# Sindrom potpune neosjetljivosti na androgene

**Wagner, Jasenka; Škrlec, Ivana; Štibi, Sanela; Viljetić, Barbara; Pušeljić, Silvija; Stipoljev, Fedora; Heffer-Lauc, Marija**

*Source / Izvornik:* **Medicinski vjesnik, 2007, 39, 35 - 44**

**Journal article, Published version**
**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:239:481243

*Rights / Prava:* Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-25**

*Repository / Repozitorij:*

Repository UHC Osijek - Repository University Hospital Centre Osijek

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

# Sindrom potpune neosjetljivosti na androgene

**Jasenka Wagner[1], Ivana Škrlec[1], Sanela Štibi[1], Barbara Viljetić[1], Silvija Pušeljić[2], Feodora Stipoljev[1,3,4], Marija Heffer-Lauc[1,4]**

[1] Laboratorij za citogenetiku, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku
[2] Klinika za pedijatriju, Klinička bolnica Osijek
[3] Klinika za ginekologiju i porodništvo, Opća bolnica "Sveti Duh" Zagreb
[4] Katedra za medicinsku biologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

Pregledni članak
UDK 577.175.6-053.6
Prispjelo: 18. rujna 2007.

Sindrom potpune neosjetljivosti na androgene otkriva se u djevojčica adolescentne dobi s izostankom menarhe ili djevojčica mlađe dobi s ingvinalnom hernijom. Ginekološki nalaz otkriva izostanak razvoja struktura koje nastaju od Müllerovih kanala (maternice, jajovoda i gornjega dijela vagine). Fenotipski to su djevojčice, ali s muškim spolnim komplementom (46,XY). Klasični se kariogram nadopunjuje probom FISH SRY. Gen SRY kod tih je djevojčica posve normalne funkcije te one imaju normalno razvijene testise koji su smješteni intraabdominalno ili ingvinalno. Sindrom je posljedica mutacije gena za receptor androgena koja se nasljeđuje X-vezano recesivno i potvrđuje molekularno-genetičkom analizom. Iako se radi o potpuno zdravim osobama, njihova dijagnoza ima psihosocijalne posljedice koje zahtijevaju multidisciplinarni pristup.

**Ključne riječi:** Sindrom potpune neosjetljivosti na androgene; Kromosomi spola; Ljudski kromosomi, X; Ljudski kromosomi,Y; Fluorescentna in situ hibridizacija; Gen sry; Receptor androgena

## UVOD

Ljudski spol predstavlja složen fenomen koji se sastoji od mnogih komponenata, a one svaka za sebe ne moraju biti jednoznačne. Definiramo ga prema gonadama (testis ili ovarij), izgledu spolovila, kromosomskom komplementu (XX ili XY), sekundarnim spolnim obilježjima, psihološkoj orijentaciji te prema različitim kulturološkim odlikama. Sindrom potpune neosjetljivosti na androgene primjer je nesuglasja i nedostatnosti različitih definicija spola. Prvi sustavni istraživač toga sindroma Morris (63) nazvao ga je 'testikularna feminizacija' kako bi naglasio nesklad između spola gonada i sekundarnih spolnih oznaka - pacijentice s ženskim vanjskim spolovilom i ženskim sekundarnim spolnim obilježjima imaju intraabdominalno ili ingvinalno testise u kojima ne dolazi do spermatogeneze, ali su normalno hormonalno aktivni. Naziv više nije uobičajen u kliničkoj praksi jer poznajemo točan molekularni mehanizam nastanka toga stanja koji služi kao novi naziv - sindrom potpune neosjetljivosti na androgene (CAIS, engl. Complete Androgen Insensitivity Syndrome) prema konsenzusu američkih i europskih pedijatrijskih društava (51).

### Povijest otkrića sindroma i znanstvenih istraživanja njegove etiologije

I prije poznavanja kromosomskoga spola liječnici su primjećivali poremećaje u razvoju spola. Uglavnom su se ta opažanja temeljila na opažanju sekundarnih spolnih obilježja ili karakternih crta koje nisu bile potpuno usuglašene s prevladavajućim spolnim fenotipom. Tako postoji zapažanje o Ivani Orleanskoj i kraljici Elizabeti I. kako su neke njihove sekundarne spolne oznake (vitka bedra, dugi ekstremiteti, relativno velike noge i ruke, prstenjak prst duži od kažiprsta, visina tijela) bile tipično muške (3). Ako se populacija žena s CAIS-om uspoređuje s populacijom žena koje nemaju taj sindrom, doista je moguće utvrditi kako neke njihove antropometrijske vrijednosti nisu tipično ženske te su prethodne obično višlje, dužega tijela mandibule i većih trajnih zuba (81, 2, 67). Još uvijek je sporno u kojoj su mjeri te žene u fizičkoj prednosti nad drugim ženama u natjecateljskim sportovima (33, 17) te koliko je opravdano, zaključujući samo prema sekundarnim spolnim oznakama, posumnjati u spol neke osobe. Psihološke i karakterne osobine kao što su sklonost natjecanju, sklonost grubljim igrama i preferiranje muškoga društva u djetinjstvu ili agresivnost, podložne su kulturnim utjecajima, pokazuju veliku varijabilnost i preklapanje među spolovima pa ne bi smjele biti medicinsko prihvatljiv pokazatelj spola.

Do dvadesetoga stoljeća i ponovnoga otkrića Mendelovih radova (13, 14, 79), te ponovnoga otkrića spolnih kromosoma (57) nismo znali za načela nasljeđivanja. I kad su spolni kromosomi otkriveni, trebalo je nekoliko godina da se shvati, na primjeru insekata, kako je ženski spol vezan uz dva X kromosoma, a muški uz samo jedan X te Y kromosom (76, 85). Kako kod insekata Y kromosom nije presudan za determinaciju muškoga spola, već se radi o odnosu broja X kromosoma i autosoma, proteklo je još neko vrijeme dok se utvrdila pravilnost vezana uz spol sisavaca. Točan broj kromosoma u čovjeka utvrđen je tek 1956. godine (78, 21). U vrijeme kad Morris (63) opisuje 82 pacijenta s poremećajem razvoja spola mislilo se da normalni ljudski diploidni kariotip sadrži 48, a ne 46 kromosoma. Funkcija spolnih kromosoma u čovjeka još uvijek nije bila jasna. Ona postaje jasnija nakon otkrića kromosomskoga statusa u Turnerovu i Klinefelterovu sindromu (22, 42). Kod Turnerova sindroma (45,X0), u fenotipski nedvosmislenih žena, uslijed nedostatka drugoga X kromosoma izostaje potpuni razvoj jajnika. Naprotiv, u Klinefelterovom sindromu (47,XXY), usprkos obama X kromosomima nema razvoja jajnika, ali ni testisi u pubertetskom razdoblju ne dostižu punu zrelost jer ih ometa prisutnost drugoga X kromosoma. Iz toga je slijedilo kako je Y

kromosom presudan čimbenik determinacije spola, odnosno razvoja gonada u sisavaca jer će i osoba s npr. pet X kromosoma, ako ima samo jedan Y kromosom (XXXXXY), fenotipski biti muškarac. No, upravo su zato bili zanimljivi slučajevi žena s 46,XY kariotipom, odnosno muškaraca s naizgled normalnim 46,XX kromosomskim komplementom. Pravi proboj unutar područja izazvalo je objavljivanje jednostavne metode pripreme kromosoma iz kulture limfocita periferne krvi (62), no tek kad su postale dostupne i hibridizacijske sonde za Y kromosom, kojima se utvrđuje mogućnost da je dio Y kromosoma translociran na neki drugi kromosom, potvrđeno je kako 46,XX muškarci imaju fragment Y kromosoma translociran na X kromosom (29, 82). Počela je potraga za genom koji je smješten na kratkom kraku Y kromosoma, a koji je dovoljan za inicijaciju razvoja muških gonada. Gen je pronađen 1990. godine (73) i nazvan je gen SRY, tj. gen na Y-kromosomu koji određuje spol (engl. sex-determining region Y). Ubrzo je shvaćeno kako je taj gen član porodice transkripcijskih čimbenika (25) te da je nužan, ali ne i dovoljan čimbenik za razvoj testisa u sisavaca. Cijeli niz gena za transkripcijske čimbenike koji sudjeluju u signalnoj kaskadi nastanka funkcionalnih gonada otkriveni su kasnije na autosomnim kromosomima (20).

Od Jostovih studija 1953. godine znalo se da će ako se gonade uklone prije njihova fetalnoga razvoja doći do razvoja ženskoga fenotipa neovisno o genotipu životinje kojoj su uklonjene gonade (45). Sve životinje s uklonjenim bilo ženskim bilo muškim gonadama razvile su jajovod, uterus i vaginu, a nisu imale penis niti pridružene unutrašnje muške spolne organe. Iz toga je pretpostavljeno da je količina majčinih estrogena koji mogu prijeći transplacentarnu barijeru, odnosno onih koje proizvodi nadbubrežna žlijezda dovoljna za razvoj ženskih unutrašnjih i vanjskih spolnih organa. Naprotiv, za razvoj muških spolnih organa potrebna su dva čimbenika: testosteron i čimbenik koji inhibira razvoj Müllerovih kanala (MIS, engl. Müllerian inhibiting substance). Patofiziologiju testikularne feminizacije prvi je dotaknuo Lawson Wilkins 1950. koji je svojim 46,XY pacijenticama pokušao dati metil-testosteron nastojeći neuspješno potaknuti njihovu virilizaciju (84). Nakon toga otkriveno je kako te pacijentice izlučuju urinom normalne ili čak povišene vrijednosti 17-ketosteroida, metabolita androgena (75), pa je predloženo da se naziv bolesti promijeni iz testikularna feminizacija u sindrom neosjetljivosti na androgene. Studije fibroblasta izoliranih iz područja vanjskih spolnih organa tijekom kirurškoga rješavanja ingvinalne hernije pacijentica s neosjetljivošću na androgene pokazale su da ti fibroblasti nemaju isti metabolizam testosterona kao oni izolirani iz kože osoba muškoga fenotipa (56) te da je pravi poremećaj u tom stanju izostanak unosa androgena u staničnu jezgru (80). Gen receptora za androgene (AR, engl. Androgene Receptor) ili gen AR, odgovoran za nastanak neosjetljivosti na androgene, kloniran je 1988. godine (7, 53) i receptor je za testosteron i dihidrotestosteron. Lokus gena AR nalazi se na dugom kraku X kromosoma u Xq11-12.

### Razvoj unutrašnjih i vanjskih spolnih organa

Prvi je dio razvoja spolnih organa bipotencijalan (indiferentan) pa sve do 7. tjedna razvoja embrija ne možemo govoriti o fenotipskom spolu. Urogenitalni nabor ventralno je zadebljanje primitivnoga mezonefrosa (porijeklom iz mezoderma) koji se formira tijekom 4. tjedna razvoja embrija, a u kojega iz žumanjčane vreće migriraju primordijalne germinativne stanice tijekom 6. tjedna razvoja. Spolna diferencijacija gonada počinje tek u sedmom tjednu kad u urogenitalne nabore dospiju germinativne stanice, iako one same po sebi nisu čimbenik diferencijacije spola. To je dokazano na miševima s mutacijom Steel, u kojih uslijed defekta migracije germinativnih stanica te životinje ostaju sterilne, ali imaju pravilno razvijene spolne organe (4). Germinativne stanice odmah po prispijeću u testis budu okružene pre-Sertolijevim stanicama koje tamo dospijevaju vjerojatno iz obližnjega mezonefrosa. Od tih dviju vrsta stanica formiraju se spolni tračci tijekom 7. tjedna razvoja. Za razliku od spolnih tračaka jajnika u kojima su germinativne stanice potaknute na mejozu, spolni tračci testisa luče inhibitor mejoze koji zaustavlja mejozu do puberteta (58). Istovremeno, već od 8. tjedna razvoja, Sertolijeve stanice luče MIS, glikoprotein iz TGF-ß obitelji (48), koji se veže na receptor na Müllerovim kanalima i dovodi do njihove regresije. One će nastaviti lučiti MIS sve do puberteta. Sljedeća su važna vrsta sekretornih stanica testisa Leydigove stanice, koje se diferenciraju iz intersticijskih stanica mezenhima koji razdvaja sjemene (spolne) tračke. One počinju lučiti testosteron već tijekom 9. tjedna razvoja kada se on veže na AR Wolffovih kanala i stabilizira njihov razvoj u vas deferens, epididimis i seminalne vezikule. Lučenje testosterona traje koliko i aktivnost gonadotropina, do 3. ili 6. postnatalnoga mjeseca, kada se potpuno utišava sve do puberteta (10). Testis u CAIS-u hormonalno je normalno aktivan te luči MIS i testosteron. Posljedica je toga regresija Müllerovih kanala, ali nema stabilizacije Wolffovih kanala jer defektan AR ne veže testosteron. Zato izostaje razvoj svih struktura bilo porijekla Müllerovih ili Wolffovih kanala (Slika 1.). Za razvoj vanjskih muških spolnih organa nije bitan testosteron, već dihidrotestosteron (DHT) koji se također veže na AR. Kako je to isti receptor koji nije obavio svoju funkciju prilikom razvoja Wolffovih kanala, on u većini slučajeva nema veći afinitet ni za DHT pa ne dolazi do razvoja muškoga vanjskoga spolovila u CAIS-u. U spuštanju testisa sudjeluju dva signalna sustava: jedan, koji ovisi o androgenima i nadgleda transabdominalnu migraciju; te drugi, kojega regulira inzulinu sličan čimbenik 3 (Insl3, engl. Insulin-like factor 3), a koji je zadužen za ingvinalno-skrotalno spuštanje (37). Nedostatak AR, ali i mutacije receptora za Insl3 dovode do kriptorhizma, odnosno zaostajanja testisa u abdomenu ili ingvinalnom kanalu kod djevojčica s CAIS-om. Početkom puberteta, intermitentna, u početku noćna sekrecija gonadotropina stimulira gonade na ponovnu sekreciju testosterona, koji sada ima zadatak potaknuti spermatogenezu i izazvati virilizaciju tijela (tipično muška raspodjela dlakavosti po tijelu i licu, preraspodjela mišićne mase i masnoga tkiva, inhibicija rasta grudi). Sertolijeve stanice, koje tijekom fetalnoga razvoja i djetinjstva, nisu imale AR, sada ga eksprimiraju i odgovaraju na testosteronsku stimulaciju sazrijevanjem i prestankom lučenja MIS-a što kod CAIS-a izostaje pa nema niti znakova pubertetske virilizacije.

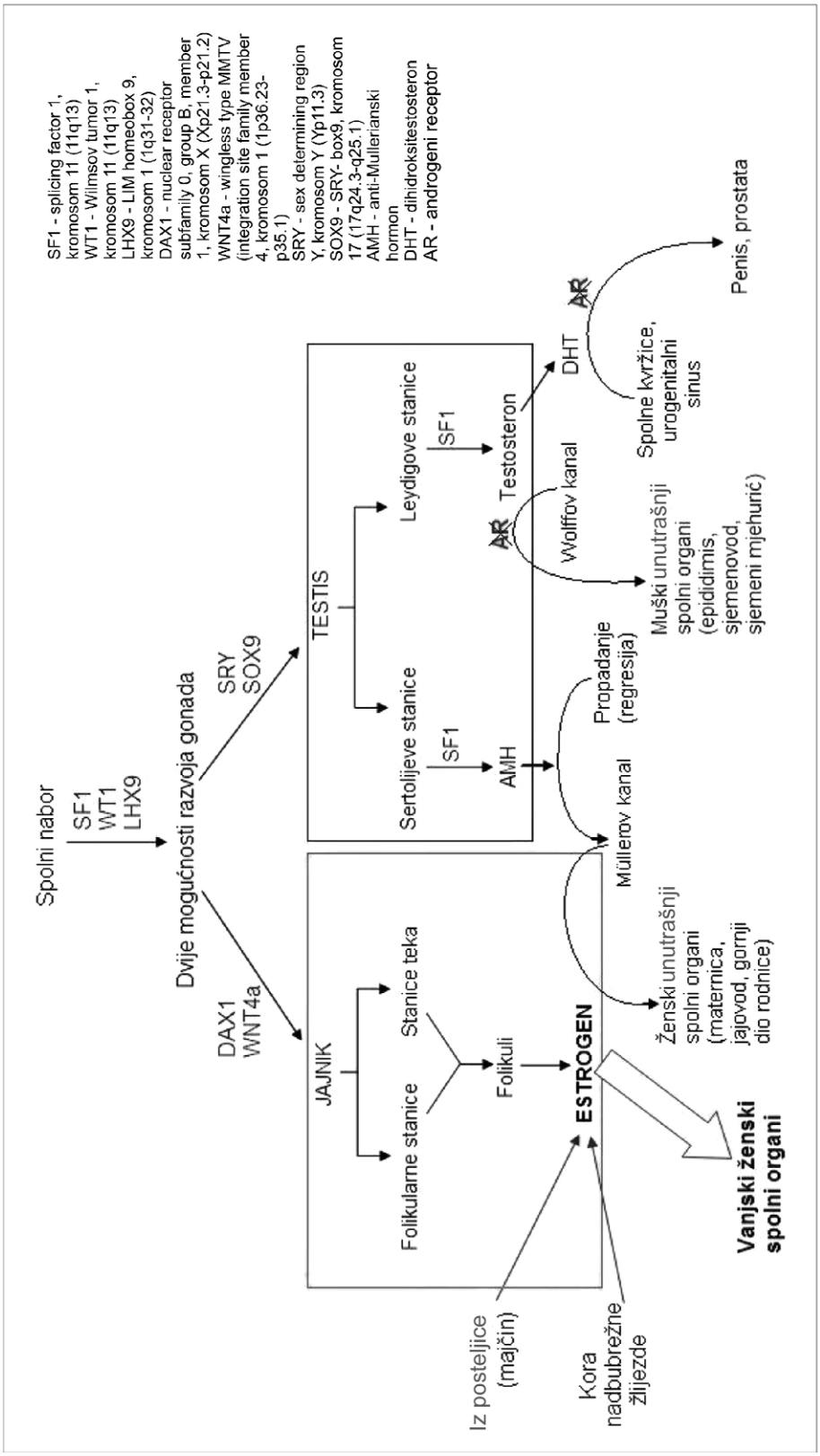
### Molekularna podloga poremećaja

U ljudskom genomu postoji samo jedan gen za AR koji se nalazi na dugom kraku X kromosoma na položaju Xq11-12 (54,7 ).

Gen se sastoji od 8 egzona, dok je konačni protein veličine 110 kD (50). Pripada superporodici jezgrinih receptora, zajedno s ostalim receptorima za steroidne hormone (8). Sintetizirani protein ima četiri funkcionalne domene: egzon 1 kodira N-terminal-

α






SLIKA 1.

Shematski prikaz razvoja spolnih organa s mjestima zastoja u CAIS-u.

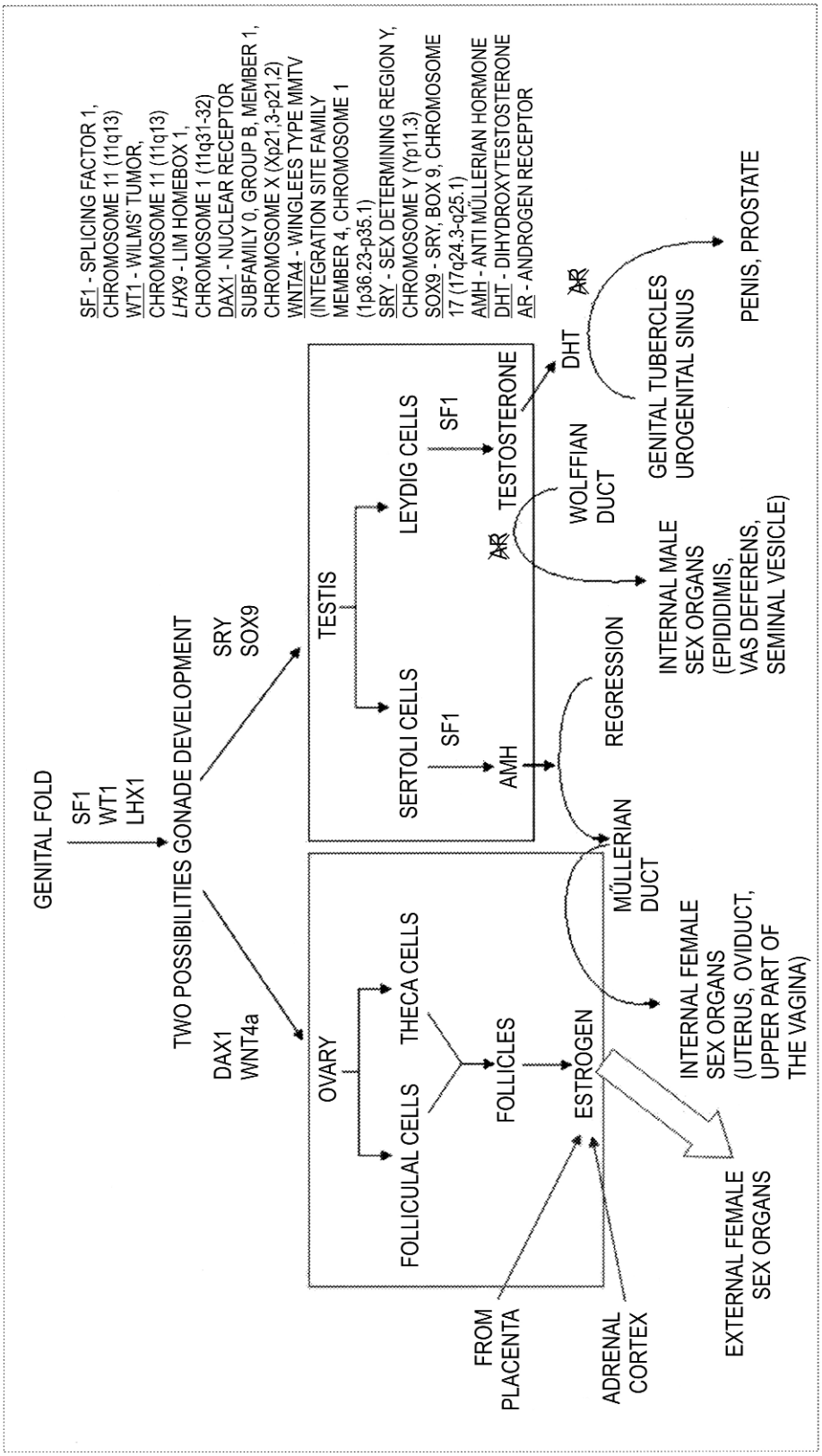
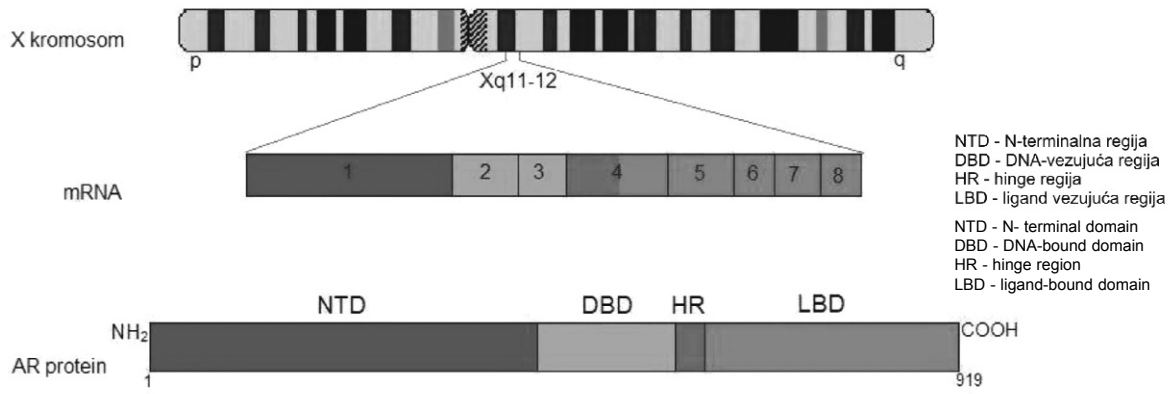



FIGURE 1

Schematic presentation of genitalia with block places in CAIS.




SLIKA 2.
Strukturna organizacija gena i proteina receptora androgena (AR). Ideogram G-pruganja ljudskoga X kromosoma pri rezoluciji od 850 pruga. Označene su domene AR proteina. N-terminalna domena (NTD) kodirana egzonom 1, DNA-vezujuća domena (DBD) kodirana egzonima 2 i 3, hinge regija (HR) kodirana dijelom egzona 4, te ligand vezujuća domena (LBD) kodirana drugim dijelom egzona 4 i egzonima 5, 6, 7 i 8.
FIGURE 2
Structural organisation of a gene and androgen receptor protein (AR). Ideograph of G-striping of a human X-chromosome under the resolution of 850 stripes. Domains of AR protein are marked. N-terminal domain (NTD) coded by exon 1, DNA-bound domain (DBD) coded by exons 2 and 3, hinge region coded by a part of exon 4 and ligand-bound domain (LBD) coded by the second part of exon 4 and exons 5, 6, 7 and 8.

nu transaktivacijsku domenu (NTD), egzoni 2 i 3 kodiraju domenu koja veže DNA (engl. DNA binding domain-DBD), domenu koja ima funkciju vezanja na prethodne dvije domene, a čine ju aminokiselinski ostatci od 628 do 669 te domena koju kodiraju egzoni 4-8 koja ima funkciju vezanja liganda (83) (Slika 2.). Ta posljednja domena u stanju je vezati dva liganda; testosteron i DHT. Koji će od dvaju vezati u nekom određenom tkivu ovisi o prisutnosti enzima 5α-steridilreduktaze-2 koji u ciljnom tkivu pretvara testosteron u DHT. Interakcija testosterona i AR presudna je za razvoj struktura porijekla Wolffovih kanala tijekom embrionalnoga i fetalnoga razvoja, dok je interakcija DHT i AR presudna za razvoj ispravne morfologije vanjskih muških spolnih organa pa je nedostatak 5α-steridilreduktaze-2 odgovoran za porođajnu hipovirilizaciju. Ta hipovirilizacija može se potpuno ispraviti tijekom puberteta visokim količinama testosterona koji se prirodno luči i potpuno zamjenjuje DHT u vanjskim spolnim organima za razliku od nemogućnosti pubertetske virilizacije u slučajevima mutacije AR (60). Receptor nema samo funkciju uspostavljanja muškoga fenotipa već i njegova održavanja, što se manifestira održavanjem spermatogeneze i kontinuiranim prilagodbama odrasloga muškoga fenotipa životnim prilikama (rasporedom mišićne mase, raspodjelom rezervnih masnoća, dlakavošću lica i tjemena itd).

Mutacije gena AR u 1/3 pacijenata nastaju de novo, a u druge 2/3 prenesene su naslijeđem s majke na dijete. Sve one kao posljedicu imaju tri patološka stanja koja unutar sebe imaju veću ili manju varijabilnost ovisno o točnom mjestu mutacije. Prvu skupinu patoloških stanja čine: sindrom blage neosjetljivosti na androgene, MAIS (engl. Mild Androgen Insensitivity Syndrome); sindrom djelomične neosjetljivosti na androgene, PAIS (engl. Partial Androgen Insensitivity Syndrome) i CAIS - koji zajedno čine gotovo 750 mutacija koje dovode do različitih stanja koja se manifestiraju kao poremećaji razvoja spola, DSD (engl. Disorders of Sex Development) (Datoteka: http://androgendb.mcgill.ca/). Čak i dvoje djece koja nose istu mutaciju koja se odražava kao PAIS mogu imati tolike varijacije u fenotipu da jedno bude odgajano kao dječak, a drugo kao djevojčica (18), odnosno dvije sestre s CAIS-om mogu imati različite rudimentarne ostatke Müllerovih kanala. Simptomi svih tih mutacija variraju od ženskoga fenotipa s 46,XY, do normalnoga muškoga fenotipa s kariotipom 46,XY i neplodnošću koja se odražava kao azoospermija ili oligospermija (68). Receptor neće biti potpuno funkcionalan bilo da ne može vezati ligand, da se ne može dimerizirati, prepoznati odgovarajuću domenu na DNA ili doživjeti transaktivaciju nakon dimerizacije i vezanja liganda, odnosno ako ne može vezati neki od proteina koji se vežu na njega kao koregulatori u različitim signalnim mehanizmima. Vezanje liganda, dimerizacija receptora i vezanje na ispravnu domenu DNA molekule tek su početni događaj u kompleksnoj signalnoj kaskadi koja konačno dovodi do spolno i topološki specifičnog izražavanja gena induciranog androgenima (34). Druga skupina patoloških stanja obuhvaća mutacije koje dovode do spinalne i bulbarne mišićne atrofije (Kennedyjeva bolest), a treća su skupina patoloških stanja karcinomi prostate.

## Epidemiologija

Potpuna neosjetljivost na androgene, koja se manifestira kao ženski fenotip, pojavljuje se na 0.12/ 1000 živorođenih djevojčica (5). Različita istraživanja pokazuju razlike u prevalenciji od 1 na 20. 000 do 1 na 99. 000 genetičkih muškaraca (6). Kako se CAIS prezentira u dječjoj dobi kao ingvinalna hernija, treba imati na umu da je incidencija ingvinalne hernije 1-4 % u dječjoj dobi uz prevagu dječaka prema djevojčicama u omjeru 10:1 (55, 47). Ako promatramo samo djevojčice s ingvinalnom hernijom, onda je prevalencija CAIS-a među njima 0.8 do 2.4% (43, 64, 23). Može se očekivati da će više od polovice djevojčica s CAIS-om imati ingvinalnu herniju kao prvu prezentaciju bolesti, od toga će polovica biti bilateralno, a jedna će trećina tom prilikom imati ingvinalno smješten testis (15). Sindrom djelomične

neosjetljivosti na androgene (PAIS) deset je puta rjeđi od CAIS-a (28), a pojavljuje se najčešće kao maskulinizirani fenotip s azoospermijom i povišenim razinama luteinizirajućega hormona (LH). Zanimljivo je da je CAIS znatno više zastupljen među ženama koje se bave natjecateljskim sportovima (19, 32).

CAIS nije najčešća podloga poremećaja razvoja spola (DSD). To je još uvijek kongenitalna adrenalna hiperplazija koja čini gotovo polovicu od 1.728% ukupne incidencije djece s DSD-om na broj živorođene djece (5).

### Klinička slika

Sindrom neosjetljivosti na androgene najčešće se otkriva kao primarna amenoreja u djevojčica adolescentne dobi. Osječki laboratorij za citogenetiku u poslijednje je tri godine otkrio tri pacijentice. Sve su bile upućene radi primarne amenoreje, dvije od strane ginekologa, a jedna od strane endokrinologa. Otkrivene su u dobi od 16, 20 i 22 godine. Sve su tri imale intraabdominalno smještene gonade i potpuni nedostatak struktura Müllerovih kanala. Inače te djevojčice imaju karakteristično smanjenu dlakavost, a nerijetko su potpuno bez pazušne i pubične dlakavosti. Imaju dobro razvijene grudi, ali su bradavice obično male i slabo pigmentirane s nerazvijenim mliječnim žlijezdama. Pažljivim pregledom mogu se pronaći intraabdominalno, ingvinalno ili labijalno smješteni testisi. Ginekološkim pregledom ustanovljava se kratka vagina koja slijepo završava. CAIS je moguće razlikovati od Swyerova sindroma (XY kompletna gonadalna disgeneza) na osnovi izostanka pubertetskoga rasta grudi te niskoga rasta tipičnih za taj sindrom (38). Na tu razliku treba obratiti pomnu pozornost jer djevojčice sa Swyerovim sindromom imaju mutaciju nekoga od autosomnih gena za razvoj gonada te nemaju funkciju niti Leydigovih niti Sertolijevih stanica, što znači da imaju razvijene sve strukture i mogu iznijeti zdravu trudnoću doniranim jajnim stanicama o čemu ih liječnik mora informirati (60). Naprotiv, ultrazvučno ili magnetskom rezonancijom male zdjelice, kod CAIS-a, ne nalaze se ni unutrašnji ženski niti muški spolni organi. Nalaz vrijednosti testosterona i DHT u granicama je normale za odraslu mušku dob ili iznad njih, i prati ju visoka koncentracija LH jer hipofiza ne pokazuje fenomen povratne sprege (36). Koncentracija je folikulostimulirajućega hormona normalna ili nešto povišena.

Pubertetski val testosterona ne djeluje na žene s CAIS-om. Usprkos visokim razinama testosterona i DHT u serumu one ne doživljavaju ni jednu od promjena opisanih za pubertet, uključujući spermatogenezu. Do razvoja grudi, stimulacije rasta, mutiranja glasa i ostalih sekundarnih spolnih obilježja dolazi između 11. i 12. godine života, što je nešto ranije no u dječaka (66). Kako menarha u djevojčica nastupa unutar dviju godina od prvih znakova puberteta, primarna amenoreja u dobi iznad četrnaest godina, kad se isključi pothranjenost i naporna fizička aktivnost, zahtijeva medicinsku pozornost (31). Kako se u CAIS-u dio testosterona konvertira u estrogen (54), obično dolazi do normalnoga rasta dugih kostiju i grudi (46) pa ako nisu uklonjene gonade nije potrebna nadomjesna terapija.

Otkada je dostupna prenatalna dijagnostika, sindrom je moguće dijagnosticirati u drugom tromjesečju trudnoće. Otkriva se kao nepoklapanje između spola utvrđenoga 3D ultrazvukom čeda i spolnih kromosoma ustanovljenih nakon kultivacije stanica plodove vode (59). Kako se radi o zdravom čedu ženskoga spola, to nije i medicinska indikacija za pobačaj.

Više od polovice djevojčica s CAIS-om otkrije se prije puberteta jer razvije ingvinalnu herniju, no opisani su i slučajevi u kojima je ingvinalna hernija bila komplikacija u dobi iznad 65 godina (71).

Prilikom uzimanja obiteljske anamneze treba obratiti pozornost na sljedeće: na majčinu lozu, jer se CAIS nasljeđuje X-vezano recesivno; na srodstvo (24) i na neplodne članove obitelji.

### Dijagnostičke tehnike

Dijagnoza CAIS-a temelji se na kliničkoj slici, UZV ili NMR pretrazi male zdjelice, ginekološkom, endokrinološkom i citogenetičkom nalazu. Nekad uobičajeni test spolnoga kromatina, bris bukalne sluznice obojen kvinakrinom radi prikaza Barrovoga tjelešca, više se ne smatra praktičnom dijagnostičkom metodom jer postoji velika mogućnost lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata, a i mogućnost pogrešne interpretacije složenih slučajeva (35, 40). Taj se test godinama primjenjivao na Olimpijskim natjecanjima kako bi se isključili muški natjecatelji iz ženskih disciplina, što je bio slučaj do sedamdesetih godina dvadesetoga stoljeća. Zbog psihičkih trauma do kojih je dovodio veliki broj lažno pozitivnih rezultata, test je zamijenjen PCR tehnikom i endokrinološkim testovima, a i službeno se od ciljanoga utvrđivanja spola natjecatelja prije Olimpijskih natjecanja odustalo u siječnju 1999. godine (52). Danas je uvriježeno u dijagnostičke svrhe tražiti kariogram iz limfocita periferne krvi, te fluorescentna in situ hibridizacija (FISH, engl. Fluorescent In Situ Hybridization) sa SRY probom/sondom. Na taj se način u pozitivnim slučajevima ustanovljava 46,XY kariotip i prisustvom signala na Y kromosomu sa probom/sondom SRY FISH. Krajnji je dokaz za CAIS pronalaženje mutacije sekvenciranjem gena AR. U nekim većim središtima nudi se testiranje ostatnoga vezanja testosterona na mutirani AR u fibroblastima dobivenim iz genitalne regije, prilikom rješavanja ingvinalne hernije ili uklanjanja gonada (39). Test se koristi radi utvrđivanja prirode disfunkcije receptora te da bi se u slučajevima djelomične neosjetljivosti uvela nadomjesna terapija (72). Također, kad mutacija ne pogađa receptor unutar kodirajuće regije, moguće je na taj način izolirati RNA i utvrditi mjesto mutacije.

### Terapijski postupci

Najčešći terapijski postupak u pacijenata s CAIS-om jest rješavanje ingvinalne hernije koja je i jedan od načina otkrivanja toga sindroma. Kako pacijenti kojima su očuvane gonade imaju priliku doživjeti prirodni puberetet, u slučaju pronalaženja gonada u ingvinalnom kanalu u dječjoj dobi, one mogu biti smještene u abdomen do kraja puberteta (66). U svih pacijenata s poremećajem razvoja spola (DSD), a posebno onih s težim zastojem diferencijacije gonada, postoji povećani rizik razvoja tumora gonada (70, 12). U slučajevima neosjetljivosti na androgene česti su seminomi koji počinju kao in situ neoplazije intratubularnih germinativnih stanica (69, 1). Prevalencija je tih tumora u CAIS-u prema prvim istraživanjima procijenjena na gotovo 30%, no noviji podatci na većem uzorku pokazuju da je to ipak precijenjeno, pogotovo prije puberteta, kada je prevalencija oko 0.8% (12, 30). Kako je taj tumor teško pratiti cirkulirajućim

TABLICA 1.
Popis web-adresa s informacijama o AIS-u i adrese skupina podrške
TABLE 1
List of web addresses with information on AIS and addresses of support groups

| |
|---|
| www.aissg.org (AIS skupina podrške u Ujedinjenom Kraljevstvu) / (AIS support group in UK) |
| http://www.medhelp.org/www/ais (AIS skupina podrške u Velikoj Britaniji) / (AIS support group in Great Britain) |
| www.vicnet.net.au/~aissg (AIS skupina podrške u Australiji) / (AIS support group in Australia)<br>http://www.agsa-geneticsupport.org.au/node/55 (AIS skupina podrške u Australiji) |
| http://www.xy-frauen.de (Skupina podrške za XY žene, Njemačka) / (Support group for XY women, Germany) |
| www.mcgill.ca/androgendb/ (Baza podataka mutacija androgen receptora, Kanada) / (Data base of androgen receptor mutations) |
| www.isna.org/support/aissg (AIS skupina podrške, Sjeverna Amerika) / (AIS support group, North America) |
| http://www.indiana.edu/~ais/html/home.html (Općenito o AIS-u) / (General on AIS) |
| http://en.wikipedia.org/wiki/Androgen_insensitivity_syndrome (Wikipedia: AIS) |
| http://www.medhelp.org/ais/61_links.htm#Ais (Linkovi za web-stranice skupina podrške i sve ostale informacije vezane uz AIS) / (Links for web sites containing support groups and all other information regarding AIS) |
| http://www.kumc.edu/gec/support/androgen.html (Adrese skupina podrške u raznim državama svijeta) / (Addresses of support groups in different world countries) |

tumorskim biljezima, a ultrazvučna tehnika nije dovoljno osjetljiva, preporuka je ostaviti gonade do kraja puberteta, a zatim načiniti gonadektomiju (39), jer se potencijal zloćudne pretvorbe znatno povećava nakon puberteta. Ako je gonadektomija u djetinjstvu ipak učinjena zbog karcinoma in situ, pubertet se inicira malim dozama etil-estradiola (2 µg na dan) u dobi od 10-11 godina. Zamjenska oralna terapija doseže doze od 20 µg na dan do 15. godine života, a to je i terapija održavanja koja se može dalje primjenjivati i transdermalnim preparatima (39). Ta je terapija jako važna i radi prevencije osteoporoze (74).

Vaginoplastika je još jedan kirurški zahvat koji je ponekad potreban, ali se može izbjeći u blažim slučajevima. Vagina je obično duga oko 2.5 - 3 cm i završava slijepo. Stanje se u dječjoj dobi ustanovljava rektalnim pregledom pod anestezijom. Danas se smatra da nikakav zahvat nije potreban do pred kraj puberteta jer je za psihu pacijentice povoljnije sve zahvate učiniti onda kad ih je ona u stanju sama nesmetano i bez inzistiranja roditelja zatražiti. Prije bilo kakve intervencije nužno je opsežno obavijestiti pacijenta o svim mogućnostima, posebno nekirurškim, jer postoje vaginalni dilatatori kojima se izbjegava kirurški zahvat. Oni su podjednako uspješni i postoje radovi u kojima je dokazano da tim postupkom 86% pacijentica ima normalnu dužinu vagine bez kirurških komplikacija vaginoplastike (49, 41).

**Genetičko savjetovanje**

Dijagnoza CAIS-a podjednako je stresna za njenoga nositelja kao i za cijelu obitelj. Do devedesetih godina prošloga stoljeća bila je praksa ne izreći dijagnozu. Liječnik je priopćavao samo činjenicu da se radi o zdravoj ženskoj osobi koja je neplodna postupajući prema preporuci koja je dana još u Morissonovu radu 1953. godine. Takvo priopćenje u kojemu nema objašnjenja stvarnoga stanja samo je pobuđivalo dodatna pitanja i nedoumice (11). Prema današnjem shvaćanju etike - pacijentova prava na autonomiju i informirani pristanak, te prema zakonu - dijagnozu treba priopćiti obitelji onda kada je utvrđena. Ako se radi o maloljetnoj osobi, onda se uz pomoć psihologa roditeljima nastoji pomoći da zaključe kako i kada to priopćiti djetetu. Ako je riječ o adolescentnoj osobi, obično je moguće dijagnozu priopćiti istovremeno roditeljima i pacijentu. Bit je toga priopćenja činjenica da je pacijentica potpuno zdrava, ali neplodna. Kako se radi o spolno vezanoj recesivnoj bolesti, kod ostale ženske djece iz te obitelji postoji rizik da također imaju CAIS ili da su prenosioci toga sindroma. Fenotipski dječaci uvijek su i genotipski dječaci te ne prenose sindrom. Roditelje često zanima kako će se taj sindrom odraziti na spolnu identifikaciju djeteta koje ga nosi. Spolna identifikacija mentalni je proces koji nije uvijek neposredno ovisan o gonadnom spolu. Znatno prije embrionalnoga formiranja gonada eksprimiraju se spolno specifični geni u spolno dismorfičnim jezgrama mozga (16), a uspostavljena razlika u izgledu specifičnih regija podložna je hormonalnim utjecajima (26, 65). U djevojčica s CAIS-om radi se o potpunoj identifikaciji sa ženskim spolom. Sama identifikacija s nekim spolom nije predskazatelj odabira heteroseksualnoga partnera, no kod tih pacijentica nije primijećena nimalo veća pojava biseksualnosti ili homoseksualnosti, no u ostaloj populaciji (9, 61). Ma koliko to posljednje nije izravan predmet bavljenja medicinske struke, od izuzetne je važnosti za kliničara koji mora pomoći roditeljima, pogotovo u nejasnim slučajevima DSD-a, donijeti odluku s kojom spolnom identifikacijom podizati dijete tako da nakon odrastanja ono doista bude zadovoljno tim odabirom. Od svih poremećaja razvoja spola, pacijentice s CAIS-om imaju najviši postotak identifikacije sa svojim spolom, najmanji postotak depresije i anksioznosti, često su u dugogodišnjim stabilnim vezama (s usvojenom djecom ili bez njih), ili u njih i ne ulaze zbog psihološkoga opterećenja kojeg osjećaju zbog nemogućnosti da rode vlastitu djecu (44). Gotovo sve pacijentice prolaze kroz psihološku krizu neposredno nakon

priopćavanja dijagnoze, kad im je potrebna podrška i pouzdani izvori obavijesti o vlastitom stanju. Na internetu se može pronaći sve veći broj skupina podrške, ali i službenih stranica s medicinski i znanstveno pouzdanim informacijama (Tablica 1.).

Osim manifestnih slučajeva CAIS-a, u općoj je populaciji veliki broj mutacija AR koje imaju mnogo blažu kliničku sliku. Na to treba posumnjati u slučajevima muške neplodnosti koja nema očite uzroke, a u kojoj je nalaz oligospermija s normalnim razinama testosterona i neprimjereno visokim razinama LH koja se popravlja uz terapiju pripravcima koji djeluju kao testosteron (86, 27). U dječjoj dobi to se može manifestirati kao ginekomastija s blažim oblikom hipospadije (77, 39). Konačna dijagnoza moguća je samo nakon utvrđivanja mjesta mutacije unutar gena AR.

CAIS je samo jedan od sindroma DSD. Prema tim sindromima, baš kao i prema psihijatrijskim bolestima, šira zajednica gaji velike predrasude koje su posljedica nerazumijevanja vlastite fiziologije. Teško je shvatiti kako samo jedan gen, čak ni jedan cijeli kromosom, može izazvati potpuni obrat ljudske fiziologije i psihe. Danas s razumijevanjem prihvaćamo kako samo jedan gen može izazvati potpunu nefunkcionalnost staničnoga dijela imunološkoga sustava - teške kombinirane imunodeficijencije (SCID, engl. Severe Combined Immunodeficiency), disfunkciju respiratornoga i svih ekskretornih sustava (cistična fibroza), amiotrofičnu lateralnu sklerozu ili neku drugu sistemsku bolest, ali još uvijek bolesti genitourinarnoga sustava stigmatiziramo. Neusporedivo bolje shvaćanje polako je u posljednjih pedeset godina prvo promijenilo mišljenje unutar medicinske struke zahvaljujući novim istraživanjima psihologije ljudske spolnosti, pa je očekivati da će se uskoro promijeniti i mišljenje šire zajednice.

**Popis kratica**

- AIS - sindrom neosjetljivosti na androgene (engl. Androgen Insensitivity Syndrome)
- AR - receptor androgena (engl. androgen receptor)
- CAIS - sindrom potpune neosjetljivosti na androgene (engl. Complete Androgen Insensitivity Syndrome)
- DHT - dihidroksitestosteron (engl. dihydroxytestosteron)
- DSD - poremećaji razvoja spola (engl. Disorders of Sex Development)
- FISH - fluorescentna in situ hibridizacija (engl. Fluorescent In Situ Hybridization)
- Insl3 - inzulinu sličan čimbenik 3 (engl. Insulin-like factor 3)
- LH - luteinizirajući hormon (engl. luteinizing hormone)
- MAIS - sindrom blage neosjetljivosti na androgene (engl. Mild Androgen Insensitivity Syndrome)
- MIS - čimbenik koji inhibira razvoj Müllerovih kanala (engl. Müllerian inhibiting substance) ili AMH - antimüllerovski hormon (engl. anti-Müllerian hormone)
- PAIS - sindrom djelomične neosjetljivosti na androgene (engl. Partial Androgen Insensitivity Syndrome)
- SCID - teška kombinirana imunodeficijencija (engl. Severe Combined ImmunoDeficiency)
- SRY - gen SRY, gen na Y kromosomu koji određuje spol (engl. Sex-determining Region Y)

LITERATURA

1. Almstrup K, Sonne SB, Hoei-Hansen CE, Ottesen Am, Nielsen JE, Skakkebaek NE, i sur. From embryonic stem cells to testicular germ cell cancer - should we be concerned? Intern J Androl. 2006;29:211-8.
2. Alvesalo L, Varrela J. Permanent tooth sizes in 46,XY females. Am J Hum Genet. 1980;32(5):736-42.
3. Bakan R. Queen Elizabeth I: a case of testicular feminization? Med Hypotheses. 1985;17(3):277-84.
4. Bendel-Stenzel M, Anderson R, Heasman J, Wylie C. The origin and migration of primordial germ cells in the mouse. Semin Cell Dev Biol. 1998;9(4):393-400.
5. Blackless M, Charuvastra A, Derryck A, Fausto-Sterling A, Lauzanne K, Lee E. How sexually dimorphic are we? Review and synthesis. Am J Hum Biol. 2000;12(2):151-66.
6. Boehmer AL, Brinkmann AO, Nijman RM, Verleun-Mooijman MC, de Ruiter P, Niermeijer MF, i sur. Phenotypic variation in a family with partial androgen insensitivity syndrome explained by differences in 5a dihydrotestosterone availability. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(3):1240-6.
7. Brinkmann AO, Faber PW, van Rooij HC, Kuiper GG, Ris C, Klaassen P, i sur. The human androgen receptor domain structure, genomic organization and regulation of expression. J Steroid Biochem. 1989;34:307-10.
8. Brinkmann AO, Trapman J. Genetic analysis of androgen receptors in development and disease. Adv Pharmacol. 2000;47:317-41.
9. Brinkmann L, Schuetzmann K, Richter-Appelt H. Gender assigment and medical history of individuals with different forms of intersexuality: evaluation of medical records and the patients' perspective. J Sex Med. 2007;4:964-80.
10. Chemes HE. Infancy is not a quiescent period of testicular development. Int J Androl. 2001;24(1):2-7.
11. Conn J, Gillam L, Conway GS. Revealing the diagnosis of androgen insensitivity syndrome in adulthood. BMJ. 2005;331:628-30.
12. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. Endocr Rev. 2006;27:468-84.
13. Correns CG. Mendel's Regel über das Verhalten der Nachkommenschaft der Rassenbastrade. Deutsch Bot Gesell. 1900;18:158-68.
14. De Vries H. Sur la loi de disjunction des hybrides. CR Acad Sci Paris. 1900;130:845-7.
15. Deeb A, Hughes IA. Inguinal hernia in female infants: a cue to check the sex chromosomes? BJU Int. 2005;96(3):401-3.
16. Dewing P, Shi T, Horvath S, Vilain E. Sexually dimorphic gene expression in mouse brain precedes gonadal differentiation. Mol Brain Res. 2003;118:82-90.
17. Drinkwater BL, urednica. Women in sport. IOC Medical Commission. International Federation of Sport Medicine. Niz: Encyclopaedia of sports medicine. Vol 8. Oxford: Blackwell Science; 2000.
18. Evans BA, Hughies JA, Bevan CL, Patterson MN, Gregory JW. Phenotypic diversity in siblings with partial androgen insensitivity syndrome. Arch Dis Child. 1997;76(6):529-31.
19. Ferguson-Smith MA, Ferris EA. Gender verification in sport: the need for change? Br J Sports Med. 1991;25:17-20.
20. Fleming A, Vilain E. The endless quest for sex determination genes. Clin Genet. 2004;67:15-25.
21. Ford CE, Hamerton JL. The chromosomes of man. Acta Genet Stat Med. 1956;6:264-6.
22. Ford CE, Jones KW, Polani PE, de Almeida JC, Brigg JH. A sex chromosome anomaly in case of gonadal dysgenesis. Lancet. 1959;1(7075):711-3.
23. Gans SL, Rubin CL. Apparent female infants with hernias and testes. Am J Dis Child. 1962;104:82-6.
24. Gerli M, Migliorini G, Bocchini V, Venti G, Ferrarese R, Donti E. A case of complete testicular feminisation and 47,XXY karyotype. J Med Genet. 1979;16(6):480-3.
25. Giese K, Cox J, Grosschedl R. The HMG domain of lymphoid enhancer factor 1 bends DNA and facilitates the assembly of functional nucleoprotein structures. Cell. 1992; 69:185-95.

26. Gorski RA. Sexual differnetiation of the brain. Hosp Pract. 1978;13(10):55-62.
27. Gottlieb B, Lombroso R, Beitel LK, Trifiro MA. Molecular pathology of androgen receptor in male (in)fertility. Reprod Biomed Online. 2005;10:42.
28. Griffin JE, Wilson JD. The androgen resistance syndromes: 5a-reductase deficiency, testicular feminhation, and related disorders. U: Striver CR, Beaudet AL, Slv WS, Valle D. The imetabolic basis of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 1989. str. 1919-44.
29. Guellaen G, Casanova M, Bishop C, Geldwerth D, Andre G, Fellous M. Human XX males with Y single-copy DNA fragments. Nature. 1984;307(5947):172-3.
30. Hannema SE, Scott IS, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Coleman N, Hughes IA. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. J Pathol. 2006;208:518-27.
31. Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. Hum Reprod Update. 2003;9(5):493-504.
32. Hipkin LJ. Gender verification in sport. Br J Sports Med. 1991;25(1):17-20.
33. Hipkin LJ. The XY female in sport: the controversy continues. Br J Sports Med. 1993; 27(3):150-6.
34. Holterhus PM, Deppe U, Werner R, Richter-Unruh A, Bebermeier JH, Wünsch L, i sur. Intrinsic androgen-dependent gene expression patterns revealed by comparison of genital fibroblasts from normal males and individuals with complete and partial androgen insensitivity syndrome. BMC Genomics. 2007;8:376.
35. Hughes I. Congenital adrenal hyperplasia: phenotype and genotype. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002;15(Suppl 5):1329-40.
36. Hughes I. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: do we have enough evidence? Treat Endocrinol. 2006;5(1):1-6.
37. Hughes IA. Minireview: sex differentiation. Endocrinology. 2001;142:3281-7.
38. Hughes IA, Deeb A. Androgen resistence. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2006;20(4):577-98.
39. Hughes IA, Evans BAJ. The fibroblast as a model for androgen resistant stages. Clin Endocrinol. 1988;28:565-79.
40. Hyun G, Kolon TF. A practical approach to intersex in the newborn period. Urol Clin North Am. 2004;31(3):435-43.
41. Ismail-Pratt IS, Bikoo M, Liao LM, Conway GS, Creighton SM. Normalization of the vagina by dilator treatment alone in Complete Androgen Insensitivity Syndrome and Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome. Hum Reprod. 2007;22(7):2020-4.
42. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. Nature. 1959;183:302-3.
43. Jagiello G, Atwell JD. Prevalence of testicular feminisation. Lancet. 1962;1:329.
44. Johannsen TH, Ripa CP, Mortensen EL, Main KM. Quality of life in 70 women with disorders of sex development. Eur J Endocrinol. 2006.155(6):877-85.
45. Jost A. Problems of fetal endocrinology: the gonadal and hypophyseal hormones. Recent Prog Horm Res. 1953;8:379-418.
46. Juul A. The effects of oestrogens on linear bone growth. Hum Reprod Update. 2001; 7(3):303-13.
47. Kristiansen CT, Snyder WH. Jr. Inguinal hernia in female infants and children. West J Surg Obstet Gynecol. 1956;64:481-4.
48. Lane AH, Donahue PK. New insight into Müllerian inhibiting substance and its mehanism of action. J Endocrinol. 1998;158:1-6.
49. Laufer M, Emans SJ, Goldstein DP. Structural abnormalities of the female reproductive tract. U: Pediatric & adolescent gynecology. 5. izd. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005; str. 336-416.
50. Lee HJ, Chang C. Recent advances in androgen receptor action. Cell Mol Life Sci. 2003;60:1613.
51. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on managment of intersex disorders. Pediatrics. 2006;118:488-500.
52. Ljungqvist A. Gender verification. Women in sport. U: Drinkwater BL. The Encyclopaedia of Sports Medicine. AN IOC Medical Commission Publication in Collaboration with the International Federation of Sport Medicine. Oxford: Blackwell Science; 2000.
53. Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM, Willard HF, French FS, Wilson EM. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. Science. 1988;240:327-30.
54. MacDonald PC, Madden JD, Brenner PF, Wilson JD, Siiteri PK. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. J Clin Endocrinol Metab. 1979;49(6):905-16.
55. Maisonet L. Inguinal hernia. Pediatr Rev. 2003;24:34-5.
56. Mauvais-Jarvis P, Bercovici JP, Gauthier F. In vivo studies on testosterone metabolism by skin of normal males and patients with the syndrome of testicular feminization. J Clin Endocrinol Metab. 1969;29(3):417-21.
57. McClug CE. The accessory chromosome sex determinant? Biol Bull. 1902;3:72-7.
58. McLaren A, Southee D. Entry of mouse embryonic germ cells into meiosis. Dev Biol. 1997;187(1):107-13.
59. Michailidis GD, Papageorgiou P, Morris RW, Economisks DL. The use of three-dimensional ultrasound for fetal gender determination in the first trimester. J Radiol. 2003;76(907):448-51.
60. Migeon CJ, Wisniewski AB. Human sex differentiation and its abnormalities. Best Pract Res Clin Obstetr Gynaecol. 2003;17(1):1-18.
61. Money J, Schwartz M, Lewis VG. Adult erotosexual status and fetal hormonal masculinization and demasculinization: 46,XX congenital virilizing adrenal hyperplasia and 46,XY androgen-insensitivity syndrome compared. Psychoneuroendocrinology. 1984;9:405.
62. Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford DA. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp Cell Res. 1960;20:613-6.
63. Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudo-hermaphrodites. Am J Obstet Gynecol. 1953;65:1192-211.
64. Nielson DF, Bulow S. The incidence of male hermaphroditism in girls with inguinal hernia. Surg Gynecol Obstet. 1976;142:875.
65. Nordeen EJ, Nordeen KW, Sengelaub DR, Arnold AP. Androgens prevent normally ocuring cell death in a sexually dimorphic spinal nucleus. Science. 1985;229(4714): 671-73.
66. Papadimitriou DT, Linglart A, Morel Y, Chaussain JL. Puberty in subjects with complete androgen insensutuvuty syndrome. Horm Res. 2006;65:126-31.
67. Pietila K, Gron M, Alvesalo L. The craniofacial complex in karyotype 46,XY females. Eur J Orthod. 1997;19(4):383-9.
68. Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. Asian J Androl. 2007;9(2):147-79.
69. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Brondum-Nielsen K, Müller J, Skakkebaek NE. Developmental arrest of germ cells in the pathogenesis of germ cell neoplasia. APMIS 1998;106:198-204.
70. Savage MO, Lowe DG. Gonadal neoplasia and abnormal sexual differentiation. Clin Endocrinol. 1990;32:519-33.
71. Schindler AM, Csank-Brassert J. Late discovery of a case of testicular feminisation. J Med Genet. 1978;15(3):229-32.
72. Shkolny DL, Beitel LK, Ginsberg J, Pekeles G, Arbour L, Pinsky L. Discordant measures of androgen-binding kinetics in two mutant androgen receptors causing mild or partial androgen insensitivity, respectively. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:805-10.
73. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, i sur. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. Nature. 1990;346(6281):240-4.
74. Sobel V, Schwarz B, Zhu YS, Cordero JJ, Imperato-McGinley J. Bone mineral density inthe complete androgen insensitivity and 5alpha-reductase-2 deficiency syndromes. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:3017-23.
75. Southren AL, Saito A. The syndrome of testicular feminization. A report of three cases with chromatographic analysis of the urinary neutral 17-ketosteroids. Ann Intern Med. 1961;55:925-31.
76. Stevens NM. Studies in spermatogenesis with especial reference to the 'accessory chromosome'. Washington DC: Carnegie Institution of Washington; 1905.
77. Sultan C, Paris F, Terouanne B, Balaguer P, Georget V, Poujol N, i sur. Disorders linked to insufficient androgen action in male children. Hum Reprod Update. 2001;7(3):314-22.
78. Tijo JH, Levan A. The chromosome number of man. Hereditas. 1956;42:1-6.
79. Tschermak E. Uber künstliche Kreuzung bei Pisum sativum. Zeit Landdev Versuch Oest. 1900;3:465-55.

80. Ulloa-Aguirre A, Chavez B, Mendez JP, Saavedra D, Perez-Palacios G. Inherited impairment of nuclear androgen uptake as a cause of familial androgen insensitivity. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1988;28(4):317-29.
81. Varrela J, Alvesalo L, Vinkka H. Body size and shape in 46,XY females with complete testicular feminization. Annals of Hum Biol. 1984;11:291-301.
82. Vergnaud G, Page DC, Simmler MC, Brown L, Rouyer F, Noel B, i sur. A deletion map of the human Y chromosome based on DNA hybridization. Am J Hum Genet. 1986;38:109-24.
83. Werner R, Holterhus PM, Binder G, Schwarz HP, Morlot M, Struve D. The A645D mutation inzhe hinge region of the human androgen receptor gene modulates AR activity, depending on the context of polymorphic glutamine and glycine repeats. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(9):3515-20.
84. Wilkins L. Heterosexual development. U: Thomas CC. The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Springfield IL. 1950; str. 256-79.
85. Wilson EB. The chromosomes in relation to the determination of sex in insects. Science. 1905;22:500-2.
86. Yong EL, Loy CJ, Sim KS. Androgen receptor gene and male infertility. Hum Reprod Update. 2003;9(1):1-7.

## COMPLETE ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME

Jasenka Wagner[1], Ivana Škrlec[1], Sanela Štibi[1], Barbara Viljetić[1], Silvija Pušeljić[2], Feodora Stipoljev[1,3,4], Marija Heffer-Lauc[1,4]
[1]Laboratory for Cytogenetics, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, J. Huttlera 4, Osijek
[2]Clinic for Pediatrics, University Hospital Osijek, J. Huttlera 4, Osijek
[3]Clinic for Gynecology and Obstetrics, General Hospital "Sveti Duh", Sveti Duh 64, Zagreb
[4]Department of Medical Biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, J. Huttlera 4, Osijek

ABSTRACT

Complete Androgen Insensitivity Syndrome is found in adolescent girls with the absence of menarche or in younger girls with inguinal hernia. The absence of structures that develop from Müllerian ducts (uterus, oviducts and upper part of vagina) was found during gynecological examination. Phenotypically they are female, but with a male genotype (46, XY). Classical karyogram is supplemented with FISH SRY probe. SRY gene functions normally in these girls, so that they have normal male gonads situated intraabdominally or inguinally. Syndrome is caused by the mutation of androgen receptor that is inherited X-linked recessively and confirmed by molecular genetic analysis. Although they are completely healthy persons, their diagnosis has psychosocial consequences that require a multi-disciplinary approach.

**Key words:** Androgen insensitivity syndrome, complete; Sex chromosomes; Chromosomes, human, X; Chromosomes, human, Y; In situ hybridization, fluorescence; Genes, sry; Receptors, androgen