

Research Paper

Phenotype and Genotype of Androgen Insensitivity Syndrome

Vu Chi Dung^{1*}, Nguyen Thu Ha¹, Nguyen Ngoc Khanh¹,
Bui Phuong Thao¹, Can Thi Bich Ngoc¹, Do Thi Thanh Mai¹,
Nguyen Trong Thanh¹, Nguyen Quynh Anh¹

¹ Vietnam National Children's Hospital, 18/879 La Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received 20 July 2021

Revised 30 July 2021; Accepted 16 September 2021

Abstract

Androgen insensitivity syndrome (AIS) is the most common specific cause of 46,XY disorder in sex development. The Androgen signaling pathway is complex but so far, the only gene linked with AIS is the Androgen receptor (AR).

Objective: We aimed to describe phenotype and to identify mutation of AR in Vietnamese patients with AIS.

Method: This case series study included 14 patients from 10 unrelated families with AIS.

Results: The age of diagnosis was 3 months to 83 years old. 11/14 cases were complete Androgen insensitivity syndrome (CAIS) (female external genitalia) and 3 cases were predominantly female partial AIS phenotype. Three cases had two labial testes, six cases had inguinal testes and 1 case had abdominal testes. Seven different mutations of AR were identified from 10 cases of 8 unrelated families including three novel ones.

Conclusions: In our study, we identified mutations in the AR gene that may provide us new insights into the molecular mechanisms of AIS. The expanded database of these mutations should benefit patients in the diagnosis and treatment of this syndrome.

Keywords: Androgen insensitivity syndrome; AIS, AR gene.

* Corresponding author.

E-mail address: dungvu@nch.org.vn

<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i5.355>

Kiểu gen và kiểu hình của hội chứng không nhạy cảm androgen

Vũ Chí Dũng^{1*}, Nguyễn Thu Hà¹, Nguyễn Ngọc Khánh¹,
Bùi Phương Thảo¹, Cấn Thị Bích Ngọc¹, Đỗ Thị Thanh Mai¹,
Nguyễn Trọng Thành¹, Nguyễn Quỳnh Anh¹

¹ Bệnh viện Nhi Trung ương, 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 20 tháng 7 năm 2021

Chỉnh sửa ngày 30 tháng 7 năm 2021; Chấp nhận đăng ngày 16 tháng 9 năm 2021

Tóm tắt

Hội chứng không nhạy cảm Androgen (Androgen insensitivity syndrome: AIS) là nguyên nhân phổ biến nhất của rối loạn phát triển giới tính 46,XY. Cơ chế tác động của Androgen phức tạp nhưng cho đến nay chỉ có gen AR (Androgen receptor) là có liên quan đến hội chứng không nhạy cảm Androgen.

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm kiểu hình của các bệnh nhân mắc hội chứng không nhạy cảm Androgen và phát hiện đột biến của gen AR ở các bệnh nhân này. Phương pháp: Nghiên cứu một loạt ca bệnh bao gồm 14 bệnh nhân của 10 gia đình riêng biệt mắc hội chứng không nhạy cảm Androgen.

Kết quả: Tuổi chẩn đoán từ 3 tháng đến 83 tuổi. 11/14 ca có kiểu hình của hội chứng không nhạy cảm hoàn toàn với Androgen (bộ phận sinh dục ngoài của nữ) và 3/14 ca mắc thể không nhạy cảm Androgen một phần nhưng nặng (thiên hướng nữ). Ba ca có hai tinh hoàn nằm ở vị trí hai môi lớn, 6 ca có hai tinh hoàn nằm ở ống bẹn hai bên và 1 ca có tinh hoàn nằm trong ổ bụng. Tám đột biến khác nhau của gen AR được phát hiện ở 10 bệnh nhân thuộc 8 gia đình khác nhau.

Kết luận: Các đột biến trên gen AR gây hội chứng không nhạy cảm Androgen giúp chẩn đoán xác định và góp phần hiểu rõ thêm về cơ chế phân tử của hội chứng không nhạy cảm hoàn toàn với Androgen. Kiểu hình thể không nhạy cảm hoàn toàn có tỷ lệ cao. Nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn là cần thiết và có giá trị trong chẩn đoán cũng như điều trị.

Từ khóa: hội chứng không nhạy cảm Androgen; AIS, gen AR

I. Đặt vấn đề

Hội chứng không nhạy cảm với Androgen (Androgen insensitivity syndrome - AIS) là một bệnh lý di truyền liên kết nhiễm sắc thể giới tính X và là nguyên nhân phổ biến nhất gây rối loạn phát triển giới tính (RLPTGT) ở người nam 46,XY [1]. Hội chứng này được

mô tả bởi Morris lần đầu tiên vào năm 1953 [2].

Kiểu hình của AIS bao gồm 3 thể lâm sàng chính: (1) thể không nhạy cảm hoàn toàn Androgen (Complete Androgen insensitivity syndrome: CAIS); (2) thể không nhạy cảm Androgen một phần (Partial Androgen insensitivity syndrome: PAIS); (3) thể không nhạy cảm Androgen nhẹ (Mild Androgen insensitivity syndrome: MAIS) [3].

* Tác giả liên hệ

E-mail address: dungvu@nch.org.vn

<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i5.355>

Tỷ lệ hiện mắc CAIS ước tính trong khoảng từ 1/20.400 - 1/99.100 nam giới [4]. CAIS thường có biểu hiện như vô kinh nguyên phát ở trẻ nữ vị thành niên. Bệnh có thể được phát hiện sớm hơn khi tìm thấy tinh hoàn ở trẻ gái bị thoát vị bẹn [5].

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về AIS, tuy nhiên ở Việt Nam các nghiên cứu này về hội chứng không nhạy cảm Androgen còn hạn chế và cỡ mẫu nhỏ. Vì vậy, nghiên cứu được tiến hành với các mục tiêu sau:

- Xác định đột biến của gen AR ở các bệnh nhân có chẩn đoán lâm sàng là hội chứng không nhạy cảm Androgen.
- Mô tả kiểu hình của các bệnh nhân hội chứng không nhạy cảm Androgen.

II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 14 bệnh nhân từ 10 gia đình được chẩn đoán lâm sàng nghi ngờ là CAIS và PAIS thiên hướng nữ. Đây là nghiên cứu ca bệnh bao gồm mô tả các triệu

❖ Tuổi phát hiện triệu chứng:

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Số bệnh nhân
≤ 10 tuổi	6
> 10 - ≤ 18 tuổi:	4
> 18 tuổi:	4
Min - Max	3 tháng - 83 tuổi

Nhận xét: 8/14 bệnh nhân được chẩn đoán sau 10 tuổi. Bệnh nhân nhỏ nhất được chẩn đoán lúc 3 tháng tuổi và bệnh nhân lớn tuổi nhất được chẩn đoán lúc 83 tuổi.

3.2. Các đặc điểm của kiểu hình

Bảng 2. Phân bố lí do vào viện

Lí do vào viện	Số bệnh nhân
Thoát vị bẹn	7
Vô kinh tiên phát	4

chứng lâm sàng, phả hệ di truyền, chẩn đoán hình ảnh gồm siêu âm và chụp đường sinh dục có cản quang, các xét nghiệm hóa sinh gồm nồng độ hormon và di truyền tế bào (nhiễm sắc thể đồ). Các đặc điểm kiểu hình lâm sàng, hóa sinh, chẩn đoán hình ảnh được tiến hành và thu thập tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

DNA được chiết tách từ máu ngoại vi và phân tích gen để phát hiện đột biến gen AR bằng kỹ thuật PCR và giải trình tự trực tiếp tại Trung tâm Nghiên cứu Quốc gia về Sức khỏe Trẻ em trực thuộc Trung tâm Sức khỏe Trẻ em Tokyo, Nhật Bản từ 2012-2015.

III. Kết quả

3.1. Thể lâm sàng và tuổi chẩn đoán:

❖ Thể lâm sàng

Trong số 14 bệnh nhân đã được khẳng định mắc AIS thì có 11 bệnh nhân có kiểu hình là thể không nhạy cảm hoàn toàn Androgen (CAIS), và 3 bệnh nhân là thể không nhạy cảm Androgen một phần (PAIS) thiên hướng nữ.

Lí do vào viện	Số bệnh nhân
Ngoại hình nam có tuyến vú to	1
Thoát vị bẹn nghẹt	1
Tiền sử gia đình	1

Nhận xét: Phần lớn các bệnh nhân đến vì biểu hiện của thoát vị bẹn. Ngoài ra các bệnh nhân đến khám vì có kiểu hình nữ mà vô kinh tiên phát.

Bảng 3. Đặc điểm vị trí tinh hoàn

Vị trí tinh hoàn	Số bệnh nhân
Tinh hoàn hai bên trong ổ bụng	1
Hai bên môi lớn - bìu	3
Vùng bẹn	6
Chưa xác định được	4

Nhận xét: Vị trí tinh hoàn xác định được chủ yếu ở vùng bẹn. Chỉ có 1 trường hợp tinh hoàn nằm trong ổ bụng

Bảng 4. Phương pháp điều trị ngoại khoa

Xử trí	Số bệnh nhân
Cắt tinh hoàn hai bên	8
Cắt tinh hoàn trước dậy thì	3
Cắt tinh hoàn sau dậy thì	5

Nhận xét: 8/14 bệnh nhân được cắt tinh hoàn hai bên, trong đó 5 bệnh nhân cắt tinh hoàn sau dậy thì

3.3. Đặc điểm kiểu gen

Bảng 6. Kiểu gen của các bệnh nhân

Kiểu hình	Exon	c.DNA	Protein	Số bệnh nhân
CAIS	1	c.82 C>T	p.Q28X	2
CAIS	4	c.2103 G>T	p.L701F	1
CAIS	4	c.2113C>T	P.L705F	2
PAIS	4	c.2137C>T	p.L713F	1
PAIS	5	c.2239 G>A	p.V747M	1
CAIS	5	c.2239 G>A	p.V747M	1
CAIS	5	c.2256 G>T	p.W752S	1
CAIS	7	c.2599 G>A	p.V867M	1

Nhận xét: 3/8 đột biến được xác định là đột biến mới (in đậm). Hai bệnh nhân mang cùng đột biến nhưng lại có kiểu hình khác nhau.

IV. Bàn luận

CAIS được chẩn đoán ở 1/20.000 trẻ trai [6]. Bệnh nhân hoàn toàn không có bất cứ một dấu hiệu nào của cơ quan sinh dục ngoài của nam, do đó hầu hết các bệnh nhân CAIS đều có tuổi chẩn đoán muộn, hiếm khi ở giai đoạn trẻ nhỏ. Hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu này đều có độ tuổi chẩn đoán lớn, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 83 tuổi nhập viện với chẩn đoán ban đầu là thoát vị bẹn nghẹt, thăm khám lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh khẳng định khối vùng bẹn là tinh hoàn xoắn, bộ phận sinh dục ngoài nữ hoàn toàn, không có lông mô, vô kinh và vô sinh (Bảng 1). Trong nghiên cứu trên 278 bệnh nhân AIS của Ahmed và cộng sự, độ tuổi chẩn đoán trung bình của các bệnh nhân CAIS là 13,2 tuổi [7].

Bốn bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đến khám với biểu hiện vô kinh tiên phát, bảy bệnh nhân đến khám vì thoát vị bẹn. Nghiên cứu của Ahmed ghi nhận 39% bệnh nhân CAIS đến vì thoát vị bẹn 2 bên và 28% bệnh nhân đến vì thoát vị bẹn một bên [7]. Tỷ lệ bệnh nhân CAIS trên các bệnh nhân có thoát vị bẹn là 0,8 – 2,5% [8]. Do đó, khi trẻ có biểu hiện ngoại hình nữ đến khám vì khối thoát vị ở vùng bẹn, cần thiết phải thăm khám lâm sàng kỹ lưỡng, siêu âm xác định nhu mô khối thoát vị, và xác định sự hiện diện của tử cung và buồng trứng, phân tích nhiễm sắc thể và sinh thiết tuyến sinh dục (nếu được cho phép) để tránh bỏ sót chẩn đoán.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 4/14 bệnh nhân không xác định được tinh hoàn, 1 bệnh nhân có tinh hoàn trong ổ bụng, còn lại tinh hoàn trong ống bẹn hoặc ở môi lớn (Bảng 3). 8/14 bệnh nhân đã được tiến hành cắt tinh hoàn 2 bên, trong đó có 3 bệnh nhân được phẫu thuật trước dậy thì (Bảng 4). Trong nghiên cứu của Ahmed và cộng sự, 25/278

trường hợp không tìm thấy tinh hoàn, 36% trường hợp CAIS có tinh hoàn trong ổ bụng, 41% trường hợp có tinh hoàn ở ống bẹn hoặc ở môi lớn, ngoài ra 66% trường hợp cắt bỏ tinh hoàn trước tuổi dậy thì, 29% trường hợp sau khi dậy thì [7]. Mô tinh hoàn chưa được cắt bỏ sẽ làm tăng nguy cơ ác tính sau tuổi dậy thì. Các bằng chứng cho thấy rằng bệnh nhân CAIS và PAIS giữ lại tinh hoàn sau tuổi dậy thì có 25% nguy cơ phát triển khối u lành tính và 4-9% nguy cơ ác tính [6]. Tuy nhiên việc trì hoãn cắt bỏ tuyến sinh dục cho đến tuổi dậy cũng có những lợi ích nhất định. Bệnh nhân CAIS vẫn có thể dậy thì trong độ tuổi bình thường của trẻ em gái. Nếu phẫu thuật cắt bỏ tuyến sinh dục được thực hiện trong thời thơ ấu, bệnh nhân cần phải dùng estrogen thay thế ở tuổi dậy thì [3].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 10/14 bệnh nhân được tiến hành phân tích gen để xác định đột biến của gen AR, phát hiện ra 8 đột biến khác nhau trên gen AR, phân bố trên các exon 1, 4, 5, 7 và đều là đột biến điểm. Đột biến điểm trên gen AR được xác định ở hơn 95% bệnh nhân mắc CAIS [9]. Các đột biến gen AR thường được tìm thấy ít hơn ở bệnh nhân có kiểu hình PAIS (28 - 50%). Điều này cho thấy rằng mặc dù receptor của Androgen là yếu tố cần thiết cho ngoại hình nam hóa, nhưng còn nhiều thành phần khác của phức hợp AR và mạng lưới tín hiệu cần có để hoàn thiện quá trình nam hoá [10]. Hiện có hơn 570 đột biến đã được công bố trên ngân hàng đột biến gen người (Human Gene Mutation Database). Đáng chú ý là các kiểu hình lâm sàng có thể khác nhau giữa những bệnh nhân có cùng đột biến, kể cả trong cùng một gia đình. Điều này phải được ghi nhớ khi tư vấn chẩn đoán trước sinh ở bệnh nhân AIS. Không có mối tương quan hoàn hảo nào được

xác định giữa kiểu gen và kiểu hình ở những bệnh nhân mắc AIS.

V. Kết luận

Thể không nhạy cảm hoàn toàn Androgen là thể bệnh phổ biến nhất, triệu chứng chủ yếu là thoát vị bẹn hoặc vô kinh tiên phát ở tuổi dậy thì. Hầu hết các bệnh nhân thể không nhạy cảm hoàn toàn Androgen đều tìm thấy đột biến gen AR, trong khi bệnh nhân thể không nhạy cảm Androgen một phần ít mang đột biến của gen AR hơn. Xác định đột biến gen AR ở những bệnh nhân rối loạn phát triển giới tính giúp chẩn đoán nguyên nhân, điều trị, theo dõi lâu dài cũng như tư vấn di truyền cho bệnh nhân và gia đình bệnh nhân.

Tài liệu tham khảo

- [1] Batista RL, Costa EMF, Rodrigues AS et al. Androgen insensitivity syndrome: a review. *Arch Endocrinol Metab* 2018;62(2):227–235. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000031>
- [2] Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol* 1953;65(6):1192–1211. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(53\)90359-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(53)90359-7)
- [3] Hughes IA, Davies JD, Bunch TI et al. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet Lond Engl* 2012; 380(9851):1419–1428. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60071-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60071-3)
- [4] Boehmer AL, Brinkmann O, Brüggewirth H et al. Genotype versus phenotype in families with Androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4151–4160. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7825>
- [5] Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T et al. Androgen insensitivity syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(4):569–580. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.04.005>
- [6] Gulía C, Baldassarra S, Zangari A et al. Androgen insensitivity syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22(12):3873–3887. https://doi.org/10.26355/eurev_201806_15272
- [7] Ahmed SF, Cheng A, Dovey L et al. Phenotypic features, Androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as Androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):658–665. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.2.6337>
- [8] Dreuning KM, Barendsen RW, van Trotsenburg AP et al. Inguinal hernia in girls: A retrospective analysis of over 1000 patients. *J Pediatr Surg* 2020;55(9):1908–1913. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2020.03.015>
- [9] Tadokoro-Cuccaro R, Hughes I.A. Androgen insensitivity syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21(6):499–503. <https://doi.org/10.1097/MED.000000000000107>
- [10] Audi L, Fernández-Cancio M, Carrascosa A et al. Novel (60%) and recurrent (40%) Androgen receptor gene mutations in a series of 59 patients with a 46,XY disorder of sex development. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1876–1888.