

سندرم عدم حساسیت کامل به آندروژن؛ وقوع دو جهش یکسان در خانواده؟

دکتر بهار الله وردی*، فوق تخصص گوارش کودکان

۱. دانشگاه علوم پزشکی لرستان

دریافت: ۸۵/۸/۹؛ بازنگری: ۸۶/۴/۲۱؛ پذیرش: ۸۶/۶/۲۳

خلاصه

هدف: نوع کامل نشانگان عدم حساسیت به آندروژن که در سال ۱۹۶۳ توسط موریس و ماهش testicular feminization نامیده شد وابسته به کروموزوم X با شیوع ۱/۶۴۰۰۰ تا ۱/۲۰۰۰۰ تولد مرد است. زن گیرنده آندروژن روی کروموزوم X در لوکوس Xq11-12 تنها ژن رسپتور هورمون استروئیدی واقع بر کروموزوم X است. حدود ۲۰۰ جهش شناخته شده در این جایگاه ژنی رخ می‌دهد. ظاهر دستگاه تناسلی خارجی، زنانه با واژن کوتاه و کور است. رحم و غالباً لوله‌های فالوپ و بقایای ساختمان‌های مولر و ولف موجود نیستند. به دلیل مقاومت ارگان نهایی به عمل آندروژن موی جنسی عانه و زیر بغل تنک است و بیماری اغلب با آمنوره اولیه در سن بلوغ با فتق حاوی بیضه‌ها در لایبیا ماژور تظاهر می‌کند. نادر بودن وقوع مکرر یک موتاسیون یا بروز جهش جدید در زن رسپتور آندروژن و یافت نشدن گزارش مشابه از ایران سبب گزارش این مورد جالب شد.

معرفی بیمار: مورد گزارش شده فرزند سوم یک زوج منسوب نزدیک (پسر دایی - دختر عمه)، نوزادی با فنوتیپ زنانه و فتق مستقیم حاوی بیضه‌ها در معاینه بدو تولد، کاریو تایپ ۴۶XY و فاقد رحم بود. فرزند اول ۱۵ ساله بزرگ شده به عنوان دختر نیز در شیرخوارگی با فتق حاوی بیضه‌ها شناخته کاریوتایپ ۴۶XY و فاقد رحم بود. فرزند دوم پسر ۶ ساله با بیضه‌ها و دستگاه تناسلی خارجی طبیعی مردانه و کاریوتایپ ۴۶XY بود.

نتیجه‌گیری: با تایید موارد عدم حساسیت به آندروژن و تکرار آن در خانواده تعیین توالی ژنی و نوع جهش و بررسی فعالیت ۵ آلفا ردوکتازی فیبروبلاست‌های ناحیه ژنی‌تال امکان بررسی تکرار یک جهش واحد را میسر خواهد ساخت.

واژه‌های کلیدی: سندرم عدم حساسیت کامل به آندروژن (CAIS)؛ وقوع مکرر؛ زوج منسوب نزدیک؛ فنوتیپ

مقدمه

ندارند. میزان شیوع این سندرم ۱/۶۴۰۰۰ تا ۱/۲۰۰۰۰ تولد مرد است.^[۱، ۲] کاریوتایپ ۴۶XY دستگاه تناسلی خارجی کلیتوریس و لایبیا ماژور طبیعی، تکامل لایبیا مینور کم و واژن کوتاه و کور است. گنادها (بیضه‌ها) ممکن است در کانال اینگوینال یا داخل شکم باشند.^[۳-۵] ساختمان بیضه‌ها قبل از بلوغ طبیعی است، پس از بلوغ مجاری اسپرم بر کوچکنند و اسپرماتوگونی وجود ندارند. این بیضه‌ها مستعد بروز بدخیمی‌اند

آنچه موریس و ماهش برای نخستین بار در دهه ۱۹۶۰ به عنوان زن نمایی بیضوی (testicular feminization) توصیف کردند، در حقیقت فرم کامل نشانگان عدم حساسیت به آندروژن بود. یک اختلال وابسته به کروموزوم X که مردان مبتلا از نظر فنوتیپ زن هستند و (در صورت انجام نشدن گنادکتومی) هنگام بلوغ صفات ثانویه جنسی زنانه را نشان می‌دهند ولی قاعدگی

* مسئول مقاله؛

E-mail: bahar_allahverdi@yahoo.com

آدرس: الیگودرز، دانشکده پرستاری

بودند، در سونوگرافی (ولاپاروسکوپی اخیر) فاقد رحم و لوله‌های فالوپ و در معاینه ژنیکولوژی دارای واژن کوتاه کور بود. در حدود ۱۲ سالگی تحت نظر تیم درمانی تزریق هورمون‌های جنسی انجام و علائم ثانویه جنسی ظاهر شده بود. در معاینه انجام شده در ۱۵ سالگی قد ۱۶۰ سانتی‌متر، وزن ۴۵ کیلوگرم، پستان‌ها در مرحله‌ی ۳-SMR بر اساس طبقه بندی Tanner، موی عانه در مرحله ۲-SMR بود. فرزند دوم خانواده پسر ۶ ساله با دستگاه تناسلی خارجی طبیعی مردانه و هر دو بیضه در اسکروتوم بود، کاریوتایپ ۴۶XY داشت. نفروکلستینوز بدون علت قابل کشف نیز داشت ولی عملکرد کلیه‌ها طبیعی بود.

بحث

جهش‌های مختلفی در ژن رسپتور آندروژن روی می‌دهد. بروز مجدد نشانگان عدم حساسیت به آندروژن در فرزندان بعدی در برخی پژوهش‌های قبل گزارش شده است.^{۸۱، ۱۱۰} در سال ۱۹۷۶ آدیسون و همکاران وقوع نشانگان عدم حساسیت به آندروژن را در سه فرزند یک خانواده گزارش کردند.^{۶۱} Dube و همکاران نیز وقوع مجدد سندرم مزبور را در ۳ فرزند یک خانواده در سال ۱۹۷۸ نشان دادند.^{۱۱۱} در سال ۱۹۸۳ Sheridan و همکاران با بررسی کاریوتایپ در دو فرزند از یک خانواده که از نظر فنوتیپی دختر بودند نشان داد یکی از آنها که ۲ ساله بود ۴۶XY و مبتلا به سندرم عدم حساسیت به آندروژن است. کاریوتایپ چهارمین فرزند خانواده که نوزاد و ژنیتال خارجی ولی ظاهر دخترانه داشت نیز ۴۶XY بود.^{۱۱۲} در سال ۱۹۸۹ برای نخستین بار دو فرزند مبتلا به سندرم عدم حساسیت به آندروژن توسط Lee و همکاران بررسی شدند و هیچگونه جهشی در سکانس رمز mRNA گیرنده آندروژن روی نداده بود. تستوسترون هر دو مورد طبیعی مردانه و فعالیت ۵ آلفا ردوکتاز طبیعی بود.^{۱۱۳} در سال ۱۹۹۸ مطالعه Dork و همکاران در ۲ خواهر از نژاد آلمانی در سنین ۲۳ و ۱۹ ساله با علائم بالینی بارز سندرم عدم حساسیت به آندروژن که هر دو کاریوتایپ ۴۶XY داشتند یک جهش واحد از نوع missense در D695V در ژن گیرنده آندروژن نشان داد. هر دو یک جابجایی آدنین به تیمین در اولین نوکلئوتید کدون ۶۹۵ در اگزون چهارم ژن رسپتور آندروژن داشتند. به نظر می‌رسد جایگزینی اسید آسپارتیک شماره ۶۹۵ با سایر آمینو اسیدها نقش محل آمینو ترمینال دومین متصل به لیگاند رسپتور آندروژن را برای عملکرد طبیعی آن در تمایز مردانه القاء می‌کند.^{۱۱۴}

Boehmer و همکاران در سال ۲۰۰۱ نیز دو فرزند یک خانواده با عدم حساسیت نسبی به آندروژن و یک جابه جایی واحد R846H فنوتیپ‌های مختلفی را نشان دادند. یکی با عدم حساسیت به آندروژن درجه ۵ به عنوان دختر و دیگری با درجه

و با افزایش سن این احتمال افزایش می‌یابد.^{۱۱۶} در دستگاه تناسلی داخلی آنها به ندرت بقایای ساختمان‌های مولر نظیر رحم و لوله‌های فالوپ وجود دارد. ساختمان‌های ولف نیستند یا آثار ناچیزی از آنها وجود دارد.

در زمان مورد انتظار بلوغ میزان تستوسترون در دختران مبتلا به مقادیر بالاتر یا مساوی مردان بالغ طبیعی می‌رسد اما صفات مردانه بروز نمی‌کنند و به دلیل مقاومت ارگان نهایی به عمل آندروژن موی جنسی در ناحیه عانه و زیر بغل ظاهر نمی‌شود.^{۱۱۵} به دلیل مقاومت به آندروژن در سطح هیپوفیز و مغز سطح LH نیز افزایش دارد و به دنبال این افزایش ترشح ۱۷ بتا استرادیول زیادی نیز از بیضه ترشح می‌شود که بیش از مردان طبیعی و در حدود طبیعی برای زنان است. هورمون ضد مولر (AMH) سرم نیز بطور غیر طبیعی بالاست زیرا مهار فیزیولوژیک آن توسط تستوسترون روی نمی‌دهد.^{۳۱، ۱۱۴} بررسی‌های مولکولی نشان دهنده حذف اسید آمینه از محدوده متصل به استروئید در اثر تغییرات نوکلئوتیدی ژن کد کننده رسپتور آندروژن است.^{۷۱، ۱۱۸} محل ژن گیرنده آندروژن روی بازوی کوتاه کروموزوم X (Xq11-12) است.

تکرار نشانگان عدم حساسیت به آندروژن در فرزندان یک خانواده در مقالات از سه دهه قبل دیده می‌شود. در برخی از موارد گزارش شده نوع جهش و توالی ژنی مربوطه تعیین شده است. تا کنون مواردی از این دست در منابع داخلی گزارش نشده است. در صورت اثبات این سندرم با ملاحظه فنوتیپ زنانه و انجام کاریوتایپ بررسی جهش و توالی ژن و آمینو اسیدها ضرورت می‌یابد.

معرفی بیمار

نوزاد متولد شده در سال ۱۳۸۴ در شهرستان الیگودرز متولد به طریق واژینال و ترم، مورد معاینه معمول بدو تولد قرار گرفت. وزن ۳۲۰۰ گرم، دور سر ۳۴ سانتیمتر و طول ۵۰ سانتیمتر داشت. وضعیت عمومی و رفلکس‌های نوزادی طبیعی بود. معاینات سیستمیک در حد طبیعی بودند. ژنیتال خارجی فنوتیپ دخترانه به صورت لایبامازور طبیعی، کلیتورس اندازه‌ی طبیعی دخترانه داشت، ورودی مهبل قابل رؤیت بود. فتق اینگونیل مستقیم دو طرفه حاوی توده بیضوی موجود بود که در سونوگرافی اکوی نسج مزبور مطابق اکوی بیضه گزارش شد. رحم در حفره‌ی شکم رؤیت نشد. کاریوتایپ درخواست شد که ۴۶XY بود. طفل حاصل بارداری سوم مادر، والدین منسوب نزدیک (پسر دایی- دختر عمه) بودند.

فرزند اول خانواده دختر ۱۵ ساله دانش آموز که به دلیل فتق دو طرفه در شیرخوارگی بررسی شده و با اثبات وجود بیضه در ساک فتق باعمل جراحی بیضه‌ها از لایبامازور خارج شده

درمانگر و مددکار اجتماعی ضرورت دارد.^[۱۸] تشخیص سندرم عدم حساسیت به آندروژن بویژه فرم کامل آن و شرح مشکلات آتی کودک و لزوم دخالت فعال و آگاهانه والدین در تصمیم گیری نهایی بی تردید به بروز اضطراب و تنش جدی در خانواده می‌انجامد. قطعاً در صورت تکرار این پدیده در فرزند یا فرزندان بعدی معضل جدی‌تر خواهد بود. از دهه قبل توجه محافل پزشکی به فرجام مبتلایان به نشانگان عدم حساسیت به آندروژن جلب شده است و وجوه علمی و اخلاقی و حقوقی در انتخاب شیوه مطلوب برخورد با بیماران از دیدگاه صاحب‌نظران تبیین گردیده است.^[۱۹، ۲۰] پیشنهاد می‌شود پیگیری مناسب جهت درمان‌های جایگزینی هورمونی و حمایت‌های روحی و عاطفی والدین و کودک مبتلا توسط تیم تشکل یافته درمانی انجام شود. تفویض اختیار آگاهانه به والدین کودک (یا کودکان) مبتلا به نشانگان عدم حساسیت به آندروژن برای تعیین مشی آتی زندگی قطعاً جزئی از حقوق آنان است. تعیین مشی درمانی با مشاوره والدین بویژه در شرایط فرهنگی و آئینی کشور ما و برخورداری آنها از حق انتخاب تحت حمایت درمانگر به بهبود آینده طفل کمک خواهد کرد.

نتیجه گیری

فرم کامل نشانگان عدم حساسیت به آندروژن یک پدیده نادر و تکرار وقوع آن در یک خانواده نادر تر است. با توجه به نادر بودن این سندرم در ایران لازم است در صورت یافتن آن علاوه بر انجام کاربوتایپ بررسی‌های نوکلئوتیدی و آمینو اسیدی جهت تعیین نوع جهش در ژن و ساختار توالی رمز RNA پیامبر یا ساختمان پروتئینی لیگاند گیرنده آندروژن انجام شود تا جهش‌های شایع ژنی در کشور ما نیز شناسایی گردند.

۳ سندرم به عنوان پسر بزرگ شده بودند. در اولی فعالیت $5\alpha R$ در فیبروبلاست‌های پوست دستگاه تناسلی خارجی کم یا صفر بود ولی جهشی در ژن آن رخ نداده بود.^[۱۵] Schull و همکاران در سال ۱۹۸۹ بروز فرم کامل نشانگان عذم حساسیت به آندروژن را در چهار فرزند یک خانواده گزارش کردند که برای همه آنها اریکتومی انجام شده بود.^[۱۶]

اخیراً انواع متعدد جابه جایی‌های منفرد آمینو اسیدهای ساختمان گیرنده رسپتور آندروژن نشان داده شده که به نظر می‌رسد احتمالاً با جهش‌های مختلف ژنی در ارتباطند.^[۱۷] نخستین گزارش بروز مورد مجدد از نشانگان عدم حساسیت به آندروژن به سه دهه قبل بر می‌گردد ولی در بررسی مقالات ایرانی موردی یافت نشد. در این گزارش مورد نوزاد متولد شده از والدین منسوب نزدیک با سابقه ابتلای فرزند اول به نشانگان عدم حساسیت به آندروژن در بدو تولد با لمس توده دو طرفه در لایبیا مازور مشکوک به ابتلا به همان سندرم تشخیص داده شد که با انجام کاربوتایپ ژنوتیپ مذکر در وی اثبات گردید. گزارش‌های حاکی از وقوع مکرر موارد نشانگان عدم حساسیت به آندروژن با درجات متفاوت در لیتراتور موجود است که تعیین توالی ژنی و سکانس DNA در آنها انجام گرفته‌اند. از آنجایی که این سندرم در ایران از شیوع بالایی برخوردار نیست در صورت اثبات آن باید علاوه بر انجام کاربوتایپ بررسی‌های نوکلئوتیدی و آمینو اسیدی جهت تعیین نوع جهش در ژن و ساختار توالی رمز RNA پیامبر یا ساختمان پروتئینی لیگاند گیرنده آندروژن جهت یافتن جهش‌های شایع ژنی در کشور ما نیز انجام گیرد. بنابراین تعیین توالی ژنی و نوع جهش در این دو فرزند مبتلا نیز در جهت یافتن جهش ژنی واحد موثر خواهد بود. معلوم ساختن فعلیت ۵ آلفا ردوکتازی در فیبروبلاست‌های پوست ناحیه تناسلی نیز تاییدی دیگر بر تشخیص احتمال مقاومت در سطح عضو نهایی به اثر آندروژن می‌باشد.

حضور فعال تیم هماهنگ و منسجم برای درمان و پیگیری مبتلایان به نشانگان عدم حساسیت به آندروژن متشکل از متخصصین بیماری‌های زنان و غدد درون ریز و روانپزشک و روان

Testicular Feminization in two Siblings; Is This the Same Mutation?

Bahar Allahverdi*¹, MD, Pediatric Gastroenterologist

1. Lorestan University of Medical Sciences, IR Iran

Received: 29/10/06; Revised: 10/07/07; Accepted: 12/09/07

Abstract

Objective: Complete form of androgen insensitivity was first described by Morris and Mahesh in 1960s. This X-linked trait occurs in one of 20,000 to 64,000 male births. Androgen receptor gene is located on the short arm of the X chromosome. 200 mutations are known at this locus. External genital tract is phenotypically feminine with short blind vagina. Uterus, often Fallopian tubes, Müllerian and Wolffian remnants are absent. End organ insensitivity leads to sparse pubic and axillary hair. Patients often present as adolescent girls with primary amenorrhea and bilateral inguinal hernia.

Case Report: Third offspring of a first cousin marriage was assessed in routine neonatal examination a few hours after birth. Systemic physical examination was normal, external genital tract had normal female appearance. There was a bilateral direct inguinal hernia containing ovoid masses. Karyotype was 46XY. The first offspring was 15 years old and raised as female, with history of bilateral orchiectomy and herniorrhaphy in early infancy. Recent laparoscopy showed that uterus was absent. Karyotype was 46XY. Other sibling was a normal male with 46XY karyotype and coincidental idiopathic nephrocalcinosis. May be these are same mutations on the same gene locus. DNA analysis and sequencing will clear this dilemma.

Conclusion: Occurrence of androgen insensitivity has been reported in literature for 3 decades. In the recent decade, authors achieved the ability to clarify the mutations completely. DNA sequencing and assessing 5 alpha reductase activity in genital skin fibroblasts in these two siblings is strongly recommended.

Key Words: Androgen insensitivity; CAIS; Iranian siblings; Phenotype; Testicular feminization

REFERENCES

1. Carrillo AA, Berkovitz GD, Danon M. Disorders of sexual differentiation. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology. 4thed. New York; Marcel Dekker. 2003; P:331.
2. Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the testes and the male reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia; WB Saunders. 2002; Pp:1385-6.
3. Grant NF, Leveno KJ. The morphological and functional development of the fetus. In: Cunningham FG, MacDonald PC (eds). Williams Obstetrics. 20th ed. London; Appleton & Lange. 2004; Pp:184-8.
4. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Normal and abnormal sexual development. In: Speroff L, Glass RH (eds). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6th ed. Baltimore; Lippincott Williams & Wilkins. 2003; Pp:385-9.
5. Ferlin A, Vinanzi C, Garolla A, et al. Male infertility and androgen receptor mutations: Clinical features and identification of seven novel mutations. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;65(5):606-10.

* Correspondence Author;

Address: School of Nursing, Aligodarz; IR Iran

E-mail: bahar_allahverdi@yahoo.com

6. Gottlieb B, Trifiro M, Lumbroso R, et al. The androgen receptor gene mutation database. *Nucleic Acids Res.* 1997;25(1):158-62.
7. Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM, et al. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization on the X chromosome. *Science.* 1988;240(4850):327-50.
8. Brinkman Ao, Inster GI, Kuiper GGJM, et al. The human androgen receptor: structure and function relationship in normal and pathologic situations. *J steroid Biochem Mol Biol.* 1992;41(3):361-8.
9. MacLean HB, Ball EM, Rekaris G, et al. Novel androgen receptor gene mutation in Australian patients with complete androgen insensitivity syndrome. *Hum Mutat.* 2004;23(3):287.
10. Addison WA, Hammond CB, Tyrey L, et al. Gonadotropin release in patients with androgen insensitivity (testicular feminization) syndrome. *Obstet Gynecol.* 1976;47(3):331-6.
11. Dube JY, Chapdelaine P, Dionne FT, et al. Progestin binding in testes from three siblings with the syndrome of male pseudohermaphroditism with testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;47(1): 41-5.
12. Sheridan-Pereira M, O'Brien N. Testicular feminization syndrome presenting in the newborn. *Arch Dis Child.* 1983;58(5):380-1.
13. Lee HJ, Moscowicz I, Chang C. The first detection of complete androgen insensitivity with no mutation in the coding sequence of the androgen receptor gene. *Front Biosci.* 1996;1:34-8.
14. Dork T, Schnieders F, Jakuliczka S, et al. A new missense substitution at a mutational hot spot of the androgen receptor in siblings with complete androgen insensitivity. *Hum Mut.* 1998;11(4):337-9.
15. Boehmer AL, Brinkmann AO, Nijmann AM, et al. Phenotypic variations in a family with partial androgen insensitivity syndrome explained by difference in 5 alpha dehydrotestosterone availability. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1240-6.
16. Schull BL, Taylor PT. Testicular feminization syndrome: a case study of four generations. *South Med J.* 1989;82(2):251-4.
17. Hoffman RP, Steele MW, Lee PA, et al. 46XY siblings with inadequate virilization and CNS deficiency. *Horm Res.* 1988;29(5-6):207-10.
18. Eil C. Familial incomplete male pseudohermaphroditism associated with impaired nuclear androgen retention. Studies in cultured skin fibroblasts. *J Clin Invest.* 1983;71(4):850-8.
19. Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: Long term medical, surgical and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):2664-9.
20. Berg JS, French SL, McCullough LB, et al. Ethical and legal implications of genetic testing in androgen insensitivity syndrome. *J Pediatr.* 2007;150(4):434-8.