra znajdują się w miednicy lub w kanałach pachwinowych. Wysoki poziom AMH (*Anti-Müllerian Hormone*) produkowany przez jądra w okresie płodowym hamuje rozwój macicy i jajowodów z przewodów Mullera, które zanikają. Rozwój żeńskich zewnętrznych narządów płciowych, piersi i kobieca sylwetka ciała są skutkiem działania estradiolu pochodzącego z konwersji testosteronu. Owłosienie pachowe i łonowe nie występuje lub jest skąpe, pochwa jest krótka i ślepo zakończona.

W postaci częściowej narządy płciowe ulegają męskulinizacji w różnym stopniu. Mogą pojawić się niektóre wtórne cechy płciowe męskie, jądra mogą zstąpić do moszny lub kanałów pachwinowych. Spermatogeneza najczęściej pozostaje zatrzymana lub przebiega niepra-

Adres do korespondencji: Karolina Kowalczyk, Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Katedra Ginekologii i Położnictwa, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, e-mail: karolina.kowalczyk74@gmail.com

**Tabela 1.** Kliniczna klasyfikacja fenotypowa zespołu niewrażliwości na androgeny według Quigleya

Stopień	Charakterystyka
1	Męski fenotyp Prawidłowy rozwój narządów płciowych ze słabo wyrażonymi cechami dojrzewania płciowego
2	Męski fenotyp Przypadki spodziectwa
3	Męski fenotyp z defektem maskulinizacji Znaczne spodziectwo, często kroczone, wnętrstwo, niekiedy podzielona moszna
4	Płeć fenotypowa trudna do identyfikacji
5	Żeński fenotyp Oddzielne ujście cewki moczowej i wejście do pochwy, cechy maskulinizacji zewnętrznych narządów płciowych
6	Żeński fenotyp Występuje owłosienie łonowe i/lub pachowe, dobry rozwój piersi, żeńskie zewnętrzne narządy płciowe
7	Żeński fenotyp Brak owłosienia łonowego i pachowego podczas pokwitania, dobry rozwój piersi, żeńskie zewnętrzne narządy płciowe

widłowo [4]. Za przydatny w ocenie klinicznej uznaje się podział zespołu na podtypy według Quigleya (tab. 1) [5].

### Opis przypadku

Dwudziestoczteroletnia pacjentka została przyjęta do Kliniki Endokrynologii Ginekologicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach celem diagnostyki pierwotnego braku miesiączki. Pacjentka została skierowana do diagnostyki po hospitalizacji na oddziale ginekologii z powodu obfitego, wymagającego zaopatrzenia chirurgicznego, krwawienia z dróg rodnych po stosunku.

Przy przyjęciu w badaniu fizykalnym stwierdzono prawidłowy rozwój piersi, skąpe owłosienie pachowe i łonowe oraz brak cech hiperandrogenizacji. W skali Tannera rozwój płciowy oceniono na M5 A3 P3, gdzie M – rozwój piersi, A – *adrenarche*, P – *pubarche*. W badaniu ginekologicznym stwierdzono ślepo zakończoną pochwę o długości około 8 cm oraz gonady badalne w kanałach pachwinowych. W wykonanych wynikach badań hormonalnych uzyskano prawidłowy poziom estradiolu, folitropiny (FSH) oraz podwyższony poziom lutropiny (LH). Uwagę zwróciły wysokie, charakterystyczne dla mężczyzn, poziomy androgenów oraz AMH. Wybrane wyniki badań hormonalnych pacjentki zestawiono w tabeli 2.

**Tabela 2.** Zestawienie wybranych wyników badań laboratoryjnych pacjentki

Hormon	Wynik	Norma u kobiety
Estradiol	20,9	10–90 pg/ml
LH	20,16	< 15,97 IU/ml
FSH	3,87	0,57–8,77 IU/ml
Testosteron całkowity	8,41	0,08–0,48 ng/dl
Testosteron wolny	50,37	0–2,85 pg/ml
AMH	> 46	1,22–11,7 ng/ml

LH – lutropina; FSH – folitropina; AMH – hormon anty-Müllerowski

Zarówno ultrasonografia, jak i rezonans magnetyczny miednicy ujawniły całkowity brak macicy i jajników, hipoplastyczną, krótką pochwę oraz obecność w kanałach pachwinowych niecharakterystycznych struktur sugerujących obecność zniekształconych jąder (ryc. 1 i 2).

Wynik kariotypu 46, XY potwierdził podejrzenie zespołu całkowitej niewrażliwości na androgeny. Pacjentka ma żeńską orientację seksualną. W pełni zaakceptowała diagnozę i proponowane dalsze leczenie. Po postawieniu

**Rycina 1.** USG pachwin, jądro prawe z torbielą**Rycina 2.** USG pachwin, jądro lewe z torbielą

rozpoznania została zakwalifikowana do obustronnej gonadektomii, która została wykonana przez zespół chirurgów z dostępu pachwinowego (ryc. 3). W badaniu histopatologicznym obu gonad stwierdzono utkanie jądra z włóknieniem w tkance śródmiąższowej oraz rozrostem komórek Sertolego, bez czynności plemnikotwórczej. Po około 7 dniach od zabiegu pacjentka zaczęła odczuwać uderzenia gorąca. Po otrzymaniu wyniku badania histopatologicznego usuniętych gonad włączono hormonalną terapię zastępczą.

## Leczenie

Postępowanie w zespole całkowitej niewrażliwości na androgeny obejmuje:

- obustronną gonadektomię;
- ewentualną korekcję zewnętrznych narządów płciowych zewnętrznych;
- dilatację zachyłka pochwowego, a w przypadku braku zachyłka operacyjne wytworzenie pochwy;
- hormonalną terapię zastępczą;
- wsparcie psychologiczne/psychiatryczne dla pacjentki.

## Dyskusja

Ryzyko rozwoju nowotworu z niezstąpionych gonad wynosi początkowo około 2%, ale wzrasta po okresie dojrzewania pacjentki i wynosi około 3,6% u osób 25-letnich, a osób w 50. roku życia — 33% [6]. Częstymi guzami jąder w tym zespole są: rozrodczak zarodkowy, nasieniak, guzy z komórek Sertolego i Leydiga oraz hamartoma. W dyskusji dotyczącej terminu gonadektomii przeważa opinia, że przy odpowiednim nadzorze lekarskim i współczesnych



**Rycina 3.** Zdjęcie śródoperacyjne wykonane w trakcie gonadektomii, widoczne jądro lewe z najądrzem, powrózkiem nasiennym wchodzącym do kanału pachwinowego oraz widoczną w USG torbielką

możliwościach diagnostycznych moment ten można ustalać indywidualnie. Obecnie, najczęściej operacje wykonuje się pod koniec 2. dekady lub na początku 3. dekady życia, ponieważ obecność jąder w okresie pokwitania umożliwia spontaniczne dojrzewanie dzięki wysokiemu poziomowi testosteronu przekształcanemu do estrogenów pod wpływem aromatazy [7].

Po usunięciu gonad stosowana jest hormonalna terapia zastępcza do 50. roku życia, aby utrzymać drugo- i trzeciorzędowe cechy płciowych pacjentki oraz chronić ją przed osteoporozą [8]. Tradycyjnie stosowane są estrogeny, jednak rośnie zainteresowanie testosteronem, używanym jako prohormon dla aromatazy.

Zastosowanie w leczeniu znajdują chirurgiczne zabiegi rekonstrukcyjne, takie jak labioplastyka, waginoplastyka oraz metody niechirurgiczne, czyli dilatory waginalne. Ida S., Ismail-Pratt i wsp. w swojej pracy dowiedli, że metody niechirurgiczne są efektywną alternatywą chirurgicznego wydłużania pochwy. U pacjentek które ukończyły program dilatacji pochwy długość pochwy wzrosła z 4 cm do 8,5 cm [9]. W opinii autorów niniejszego artykułu w przypadku zachowanego zachyłka pochwowego powyżej 1 cm dilatacja powinna być metodą I rzutu.

W prowadzeniu osób z zaburzeniami rozwoju płci niezwykle istotne jest wsparcie psychologiczne i określenie płci psychoseksualnej. Pacjentki z CAIS są zazwyczaj przekonane o swojej kobiecości i mają żeńską orientację seksualną. Tłumaczy się to brakiem wrażliwości mózgu na androgeny, kariotypowo przypisana płć nie zmienia ich postrzegania swojej osoby. Zdarza się jednak, że chorzy identyfikują się z płcią męską. Jakość życia seksualnego jest związana z wyglądem drugo- i trzeciorzędowych cech płciowych, relacją między genotypem i fenotypem oraz czynnikami kulturowymi. Według Filippa Pritsini i wsp. prawie 25% cierpiących na PAIS ma kryzys osobowości albo odczuwa niezadowolenie z przyjętej płci, co czasem kończy się operacją korekty płci [10].

## Wnioski

Zespół niewrażliwości na androgeny jest rzadko spotykaną w praktyce klinicznej przyczyną pierwotnego braku miesiączki. Przedstawiony przypadek kliniczny obrazuje jak istotny jest wzrost świadomości rodziców oraz wnikliwa diagnostyka lekarska dziewcząt z pierwotnym brakiem miesiączki. Opisana przez autorów pacjentka powinna być diagnozowana w momencie niewystąpienia menarche, (przy prawidłowo rozwiniętych żeńskich zewnętrznych narządach płciowych oraz trzeciorzędowych cechach płciowych) najpóźniej po ukończeniu 16 roku życia.

**Konflikt interesów:** Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo

1. Skalba P. Diagnostyka i leczenie zaburzeń endokrynologicznych w ginekologii. *Medycyna Praktyczna*, Kraków. ; 2014: 199–203.
2. Gottlieb B, Beitel LK, Trifiro MA. Androgen insensitivity syndrome; *Medycyna Praktyczna W*: Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., Stephens K. (red.): GeneReviews. Seattle (WA), University of Washington, Seattle. : 1993–1999.
3. Petriczko E, Marcinkiewicz K, Słowikowska-Hilczer J, et al. Zespół częściowej niewrażliwości na androgeny-opis przypadku. *Endokrynol Ped* 13. 2014; 1(46): 61–68.
4. Speroff L, Fritz MA. *Kliniczna Endokrynologia Ginekologiczna i Niepłodność*. W: Jakimiuk A., Czajkowski K. (red). Medipage, Warszawa. ; 2007: 386–388.
5. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev*. 1995; 16(3): 271–321, doi: [10.1210/edrv-16-3-271](https://doi.org/10.1210/edrv-16-3-271), indexed in Pubmed: [7671849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7671849/).
6. Manuel M, Katayama PK, Jones HW. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol*. 1976; 124(3): 293–300, doi: [10.1016/0002-9378\(76\)90160-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(76)90160-5), indexed in Pubmed: [1247071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1247071/).
7. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol*. 2006; 2(3): 148–162, doi: [10.1016/j.jpuro.2006.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2006.03.004), indexed in Pubmed: [18947601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18947601/).
8. Ko JKY, King TFJ, Williams L, et al. Hormone replacement treatment choices in complete androgen insensitivity syndrome: an audit of an adult clinic. *Endocr Connect*. 2017; 6(6): 375–379, doi: [10.1530/EC-17-0083](https://doi.org/10.1530/EC-17-0083), indexed in Pubmed: [28615185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28615185/).
9. Ismail-Pratt IS, Bikoo M, Liao LM, et al. Normalization of the vagina by dilator treatment alone in Complete Androgen Insensitivity Syndrome and Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome. *Hum Reprod*. 2007; 22(7): 2020–2024, doi: [10.1093/humrep/dem074](https://doi.org/10.1093/humrep/dem074), indexed in Pubmed: [17449508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17449508/).
10. Pritsini F, Kanakis GA, Kyrgios I, et al. Psychological Aspects of Androgen Insensitivity Syndrome: Two Cases Illustrating Therapeutical Challenges. *Case Rep Endocrinol*. 2017; 2017: 8313162, doi: [10.1155/2017/8313162](https://doi.org/10.1155/2017/8313162), indexed in Pubmed: [28386489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28386489/).