

SINDROMUL DE NERECEPTIVITATE ANDROGENICA



SINDROMUL DE NERECEPTIVITATE ANDROGENICA

Autor : student Petre Laurentiu
Grupa 406
Anul IV

Cuprins

Introducere	3
1 Prima data	4
2 Natura A.I.S.	5
2.1 Hormonii	5
2.2 Androgenii	5
2.3 Dezvoltarea organelor genitale masculine	5
2.4 Receptorul androgenic	6
3 Baza genetica a A.I.S.	7
3.1 Transmiterea genetica a A.I.S.	8
4 Diagnosticarea A.I.S.	9
5 Schimbarile hormonale in timpul copilariei si adolescentei	9
6 Tratamentul A.I.S.	10
7 Consiliere si support	11
8 Concluzii	12
Bibliografie	13

Introducere

Lesind din randul celor ce privesc situatiile medicale drept situatii medicale si nimic mai mult, avem sansa sa realizam cum vad pacientii nostri fenomenele bizare, uneori inexplicabile ce le afecteaza viata, de cele mai multe ori intr-o maniera de nedorit.

In postura unui viitor medic, mi-am pus si imi pun in continuare intrebarea "cum voi putea sa-i explic pacientului meu situatia lui, in asa fel incat sa-l ajut nu sa-l deprim?". Cu siguranta sansa de a reusi acest lucru depinde in mare masura si de pacient, inasa ramane totusi responsabilitatea curatorului sa realizeze un echilibru intre psihicul pacientului si starea acestuia.

Sindromul A.I.S. (Androgen Insensitivity Syndrom) este un diagnostic printre cele de care vorbeam in paragraful anterior, dificil de explicat nu atat stiintific, cat prin modul in care acesta afecteaza o persoana. Chiar si in zilele noastre, mai ales in zilele noastre, se dovedeste totusi dificil de abordat un subiect legat de sexualitate. Tributar unor

conceptii ce au avut la un moment dat suportul acelor vremuri, acest subiect ramane tabu.

Consider inasa ca este datorita noastra ca intr-un fel sau altul sa explicam pacientului ce i se intampla. As putea spune ca in acest fel facem noi primul pas in lupta cu boala, lupta ce in continuare va trebui sa o duca mai departe avand, bineinteles sprijinul nostru.

Autorul

1 Prima data

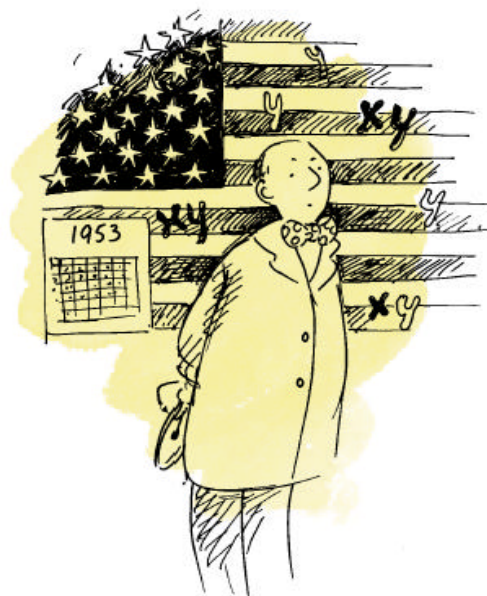
Anul 1953 a adus prima publicatie despre sindromul A.I.S.

Autorul, un ginecolog american pe numele lui J.M. Morris a fost primul ce a intalnit aceasta afectiune.

Pacienta lui, o femeie normal dezvoltata anatomic, care insa nu avusese niciodata menstruatie. La un consult mai amanuntit medicul a observat ca pilozitatea axilara si pubiana a pacientei era foarte rara, in plus doua 'umflaturi' laterale simetrice pubiene - deschise chirurgical s-au dovedit a fi doua testicule.

Femeia nu avea ovare si nici uter. Vaginul scurt, se termina orb, in fund de sac.

Se stie astazi ca femeile cu sindrom A.I.S. au cromozomi sexuali masculini XY.



2 Natura A.I.S.

A.I.S. este un sindrom X-linkat recesiv, consecinta lui fiind o masculinizare anormala si incompleta a persoanei afectate. Aceasta boala se poate concretiza intr-o forma completa C.A.I.S. sau una partiala P.A.I.S. in functie de numarul de receptori androgenici afectati.

Indiferent de forma, indivizii afectati au cariotip XY. Cei ce au C.A.I.S. vor avea organe genitale externe feminine. P.A.I.S. poate imbraca orice forma de la fenotip feminin virilizat (cu clitorimegalie si fara alte modificari externe) pana la fenotip masculin feminizat (dimensiuni reduse ale penisului).

Indiferent de forma, indivizii afectati nu au nici ovare nici uter.

Anomalia genetica afecteaza o singura gena, aceasta blocand raspunsul normal al receptorilor pentru hormoni masculinizanti atat intrafetal cat si dupa nastere. Blocajul actioneaza doar asupra receptorilor pentru hormoni androgenici, organismul raspunzand normal la estrogeni.

Pentru o mai buna intelegere a sindromului, voi descrie pe rand 'actorii principali' si rolul pe care il joaca fiecare.

2.1 Hormonii

Reprezinta mesageri biochimici secretati de o glanda intr-un anumit loc, capabili sa actioneze oriunde in alta parte in organism.

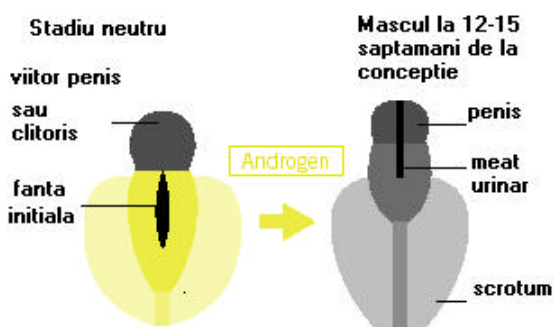
2.2 Androgenii

Sunt hormoni cu rol in masculinizare, la masculi sunt responsabili de imprimarea si intarirea caracterelor de masculinitate - dezvoltarea si cresterea penisului, aparitia pilozitatii faciale si corporale, dezvoltarea masei musculare, tonalitatea vocii, etc. nu sunt hormoni exclusiv masculini, ei sunt prezenti si in organismele feminine. La persoanele cu A.I.S. el provine din doua surse : testicul si glandele suprarenale. La femeile cu ovare, sursa principala o reprezinta glandele suprarenale, ovarul avand un aport insignifiant.

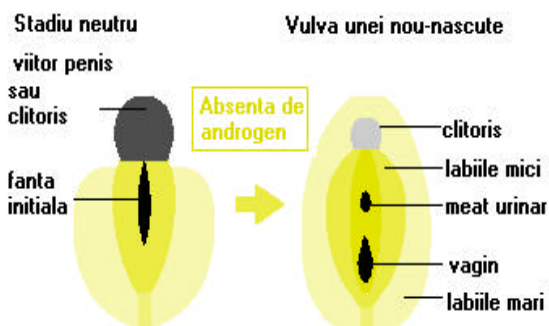
2.3 Dezvoltarea organelor genitale masculine

In etapele initiale de dezvoltare intrafetal, este imposibil sa faci deosebirea intre masculin si feminin. Caracterele in aceasta etapa sunt nediferentiate.

Aceste caractere primare nediferentiate vor da nastere organelor sexuale externe si interne masculine ori feminine. Schema urmatoare descrie grafic transformarea stadiului initial in caractere masculine sub actiunea androgenilor (ce isi incep activitatea in saptamanile 12-15 dupa conceptie) :



Imaginea urmatoare arata in ce mod se diferentiaza caracterele feminine pornind de la stadiul neutru :

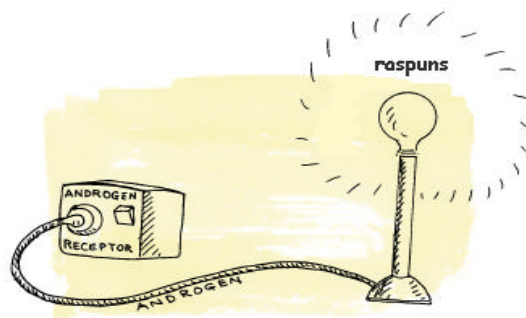


In sindromul A.I.S. nici tegumentul ce acopera zona genitala, nici tesaturile organelor genitale nu sunt sensibile la androgeni. Dezvoltarea organelor sexuale merge spre caractere feminine deoarece caracterele masculine nu apar decat ca raspuns al actiunii androgenilor.

Organele genitale interne au un drum asemanator inasa putin schimbat. Stadiul neutru nu face diferenta intre masculin si feminin. Uterul si ovarele nu se dezvoltă la masculi deoarece gonadele produc un hormon ce inhiba aparitia lor - normal ele se vor dezvoltă la femei. Indivizii cu sindrom A.I.S., dupa cum am vazut in paginile anterioare, au gonade masculine; rezulta de aici si prezenta hormonului inhibitor al dezvoltarii uterului si ovarelor. Asa se explica lipsa acestor organe indiferent de forma sindromului : C.A.I.S. sau P.A.I.S.

2.4 Receptorul androgenic

La un fetus cu sindrom A.I.S. androgenii nu vor avea efectul masculinizant normal. De ce ? Destul de simplu de explicat. Celulele organismului, nu numai la nivelul organelor genitale ci si in alte parti, au pe membrana o structura denumita receptor, androgenic sau de alta natura, cu rol bine definit de a fixa hormonul pentru care a fost facut. In situatia de fata, receptorul androgenic are rolul de a fixa androgenii - astfel apare diferentierea celulara normala:



În cazul A.I.S., receptorul este blocat congenital, prin afectarea unei gene. Rezultatul:



3 Baza genetica a A.I.S.

Fiecare individ rezulta din fecundarea unui ovul feminin de către spermatozoizi. Principalul rol al celor două ingrediente este de a purta materialul genetic matern respectiv patern. Materialul genetic este reprezentat de aproximativ 100.000 de particule numite gene. Acestea codifică informația genetică fără de care noul organism nu s-ar putea dezvolta.

În momentul fertilizării ovulului de către spermatozoizi, genele paterne sunt adăugate celor materne.

De exemplu, o genă de la mama și una de la tata vor da culoarea ochilor viitorului produs de concepție.

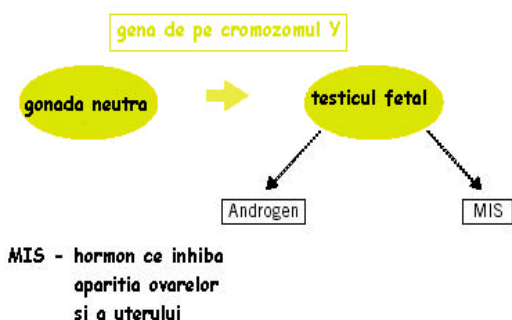
De fapt, pentru fiecare caracter în parte există o pereche de gene și aceste perechi de gene sunt reproduse identic în fiecare celulă a organismului unui nou-născut.

Genele formează la rândul lor structuri mai complexe numite cromozomi. În fiecare celulă a organismului uman există exact 46 cromozomi. Din aceștia, doi sunt denumiți cromozomi sexuali: X și Y.

O femeie normală are un set de cromozomi ai sexului XX, iar un bărbat normal XY.

Cromozomul Y include genele ce determină apariția și dezvoltarea gonadelor masculine.

Simplist dar explicit, iata calea descrisa mai sus :



Femeile cu A.I.S. au, cum am spus, cromozomi XY. Cromozomul Y este perfect normal si atunci gonadele masculine se vor dezvolta. Si cromozomul X este normal cu exceptia unei foarte mici erori a uneia din genele lui. Acea gena este cea care raspunde de receptorii androgenici.

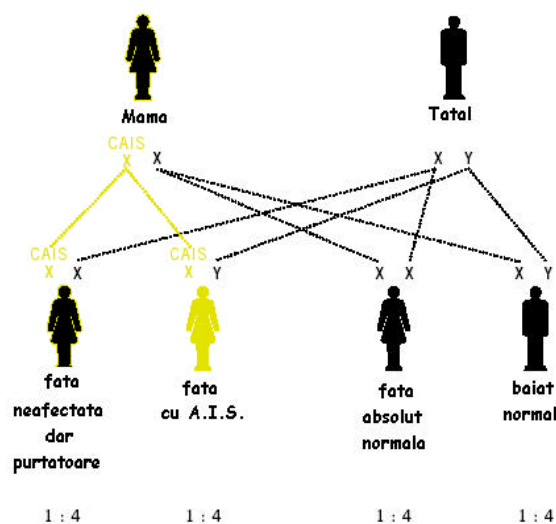
O femeie normala are cromozomi XX si deci doua gene pentru receptorul androgenic. Daca una este alterata, nu este o problema, mai are una buna. La o femeie cu XY, daca gena de pe acel X este afectata, nu va mai avea alta buna de schimb si va manifesta sindromul de nereceptivitate androgenica (A.I.S.). Oricum, daca acea gena ar fi fost normala, produsul de conceptie ar fi fost un baietel si nu o fetita cu XY normali.

3.1 Transmiterea genetica a A.I.S.

Fenomenul de transmitere al acestei anomalii genetice este denumit X - linkat. Ca orice fenomen de transmitere genetica valabil pentru cromozomii sexuali, si acesta respecta legile

mendeliene. Un cuplu care are o fiica bolnava de A.I.S. poate relativ usor sa determine care sunt sansele ca nepoteii sa sufere de probleme asemanatoare.

Modul in care transmiterea genei purtatoare in cazul unei conceptii anume este total independent de modul cum se va realiza la o conceptie ulterioara. Ramane insa sansa nefasta de a se naste un alt copil cu A.I.S. Sansa este de $\frac{1}{4}$ la fiecare noua nastere, presupunand ca mama este purtatoarea genei alterate.



4 Diagnosticarea A.I.S.

În perioada prepuberă, diagnosticul depinde mult de părinți și de modul în care caracteristicile fizice externe prezente în cadrul sindromului sunt exprimate la individul respectiv. Uzual sunt remarcate două 'umflături' pubiene. Chirurgical se vor găsi ascunse aici două gonade masculine.

Dacă în această perioadă trece neobservat, cu siguranță în adolescență se va remarca lipsa pilozității axilare și pubiene și mai ales lipsa menstruației.

Pentru confirmarea diagnosticului, se face un test de sânge unde se va observa prezența perechii de cromozomi XY.

Capacitatea testiculelor de a produce androgeni se poate măsura tot în probe sangvine luate la 72 de ore de la administrarea de gonadotropină corionică umană (hCG), care va stimula gonadele. Determinarea aceasta are scopul de a demonstra prezența testiculelor și de a face diferență cu alte boli în care gonada masculină este prezentă la femei, dar inactivă funcțional.

O ecografie poate aduce dovada lipsei ovarelor și a uterului.

5 Schimbările hormonale în timpul copilăriei și adolescenței

În timpul copilăriei testiculele sunt dormante. Pe la vârsta de 11-12 ani sunt activate de hormonii hipofizari - vor crește în volum și vor secreta androgeni la un nivel apropiat de cel al bărbaților adulți.

În același timp, organismul reușește conversia unei părți din acești hormoni androgeni în estrogeni; astfel se explică dezvoltarea normală a sanilor și conformația de tip feminin (coapse rotunjite, etc.). Conversia androgenilor în estrogeni nu este un fenomen prezent doar în cazul A.I.S. ci este un proces normal, care explică și de ce uneori, în adolescență, unii băieți au o dezvoltare accentuată a sanilor - va fi stopată mai târziu de acțiunea androgenilor.

Spre deosebire de alți adolescenți, fetele cu A.I.S. au o piele fină și curată, ferită de acnee de pubertate. Explicația stă în faptul că glandele sebacee din piele sunt stimulate de androgeni, lucru imposibil la adolescentele cu A.I.S.



6 Tratamentul A.I.S.

Are doua etape: una chirurgicala si una de terapie medicamentoasa.

Etapa chirurgicala are menirea de a indeparta cele doua testicule. Datorita riscului crescut de a dezvolta procese de malignizare dupa varsta de 20 de ani, se recomanda gonadectomia inainte de aceasta varsta. Practic, momentul in care operatia are loc este stabilit de parinti impreuna cu medicul, majoritatea preferand ca aceasta sa fie facuta la o varsta cat mai frageda, pe de o parte pentru a preveni aparitia unui cancer, pe de alta pentru a scuti copilul de stresul unei astfel de decizii.

Odata cu indepartarea gonadelor, apare necesitatea terapiei hormonale, cu estrogeni in situatia de fata. Daca testiculele sunt lasate pe loc pana dupa adolescenta, cantitatea de androgeni convertita in estrogeni este suficienta pentru ca tot ce inseamna caracter feminin sa se dezvolte normal. Daca insa sunt extirpate timpuriu, va fi necesar un aport exogen de estrogeni pentru ca totul sa evolueze normal.

Tot chirurgical se poate corecta si lungimea vaginului, de obicei in jur de 6 cm la o femeie cu A.I.S., asta insemnand 2/3 din lungimea normala a unui vagin.

Exista insa posibilitatea ca acesta sa fie mult mai scurt.

Inainte ca o fata cu A.I.S. sa devina activa sexual este bine sa utilizeze dilatatoare pentru a reusi si o marire a acestui diametru, la randul lui micșorat.

Terapia medicamentoasa se bazeaza pe estrogeni. In A.I.S. ei sunt necesari pentru a realiza o feminizare normala a persoanei afectate. Sunt necesari pentru a determina cresterea sanilor, a soldurilor, pentru dezvoltarea organelor genitale externe si pentru a realiza o buna depunere a calciului in oase. Prin efectul de accelerare al cresterii, se poate contracara si tendinta de crestere in inaltime caracteristic fetelor cu A.I.S.

Terapia cu estrogeni previne si aparitia infarctelor miocardice la femei dupa menopauza, de asemeni previne osteoporoza - aceste motive fac intemeiata administrarea acestor medicamente pe toata durata vietii.

De altfel, estrogenii sunt "consumati" de femei in cantitati considerabile, nu ca terapie pentru vreo boala ci, cu scop profilactic impotriva 'durerilor de cap fara sa te legi' - ei sunt continuti de pastilutele denumite contraceptive orale.

O alta problema ce apare la persoanele cu A.I.S. este lipsa

aproape in totalitate a pilozitatii axilare si pubiene. Tratamentul acestei probleme estetice tine mai mult de hobby-urile psihologice ale medicului. Tendinta modei zilelor noastre face acest neajuns un avantaj, cel putin din punctul meu de vedere a scapa de chinul epilatului sau a altor torturi cu acelasi scop mi se pare un avantaj. Bineinteles, fiind barbat nu pot avea decat o parere subiectiva asupra acestui subiect.

7 Consiliere si suport

O problema pe care nu o voi dezvolta foarte mult, dar care tine prima pagina a acestei lucrari si mai mult, este foarte serioasa si sensibilă in afara spatiului mioritic, ramane consilierea pacientului.

'Counselling and support' cum spun vorbitorii de limba engleza ar putea face singur subiectul unei intregi lucrari.

Pentru a ma limita la A.I.S., pot spune ca intr-o proportie ce depaseste cu mult jumatatea, tratamentul tine de consiliere. Si ca sa vin si mai la subiect, in majoritatea afectiunilor endocrinologice importanta sfatului medicului, a experientei lui vis a vis de evolutia fizica si psihica in cadrul unei afectiuni este determinanta pentru ca pacientul sa fie intotdeauna inaintea bolii.



8 Concluzii

✎ Mai puțin legat de subiectul lucrării, a fost o experiență interesantă să găsesc datele necesare numai pe internet, interesant să vad cum pot combina medicina cu literatura, cum și dacă pot realiza o lucrare mai puțin științifică și mai mult didactică.

✎ Plăcut mi se pare și faptul că mi s-a dat șansa să ne exprimăm liber (sub obligativitatea celor 5, 10 sau nu știu câte pagini). Am profitat din plin și cu excepția unor date științifice bazate pe experiențele altora, a unor imagini (mai mult sau mai puțin sugestive) și a unui plan general de lucru, susțin originalitatea acestei lucrări.



Cuprins

Bibliografie

- ☞ Amrhein JA, Meyer WJ 3d, Jones HW Jr: Androgen insensitivity in man: evidence for genetic heterogeneity. Proc Natl Acad Sci U S A 1976
- ☞ Bals-Pratsch M, Schweikert HU, Nieschlag E: Androgen receptor disorder in three brothers with bifid prepenile scrotum and hypospadias. Acta Endocrinol (Copenh) 1990
- ☞ Batch JA, Evans BA, Hughes IA: Mutations of the androgen receptor gene identified in perineal hypospadias. J Med Genet 1993
- ☞ Boczkowski K, Teter J: FAmilial male pseudohermaphroditism. Acta Endocr. 1965;
- ☞ Bullock LP, Bardin WC: Androgen receptors in testicular feminization. J Clin Endocrinol Metab 1972
- ☞ Charest NJ, Zhou ZX, Lubahn DB: A frameshift mutation destabilizes androgen receptor messenger RNA in the Tfm mouse. Mol Endocrinol 1991
- ☞ Davies HR, Hughes IA, Savage MO: Androgen insensitivity with mental retardation: a contiguous gene syndrome? J Med Genet 1997
- ☞ Edwards A, Hammond HA, Jin L: Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups. Genomics 1992
- ☞ Garry L. Warne: Complete Androgen Insensitivity Syndrome 1997