

Laparoskopowa gonadektomia u pacjentki z kompletnym zespołem niewrażliwości na androgeny – opis przypadku

Laparoscopic gonadectomy for androgen insensitivity syndrome – case report

Jędrzejczak Piotr¹, Serdyńska-Szuster Monika¹, Wachowiak-Ochmańska Katarzyna², Szuster Marcin³, Talarczyk Joanna¹, Jasiński Piotr⁴, Pawelczyk Leszek¹

¹ Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Poradnia Andrologii i Wieku Rozwojowego Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny w Poznaniu

³ Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych „Dziekanka w Gnieźnie

⁴ Pracownia Patomorfologiczna Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny w Poznaniu Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Zespół niewrażliwości na androgeny (androgen insensitivity syndrom, zespół Morrisa, AIS) jest wrodzonym, dziedzicznym w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X zaburzeniem rozwoju płciowego związanym z mutacją w obrębie genu kodującego receptor androgenowy (locus Xq11-q12).

Przedstawiono przypadek 17-letniej pacjentki, diagnozowanej z powodu pierwotnego braku miesiączki. W badaniu cytogenetycznym stwierdzono kariotyp 46, XY. W badaniach hormonalnych uzyskano następujące stężenia hormonów w surowicy krwi: FSH – 2,81mIU/ml, LH – 13,88mIU/ml, Testosteron – 7,97ng/ml.

Na podstawie przeprowadzonych badań rozpoznano kompletny zespół niewrażliwości na androgeny. Ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jąder chorą zakwalifikowano do zabiegu profilaktycznego, całkowitego usunięcia gonad. Zabieg przeprowadzono za pomocą laparoskopii. W badaniu histopatologicznym rozpoznano gruczolaka cewkowego, uwidaczniając niedojrzałe cewki nasienne bez widocznej spermatogenezy oraz stwierdzono obecność torbieli surowiczych. W następnym dniu po operacji chorą wypisano ze szpitala w stanie ogólnym dobrym. Zalecono terapię estrogenową.

Wniosek: Technika laparoskopowa dzięki małej inwazyjności i możliwości szybkiego powrotu do normalnej aktywności życiowej jest efektywną metodą leczenia AIS.

Słowa kluczowe: **laparoscopia / gonadektomia / zespół niewrażliwości na androgeny / leczenie /**

Adres do korespondencji:

Piotr Jędrzejczak
Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
60-535 Poznań, ul. Polna 33
tel. 61-8419412
e-mail: piotrjdrzejczak@gmail.com

Otrzymano: 01.03.2010
Zaakceptowano do druku: 30.05.2010

Summary

Androgen insensitivity syndrome (AIS, Morris syndrome) is an X-linked recessive disorder of sexual development caused by the mutation of the androgen receptor coding gene (locus Xq11-q12).

We present a case of a 17-year-old girl diagnosed because of primary amenorrhea. Her cytogenetic analysis revealed the karyotype of 46, XY. Clinical examinations, based on the Quigley's scale, showed features of complete AIS. Hormonal tests brought the following results: FSH – 2.81mIU/ml, LH – 13.88mIU/ml. Testosterone value met the norm for a male individual in reproductive age (7.97ng/ml). Family anamnesis revealed no episodes of genetic diseases. Due to the risk of neoplasia, the diagnosis was an indication for surgical gonads removal, which was performed laparoscopically. Histopathologic examination showed tubular adenoma with immature seminiferous tubules without spermatogenesis, and serous cysts. Patient was discharged on the next day after the operation in good general condition, and estrogen therapy was prescribed.

Conclusion: *Laparoscopy is an effective method in AIS treatment.*

Key words: **androgen insensitivity syndrome - AIS / laparoscopy / gonadectomy / treatment /**

Wstęp

Zespół niewrażliwości na androgeny (*androgen insensitivity syndrome*, AIS, zespół Morrisa) jest wrodzonym zaburzeniem rozwoju płciowego, związanym z mutacją w obrębie genu kodującego receptor androgenowy. Ze względu na jego lokalizację na chromosomie X (*locus* Xq11-q12), choroba dziedziczy się w sposób recesywny sprzężony z tym chromosomem płciowym [1].

Mutacja ta uniemożliwia działanie biologiczne testosteronu i dihydrotestosteronu w komórkach docelowych. Rozwój przewodów Wolffa oraz różnicowanie się męskich narządów płciowych zewnętrznych jest niemożliwe ze względu na niemożność łączenia się C19 steroidów z receptorem dla androgenów. Występuje natomiast regresja przewodów Mullera w związku z działaniem hormonu anty-Mullerowskiego (AMH) syntetyzowanego w komórkach Sertoliego jąder [2]. Na etapie organogenezy dochodzi do zaburzenia tworzenia zawiązków macicy, jajowodów i górnej 1/3 pochwy.

Częstość występowania zespołu wynosi 1:20000 do 1:64200 żywych urodzeń męskich [1]. W badaniu cytogenetycznym stwierdza się karyotyp 46,XY.

Wyróżnia się dwie postaci zespołu niewrażliwości na androgeny: postać kompletną – pełnoobjawową i częściową, która daje objawy kliniczne o różnym stopniu nasilenia.

W klasyfikacji tego zespołu znajduje zastosowanie skala Quigleya, oparta na fenotypie narządów płciowych zewnętrznych. Stopnie od 1 do 5 odpowiadają częściowemu AIS, natomiast 6 i 7 stopień – kompletnemu AIS [3].

Klasyczne kryteria diagnostyczne kompletnego zespołu niewrażliwości na androgeny obejmują:

1. prawidłowy rozwój gruczołów piersiowych,
2. brak lub skąpe owłosienie łonowe i pachowe,
3. żeńskie zewnętrzne narządy płciowe,
4. obecność jąder w jamie brzusznej lub w kanale pachwinowym, brak lub szczątkowa macica, brak lub szczątkowe jajowody,
5. gonady zbudowane głównie z cewek nasiennych, zwykle nie obserwuje się spermatogenezy; mogą występować gruczolaki cewkowe,
6. w gonadach zachowana sekrecja hormonów płciowych, w tym testosteronu [1].

Zespół ten stanowi 50-70% wszystkich przypadków pseudohermafrodytyzmu męskiego [4].

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić: dysgenezę gonad, hipoplazję komórek Leydiga oraz zaburzenia enzymatyczne w procesie biosyntezy androgenów [5].

Zespół niewrażliwości na androgeny jest najczęściej diagnozowany w okresie pokwitania u dziewcząt z pierwotnym brakiem miesiączki. Znacznie rzadziej jest rozpoznawany prenatalnie na podstawie braku zgodności między karyotypem ocenionym podczas amniocentezy, a fenotypem narządów płciowych widocznym w badaniu ultrasonograficznym. W okresie postnatalnym AIS może być podejrzewany u 1-2% dziewczynek z obustronną przepukliną pachwinową, odpowiadającą nieprawidłowej lokalizacji gonad [2]. Rozpoznanie kompletnego zespołu niewrażliwości na androgeny jest wskazaniem do wykonania operacji usunięcia gonad ze względu na zwiększone ryzyko nowotworzenia.

Opis przypadku

17-letnia dziewczyna o masie ciała 51kg i wzroście 170cm została skierowana do Kliniki Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu celem wykonania laparoskopowej gonadektomii. Pacjentka była wcześniej diagnozowana z powodu pierwotnego braku miesiączki. Badanie cytogenetyczne wykazało karyotyp 46, XY.

W badaniu klinicznym stwierdzono prawidłowy rozwój gruczołów sutkowych (stopień 5 w skali Tannera), bardzo skąpe owłosienie łonowe (stopień 3 w skali Tannera) i pachowe. (Fot. 1, 2, 3). Ocena sromu oraz wejścia do pochwy nie wykazała nieprawidłowości. (Fot. 2).

W badaniu wewnętrznym stwierdzono obecność ślepo zakończonej pochwy długości ok. 6cm, natomiast odnotowano brak szyjki i trzonu macicy. W rzucie przydatków potwierdzono obecność struktur odpowiadających gonadom.

W badaniu ultrasonograficznym miednicy mniejszej sondą dopochwową nie uwidoczniiono macicy, natomiast powyżej naczyń biodrowych wspólnych stwierdzono obecność podłużnych struktur odpowiadającym gonadom:

- po stronie prawej o wym. 32mm x 18mm o jednorodnej echogenności typowej dla jąder, z widocznymi w sąsiedztwie dwiema hipoechogenicznymi zmianami cystycznymi śr. 2cm,
- po stronie lewej o wym. 34mmx20mm o podobnej jednorodnej echogenności z widoczną hipoechogeniczną cystą śr. ok. 2,5cm.

Laparoskopowa gonadektomia u pacjentki z kompletnym zespołem niewrażliwości na androgeny – opis przypadku.

Diagnostyka hormonalna opierała się na ocenie stężenia następujących hormonów w surowicy krwi: FSH – 2,81mIU/ml, LH-13,88, Testosteron – 7,97ng/ml.

Stężenia testosteronu mieściło się w zakresie wartości referencyjnych dla populacji męskiej w wieku rozrodczym.

Pacjentka była wcześniej hospitalizowana z powodu ropnego zapalenia migdałków podniebiennych i migdałka trzeciego (tonsillektomia w 2000r i 2004r) i przewlekłego zakażenia układu moczowego (leczenie zachowawcze 1999-2009 r).

Wywiad rodzinny w kierunku zaburzeń genetycznych nie jest obciążony. Pacjentka jest jedynaczką, a jej matka nie miała problemów z zajściem w ciążę. Na podstawie przeprowadzonych badań rozpoznano kompletny zespół niewrażliwości na androgeny.

Chorą poddano operacji usunięcia gonad w laparoskopii. W znieczuleniu ogólnym dotchawiczym wykonano insuflację jamy otrzewnej dwutlenkiem węgla do uzyskania ciśnienia wewnątrztrzewnowego 15mmHg. Założono troakar z kamerą w okolicy pępka i trzy dodatkowe porty w okolicy nadłonowej. Stwierdzono obecność wydłużonych gonad o gładkiej torebce z towarzyszącymi zmianami cystycznymi. Gonady zlokalizowane były obustronnie przy bocznych ścianach jamy brzusznej. (Fot. 4.).

Potwierdzono brak macicy. Gonady i towarzyszące twory torbielowate uchwycono przy użyciu atraumatycznych kleszczyków i odcięto w całości, wykorzystując elektrodę bipolarną i nożyczki, następnie usunięto je na zewnątrz. Stan po operacji przedstawia fot. 5.

Operacja trwała 32 minuty, utrata krwi była znikoma. W badaniu histopatologicznym rozpoznano gruczolaka cewkowego, uwidaczniając niedojrzałe cewki nasienne, bez widocznej spermatogenezy. W pościelisku potwierdzono obecność gniazd komórek Leydiga. (Fot. 6).

Stwierdzono również obecność torbieli surowiczych. Ze względu na obecność wykształconej pochwy nie było konieczności wykonania operacji odtwarzającej. Pacjentkę w stanie ogólnym dobrym wypisano do domu w drugiej dobie po operacji i skierowano do Poradni Ginekologii Wiekowej. Zalecono estrogenoterapię zastępczą.

Dyskusja

Rozpoznanie kompletnego zespołu niewrażliwości na androgeny jest wskazaniem do wykonania profilaktycznego usunięcia gonad. W tej grupie chorych występuje bowiem podwyższone ryzyko rozwoju nowotworów. Najczęściej stwierdzane guzy jąder to nasieniaki [6]. Rzadziej występują inne postaci nowotworów: guz z komórek Sertoliego, potworniak niedojrzały, guz pęcherzyka żółtkowego [6, 7].

Rekomenduje się operacyjne usuwanie jąder w okresie po pokwitaniu. Syntetyzowany w pozostawionych gonadach testosteron ulega aromatyzacji do estrogenów i umożliwia prawidłowy przebieg procesu dojrzewania i rozwój wtórnych cech płciowych żeńskich [7]. Pozostawienie jąder do okresu po zakończonym pokwitaniu jest możliwe, gdyż guzy gonad rzadko występują przed 25 rokiem życia. Ryzyko wystąpienia neoplazji jądrowej w tym czasie wynosi 3,6%, natomiast w 50 roku życia wzrasta do 33% [7, 8].

W prezentowanym przypadku operację wykonano u 17-latki. Wydaje się, że najlepszym okresem do przeprowadzenia



Rycina 1. Gruczoły sutkowe u 17-letniej pacjentki z kompletnym zespołem niewrażliwości na androgeny.



Rycina 2. Narządy płciowe zewnętrzne i owłosienie tonowe u 17-letniej pacjentki z kompletnym zespołem niewrażliwości na androgeny.

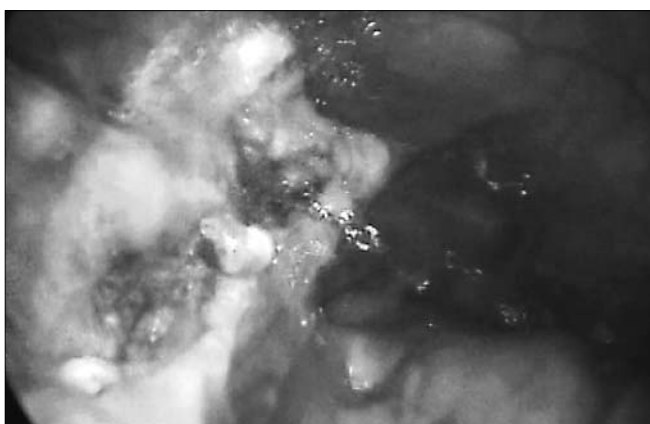


Rycina 3. Owłosienie pachowe u 17-letniej pacjentki z kompletnym zespołem niewrażliwości na androgeny.

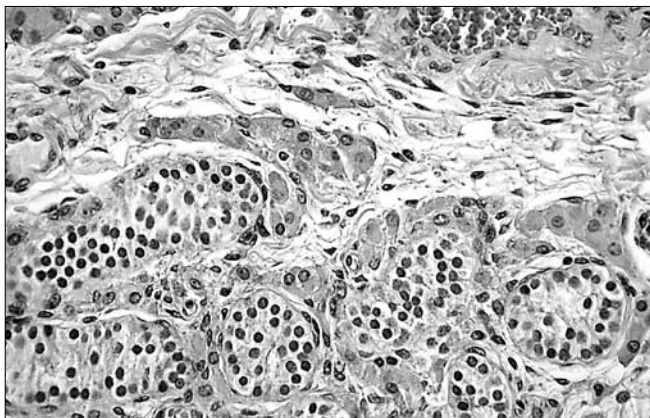
profilaktycznej gonadektomii jest wiek 16-18 lat. Starsze pacjentki powinny być operowane jak najwcześniej po rozpoznaniu choroby. Jako zasadę po operacji usunięcia gonad stosuje się estrogenoterapię jako przewlekłą hormonalną terapię zastępczą [1, 5, 7, 9, 10]. U 2/3 chorych z kompletnym zespołem niewrażliwości na androgeny gonady są przemieszczone w obrębie kanału pachwinowego lub sromu [1].



Rycina 4. Widok laparoskopowy gonady przed operacją.



Rycina 5. Widok laparoskopowy po operacji.



Rycina 6. Gruczolak cewkowy jądra – obraz histopatologiczny.

U pacjentki prezentowanej w niniejszej pracy stwierdzono obecność obu jąder w jamie otrzewnej. Ocenia się, że taka lokalizacja dotyczy 15% chorych [1]. Torbiele surowicze w gonadach występują bardzo rzadko. Do tej pory opisane zostały przez dwóch autorów [7, 9]. Ich powstanie jest prawdopodobnie następstwem zamknięcia przewodów gruczolowych w obrębie jąder w czasie kształtowania się wtórnych cech płciowych [9].

Tradycyjnie usunięcie gonad wykonuje się w laparotomii, ale w ostatnich latach wskazuje się, że laparoscopia operacyjna jest nowoczesną metodą umożliwiającą ich usunięcie [2, 9, 10].

U badanej pacjentki wykonano laparoskopię ze względu na brak cech złośliwości w obrębie gonad. Jest to zgodne z ogólnym trendem zwiększania odsetka operacji endoskopowych w ginekologii [11]. Operacja przebiegała bez zakłóceń. W okresie poporodowym chora nie wymagała leczenia przeciwbólowego. Stosunkowo krótki czas operacji, dwudniowy pobyt w oddziale szpitalnym i możliwość szybkiego powrotu do codziennej aktywności życiowej to niewątpliwe zalety zastosowania techniki endoskopowej, zwłaszcza u młodej osoby. Prezentowany przypadek jest według wiedzy autorów pierwszym opisem laparoskopowego usunięcia gonad w zespole AIS w literaturze polskiej.

Ważnym problemem u osób z rozpoznaniem zespołem niewrażliwości na androgeny jest aspekt psychiczny wpływu diagnozy i leczenia na ich życie. Poczucie winy, wstyd, złość i zaskoczenie są najczęstszymi odczuciami prezentowanymi przez osoby chore i ich rodziny. Sugeruje się, że nastolatki powinny być stopniowo informowane o charakterze choroby, konieczności leczenia i następstwach. Młode kobiety muszą przeżyć stres związany z operacją i stawić czoło informacji, że usunięte zostaną jedyne funkcjonujące gonady. Istnieje możliwość problemów z akceptacją płci i całej stresowej sytuacji. W tej sytuacji konieczna jest opieka rodziny, a czasami konsultacja psychiatryczna. Na świecie, m.in. w USA i Wielkiej Brytanii działają grupy wsparcia dla tych pacjentów. Genetyczne podłoże choroby może wskazywać na istnienie obciążenia rodzinnego. Dane holenderskie wskazują, że 59% pacjentów ma wśród swoich krewnych osoby z rozpoznaniem zespołem Morrisa [12]. Niepłodne kobiety oraz dziewczynki przed okresem dojrzewania, będące krewnymi osoby z AIS powinny być uważnie diagnozowane pod kątem tego zespołu.

W prezentowanym przypadku pacjentka była jedynaczką i nie miała obciążonego wywiadu rodzinnego. Miała duże zaufanie do matki. Chora i jej matka wyraziły zgodę na operację bez żadnych zastrzeżeń.

Piśmiennictwo

1. Wiener J, Teague J, Roth D, [et al.]. Molecular biology and function of the androgen receptor in genital development. *J Urol.* 1997, 157, 1377-1386.
2. Nichols J, Bieber E, Gell J. Case of sisters with complete androgen insensitivity syndrome and discordant Müllerian remnants. *Fertil Steril.* 2009, 91, 932.e15-8.
3. Quigley C, De Bellis A, Marschke K, [et al.]. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocrinol Rev.* 1995, 16, 271-321.
4. Marcelli M, Tilley W, Zoppi S, [et al.]. Molecular basis of androgen resistance. *J Endocrinol Invest.* 1992, 15, 149-159.
5. Yalinkaya A, Yayla M. Laparoscopy-assisted transinguinal extracorporeal gonadectomy in six patients with androgen insensitivity syndrome. *Fertil Steril.* 2003, 80, 429-433.
6. Collins G, Kim D, Logrono R, [et al.]. Pure seminoma arising in androgen insensitivity syndrome (testicular feminization syndrome): a case report and review of the literature. *Mod Pathol.* 1993, 6, 89-93.
7. Baksu A, Kabukcuoglu F, Baksu B, [et al.]. Bilateral sertoli cell adenoma and serous cyst in a patient with androgen insensitivity syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004, 114, 104-107.
8. Handa N, Nagasaki A, Tsunoda M, [et al.]. Yolk sac tumor in a case of testicular feminization syndrome. *J Pediatr Surg.* 1995, 30, 1366-1367.
9. Yanai Y, Hiroi H, Osuga Y, [et al.]. Androgen insensitivity syndrome with serous gonadal cyst. *Fertil Steril.* 2008, 90, 2018.e9-11.
10. Kallipolitis G, Milingos S, Creatsas G, [et al.]. Laparoscopic gonadectomy in a patient with testicular feminization syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2000, 13, 23-26.
11. Jędrzejczak P, Kubiacyk B, Pisarski T, [et al.]. Comparison of the frequency of selected gynecologic operations conducted as laparotomy and laparoscopy during 1993-1997. *Ginekol Pol.* 2001, 72, 228-235. Polish.
12. Boehmer A, Brinkmann O, Brüggewirth H, [et al.]. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, 86, 4151-4160.