

Překvapivá diagnóza vzácné endokrinní choroby při vyšetření dítěte pro malý vzrůst

MUDr. Renata Pomahačová, Ph.D.¹, MUDr. Petra Paterová¹, MUDr. Ivan Šubrt, Ph.D.², MUDr. Radka Jaklová², RNDr. Petra Vohradská², MUDr. Eliška Hrdonková³

¹Dětská klinika, Univerzita Karlova v Praze, LF v Plzni a FN Plzeň

²Ústav lékařské genetiky, Univerzita Karlova v Praze, LF v Plzni a FN Plzeň

³Gynekologicko-porodnická klinika, Univerzita Karlova v Praze, LF v Plzni a FN Plzeň

Popisujeme případ 9leté dívky vyšetřované po malý vzrůst s růstem pod 3. percentilem. V rámci komplexního vyšetření a s ohledem na rodinnou anamnézu výskytu syndromu úplné androgenní insenzitivity (AIS – androgen insensitivity syndrome) u 33leté tety jsme indikovali u naší pacientky cytogenetické vyšetření, které prokázalo chromozomálně mužské pohlaví. Potvrdili jsme syndrom úplné androgenní insenzitivity s průkazem mutace v genu pro androgenní receptor, který je lokalizován na chromozomu X. Stejná mutace byla nalezena u její 33leté tety s AIS a matky s babičkou naší pacientky, které jsou přenašečkami onemocnění v rodině. Doplněné cytogenetické vyšetření mladší sestry pacientky potvrdilo také diagnózu AIS. Provedení prenatalní diagnostiky mohlo případně zabránit narození dětí s AIS.

Klíčová slova: syndrom androgenní insenzitivity, androgenní receptor, chromozom X, dysgeneze testes, riziko malignizace, přenašečství onemocnění v rodině.

Surprising diagnosis of a rare endocrine disease when examining a child for short stature

We describe a case of a 9-year-old girl examined for short stature with growth below the 3rd percentile. As part of comprehensive examination with regard to the family history of the incidence of complete androgen insensitivity syndrome (AIS – androgen insensitivity syndrome) in a 33-year-old aunt, we indicated for our patient the cytogenetic examination, which revealed a chromosomally male. We confirmed the complete androgen insensitivity syndrome with mutation in the gene for the androgen receptor locus on chromosome X. The same mutation is presented in her 33-year-old aunt with AIS, and the mother and the grandmother of our patient who are transmitters of the disease in the family. Subsequent cytogenetic examination of the patient's younger sister also confirmed the diagnosis of AIS. A prenatal diagnosis could have prevented births of children with AIS.

Key words: androgen insensitivity syndrome, androgen receptor, chromosome X, testicular dysgenesis, the risk of malignancy, carrier of the disease in the family.

Pediatr. praxi 2014; 15(4): 222–224

Úvod

Jednu z klíčových rolí ve vývoji vnitřního a zevního genitálu u mužského pohlaví hraje testosteron produkovaný fetálními testes a dihydrotestosteron, který vzniká konverzí z testosteronu účinkem enzymu 5 α -reduktázy (obrázek 1). Předpokladem fyziologické produkce testosteronu ve fetálních testes je správná funkce osy hypothalamus – hypofýza – gonády a enzymů, které se účastní steroidogeneze v gonádách. K dostatečné tvorbě dihydrotestosteronu z testosteronu je důležitá fyziologická funkce enzymu 5 α -reduktázy. Pro zprostředkování fyziologického účinku testosteronu a dihydrotestosteronu je pak nezbytná správná receptorová citlivost tkání (1, 2).

Syndrom androgenní insenzitivity je nejčastější příčinou mužského pseudhermafroditismu s incidencí 1 : 20 000 narozených chlapců. Příčinou je mutace v genu pro androgenní receptor, který je lokalizován na chromozomu X, takže žena může být přenašečkou onemocnění. Je popsáno přes 600 mutací v tomto genu. Podle stupně virilizace zevního genitálu dělí Quigley a spol. AIS do 7 stupňů od minimální, přes neúplnou, až po úplnou

androgenní insenzitivitu. U stupně 1 s **minimální AIS** mají pacienti normální mužský genitál, gynekomastii a infertilitu v důsledku azoospermie nebo oligozoospermie. U dalších stupňů **neúplné androgenní insenzitivity** (PAIS – partial androgen insensitivity syndrome) je různě těžká porucha virilizace zevního genitálu (např. mikropenis, hypoplastické skrotum, retence testes). U stupně 7 je **kompletní androgenní insenzitivita** (CAIS – complete androgen insensitivity syndrome) a chlapci se rodí s fenotypicky ženským zevním genitálem (1, 2). Fetální testes u CAIS produkují testosteron, ale v důsledku necitlivosti k testosteronu a dihydrotestosteronu dochází k poruše vývoje mužského vnitřního a zevního genitálu. Produkce AMH (anti-müllerický hormon) v Sertoliho buňkách fetálních testes je fyziologická, takže nedojde k vývoji vejcovodů, dělohy a proximální části pochvy z parametonefrických Müllerových vývodů. Nevývají se nadvarlata, ductus deferens, prostata, semenné vajíčky a zevní mužský genitál. Testes jsou u CAIS lokalizovány v pánevní, tříselných kanálech nebo ve velkých labiích. Leydigovy buňky produkují testosteron, ale spermatogeneze je porušena, pro-

tože některé její fáze jsou závislé na androgenech. Testes jsou dysgenetické s rizikem malignizace v seminom nebo dysgerminom ve 2–5% v dětství a ve 20% v pubertě (3). U pacientů s CAIS dochází v dospělosti k vývoji prsů, protože estrogeny jsou produkovány v testes a vznikají také aromatizací z testosteronu v periferních tkáních. V důsledku androgenní insenzitivity chybí pacientům axilární a pubické ochlupení, bývají vyšší postavy a mají primární amenoreu, která může vést k diagnóze onemocnění. Jedinci s CAIS jsou vychováni jako ženy, cítí se být ženami, ale nejsou fertilní. Po stanovení diagnózy CAIS se provádí gonadektomie. Pubertu navozujeme estrogeny. Tato hormonální substituční léčba je kontinuální. Gestageny nepodáváme vzhledem k absenci dělohy. Někdy je u žen nutná plastická úprava délky pochvy k umožnění pohlavního styku. Nedílnou součástí léčby je psychologická podpora pacientky a celé rodiny.

Popis případu

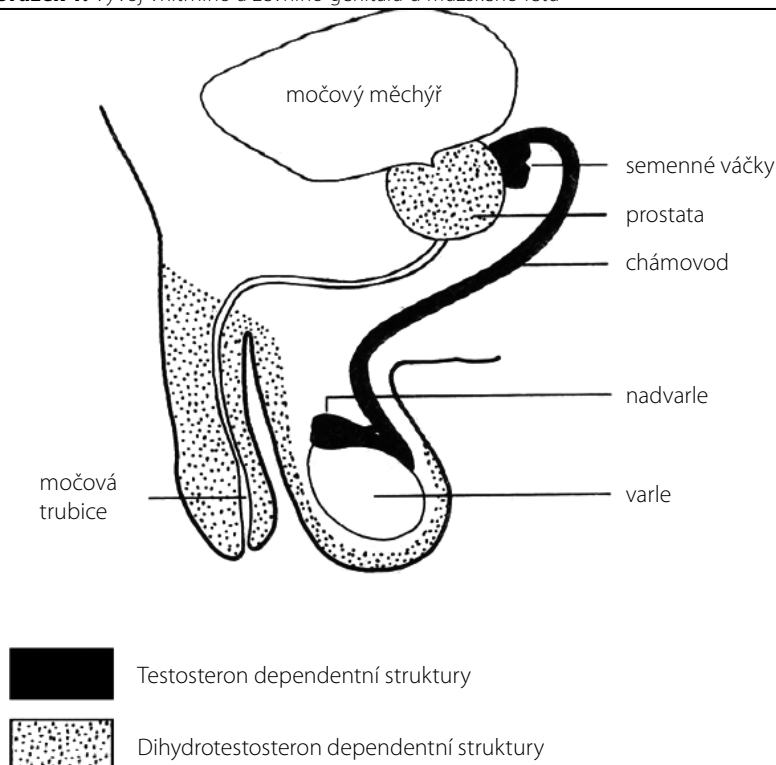
Dívka se narodila z 1. gravidity ve 36. týdnu gestace po spontánním porodu s porodní hmotností 2 070 g a porodní délkou 45 cm. Hraniční

splňovala kritéria pro intrauterinní růstovou retardaci nejasné příčiny. Bezprostřední poporodní adaptace byla nekomplikovaná, přítomna syndaktylie 2. a 3. prstu obou dolních končetin. V novorozeneckém období prodělala klebsiellovou sepsi. Na hmotnosti vždy hůře prospívala, ale její psychomotorický vývoj byl fyziologický. Nikdy vážněji nestonala. Ve škole prospívá dobře. V rodinné anamnéze 33letá sestra matky dítěte se syndromem testikulární feminizace podstoupila ve 13 letech věku gonadektomii.

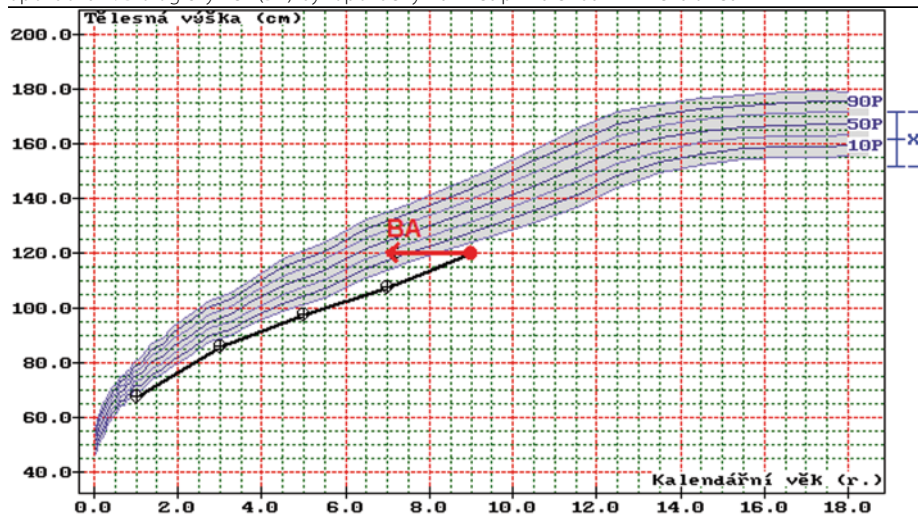
K endokrinologickému vyšetření pro malý vzrůst byla dívka odeslána v 9 letech věku. Z antropometrických parametrů byla výškou 120 cm (-2,9 SD) v pásmu velmi malé výšky pod 3. percentilem, podle BMI (body mass index) 13,6 kg/m² (10. percentil) byla v pásmu snížené výživy. Kostní věk byl opožděný a odpovídal věku 7 let. Růstová křivka ukazovala lineární růst těsně pod 3. percentilem bez progresivního růstového opožďování (graf 1). Po korekci na kostní věk byl její růst v geneticky predikovaném pásmu podle výšek rodičů (výška otce 177 cm, výška matky 159 cm). V objektivním nálezů měla proporcionální postavu, která vylučovala možnost kostní dysplazie, hmatnou levostrannou tříselnou kýlu, byla prepubertální a její zevní genitál byl ženský. Z hlediska vyšetření malého vzrůstu jsme vyloučili endokrinní poruchu (hypofunkci štítné žlázy, deficit růstového hormonu) a chronické onemocnění systémové povahy. V rámci komplexního vyšetření, vzhledem k uvedené rodinné anamnéze a hmatné tříselné kýle, jsme doplnili cytogenetické vyšetření, které prokázalo **chromozomálně mužské pohlaví, karyotyp 46,XY. Před sebou jsme měli pacientku s poruchou sexuální diferenciací s mužským pseudohermafroditizmem.**

Sonografické vyšetření potvrdilo vlevo na přechodu dutiny břišní a třísla strukturu podobnou varleti o rozměrech 9×4 mm, vpravo ve stejné lokalizaci útvar do 5 mm. Děloha a ovaria sonograficky nebyla verifikována. Gynekologem byla popsána slepě končící pochva délky 4–5 cm. **Test androgenní senzitivity potvrdil necitlivost receptorů k androgenům.** V průběhu testu došlo k nedostatečnému poklesu vazebné bílkoviny pro pohlavní hormony SHGB (sex hormone binding globulin) po podání depotního testosteronu 2 mg/kg i. m. (SHGB 95,2 nmol/l před podáním depotního testosteronu, SHGB 82,8 nmol/l 7. den po jeho podání, pokles hladiny SHGB byl tedy na 87% při požadovaném poklesu na 82,5%). Vzestup v hladině dihydrotestosteronu byl dostatečný, což vyloučilo možnost defektu enzymu 5α-reduktázy (dihydrotestosteron 0,11 nmol/l před podáním depotního testosteronu, dihydrotestosteron

Obrázek 1. Vývoj vnitřního a zevního genitálu u mužského fétu



Graf 1. Růstová křivka ukazuje lineární růst dítěte těsně pod 3. percentilem bez progresivního růstového opožďování. Biologický věk (BA) byl opožděný na 7 let při kalendářním věku 9 let



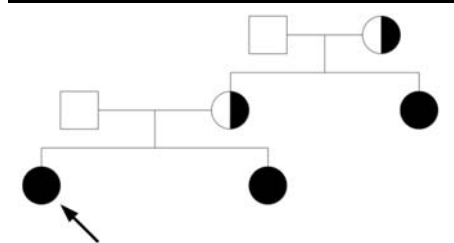
0,87 nmol/l 7. den po jeho podání, vzestup byl tedy více než dvojnásobný). Hormonální odběry ukazovaly na fyziologickou funkci nadledvin, hladina testosteronu byla nízká a hladiny gonadotropinů odpovídaly prepubertálnímu stavu.

Syndrom úplné androgenní insenzitivity byl u naší pacientky **potvrzen molekulárně geneticky. Byla zjištěna mutace c.24 95G > T p.(Arg832Leu) v exonu 7 genu pro androgenní receptor, který je lokalizován na chromozomu X. Stejná mutace** v genu pro androgenní receptor byla potvrzena také **u matky pacientky, babičky a tety** (obrázek 2). **Matka pacientky a její babička jsou přenašeč-**

kami onemocnění. Vzhledem k potvrzenému přenašečství tohoto onemocnění v rodině jsme provedli **cytogenetické vyšetření u mladší 5leté sestry, u které bylo také potvrzeno chromozomálně mužské pohlaví, karyotyp 46,XY.**

U sourozenců byla provedena bilaterální laparoskopická gonadektomie. Histologické vyšetření potvrdilo atrofické gonády centrálně fibrotizované, v periferních partiích se zastíženými tubulárními strukturami tvořenými Sertolihovými buňkami bez zachycené spermiogeneze, bez Leydigových buněk v intersticiu a bez germinální neoplazie. Starší dívka má zahájenou hormonální substituci estrogény.

Obrázek 2. Rodokmen rodiny s přenašečstvím mutace v genu pro androgenní receptor vedoucí k syndromu úplné androgenní insenzitivity. Čtverce označují muže, kolečka ženy. Zdraví jedinci jsou označeni bíle. Přenašečky mutace v genu pro androgenní receptor jsou označeny bíločerně. Nemocní jedinci se syndromem úplné androgenní insenzitivity jsou označeni černě. Šipkou je označen proband, u kterého začalo vyšetřování s potvrzením CAIS



Diskuze a závěr

Diagnóza syndromu úplné androgenní insenzitivity u naší pacientky a následně u její sestry byla v podstatě náhodná při vyšetření dítěte pro malý vzrůst. Cytogenetické vyšetření jsme indikovali v rámci komplexního vyšetření, s ohledem na rodinnou anamnézu CAIS u tety dívky a pro přítomnost levostranné tříselné kýly.

Nejčastěji je syndrom diagnostikován v dětství v souvislosti s operací tříselné kýly nebo

v souvislosti s vyšetřováním dívky pro primární amenoreu a při potížích při pohlavním styku v důsledku krátké slepě končící pochvy. Diagnóza mužského pseudohermafroditizmu může být také stanovena prenatálně při diskrepanci mezi ultrasonograficky diagnostikovaným ženským pohlavím a karyotypem 46,XY z plodové vody.

Růst v pásmu velmi malé výšky pod 3. percentilem není pro tyto děti typický. Podle komplexně provedených vyšetření byla příčinou poruchy růstu naší pacientky intrauterinní růstová retardace s postnatálním růstovým selháním. Léčbu růstovým hormonem z této indikace rodina odmítla.

U dívek s tříselnou kýlou se v 1–2% jedná o androgenní insenzitivitu. Otázkou je proto vyšetření karyotypu u každé dívky před plánovanou plastickou operací tříselné kýly. Při zjištění karyotypu 46,XY a potvrzení CAIS je pak indikována gonadektomie.

Potvrdili jsme přenašečství mutace v genu pro AR v rodině naší pacientky. Její matka a babička jsou přenašečkami této mutace. Babičkou byla diagnóza její 33leté dcery zamlčována do prvovýšetření vnučky pro malý vzrůst. Matka dítěte pro-

to před těhotenstvím neabsolvovala genetickou konzultaci. V opačném případě se dalo narození sourozenců s CAIS předejít provedením prenatální diagnostiky s možností asistované reprodukce s preimplantační diagnostikou s embryotransferem pouze XX embryí (zdravé plody nebo přenašečky) nebo určením pohlaví plodu z choriových klků nebo z plodové vody a podle výsledku genetické analýzy případným ukončením těhotenství.

Literatura

1. Brook CHGD, Brown RS. Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2008.
2. Lisá L, a kol. Poruchy sexuální diferenciaci. Praha: Maxdorf, 2001.
3. Oakes MB, Eyvazzadeh AD, Quint E, et al. Complete Androgen Insensitivity Syndrome – A Review. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology. 2008; 21(6): 305–310.

Článek doručen redakci: 28. 5. 2014

Článek přijat k publikaci: 12. 6. 2014

MUDr. Renata Pomahačová, Ph.D.

Dětská klinika, Univerzita Karlova
v Praze, LF UK a FN Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
pomahacova@fnplzen.cz

