

Teljes androgeninszenzitivitás-szindróma (Morris-szindróma) – Esetbemutató

Szántó Zsuzsanna, Kun Imre Zoltán, Darkó Éva o.h.

Marosvásárhelyi Orvostudományi és Gyógyszerészeti Egyetem, Endokrinológiai Klinika

Szindróm de insensibilitate completă la androgeni (szindróm Morris) – Prezentare de caz

În sistemul nou de clasificare al tulburărilor de dezvoltare sexuală (TDS), sindromul Morris este inclus în grupa TDS cu cariotip 46,XY. Boala, determinată de insensibilitatea receptorilor la androgeni, are o frecvență de 1:20.000–1:100.000 la persoanele cu cariotip masculin. Persoana are cariotip masculin și testicule – dar organele, țesuturile sale nu sunt sensibile la testosteron, astfel se dezvoltă un fenotip feminin cu glande mamare, iar părul pubian și axilar lipsesc („hairless women”). P.M., de 48 ani, a fost operată cu hernie inghino-labială bilaterală la 6 ani, iar gonadele găsite în sacul hernial – presupuse ovare – au fost reintroduse în abdomen. Ajunge la endocrinolog pentru amenoree primară și infertilitate. Prezintă vagin în deget de mână fără uter și anexe, glande mamare dezvoltate, lipsa pilozității androgeno-dependente. Nivelul de testosteron, normal până atunci, s-a redus semnificativ la 37 de ani, după extirparea testiculelor.

Cuvinte cheie: tulburare de dezvoltare sexuală, sindrom de insensibilitate completă la androgeni

Complete androgen insensitivity syndrome (Morris syndrome) – Case report

In the new classification of disorders of sex development (DSD) Morris syndrome is included in the group of 46,XY DSD. It is determined by the insensitivity to androgen receptors, its prevalence being 1:20,000–1:100,000 from genetic males. The patients have male karyotype and testes, but their organs, tissues are insensible to testosterone, therefore a female phenotype develops with breast development, lack of pubic and axillary hair („hairless women”). The 48 years-old patient (P.M.) was operated for bilateral inguino-labial hernias, and the gonads detected in the hernial sac – considered as ovaries – were replaced in the abdominal cavity. She addressed to endocrinologist for primary amenorrhoea and infertility. She has blind vaginal pouch, lack of uterus and adnexa, breast development and lack of androgen-dependent hair. The testosterone-level, normal previously, decreased considerably at 37 years of age, after extirpation of testes.

Keywords: disorders of sex development, complete androgen insensitivity syndrome

Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 (1): 22-25

www.orvudert.ro

A nemi fejlődés zavarainak új osztályozási rendszere [8, 10] elsősorban genetikai kritériumok alapján osztja 3 nagy csoportba a különböző kórképeket: *gonosomialis, 46,XY és 46,XX nemi differenciálódási zavarokra*. A régi osztályozás megkülönböztetett valódi hermaphroditizmust (ovotesticularis intersexualitást), női, illetve férfi pseudohermaphroditizmusokat (ovarialis, ill. testicularis intersexualitásokat), Turner- és Klinefelter-szindrómát, valamint egyéb gonadogeneziseket [7]. Az új osztályozás egyszerűsíteni kívánta a régit, azonban az egyes csoportokon belül nagy a heterogenitás.

Az androgeninszenzitivitás-szindróma (Morris-szindróma) a nemi differenciálódási zavarok régi osztályozásában a férfi pseudohermaphroditizmusok (azaz testicularis intersexualitások), a 2006-os új rendszerben a 46,XY NFZ csoportjába tartozik.

Nagyon ritka kórkép, *gyakorisága 1:20.000–1:100.000* férfi chromosoma-képletű egyéneknél [2, 3], azonban a gyermekkorban jelentkező *bilateralis inguino-labialis sérv* esetén a betegek 1-2%-ában Morris-szindróma áll fenn [1]. Oka a *androgenreceptorok érzékenységének zavara*, amelyet az androgenreceptort kódoló gén (Xq11-12) hibája, az esetek többségében mutációja okoz [1, 12]. Öröklődése X-hez kötött, recessív jellegű. A betegeknek *férfi chromosoma-garnitúrája és heréi* vannak – de szervei, szövetei testosteron iránt nem érzékenyek (noha a serum-testosteronszint normális vagy magas), és így a fejlődés úgy alakul, mintha a testosteron hiányozna. *Női fenotípus* jön

létre, emlők kifejlődésével. A secundaer nemi jelek közül a hormondependens szőrzet (fan- és hónaljszőrzet) csekély vagy hiányzik („*hairless women*”). Nemcsak fenotípusuk, hanem psychosexualis determináltságuk is női jellegű. A herék a kismedencében vagy a lágyékcsatornában vannak, és rendszerint az egészséges férfinak megfelelő mennyiségű testoszteront és dihidrotestoszteront termelnek [1, 9].

Esetbemutató

48 éves betegünknel (P.M.) születéskor női külső nemi szerveket írtak le, 6 éves korában (1967-ben) *bilateralis inguino-labialis sérvvel* műtötték, a sérvsáokban talált gonádokat – ovariumoknak véelve – visszahelyezték a hasüregbe. A betegnél női fenotípus fejlődött ki, férjhez ment, de a menstruáció hiánya és az infertilitás ellenére csak 36 évesen (1995-ben) került endokrinológushoz. Az oestradiolszint (E2) nagyon alacsony, viszont a gonadotropinoké (LH – luteinizáló hormon, FSH – folliculus stimuláló hormon) normális volt. A plasma-testoszteront – női beteget feltételezve – nagyon magasnak találták, azonban hirsutismus helyett, a fan-és hónaljszőrzet teljesen hiányzott. Az 1996-ban végzett kétoldali gonadectomia után a testoszteronszint nagymértékben lecsökkent. A műtét után női nemi hormon-substitúcióban részesült, de a fellépő emlőfeszülés és fájdalom miatt két hónap múltán abbahagyta a kezelést. A kórképhez primaer hypothyreosis, elhízás és depresszió társult.

A *klinikai kép női fenotípust* mutat, a beteg arcvonásai nőiesek, idősebbnek tűnik életkoránál, a másodlagos nemi jelek női típusúak, macromastia fejlődött ki, női külső nemi szervei vannak, az axillaris és fanszőrzet hiányzik, III.

Dr. Szántó Zsuzsanna
540064 Marosvásárhely - Târgu Mureș
str. Kogalniceanu 15
E-mail: szantozsuzsanna@freemail.hu

1. táblázat. A nemi fejlődési zavarok (NFZ) új osztályozási rendszere [8, 10]

Csoport	Alcsoportok	Körképek
1.	Gonosomialis NFZ (nemi chromosoma-elváltozás)	Turner-szindróma (45,X0), Klinefelter-szindróma (47,XXY), kevert gonadodysgenesis 45,X0/46,XY, chimaera 46,XX/46XY
2.	46,XY NFZ gonadodysgenesisek (főleg testicularis) androgen-synthesis zavarai LH-R mutációi, enzimdefectusok: 7-dehydrocholesterin-reductase (Smith-Lemli-Opitz-szindróma), StAR, 3βOH-ST-DH, 17αOH-ase/17,20-lyase, P-450 oxydo-reductase, 17βOH-ST-DH-3, II. típusú 5α-reductase vagy hatásuk elmaradása androgeninszenzitivitás-szindróma: Morris- és Reifenstein-szindróma egyéb okok nagyon heterogén alcsoport	testicularis vagy részleges, ovotesticularis NFZ és testicularis regressio
3.	46,XX NFZ gonadodysgenesisek (főleg ovarialis) hyperandrogenemiák foetalis eredetű (enzimdefectusok), foetoplacentaris (aromatase- vagy oxydo-reductase-hiány) anyai (virilizáló daganatok, androgen hatású gyógyszerek) egyéb okok a belső és a külső női nemi szervek fejlődési zavarai	ovariális, ovotesticularis NFZ, egyes testicularis formák

NFZ: nemi fejlődési zavar, LH-R: luteinizáló hormon receptor, StAR: steroidogenic acute regulatory protein, 3βOH-ST-DH: 3-β-hydroxy-steroid-dehydrogenase, 17βOH-ST-DH-3: 17β hydroxy-steroid-dehydrogenase-3

fokú obezitás áll fenn (Body Mass Index 47,5kg/m², derék/csipő-arány=0,83), a gerincoszlop cervicalis és dorso-lombáris régiója fájdalmas (1. és 2. ábra). A beteg psychéje, gondolkodása, viselkedése női jellegű.

Laboratóriumi és paraklinikai vizsgálatok. 1995-ben, a gonadectomia előtt az E₂=0,0729 nmol/L (nagyon alacsony), mégis a gonadotropinok szintje normális (LH=17,8mNE/mL és FSH=5,3815mN/mL) volt. Nők esetében, ha alacsony az oestrogénszint, a negatív feedback-mechanismusok gátló hatásának hiányában az FSH- és LH-érték magas lesz. A többszörösen ismételt testosteronszint (2,25ng/mL, ismételve 2,95ng/mL) meghaladta a nők normál testosteron-intervallumának felső határát (0,9ng/mL), de a férfiaknak megfelelő normális tartományban volt, s ez magyarázhatja a normális gonadotropin értékeket. Betegünknel nem fejlődött ki nemi szőrzet, a magas testosteronszint ellenére sem. Az abdominalis ultrahangvizsgálat kimutatta a hasüregben elhelyezkedő heréket, ezeket laparoscopos műtéttel eltávolították, 37 éves korban.

Az 1996-ban végzett bilaterális gonadectomia után a testosteron jelentősen lecsökkent (0,56 ng/mL). Végül, 2004-ben a Barr-teszt negativitása (0%) és a karyogramm alapján konfirmálják a 46,XY chromosoma-garnitúrát. 2007-ben a testosteron alacsony szintje (0,5 ng/mL), s a magas LH-(46,12mNE/mL) és FSH-szintek (61,43mNE/mL) alátámasztják a primaer (hypergonadotrop) hypogonadismust. A nőgyógyászati vizsgálat vakon végződő hypoplasiás hüvelyt mutat ki, nem talál méhet és adnexumokat. A emlők kifejlődtek, de főleg zsírszövetet és kevés mirigyszövetet tartalmaznak. Az angiológiai vizsgálat alsó végtagi lymphoedemát állapított meg.

Diagnosis. NFZ esetén a genetikai, a gonadalis, a genitális, a somaticus, a psychosexualis, illetve a legális nemek közül legalább egy eltér a többitől.

A férfi chromosoma-garnitúra és a normálisan működő herék ellenére kialakuló női phenotypus és hiányzó androgen-dependens szőrzet alapján állapítható meg a teljes androgeninszenzitivitás-szindróma (Morris-szindróma) diagnózis.

2. táblázat. A nemi differenciálódás szintjei betegünknel

Fejlődési szint	Jellemzők	Nemi jelleg
1. Genetikai nem (chromosomal nem)	chromosoma-garnitúra: 46,XY	férfi
2. Gonadális nem	férfi gonádok: működő herék: testosteron, gonadotropinok szintje normális	férfi
3. Genitális nem (belső és külső nemi szervek)	vakon végződő hüvely, női és férfi belső nemi szervek hiánya női jellegű külső nemi szervek	átmeneti
4. Somaticus nem vagy phenotypus	női másodlagos nemi jellegek	nő
5. Psychoneuro-comportamentális nem	psyché, gondolkodás, viselkedés női	nő
6. Törvényes nem	anyakönyvben és személyi iratokban nő	nő



1. ábra. 46,XY chromosoma-garnitúrájú betegnél női phenotypus alakult ki

Elkülönítő kórisme. Ezt a kórképet el kell különíteni más XY-típusú férfi pseudohermaphroditismustól, melyekben teljes feminisatio van, így XY tiszta gonadogenesisistól (Swyer-syndroma), valódi gonadismustól, Leydig-sejt aplasiától, 17-KS-reductase-defectustól. Ezekben az állapotokban viszont a testosteronszint újszülött- és felnőttkorban egyaránt alacsony, és prepubertális korban nem válaszol hCG-re [1, 9]. Serdülőkorban elsősorban Swyer-syndromától kell elkülöníteni, amelyre kevésbé fejlett emlők és alacsonyabb termet jellemző [1]. A Morris-syndromában jelentkező bilaterális inguino-labialis sérv esetén felmerülhet differenciáldiagnózisként a 17 β -OH-steroid-dehydrogenase-3-defectus, amely bilaterális inguinalis vagy labialis duzzanatban nyilvánulhat meg [6]. Kislányoknál ritka ez a lokalizációjú sérv, ezért ha jelen van, gondolni kell Morris-syndromára és az Y-chromosoma-vizsgálatokat el kell végezni (karyotypus, FISH-analízis) [1, 5]. A részleges androgeninszenzitivitás-syndromában (Reifenstein-syndroma) e receptor érzékenysége csak részben csökkent, így a külső nemi szervek átmeneti jellegűek, különböző intenzitású masculinisatióval [9, 1].

Az anamnesis, klinikai kép, paraklinikai vizsgálatok és differenciáldiagnózis alapján a végleges kórisme a teljes androgeninszenzitivitás-syndroma (Morris-syndroma), amelyhez primaer hypothyreosis, metabolicus syndroma és recurrens depressio társult.

Kezelés. Betegünket 6 éves korában műtötték bilaterális



2. ábra. Az emlők kifejlődtek, a hónaljszőrzet hiányzik

inguino-labialis sérvvel és a sérvsákba talált gonádokat visszahelyezték a hasüregbe. A Morris-syndroma diagnózis 36 éves korában tisztázódott, ekkor történt a herék eltávolítása a hasüregből. 37 éves korában női nemi hormonpótló kezelésben részesült, de két hónap után abbahagyta a kezelést a mastodinia miatt. Hypothyreosisát jelenleg napi 100 μ g L-thyroxinnal, a többi társbetegséget (obezitás, magasvérnyomás) tünetileg kezeljük.

Teljes androgeninszenzitivitás-syndromában a phenotypus, a neuropsychocomportamentális és a jogi nem női jellegű, ezért a gyermeket lányként kell felnevelni. A heréket el kell távolítani, a malignizáció veszélye miatt [4, 11]. Újabban azt tartják, hogy a sexualizáció időszakáig várni kell a herék kiirtásával, mert a androgénekből származó oestrogének biztosítják a nemi érést, és ezáltal alakul ki a női phenotypus [13]. A spontán pubertás kialakulása után azonban a heréket kötelező eltávolítani [1]. Ha a pubertás előtt már megtörtént a gonadectomia, a nemi érés érdekében női nemihormonokat kell adni. Az oestro-progestativ kezelést 50-55 éves korig adjuk, megelőzendő a hypogonadismus szövődéseit (korai öregedés, korai atherosclerosis, osteoporosis) [9, 1]. Nemi hormonok hiányában a zsírszövet/izomszövet aránya nő, metabolicus syndroma lép fel, az atherosclerosis korán kialakul, ugyanakkor az életminőség is rosszabb, a beteg hajlamos depresszióra.

E kórképek nagy része irodalmi ritkaságnak számít, ezért általában későn kerülnek felismerésre. A nemi differenciálódási zavarok jelentős somaticus, psychocomportamentális és szociális következményekkel járnak, de a korai felismerés és a kezelési lehetőségek javítják a betegek életminőségét, életkilátását.

Irodalom

1. Achermann J.C., Hughes I.A. – Disorders of sex development. In: Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S. et al. (szerk.): Williams Textbook of Endocrinology, Edition 11, Saunders, Elsevier, 2008, 783-838.
2. Banksboll S., Qvist I., Lebech P.E. et al. – Testicular feminization

- syndrome and associated gonadal tumours in Denmark. Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71:63-66.
3. Boehmer A.L., Brinkmann A.O., Bruggenwirth H. et al. – *Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4151-4160.
 4. Cools M., Drop S.L., Wolffenbuttel K.P. et al. – *Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. Endocr Rev* 2006; 27:468-484.
 5. Deeb A, Hughes I.A. – *Inguinal hernia in female infants: a cue to check the sex chromosomes? BJU Int* 2005; 96:401-403.
 6. Gross D.J., Landau H., Kohn G. et al. – *Male pseudohermaphroditism due to 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: gender assignment in early infancy. Acta Endocrinol* 1986; 112:238-246.
 7. Grumbach M.M., Hughes I., Conte F.A. – *Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R., Kronenberg H.M., Melmed S. et al. (szerk.): Williams Textbook of Endocrinology, Edition 10, Saunders, Elsevier, 2003, 842-968.*
 8. Hughes I.A., Houk C., Ahmed S.F. et al. – *Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child* 2006; 91:554-563.
 9. Kun I.Z. – *Klinikai endokrinológia, Misztótfalusi Kis Miklós Nyomda, Kolozsvár, 2000, 322-327.*
 10. Lee P.A., Houk C.P., Ahmed S.F. et al. – *Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics* 2006; 118:753-757.
 11. Levin H.S. – *Tumors of the testis in intersex conditions. Urol Clin North Am* 2000; 32:519-533.
 12. McGill Androgen Receptor Gene Mutations Database World Wide Web Server. <http://www.androgendb.mcgill.ca>
 13. Papadimitriou D.T., Linglart A., Morel Y. et al. – *Puberty in subjects with complete androgen insensitivity syndrome. Horm Res* 2006; 65:126-131.