

# Andrógenónæmi

Árni V. Þórsson

## Inngangur

Árið 1953 birtist í amerísku læknatímariti grein eftir dr. John Morris, en hann var fæðingalæknir við Yale háskóla í Bandaríkjunum (1). Þar sagði hann frá 82 konum sem allar höfðu eðlilegt útlit þrátt fyrir að kynkirtlar þeirra reyndust vera eistu. Titill greinar dr. Morris var *The syndrome of testicular feminisation in male pseudohermaphrodites*. Seinna leiddu rannsóknir í ljós að konur með *testicular feminisation syndrome* höfðu eðlilegt útlit ytri kynfæra, en legháls, leg og eggjaleiðarar voru ekki til staðar. Fyrr á árum var vandamálið oftast nær greint í tengslum við að ung kona fór til rannsókna vegna þess að blæðingar höfðu ekki hafist eða vegna ófrjósemi. Kviðslit í nára var einnig tiltölulega algengt upphafseinkenni sem var þá orsakað af þrýstingi frá kynkirtlum. Nú á síðari árum kemur fyrir að vandamálið greinist við fæðingu. Rannsóknir á frumum úr legvatni hafa þá ef til vill sýnt eðlilega litninga, en síðan fæðist barn sem er annars kyns en vænst var. Á síðari árum hefur *testicular feminisation syndrome* vikið fyrir heitinu *androgen insensitivity syndrome* (AIS) eða heilkenni andrógenónæmis (2,3).

## Orsakir, greining

Þegar litningarannsóknir náðu útbreiðslu eftir 1960 kom í ljós að litningagerðin í AIS er 46 XY og að Y litningurinn stjórnar myndun eistna. Fyrr miðja öldina varð mönnum ljóst að testósterón gegnir lykilhlutverki við myndun bæði ytri og innri kynfæra drengja. Í fósturinu breytist testósterón staðbundið fyrir áhrif ensímsins 5-alfa reductasa í díhýdrótestósterón (DHT). Eðlileg ytri kynfæri drengja þróast síðan fyrir áhrif DHT. Testósterón hefur einnig áhrif á þróun innri kynfæra karla. Úr fósturvefjum sem nefndir eru Wolf-gangar myndast eistalyppa (epididymis) og sáðleiðarar. Fóstureistað framleiðir hins vegar annað hormón (Müllerian Inhibiting Hormone) sem eyðir fósturvefjum þeim sem kenndir eru við Müller. Úr þeim vefjum myndast eggjaleiðarar, leg, legháls og efsti hluti legganga hjá stúlkum.

Fyrr allmörgum árum kom fram sú kenning að AIS orsakaðist af galla í testósterón- eða andrógenviðtaka. Ljóst var að vandamálið barst í gegnum kvenlegginn og kom fram í nálægt helmingi fóstura með litningagerðina XY (4).

Mælingar á bindigetu andrógens við viðtaka í trefjakímfrumum (fibroblasts) voru notaðar til margra ára

sem aðferð til að greina AIS. Þær mælingaaðferðir voru þó að ýmsu leyti erfiðar, ófullkomnar, óaðgengilegar og dýrar (5,6).

Árið 1988 var cDNA andrógenviðtakans raðgreint og amínósýruröð þannig ákvörðuð (7). Frá þeim tíma hefur verið lýst yfir 300 mismunandi stökkbreytingum í andrógenviðtakanum. Stökkbreytingarnar eru af ýmsum gerðum og valda mismiklum klínískum einkennum, allt frá algjöru og niður í vægara ónæmi. Algjört andrógenónæmi virðist þó vera algengasta formið. Hins vegar er ljóst að ýmis afbrigði önnur geta fylgt ónæmi í andrógenviðtaka meðal annars hefur verið lýst ófrjósemi hjá karl mönnum sem eina klíníska einkenninu (8). Hlutverk andrógenviðtakans í að eistu gangi niður er langt í frá fullrannsakað, en ljóst er að andrógenviðtakinn hefur ekki hlutverk í myndun fóstureistans, sem er eðlilega myndað og þroskað hjá stúlkum með AIS (4).

Komið hafa upp tilgátur að örvandi (agonistic) stökkbreytingar á andrógenviðtaka geti verið krabbameinsvaldandi til dæmis í blöðruhálskirtli eða eistum. Enn sem komið er hafa þær tilgátur ekki verið sannaðar en áhugavert verður að fylgjast með þessu rannsóknarsviði á næstu misserum.

Aðal mismunagreining við AIS er *pure gonadal dysgenesis*. Þær stúlkur hafa litningagerðina 46 XY, en undirrótin liggur á Y litningnum og eistu myndast ekki.

Bæði ytri og innri kynfæri þessara stúlkna eru eðlileg, en í stað kynkirtla finnast í grindarholi vefjaleifar (*streaks*). Vefina þarf að fjarlægja vegna hættu á illkynja vexti, en stúlkurnar svara hormónameðferð á eðlilegan hátt og töluvert mörg dæmi eru um að þær hafi fætt eðlileg börn með því að fá eggjð að láni.

## Meðferð

Eins og fyrr var sagt gegnir Y litningurinn mikilvægu hlutverki í þróun fóstureistans. Eistað framleiðir testósterón sem síðan hefur áhrif á eðlilega þróun ytri sem innri kynfæra. Fjölmargar rannsóknir á dýrum og mönnum hafa sýnt fram á að testósterón í heila drengja í fósturlífi hefur varanleg áhrif á atferli og persónuleika síðar meir. Stúlka með AIS hefur ekki starfræna viðtaka fyrir testósteróni, hvorki í vefjum sem mynda kynfæri né heldur í heila, undirstúku eða heiladingli. Ef andrógenviðtakinn er bilaður er ekki að búast við neinum hormónaáhrifum í fósturlífi er gætu haft áhrif á persónuleika eða atferli

Höfundur er yfirlæknir á barnadeild Sjúkrahúss Reykjavíkur, 108 Reykjavík. Sími: 525 1000; bréfsími 525 146; netfang: arniv@shr.is

stúlkunnar. Kynvitund og kynhneigð kvenna með AIS er í engu frábrugðin kynvitund og kynhneigð annarra kvenna. Mikilvægt er að gera sér grein fyrir að litningarnir hafa fyrst og fremst áhrif til að stýra þróun og myndun kynkirtla, en hafa engin áhrif á persónusköpun eða kynvitund einstaklings.

Ekki skal vanmeta þau vandamál sem upp koma þegar stúlkan eldist og fær að vita að hún þarf hjálp til að komast í gegnum eðlilegt kynþroskaheild. Upp rennur að hún muni ekki geta gengið með barn og að stundum er aðgerða eða útvíkkunar þörf til að rýmka leggöng. Kynháravöxtur, sem er andrógenháður, verður enginn og engin meðferð fáanleg.

Verulegu máli skiptir hvenær stúlka sem hefur AIS fær upplýsingar um það og hvernig unnið er áfram með stúlkunni og foreldrum hennar.

Á síðari árum hafa verið stofnuð samtök eða stuðningshópar víða erlendis. Einn stærsti stuðningshópurinn *The AIS Support Group* hefur bæstistöðvar í Bretlandi, Norður-Ameríku og Ástralíu.

Á vefsíðu þessara samtaka má finna gagnlegar upplýsingar (9).

Algengi AIS á Íslandi er ekki þekkt og samkvæmt eðli vandamálsins er erfitt að gera á því almenna úttekt eða rannsókn. Þagnarskyldan er mikilvæg og sjálfsagt að læknar haldi vel utan um sjúkragögn skjólstaðinga sinna. Hins vegar er afar mikilvægt að fjölskyldan og stúlkan sjálf fái fullnægjandi upplýsingar, ekki síst þegar nálgast kynþroskaaldurinn.

Á árum áður þegar vandamálið var oft ekki greitt fyrir en á fullorðinsaldri gengu stúlkur sem höfðu AIS yfirleitt í gegnum eðlilegan vöxt og kynþroska að kynháramyndun undanskilinni. Skýringin er sú að testósterón hækkar mjög í blóði og umbreytist síðan fyrir tilstilli aromatasa í östradíól. Ef AIS greinist í barnæsku eða skömmu eftir fæðingu er yfirleitt ráðlagt nú á tímum að fjarlægja kynkirtlana og meðhöndla stúlkuna síðan með kvenhormónum þegar kemur að kynþroskaaldri. Töluverð hætta er á krabbameinsmyndun í eista sem dvelur lengi í kviðarholi. Einnig telja margir að framkvæmd slíkrar skurðaðgerðar á unglingsárum geti haft í för með sér meira áfall fyrir stúlkuna en sé hún gerð fyrir.

Rétt er að hefja estrógenmeðferð þegar stúlkan nær þeim aldri sem kynþroski hefst yfirleitt á. Nauðsynlegt er að fara hægt af stað og reyna að líkja sem mest eftir gangi náttúrunnar. Algengur upphafs-skammtur estrógens er 3-5 míkrogrömm daglega. Of stórir skammtar estrógens geta haft hemjandi áhrif á lengdarvöxt beina og þroski og lögum brjósta getur aflagast ef estrógenskammtar eru of háir of snemma. Nýlega hafa komið fram tegundir estrógenplástra sem mögulegt er að klippa niður og stilla þannig skammta að framgangi kynþroska.

Á síðustu árum hafa orðið stórstígar framfarir í sameindalíffræði og eins og áður kom fram hefur verið lýst yfir 300 afbrigðum af stökkbreytingum í geni

andrógenviðtakans. Grein sú er birtist nú hér í Lækna-bláðinu (10) fjallar um tvær systradætur með AIS og rannsókn á fjölskyldum þeirra. Rannsóknin leiddi í ljós stökkbreytingu sem átti sér upptök í eggfrumum móðurömmu og tvær af dætrum hennar reyndust vera arfberar. Rannsóknin sýndi hins vegar fram á að móðursystur stúlkanna og einnig ömmusystur höfðu ekki stökkbreytinguna og eru þar af leiðandi ekki arfberar. Frekari rannsóknir á afkomendum þessara kvenna reyndust því ekki nauðsynlegar. Ljóst er að um er að ræða rannsóknartækni sem á eftir að veita mikilvægar upplýsingar og gera erfðaráðgjöf við AIS öruggari og markvissari í framtíðinni.

## Heimildir

1. Morris JM. The syndrome of testicular feminisation in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 65: 1192-211.
2. Wilkins L. Heterosexual development. In: Thomas CC, ed. *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Diseases in Childhood and Adolescence*. Springfield, IL; 1950: 256-79.
3. Griffin JE. Androgen Resistance - The Clinical and Molecular Spectrum. *N Engl J Med* 1992; 326: 611-8.
4. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson MK, French FS. Androgen Receptor Defects: Historical, Clinical, and Molecular Perspectives. *Endocrine Rev* 1995; 16: 271-321.
5. Wilbert DM, Griffin JE, Wilson JD. Characterisation of the cytosol androgen receptor of the human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 113-20.
6. Brown TR, Migneon CJ. Cultured human skin fibroblasts: a model for the study of androgen action. *Mol Cell Biochem* 1981; 36: 3-22.
7. Chang CS, Kokontis J, Liao ST. Molecular cloning of human and rat complementary DNA encoding androgen receptors. *Science* 1988; 240: 324-6.
8. McPaul MJ. Molecular defects of the androgen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69: 315-22.
9. Warne GL, Zajac JD, McLean HE. Androgen insensitivity syndrome in the era of the Internet: a point of view. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11: 3-9.
10. Ólafsson Í, Kristjánsson K, Hjaltadóttir G, Schwartz M, Þórs-son ÁV. Algjört andrógenónæmi í íslenskrum fjölskyldu vegna stökkbreytingar í sterabindistáð andrógenviðtaka. *Lækna-bláðið* 2000; 86: 163-6.