



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Paulina Leškevičiūtė, VI kursas, 6 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Paauglės su kariotipu 46, XY atvejo analizė – visiško nejautrumo androgenams
sindromas**

**A Case Report of an Adolescent Girl with Karyotype 46, XY: Complete
Androgen Insensitivity Syndrome**

Darbo vadovas

Prof. dr. Žana Bumbulienė

Katedros ar klinikos vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

Vilnius, 2026

Studento elektroninio pašto adresas paulina.leskeviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	3
SANTRAUKA.....	4
1. ĮVADAS	6
2. LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA IR METODAI.....	7
3. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS	7
4. LITERATŪROS APŽVALGA	9
4.1. PAPLITIMAS.....	9
4.2. GENETIKA IR KLASIFIKACIJA	10
4.3. DIAGNOSTIKA.....	14
4.4. KLINIKINĖ RAIŠKA.....	16
4.5. DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA	18
4.6. GYDYMAS	19
4.8. PAKAITINĖ LYTINIŲ HORMONŲ TERAPIJA.....	23
4.9. KAULŲ SVEIKATA	24
4.10. METABOLINĖ IR ŠIRDIES-KRAUJAGYSLIŲ SISTEMOS.....	25
4.11. PSICHOLOGINĖ GEROVĖ.....	25
5. KLINIKINIO ATVEJO ANALIZĖ.....	26
6. IŠVADOS	28
7. REKOMENDACIJOS	28
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	29

SANTRUMPOS

AIS – nejautrumo androgenams sindromas (*angl. androgen insensitivity syndrome*)
AFP – alfa-fetoproteinas
AMH – antimiulerinis hormonas
AR genas – androgenų receptorių genas
CAIS – visiško nejautrumo androgenams sindromas (*angl. complete androgen insensitivity syndrome*)
DBD – DNR jungimosi domenas (*angl. DNA-binding domain*)
DSD – lyties vystymosi sutrikimai (*angl. Disorders/differences of sex development*)
FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas
FSFI – moterų seksualinės funkcijos indeksas (*angl. Female Sexual Function Index*)
GCNIS – germinolinių ląstelių neoplazija in situ (*angl. germ cell neoplasia in situ*)
hCG – chorioninis gonadotropinas
KMT – kaulų mineralinis tankis
LBD – ligandų jungimosi domenas (*angl. C-terminal ligand-binding domain*)
LH – liuteinizuojantis hormonas
MAIS – lengvas nejautrumo androgenams sindromas (*angl. mild androgen insensitivity syndrome*)
MRKH - Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser sindromas
MRT – magnetinio rezonanso tyrimas
NTD – N-terminalinis domenas (*angl. N-terminal domain*)
PAIS – dalinis nejautrumo androgenams sindromas (*angl. partial androgen insensitivity syndrome*)
PSO – pasaulio sveikatos organizacija
TGCT – sėklidžių lytinių ląstelių navikai (*angl. Testicular Germ Cell Tumors*)

SANTRAUKA

Tikslas. Aprašyti paauglės su 46,XY kariotipu, visiško nejautrumo androgenams sindromo atvejį ir išnagrinėjus mokslinę literatūrą apžvelgti šio sindromo paplitimą, kliniką, diagnostikos galimybes ir galimas gydymo taktikas.

Darbo metodika. Aprašytas ir išnagrinėtas klinikinis atvejis. Mokslinės literatūros paieška atlikta *Pubmed* ir *Scopus* duomenų bazėse. Naudojant raktažodžius, taikant įtraukimo ir atmetimo kriterijus literatūros apžvalgai atrinkta 52 publikacijos. Atrinktų straipsnių apžvalgai bei citavimui naudota *Zotero* bibliografijos tvarkymo programa.

Klinikinis atvejis. 16 metų pacientė nukreipta gydytojo akušerio-ginekologo konsultacijai dėl pirminės amenorėjos. Atliktas klinikinis ištyrimas, hormoniniai kraujo tyrimai, ginekologinė apžiūra bei echoskopija transabdominaliniu davikliu, kurios metu nustatyta gimdos ir gimdos kaklelio aplazija, kiaušidžių hipoplazija. Diagnozės patikslinimui atliktas rutininis kariotipavimas, kurio metu buvo nustatytas 46,XY kariotipas. Remiantis klinikiniais ir laboratoriniais duomenimis bei įtariant visiško nejautrumo androgenams sindromą buvo atlikta AR geno sekoskaita, kurios metu rasta patologija AR gene. Pacientei rekomenduota gonadų pašalinimo operacija, pacientė profilaktinės operacijos atsisakė. Norint įvertinti pacientės gonadas atliktas MRT, kurio metu vizualizuotos į sėklides panašios gonados su šalia esančiais cistiniais dariniais.

Išvados. Visiško nejautrumo androgenams sindromas dažniausiai diagnozuojamas paauglystėje pacientėms, kurios kreipiasi dėl pirminės amenorėjos. Vieningų ir atnaujintu diagnostikos bei gydymo gairių pacientams su nejautrumo androgenams sindromais nėra. CAIS diagnostika apima klinikinį ištyrimą, vidinių lytinių organų ultrasonografiją, MRT bei genetinius tyrimus. Genetiniai tyrimai padeda diferencijuoti CAIS nuo kitų lyties vystymosi sutrikimų. Gonadų suvėžėjimo rizika CAIS pacientams yra nedidelė. Gonadektomijos reikalingumas kelia daug diskusijų, gonadektomiją rekomenduojama atlikti po natūralaus brendimo. Po gonadektomijos pacientės turi vartoti pakaitinę hormonų terapiją bei būti stebimi gydytojo akušerio-ginekologo.

Raktažodžiai. Lyties vystymosi sutrikimai; DSD; nejautrumo androgenams sindromas; AIS; visiško nejautrumo androgenams sindromas; CAIS.

SUMMARY

Objective. To describe a case of a 46,XY teenage girl with complete androgen insensitivity syndrome and review the scientific literature about the prevalence, clinical features, diagnostic methods, and possible treatment strategies for this syndrome.

Methodology. A clinical case was described and analysed. A scientific literature search was conducted using the *PubMed* and *Scopus* databases. Keywords were used for the literature search, and after applying inclusion and exclusion criteria, 55 publications were selected for the literature review. The *Zotero* reference management program was used to organise and cite the selected articles.

Clinical case report. A 16-year-old patient was referred to an OB-GYN for consultation regarding primary amenorrhea. A clinical examination, hormonal blood tests, gynecological examination, and transabdominal ultrasound were performed, revealing uterine and cervical aplasia and ovarian hypoplasia. To confirm the diagnosis, routine karyotyping was performed, which revealed a 46,XY karyotype. Based on clinical and laboratory data, suspicion of complete androgen insensitivity syndrome was made. After that, AR gene sequencing was performed, revealing a pathogenic variant in the AR gene. Gonadectomy was recommended to the patient, but she refused the prophylactic surgery. To evaluate the patient's gonads, an MRI was performed, which revealed testis-like gonads with adjacent cystic formations.

Conclusion. Complete androgen insensitivity syndrome is most commonly diagnosed in adolescents who present with primary amenorrhea. There are no universal and updated guidelines for the diagnosis and treatment of patients with androgen insensitivity syndrome. The diagnosis of CAIS involves clinical examination, ultrasound of the internal genital organs, MRI, and genetic testing. Genetic testing helps to differentiate CAIS from other disorders of sex development. The risk of gonad malignancy in CAIS patients is low. The need for gonadectomy is controversial, gonadectomy is recommended after natural puberty. After gonadectomy, patients should receive hormone replacement therapy and be monitored by an OB-GYN.

Keywords. Disorders of sex development; DSD; androgen insensitivity syndrome; AIS, complete androgen insensitivity syndrome; CAIS.

1. ĮVADAS

Lyties vystymosi sutrikimai (LVS, *angl. disorders of sex development, DSD*) yra grupė įgimtų sutrikimų, kuriai būdinga netipinis chromosomų, lytinių liaukų ir anatominių lytinių požymių vystymasis. Androgenų nejautrumo sindromas (*angl. androgens insensitivity syndrome, AIS*) yra vienas iš lyties vystymosi sutrikimų, sukeltas genetinės mutacijos X chromosomoje [1]. Tai retas genetinis sutrikimas, kuris pasireiškia asmenims su 46,XY kariotipu ir kurio pagrindinis požymis yra dalinis arba visiškai ląstelių nejautrumas androgenams [2]. Atsparumas androgenams sukelia įvairius fizinius simptomus, nuo visiškai išsivysčiusių moteriškų išorinių lytinių organų esant visiškam AIS (CAIS) iki netipiškos išorinių lytinių organų išvaizdos esant daliniam AIS (PAIS) ir lengvam AIS (MAIS) [3].

Androgenų nejautrumo sindromas pirmą kartą aprašytas 1953 metais mokslininko J.M. Morris, tyrime, kuriame jis aprašė 82 moteris turinčias sėklides ir moterišką fenotipą. J.M. Morris šį sindromą pavadino sėklidžių feminizacija, vėliau sindromas apibūdintas, kaip būklė, kuri atsiranda dėl dalinio arba visiško nejautrumo androgenams [4]. CAIS yra dažniausias androgenų nejautrumo sindromo pasireiškimas. Daugiau nei 95% asmenų sergančių CAIS turi mutacija AR gene, 70% šių mutacijų yra paveldėtos, o likusios 30% atsiranda kaip *de novo* mutacijos [5]. Asmenys su CAIS, turintys 46,XY kariotipą ir funkcionuojančias sėklides paprastai pasižymi normaliu išoriniu moterišku fenotipu tiek vaikystėje, tiek suaugus. Pacientų psichoseksualinė raida ir tapatumas atitinka moterišką lytį [6].

Žmogaus lytį lemia daugybė mechanizmų, kurie veikia embriono, vaisiaus ir postnatalinio vystymosi periodais. Genetinė lytis nulemiama apvaisinimo metu, 7-13 vaisiaus vystymosi savaitę nediferencijuotos lytinės liaukos pradeda diferencijuotis į vyriškas (sėklides) arba moteriškas (kiaušides). Tam tikrų lytinių liaukų buvimas ir jų hormonai lemia antrinių lytinių požymių vystymąsi brendimo metu [3]. Androgenai atlieka svarbų vaidmenį tiek reprodukciniams, tiek nereprodukciniams funkcijoms. Vaisiaus vystymosi periodu jie atsakingi už tinkamą išorinių ir vidinių lytinių organų vystymąsi, o brendimo laikotarpiu reguliuoja antrinius lytinius požymius. Kadangi lytinių organų virilizacijos laikotarpis yra priklausomas nuo androgenų buvimo ir veikiančių androgenų receptorių, bet koki androgenų sekrecijos ar receptorių sutrikimai gali pakenkti vyriškų lytinių organų vystymuisi [7,8].

Nuo pirmojo CAIS paminėjimo literatūroje praėjo daugiau nei aštuoni dešimtmečiai, deja, mokslinėje literatūroje vis dar trūksta informacijos apie vieningą šio sindromo diagnostiką ir gydymą, tai kelia nemažai iššūkių. Mokslinėje literatūroje vis dar trūksta informacijos apie šio sindromo paplitimą, diagnostiką, gydymo bei gonadų stebėjimo galimybes, dabar pateikiami duomenys dažnai gaunami iš mažos apimties tyrimų. Šis darbas aktualus kelių medicinos sričių specialistams, kadangi CAIS sindromo nustatymui būtinas genetinis ištyrimas, o gydymas reikalauja ne tik akušerių-

ginekologų įsitraukimo bet ir endokrinologijos, urologijos, pediatrijos gydytojų bei kitų specialistų, pvz. psichologų, socialinių darbuotojų.

Šio darbo tikslas – išanalizuoti ir aprašyti paauglės su kariotipu 46,XY – visiško nejautrumo androgenams atvejį bei išnagrinėjus mokslinę literatūrą aptari diagnostikos metodus, gydymo galimybes ir gyvenimo kokybės iššūkius.

2. LITERATŪROS PAIEŠKOS STRATEGIJA IR METODAI

Mokslinės literatūros paieška atlikta *PubMed* ir *Scopus* duomenų bazėse. Straipsniams atrinkti buvo taikomi šie įtraukimo kriterijai:

1. mokslinės publikacijos anglų kalba;
2. mokslinės publikacijos nuo 2011 iki 2026 m.;
3. internete prieinami pilno teksto dokumentai;

Straipsnių atmetimo kriterijai:

1. straipsniai, kurie tiesiogiai nėra susiję su AIS;
2. pasikartojantys straipsniai.

Mokslinių publikacijų paieškai naudoti šie raktažodžiai anglų kalba: „disorders of sexual development“, „DSD“, „sex development“, „androgen insensitivity syndorme“, „AIS“, „complete androgen insensitivity syndrome“, „CAIS“, „gonadectomy CAIS“, „CAIS management“.

Naudojant raktažodžius, įtraukimo ir atmetimo kriterijus, nurodytose duomenų bazėse buvo atrinkta 52 publikacijos, kurios naudotos literatūros apžvalgai. Atrinktų straipsnių apžvalgai bei citavimui naudota *Zotero* bibliografijos tvarkymo programa.

3. KINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

16 metų amžiaus pacientė 2023 m. gruodžio mėn. nukreipta gydytojo akušerio-ginekologo konsultacijai dėl pirminės amenorėjos. Pacientės pagrindinis skundas – mėnesinių nebuvimas. Taip pat, nuo vaikystės skundžiasi prasta klausa, vienerių metų amžiaus pradėjo naudoti klausos aparatą. Vaikystėje buvo išoperuota kairės pusės kirkšnies išvarža, stebėta dėl reumatoidinio artrito, trumparegystės, kalbos vystymasis vėlavo dėl klausos sutrikimo. Kitas lėtinės ligas, alergijas, operacijas neigia.

Pacientės ūgis 186 cm, svoris 77 kg. Atlikus objektyvią apžiūrą išoriniai lytiniai organai be patologijos, išskyrų nestebima, makšties ilgis iki 4 cm, krūtų išsivystymas normalus, stebimas neišreikštas plaukuotumas gaktoje ir pažastyse. Atlikus dubens ultragarsinį tyrimą gimda nerasta. Dešinė kiaušidė 1,5 x 1,0 cm, kairė kiaušidė 1,9 x 0,7 cm, abiejų kiaušidžių echostruktūra homogeninė, t.y. joje nesimato folikulų. Ultragarsinio tyrimo išvados: gimdos aplazija ir kiaušidžių hipoplazija.

Atlikti biocheminiai hormoniniai kraujo tyrimai pateikti 1 lentelėje. Kraujo tyrimuose stebimas ženkliai padidėjęs testosterono kiekis.

1 lentelė. Biocheminių kraujo tyrimų rezultatai.

Hormonas	Rezultatas	Norma (ribos)
FSH (U/l)	8,9	Folikulinė fazė 3,03-8,08; Ovuliacinė fazė 2,55-16,69; Liuteininė fazė 1,38-5,47;
LH (U/l)	31,69	Folikulinė fazė 1,80 - 11,78; Ovuliacinė fazė 7,59 - 89,08; Liuteininė fazė 0,56 - 14,00;
Testosteronas (nmol/l)	30,40	Moterys 21-49 metų amžiaus 0,48-1,85
Prolaktinas (mU/l)	187,7	Moterys 15-19 metų amžiaus 72-511

Remiantis klinikiniais požymiais, laboratoriniais ir diagnostiniais tyrimais - amenorėja, neišreikštu lytiniu plaukuotumu, normaliai išsivysčiusiomis krūtimis bei išoriniais lytiniais organais, kirkšnies išvarža anamnezėje, ženkliai padidėjusiu testosterono kiekiu ir padidėjusiu LH kiekiu bei ultragarsinio tyrimo metu nestebint gimdos - įtariamas visiško nejautrumo androgenams sindromas.

Diagnozės patikslinimui pacientė siunčiama gydytojo genetiko konsultacijai. Vertinant fenotipą stebimas didesnis nugaros plaukuotumas, žemesnė ausų kaušelių padėtis, platesnė apatinė lūpa, sąnarių hipermobilumui vertinti naudojama Beighton skalė – 6/9. Atliktas rutininis kariotipavimas, kurio metu nustatytas 46,XY kariotipas. Gydytojo genetiko konsultacijos išvada - nustatyta lyties chromosomų patologija: X ir Y chromosomos moteriško fenotipo pacientei. TLK-10: Q97.3 — Moteris, kurios kariotipas 46,XY. Genetinės ir fenotipinės lyties neatitikimas moteriško fenotipo pacientėms lemia įvairius lytinės sistemos raidos defektus.

Atlikta AR geno sekoskaita, tyrimo rezultatai: NM_000044.6(AR)c.[2303>G];[0]. Gydytojo genetiko išvada – patologija. Ištyrus AR geną (MIM# 313700) koduojančias ir aplinkines sekas, nustatytas tikėtinas patogeninis variantas NM_000044.6(AR)c.[2303>G] hemizigotinėje būklėje, keičiantis aminorūgštį (NP_000035.2:p(Asp768AIA)). Patogeniniai variantai šiame gene lemia su X chromosoma susijusiu būdu paveldimą nejautrumo androgenams sindromą (MIM# 300068, 312300; ORPHA: 90797), TLK-10: E34.5 — Nejautrumo androgenams sindromas.

Kartu su paciente bei jos mama aptarta gonadų pašalinimo galimybė ir numatyta gonadektomijos data. Po kiek laiko, pacientė atsisakė profilaktinės gonadektomijos. Siekiant įvertinti sėklides, nuspręsta atlikti dubens magnetinio rezonanso tyrimą (MRT). Atlikus dubens MRT nustatytas gimdos, gimdos kaklelio ir makšties viršutinio 1/3 neišsivystymas. Tyrime matyti trumpa, 3,2 cm ilgio makštis. Dešinėje tipinėje vietoje 35 x 17 x 16 mm dydžio gonada, pagal MR signalą ir struktūrą panaši į sėklidę, joje matomas 8 mm žemesnio MR signalo židiny, šalia gonados 5 mm cistinis židiny. Kairėje klubinėje srityje, labiau į priekį, greta išorinių klubinių kraujagyslių matomas kitas 34 x 16 x 15 mm, į sėklidę panašus darinys. Šalia jo 14 mm cistinis židiny. Tipinės struktūros kiaušidžių MRT nematyti. MRT tyrimo išvados – nejautrumo androgenams sindromas. Gimdos aplazija, trumpa makštis. Dubenyje labiau į sėklides panašios gonados, su šalia esančiais smulkiais cistiniais židiniiais.

Esant visiško nejautrumo androgenams sindromui onkogeninės transformacijos rizika maža, bet išlieka (literatūroje varijuoja nuo 1% iki 3,6% bei pažymima kaip didėjanti po brendimo). Tokiais atvejais su paciente aptariama profilaktinės gonadektomijos galimybė. Kadangi mergina ir jos mama atsisakė gonadektomijos, ji paliekama stebėjimui.

4. LITERATŪROS APŽVALGA

4.1. PAPLITIMAS

Lyties vystymosi sutrikimai (DSD, *angl. Disorders/differences of sex development*) yra įgimtos būklės, kurios gali pasireikšti netipiniu chromosomų, gonadų arba anatominiu lytiniu vystymusi. Viena dažniausių priežasčių lemiančių moterišką fenotipą 46,XY kariotipo asmenims yra nejautrumo androgenams sindromas (AIS). Dažniausias AIS pasireiškimas - visiško nejautrumo androgenams sindromas (CAIS) (OMIM: 300068) [7,9]. Danijoje atliktame nacionaliniame tyrime nustatyta, kad moterų su 46,XY kariotipu paplitimas buvo 6,4 iš 100 tūkst. gimusių gyvų mergaičių, o AIS paplitimas 4,1 iš 100 tūkst. gimusių gyvų mergaičių [9]. CAIS paplitimas svyruoja nuo 1 iš 20 400 iki 1 iš 99 000 genetinių vyrų. Tikslus PAIS ir MAIS paplitimas nenustatytas, dėl didelio fenotipo variabilumo [3].

CAIS dažniausiai diagnozuojamas merginoms iki 18 metų, tiriant jas dėl pirminės amenorėjos. Taip pat, dažnai CAIS diagnozuojamas ir pirmaisiais gyvenimo metais fenotipiškai moteriškos lyties vaikams, kurie kreipiasi ir yra tiriami dėl kirkšnies išvaržos [9,10]. Tiriant mergaites turinčias kirkšnies išvaržą buvo nustatyta, kad CAIS paplitimas vyrauja nuo 0,8% iki 2,4% [11].

4.2. GENETIKA IR KLASIFIKACIJA

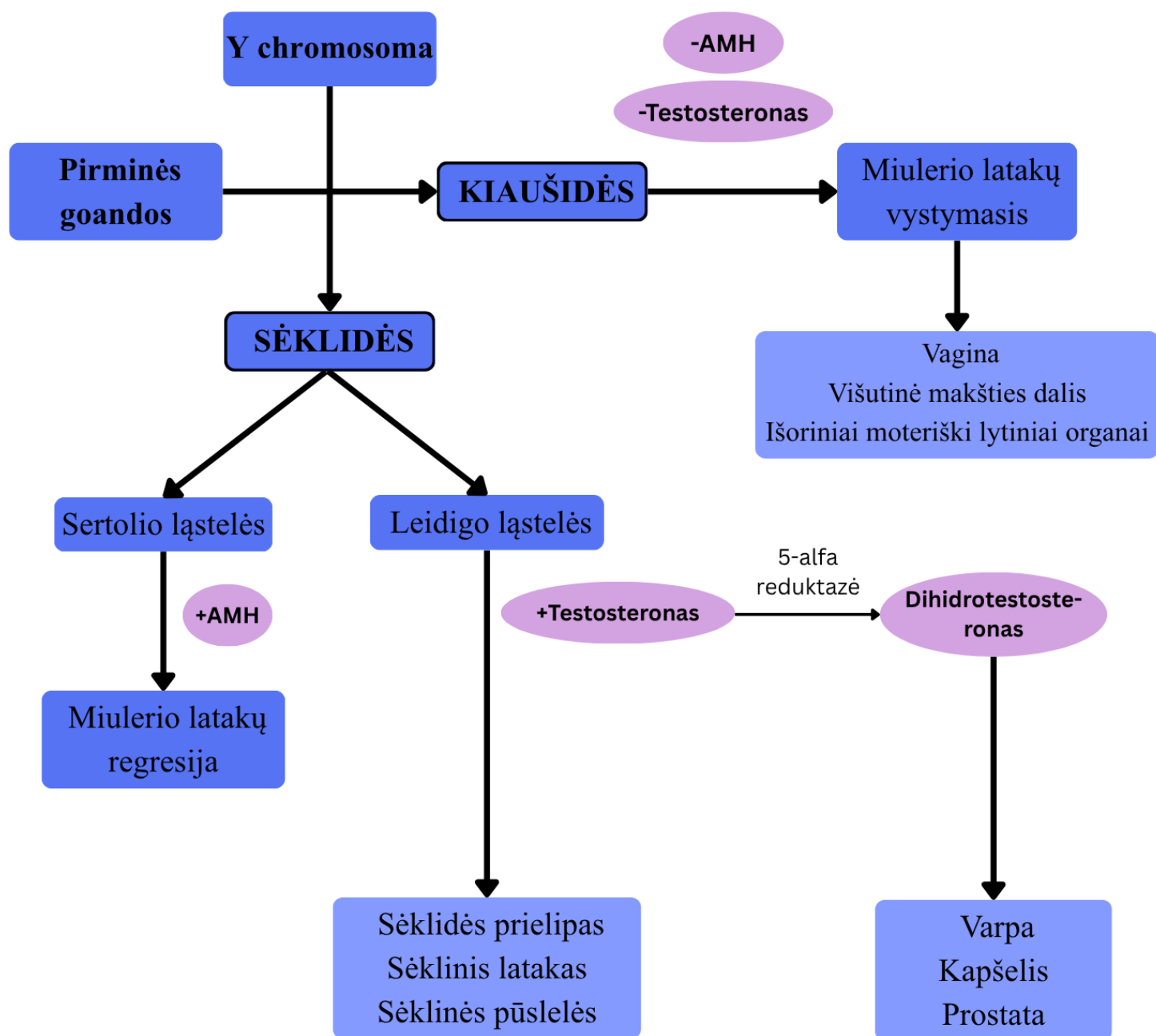
Lyties vystymasis yra biologinis vystymosi procesas iš nediferencijuotų embrioninių struktūrų link moteriško arba vyriško fenotipo. Lytinis vystymasis yra daugiakomponentinis procesas, kuris apima chromosomų, gonadų, hormonų, fenotipo bei psichologinius aspektus [12]. Lyties vystymosi procese galima išskirti du etapus: lyties determinaciją kurios metu nediferencijuotos gonados vystosi į kiaušides arba sėklides ir lytinę diferenciaciją, kai dėl lytinių liaukų ir hormonų vystosi fenotipiniai lyties požymiai (vidiniai ir išoriniai lyties organai) [13].

Visų pirma lyties nustatymas pradedamas apvaisinimo metu, kuomet yra nustatoma chromosominė lytis. Dažniausiai individai turi 46,XX arba 46,XY kariotipą, kuris analogiškai lemia moterišką arba vyrišką vystymąsi. Didžioji dalis genų esančių lytinėse chromosomose nėra tiesiogiai susijusi su lyties vystymusi, vyriškąją lytį nulemia SRY genas, esantis vyrams būdingoje Y chromosomoje. Tad, būtent Y chromosomos buvimas, o ne X chromosomų skaičius nulemia individo lytį [14]. Tradiciškai kiaušidžių vystymasis laikomas mažiau aktyviu, nei sėklidžių, nes sėklidžių vystymasis yra priklausomas nuo SRY geno, o kiaušidžių vystymasis laikomas numatytu procesu, kai SRY geno nėra. [15]. Iki 6-osios vaisiaus vystymosi savaitės tiek XX, tiek XY individų lytiniai organai yra identiški ir turi potencialo išsivystyti tiek į kiaušides, tiek į sėklides, šis laikotarpis vadinamas bipotenciniu [16]. Vaisiaus vystymosi pradžioje kiekvienas vaisius turi tiek Volfo, tiek Miulero latakus. Apie 7-ąją nėštumo savaitę Y chromosomoje esanti SRY genas inicijuoja SOX9 geno transkripciją, šio geno ekspresijos padidėjimas inicijuoja Sertolio ląstelių susidarymą. SOX9 gali turėti įtakos ir genų, tokių kaip WNT4, FOXL2 ir transkripcijos faktorių DMRT1, susijusių su kiaušidžių vystymusi, slopinime. [17–19].

Po lyties determinacijos, prasideda lytinė diferenciacija. Testosteronas ir antimiulerinis hormonas (AMH) lemia vidinių ir išorinių vyriškų lytinių organų vystymąsi [18]. Po sėklidžių diferenciacijos pradžios Sertolio ląstelėse SOX9 tiesiogiai reguliuoja antimiulerinio hormono (AMH) ekspresiją [17]. 9-10 nėštumo savaitę žmogaus chorioninis gonadotropinas (hCG) pradeda stimuliuoti Leidigo ląsteles, kurios ima gaminti androgenus, vėliau, antrą ir trečią nėštumo trimestrą, šią funkciją perima liuteinizuojantis hormonas (LH), kurį gamina hipofizė [13]. Išsiskiriant AMH, Miulero kanalai regresuoja, o Volfo latakai profileruoja veikiami testosterono, pradeda vystyti prostatą, sėklinės pūslelės ir sėklidžių prielipai [20].

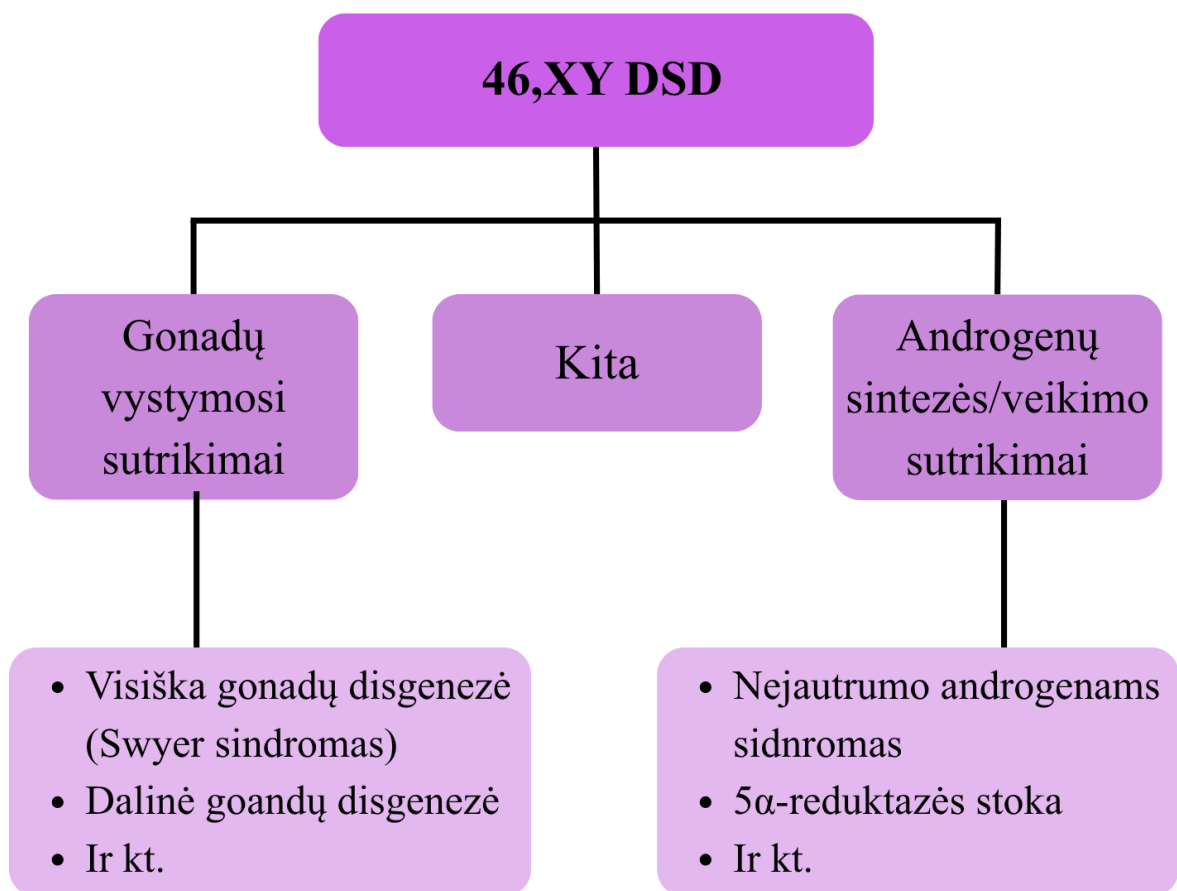
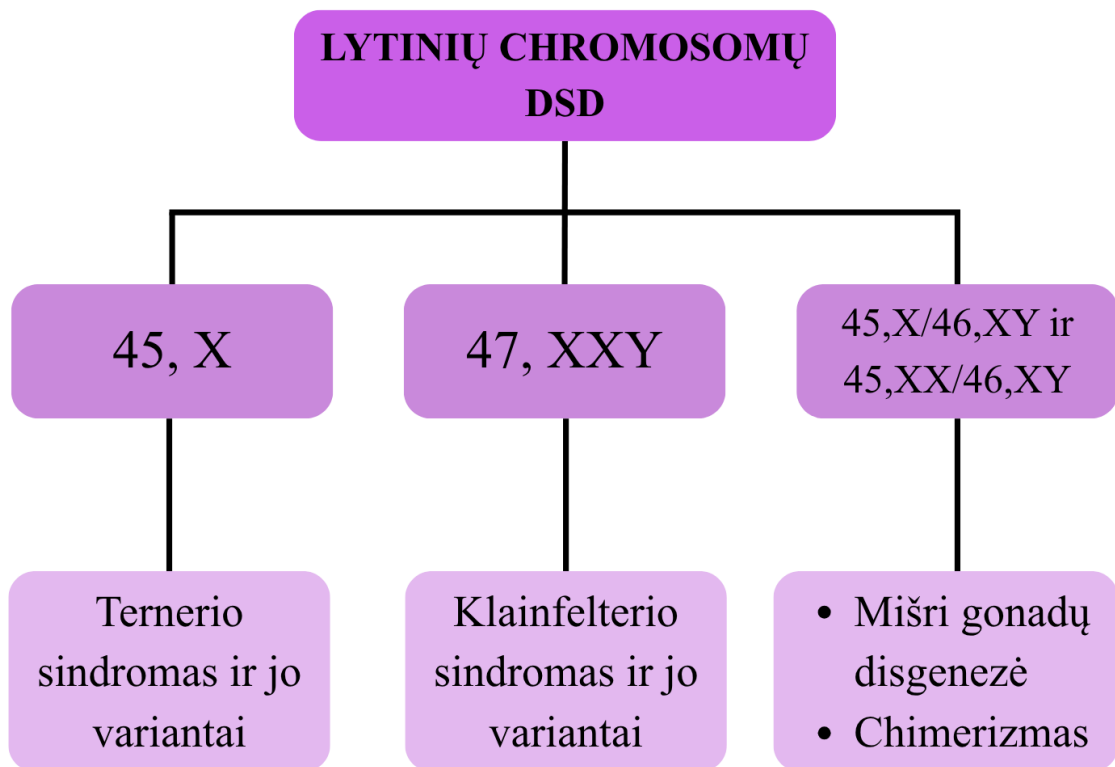
Kiaušidžių vystymasis, taip pat, aktyvus procesas, kuriame dalyvauja antagonistiniai genų tinklai, kurie neleidžia vystytis sėklidėms. SRY ekspresijos nebuvimas kartu su RSPO1, WNT4 ir FOXL2 genų aktyvavimu, slopina sėklidžių vystymąsi ir lemia kiaušidžių susidarymą [19]. Kuomet testosterono nėra, be jo stimuliacijos regeresuoja Volfo latakai, o dėl žemo AMH kiekio iš Miulero latakų formuojasi kiaušintakiai, gimda ir viršutinis makšties trečdalis. Nesant testosterono ir

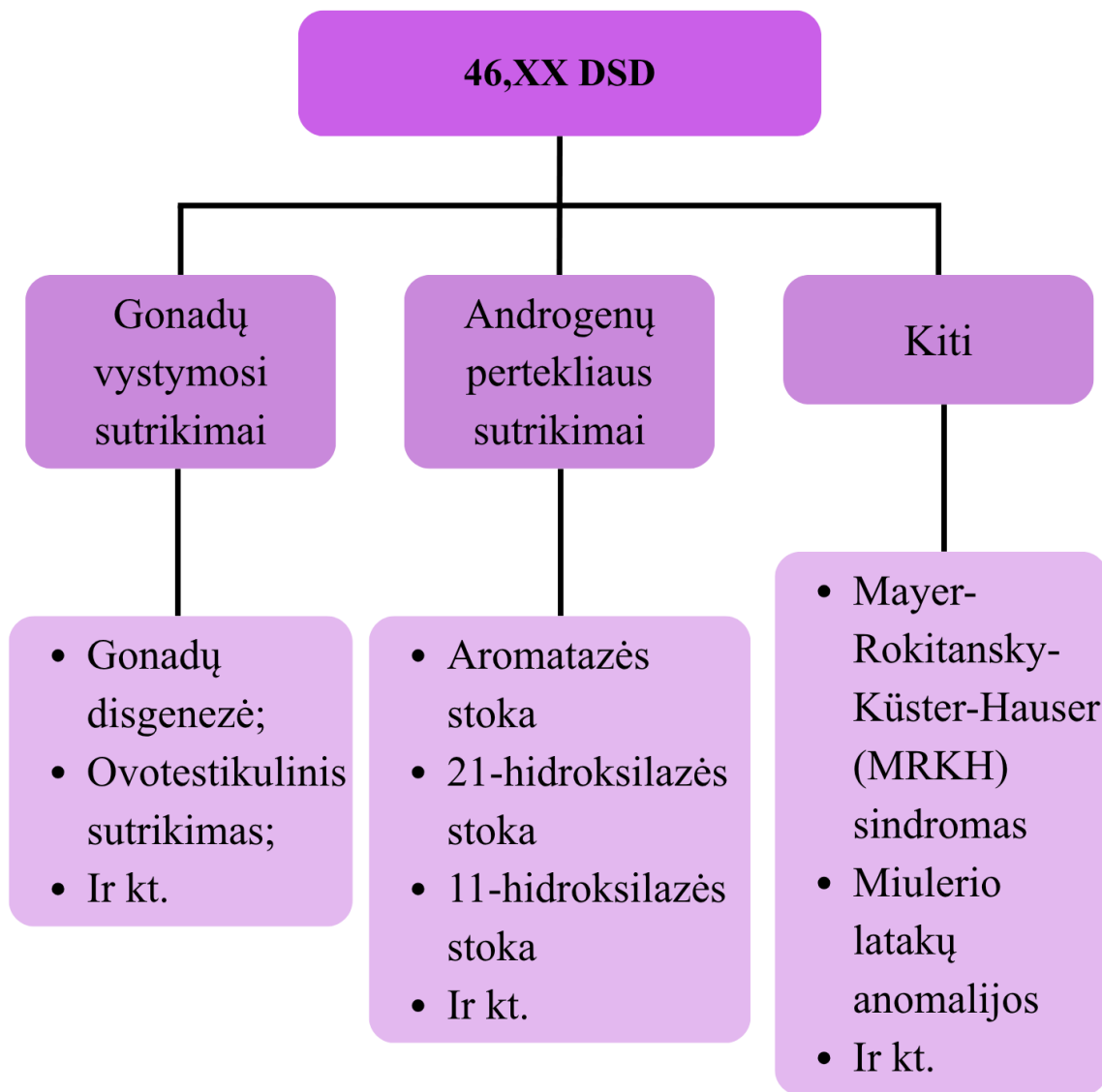
dihidrotestosterono išoriniai lytiniai organai formuojasi į klitorį, didžiąsias ir mažąsias lytines lūpas. Estrogenas nėra būtinas vidinių ir išorinių moteriškų lytinių organų formavimuisi [18,21].



1 paveikslas. Lyties nustatymas ir lytinė diferenciacija.

Lyties vystymosi sutrikimus sukelti gali bet koks nukrypimas nuo įprastos vystymosi sekos. Remiantis Čikagos sutarimu, DSD yra klasifikuojami atsižvelgiant į kariotipą: lytinių chromosomų DSD, 46,XX DSD ir 46,XY DSD [22].

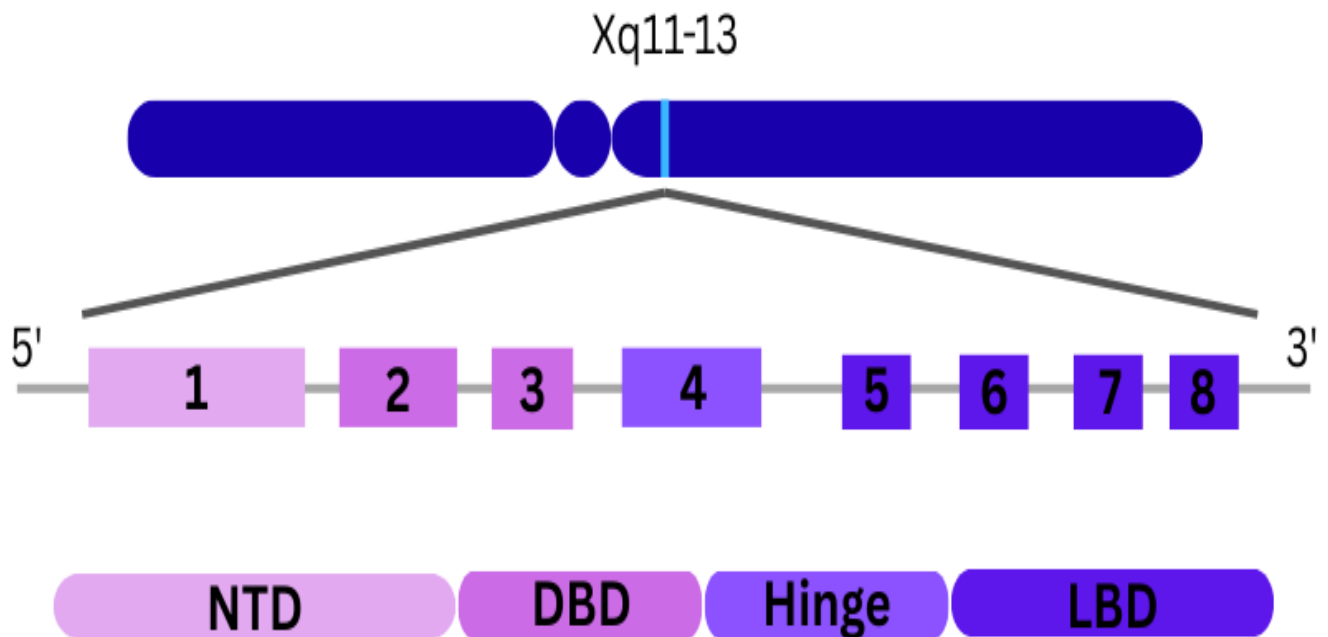




2 paveikslas. Lyties vystymosi sutrikimų klasifikacija.

CAIS yra su X chromosoma susijęs lyties vystymosi sutrikimas, kurį lemia pokytis androgenų receptoriaus (AR) gene. Androgenai atlieka svarbų vaidmenį vyriško fenotipo raiškoje tiek lytinėje diferenciacijoje, tiek antriniuose lytiniuose požymiuose, tiek spermatogenezės procese. Androgenų veikimas priklauso nuo androgenų receptorių, kurie yra koduojami AR gene.

AR genas randamas X chromosomos ilgojoje rankoje (Xq11-13) [7]. Šis genas susidaro iš 8 egzonų, kurie koduoja baltymą iš 920 aminorūgščių. Androgenų receptorius yra viengrandis polipeptidas, kuris susideda iš keturių funkcinų domenų ir priklauso steroidinių hormonų receptorių šeimai. AR geno domenai: N-terminalinis domenas (*angl. N-terminal domain*) (NTD), DNR jungimosi domenas (*angl. DNA-binding domain*) (DBD), paslankusis domenas (*angl. hinge domain*) ir C-terminalinis ligandų jungimosi domenas (*angl. C-terminal ligand-binding domain*) (LBD) [7,21]. Mutacijos AR gene randamos 95% CAIS pacientų [8].



3 paveikslas. Androgenų receptoriaus geno struktūra.

Šiuo metu AR gene rasta daugiau nei 1000 mutacijų, apie 600 šių mutacijų yra susijusios su nejautrumo androgenams sindromu. Didžioji dalis AIS atvejų yra sukelti taškinių mutacijų, insercijų ar delecijų, visiškos ar dalinės geno delecijos (>10 nukleotidų) ar intronų mutacijų geno splaisingo donorinėje ir akceptinėje vietose [23]. Dauguma AR geno mutacijų randama ligandų jungimosi domene. Mutacijos sukeliančios CAIS daugiausiai randamos LBD regione, tarp 688 ir 712, 739 ir 784 bei 827 ir 870 aminorūgščių likučių [24]. Mutacijos LBD ir DBD regionuose pažeidžia AR geno funkcijas labiau nei mutacijos kitose geno srityse, todėl šios mutacijos dažniau siejamos su CAIS ir PAIS. NTD regione įvykusios mutacijos siejamos su MAIS, taip pat, tokios mutacijos pasitaiko pacientams, kurie serga izoliuotu vyrų nevaisingumu [25].

Moterys turinčios vieną mutavusį AR geną yra sindromo nešiotijos, o jų sūnūs turi 50% riziką paveldėti šią mutaciją. Sergantys asmenys yra nevaisingi, todėl negali mutacijos perduoti savo palikuoniams [26]. Apie du trečdaliai AR mutacijų yra paveldėtos iš besimptomų motinų, tai germinalinės kilmės paveldėjimas, likęs trečdalis CAIS atvejų atsiranda dėl somatinių ar de novo mutacijų. Manoma, kad trečdalis de novo mutacijų atsiranda postzigotinėje fazėje, nes tai, iš dalies, galėtų paaiškinti fenotipinius skirtumus asmenims su tokiais pačiais genetiniais defektais [6].

4.3. DIAGNOSTIKA

Androgenų nejautrumo sindromo diagnostika yra daugiakomponentė, apimanti kliniką, biocheminius, vaizdinius ir genetinius tyrimus. Paprastai visiško nejautrumo androgenams sindromas yra diagnozuojamas trimis scenarijais.

Pirmasis atvejis, kai vaisiui su moteriškais išoriniais lytiniais organais perinatalinių genetinių tyrimų metu yra nustatomas 46,XY kariotipas [27].

Antrasis atvejis, vaikystėje, mergaitėms su kirkšnies išvaržomis. Kirkšnies išvaržos pasitaiko 1-4% vaikų populiacijos, dažniausia berniukams (10:1), todėl mergaitėms turinčioms kirkšnies išvaržas rekomenduojama atlikti kariotipo analizę [25].

Trečiasis scenarijus, brendimo laikotarpiu, merginoms, kurios kreipiasi dėl pirminės amenorėjos. Androgenų nejautrumo sindromas yra trečia pagal dažnį pirminės amenorėjos priežastis, po gonadų disgenezės ir įgimto makšties nebuvimo bei sudaro apie 10% visų pirminės amenorėjos atvejų [28].

Kadangi CAIS pacientės turi moterišką fenotipą ir yra auginamos kaip mergaitės, vaikystėje CAIS diagnozuojamas labai retais atvejais, dažniausiai šis sindromas diagnozuojamas po tipinio pasireiškimo – pirminės amenorėjos. Siekiant patvirtinti CAIS diagnozę ir atmesti kitas pirminės amenorėjos priežastis svarbu atlikti kariotipo analizę. Visiško nejautrumo androgenams atveju kariotipo analizė parodo 46,XY kariotipą, šis tyrimas ypač svarbus norint diferencijuoti su kitomis ligomis, kurių simptomai yra panašūs [29].

Hormonų pokyčiai organizme padeda patvirtinti CAIS diagnozę. Suaugusių moterų sergančių CAIS bei turinčių gonadas testosterono kiekis atitinka beveik normalų lygį vyrams ir yra aukštesnis nei moterims. Taip pat, randamas padidėjęs liutenizuojantis hormonas (LH), folikulus stimuliuojantis hormonas (FSH) įprastai būna normos ribose. Estrogenas lyginat su vyrų normomis gali būti padidėjęs, tačiau yra žemesnis nei reprodukcinio amžiaus moterų. Hormonų atsparumas diagnozuojamas, kai serumo hormonų koncentracija atitinką normą, bet klinikinė išraiška yra menkesnė nei įprasta [30,31].

Dubens vaizdiniai tyrimai, toki kaip ultragarsas ir MRT, gali parodyti gimdos, gimdos kaklelio, kiaušidžių nebuvimą, taip pat nenusileidusias sėklides. MRT yra jautresnis ir specifiskesnis tyrimas lyginat su ultragarsu [7,21]. 50-70% atvejų gonados randamos pilvo ertmėje, 20% kirkšnių srityse, 10-30% atvejų viena gonada randama pilve, o kita kirkšnyje [32].

Galutinai diagnozė yra patvirtinama sekvenuojant AR geną bei nustatčius patogeninę mutaciją [29]. Daugiau nei 95% asmenų turinčių CAIS fenotipą yra randama mutacija AR gene [8]. CAIS diagnozė yra pagrindžiama remiantis klinika, laboratoriniais testais, vaizdiniais tyrimais bei kariotipo analize ir AR geno analize.

Dabar dažnu atveju vaisiaus kariotipas yra sužinomas dar prieš gimimą, nes vis dažniau atliekamos įvairios genetinės analizės, todėl CAIS diagnozuojamas dėl vaisiaus lyties nesutapimo perinatalinio lyties nustatymo ir vaisiaus fenotipo ultragarsinio tyrimo metu [25]. Vaikystėje ar paauglystėje nediagnozuoti AIS atvejai gali kreiptis į sveikatos sistemos specialistus dėl nevaisingumo, pavyzdžiui MAIS pacientams tai gali būti vienintelis klinikinis požymis [33].

4.4. KLINIKINĖ RAIŠKA

Priklausomai nuo androgenų nejautrumo laipsnio pasireiškia skirtingi sindromo fenotipai. Pacientai, turintys visiško nejautrumo androgenams sindromą, paprastai yra normalaus moteriško fenotipo, bet vyriško genotipo [34]. Ankstyvieji CAIS klinikiniai simptomai kūdikystėje ir vaikystėje gali būti kirkšnies išvarža arba lytinių lūpų tinimas. Brandimo laikotarpiu pagrindinis pasireiškimas yra pirminė amenorėja. Suaugystėje CAIS pacientai gali kreiptis dėl nevaisingumo problemų.

Vyriškos lyties vaisiui vystantis gimdoje sėklidės diferencijuojamos šeštą vystymosi savaitę. Esant normaliam sėklidžių vystymuisi Leidigo ląstelės gamina testosteroną, kuris stabilizuoja Volfo latakus, sėklides ir sėklinės pūsleles. Sertolio ląstelės išskiria atimiulerinį hormoną (AMH), kuris stabdo Miulero latakų vystymąsi, įskaitant ir gimdą, kiaušintakius bei viršutinius du trečdalius makšties. Kai sėklidžių vystymosi nėra ir jos neišskiria AMH, Miulero latakai išsivysto į gimdą, kiaušintakius ir du viršutinius trečdalius makšties, o Volfo latakai regresuoja [34]. CAIS pacientės turi moteriškus išorinius lytinius organus ir trumpą, aklina makštį, tačiau neturi gimdos bei kiaušidžių, nes sėklidės išskiria AMH, kuris trukdo moteriškų vidinių lytinių organų vystymuisi. Sėklidės, šioms pacientėms, gali būti randamos pilve, kirkšnies kanale, didžiosiose lytinėse lūpose, o tai ir gali sukelti kirkšnies išvaržą ar lytinių lūpų tinimą [6,7,25].

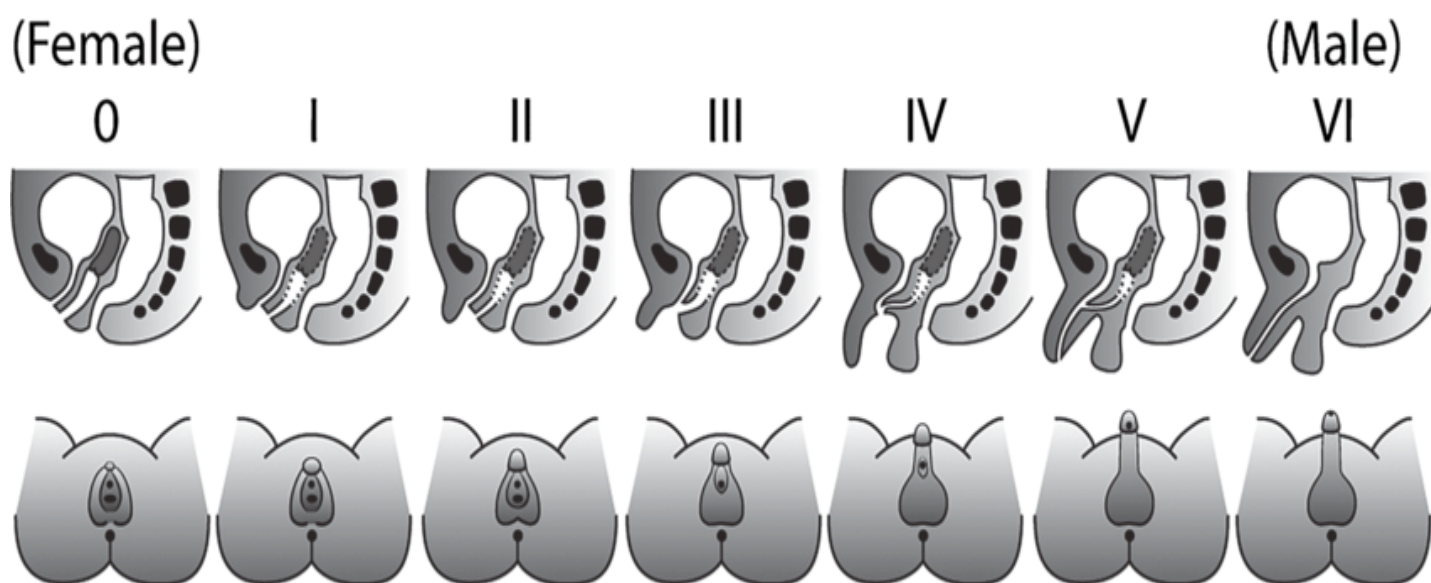
Vienas iš požymių būdingų CAIS pacientėms yra aukštesnis ūgis lyginant su įprasta moterų populiacija, tačiau žemesnis lyginant su vyrais, šis požymis susijęs su genu GCY, kuris dalyvauja augimo procese ir yra randamas Y chromosomoje. Taip pat, šioms pacientėms pastebimas mažesnis spuoguotumas veido srityje. [26,35]. Svarstoma, kad CAIS sergančioms paauglėms brandimo laikotarpis gali prasidėti vėliau ir vykti lėčiau lyginant su sveikomis paauglėmis, tačiau dauguma mokslininkų mano, kad CAIS pacientėms brandimas prasideda panašiu laiku kaip ir kitoms moterims [29,35].

Didesnis jautrumas estradioliui ir nejautrumas testosteronui skatina moteriško fenotipo formavimąsi. Paauglėms ir moterims klinikinės apžiūros metu stebimas normalus moteriškas fenotipas: išsivysčiusios krūtys, moterims būdingas dubens kaulų susiformavimas ir kūno riebalų pasiskirstymas, tačiau nestebimas gaktos ir pažastų plaukuotumas. Krūtys ir moteriškas riebalinis audinys išvysto dėl estradiolio veikimo, kuris susidaro iš testosterono aromatizavimosi. Tačiau gaktos ir pažastų plaukuotumas yra priklausomas nuo androgenų poveikio, todėl šie antrinio brandimo požymiai CAIS pacientams yra neišreikšti [7]. Dėl nejautrumo androgenams, kurie kartu su kitais hormonais prisideda prie spenelių vystymosi galima stebėti neišsivysčiusius spenelius ir areolų hipopigmentaciją [36].

Pacientėms su visišku nejautrumo androgenams sindromu makštis užsibaigia aklina, o jos ilgis varijuoja nuo 2,5 cm nuo 8 cm, toks ilgis dažniausiai yra pakankamas turėti lytinius santykius

[5,6,26]. Esant nepakankamam makšties ilgiui galima naudoti makšties diliatorius ir konservatyviu būdu suformuoti pakankamo ilgio makštį.

Dalinio androgenų nejautrumo sindromo (PAIS) pacientų fenotipas plataus spektro, priklausomai nuo likusio androgenų receptoriaus veikimo. Fenotipiškai PAIS turintys pacientai svyruoja nuo asmenų turinčių moteriškus lytinius organus su virilizacijos simptomais, iki asmenų su nepakankamai išsivysčiusiais vyriškais lytiniais organais (4 paveikslas). Įprastas fenotipas yra mikropenis, hipospadija ar brendimo laikotarpiu pasireiškianti ginekomastija [1,8]. PAIS pacientai turi aukštą LH ir testosterono lygį. Dažniausiai šie pacientai yra auginami kaip berniukai [35].



4 paveikslas. Prader skalė apibūdinanti skirtingus lytinių organų virilizacijos laipsnius. 0 stadija reiškia moterišką lytį, o VI stadija – vyrišką lytį, tarpinės I–V stadijos atspindi įvairius virilizacijos laipsnius [18].

Lengvu androgenų nejautrumo sindromu (MAIS) sergantys asmenys turi vyrišką fenotipą. Nevaisingumas yra dažniausia priežastis dėl kurios MAIS pacientai kreipiasi į sveikatos priežiūros specialistus. Taip pat, šiems pacientams gali pasireikšti ginekomastija, jie gali turėti mažą penį ar retą veido ir kūno plaukuotumą [1,24,35].

Nevaisingumas yra būdingas visiems AIS tipams, normalus androgenų receptoriaus yra būtinas vyrų reprodukcijai, nes testosteronas ir FSH yra svarbūs veiksniai spermatogenezėje.

CAIS atveju pacientai neturi gimdos, o sėklidžių histologija rodo neišbaigtą spermatogenezę, Leidigo ląstelių hiperplaziją, padidėjusią fibrozę bei mažą spermatogonijų dažnį, todėl vaisingumo potencialas yra labai mažas [4]. Gonadų postnataliniam vystymuisi įtaką daro ne tik androgenų veikimas, bet ir gonadų buvimo vieta. Spermatogenezė in vivo yra procesas priklausoma nuo

temperatūros, optimaliai vykstantis esant 2-3 laipsniais žemesnei temperatūrai lyginat su kūno temperatūra. Kapšelyje temperatūra yra žemesnė nei kitose kūno ertmėse, todėl nenusileidusių sėklidžių temperatūra gali sutrikdyti sėklidžių vystymąsi ir spermatogenezę [37,38]. CAIS pacientų gonadose lytinių ląstelių skaičius sparčiai mažėja nuo kūdikystės, spermatozoidai gyvybingi išlieka tik iki maždaug dviejų metų amžiaus, todėl siekiant išsaugoti vaisingumą, lytinės ląstelės turėtų būti išsaugomos dar prieš vaikui sulaukiant šio amžiaus [4,19].

PAIS pacientų androgenų receptorių funkcija, taip pat, nėra pakankama vaisingumo išsaugojimui [4]. PAIS atveju suvėžėjimo rizika yra didesnė lyginant su CAIS, todėl pacientams, kurių fenotipas yra moteriškas, o gonados randamos intraabdominaliai, turėtų būti atliekama gonadektomija. PAIS pacientams turintiems vyrišką fenotipą, galima atlikti orchidopeksiją [39].

MAIS pacientams nevaisingumas dažnai yra vienintelis klinikinis simptomas, kurį įmanoma išspręsti, jei po didelių dozių androgenų gydymo pavyksta atkurti spermatozoidų skaičių [24].

4.5. DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Visiško nejautrumo androgenams sindromą reiktų diferencijuoti su visiška gonadų disgeneze (Swyer sindromu), Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser sindromu (MRKH), 5 α -reduktazės deficitu Leidigo ląstelių hipoplazija [4,21].

Swyer sindromas, dar vadinamas 46,XY visiška gonadų disgeneze, pasireiškia sėklidžių vystymosi sutrikimu ir fibrozavusiomis gonadomis. Šio sindromo pacientams stebimi moteriški išoriniai lytiniai organai ir gerai išsivysčiusios Miulerio latakų struktūros į gimdą, kiaušintakius, viršutinį makštį trečdalį dėl AMH ir testosterono gamybos sutrikimo [19,21].

Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser sindromas retas Miulerio latakų vystymosi sutrikimas. MRKH sindromu sergantys pacientai yra moteriško fenotipo bei turi kiaušides, tačiau gimda ir viršutinė makštis yra neišsivysčiusios arba jų nėra [21]

5 α -reduktazės deficitas, taip pat, yra 46,XY kariotipo DSD sutrikimas atsirandantis dėl nepakankamo testosterono virtimo į dihidrotestosteroną. Dažniausiai pacientų testosterono lygis ir Wolfo latakai yra normalūs, tačiau Wolfo latakai baigiasi pseudovagina. Gimimo metu 5 α -reduktazės deficitą turintys asmenys palaikomi mergaitėmis, o brendimo laikotarpiu pradeda ryškėti vyriški brendimo požymiai. Fenotipas svyruoja nuo neišsivysčiusių vyriškų išorinių lytinių organų iki visiškai moteriško fenotipo [40].

2 lentelė. CAIS, Swyer ir MRKH sindromų klinikinių ir laboratorinių požymių palyginimas [21].

	CAIS	Swyer sindromas	MRKH sindromas
Pirminė amenorėja	+	+	+
Krūtų išsivystymas	+	-	+
Pažastų/gaktos plaukuotumas	-	+	+
Išoriniai lytiniai organai	Moteriški	Moteriški	Moteriški
Gimda	-	+	-
Gonados	Sėklidės	Nediferencijuotos	Kiaušidės
FSH	Norma	Padidėjęs	Norma
LH	Padidėjęs	Padidėjęs	Norma
Testosteronas	Padidėjęs (lyginant su moterimis)	Sumažėjęs (lyginant su vyrais) / norma (lyginant su moterimis)	Norma (lyginant su moterimis)
Estrogenas	Sumažėjęs (lyginant su moterimis)	Sumažėjęs	Norma
Pokytis AR gene	+	-	-
Kariotipas	46,XY	46,XY	46,XX

Siekiant diferencijuoti CAIS nuo kitų lyties vystymosi sutrikimų reikia atlikti išsamų klinikinį ištyrimą, kuris apima antrinių lytinių požymių (krūtų bei pažastų ir gaktos plaukuotumo) įvertinimą, hormoninius kraujo tyrimus, vaizdinius diagnostikus tyrimus ir kariotipo analizę. Norint patvirtinti klinikinę diagnozę atliekamas AR geno sekvenavimas.

4.6. GYDYMAS

Visiško nejautrumo androgenams sindromo diagnozavimas ir gydymas yra iššūkis sveikatos priežiūros specialistams. Kyla daug diskusijų dėl geriausio šių paciento gydymo. Didžiausia ir svarbiausia diskusija kyla kalbant apie gonadektomiją.

Istoriškai CAIS gydymas rėmėsi paternalistiniu gydytojo-paciento santykių modeliu, kuomet būdavo atliekamos ankstyvosios chirurginės intervencijos – gonadų pašalinimas [41]. Dabar literatūroje vis daugiau kalbama apie multidisciplininių lyties vystymosi sutrikimų valdymą ir gydymą.

Lyties vystymosi sutrikimų, tame tarpe ir CAIS gydymo gairės turėtų būti pagrįstos holistine, į pacientą orientuota priežiūra. Dabartinis CAIS gydymas remiasi paciento autonomija ir gyvenimo kokybės užtikrinimu, siekiant sumažinti fizinės ir psichosocialinės rizikas. Taip pat, turėtų būti vengiama negrįžtamų gydymo būdų, kurie nėra būtini paciento sveikatos užtikrinimui [33].

Multidisciplininis gydymas yra naudingas tiek siekiant užtikrinti optimaliausią taktiką, tiek šviečiant sveikatos priežiūros specialistus. Rekomenduojama, kad multidisciplininę komandą sudarytų akušeris-ginekologas, endokrinologas, urologas, psichologas bei, esant poreikiui, kiti specialistai [24].

Pagrindinės diskusijos dėl CAIS gydymo kyla šnekant apie gonadų pašalinimą, vis dar diskutuojama dėl tinkamiausio laiko gonadektomijai ir jos reikiamybei. Tradiciškai vaikystėje ar paauglystėje diagnozavus CAIS būdavo rekomenduojama kuo anksčiau atlikti gonadų pašalinimo operaciją, nes šis sindromas susijęs su padidėjusia sėklidžių ląstelių naviko (TGCT, *Testicular Germ Cell Tumors*) rizika. TGCT yra dažniausias piktybinis navikas tarp 15-40 metų vyrų ir sudaro 1-1,5% visų navikų bendroje vyrų populiacijoje. Naujausia PSO klasifikacija rodo, kad dauguma TGCT navikų atsiranda iš germinaliųjų ląstelių neoplazijų *in situ* (GCNIS, *germ cell neoplasia in situ*) ir pre-GCNIS. Bendroje populiacijoje tikimybė, kad per 5 metus GCNIS taps invaziniu naviku yra 50%.

Dažniausiai AIS pacientams pasitaikančios navikų histologinės formos yra seminoma ir gonadoblastoma, tačiau gali pasitaikyti ir kitų formų navikai. Visiško nejautrumo androgenams sindromas yra susijęs su didesniu TGCT paplitimu nei bendroje populiacijoje [7,29,35]. Nepaisant to, šiandien literatūra rekomenduoja gonadektomiją atlikti po brendimo, taip pat, vis daugiau kalbama apie gonadektomijos nebūtinumą.

Piktybinių navikų rizika AIS pacientams varijuoja literatūroje. Amžius, kuriame padidėja rizika piktybiniam navikams, taip pat, nėra iki galo aiškus. 1975 m. buvo pranešta, kad piktybinių susirgimų rizika iki 25 metų amžiaus yra 2,5%, o būnant 50 metų amžiaus rizika jau siekia 33%. Po kiek daugiau nei dešimtmečio, 1987 m. paskelbtoje apžvalgoje buvo apskaičiuota, kad piktybinių susirgimų rizika vyresniems nei 25% pacientams yra 2-5% [41]. Naujesni tyrimai rodo mažesnę sergamumą piktybinėmis ligomis. Dean ir kt. 2021 sisteminėje apžvalgoje aprašė, kad piktybinių navikų dažnis yra 1,3% pacientams vyresniems nei 12 metų amžiaus. O rizika susirgti piktybiniu susirgimu iki lytinio brendimo išlieka mažesnė nei 1% [33]. Kai kuriuose kituose tyrimuose vis dar yra nurodoma, kad būnant 25 metų amžiaus rizika yra 3,6%, o po šio amžiaus žymiai padidėja [36].

Lyginant su CAIS, PAIS pacientai turi didesnę riziką piktybinių navikų išsivystymui. PAIS pacientų gonadų navikų dažnis siekia 15%, todėl PAIS individams, kurie yra auginami kaip moterys,

rekomenduojama dar vaikystėje atlikti gonadektomiją, o vyriško fenotipo pacientams atlikti sėklidžių nuleidimą į kapšelių ir reguliariai jas stebėti [4,42].

Svarbu nustatyti tinkamiausią gonadektomijos laiką siekiant suderinti gonadų piktybinių navikų riziką kartu su natūraliais brendimo procesais. Dabartiniai tyrimai rekomenduoja atidėti gonadektomiją dėl keleto priežasčių. Viena iš priežasčių yra tai, kad ankstyvame amžiuje atlikus gonadektomiją, norint sukelti brendimo procesus, reikalinga pakaitinė estrogenų terapija. Pakaitinė hormonų terapija pradedama mergaitei esant 11-12 metų ir tęsiama iki menopauzės amžiaus. Atidėjus gonadų pašalinimo operaciją natūraliai vystosi antriniai brendimo požymiai, nes sėklidžių testosteronas yra aromatizuojamas į estradiolį [33,43]. Gonadų išsaugojimas gali optimizuoti kaulų augimą ir kaulų mineralinį tankį. Estrogenai atlieka svarbų vaidmenį augimo procese reguliuodami augimo hormoną bei insulino augimo faktorių 1. Sėklidės išskiria ir kitus hormonus, kurie veikia osteoblastų funkciją ir kaulų mineralizaciją [3]. Kita svarbi priežastis, dėl kurios reikėtų optimizuoti gonadektomijos laiką yra psichologinis gonadų pašalinimo efektas. Gonadektomija gali pabloginti CAIS pacienčių seksualinę funkciją ir pasitenkinimą bei padidinti psichologinį stresą. Galiausiai, gonadektomijos atidėjimas po brendimo, sulaukus pilnametystės skatina CAIS pacientų autonomiją ir leidžia medicininius sprendimus priimti savarankiškai [33]. Nors ir yra siūloma atidėti gonadektomiją, tačiau nėra sutarta dėl optimaliausio amžiaus šiai procedūrai, tai rodo, kad kiekvienam pacientui reikia individualizuotos priežiūros ir gydymo [29].

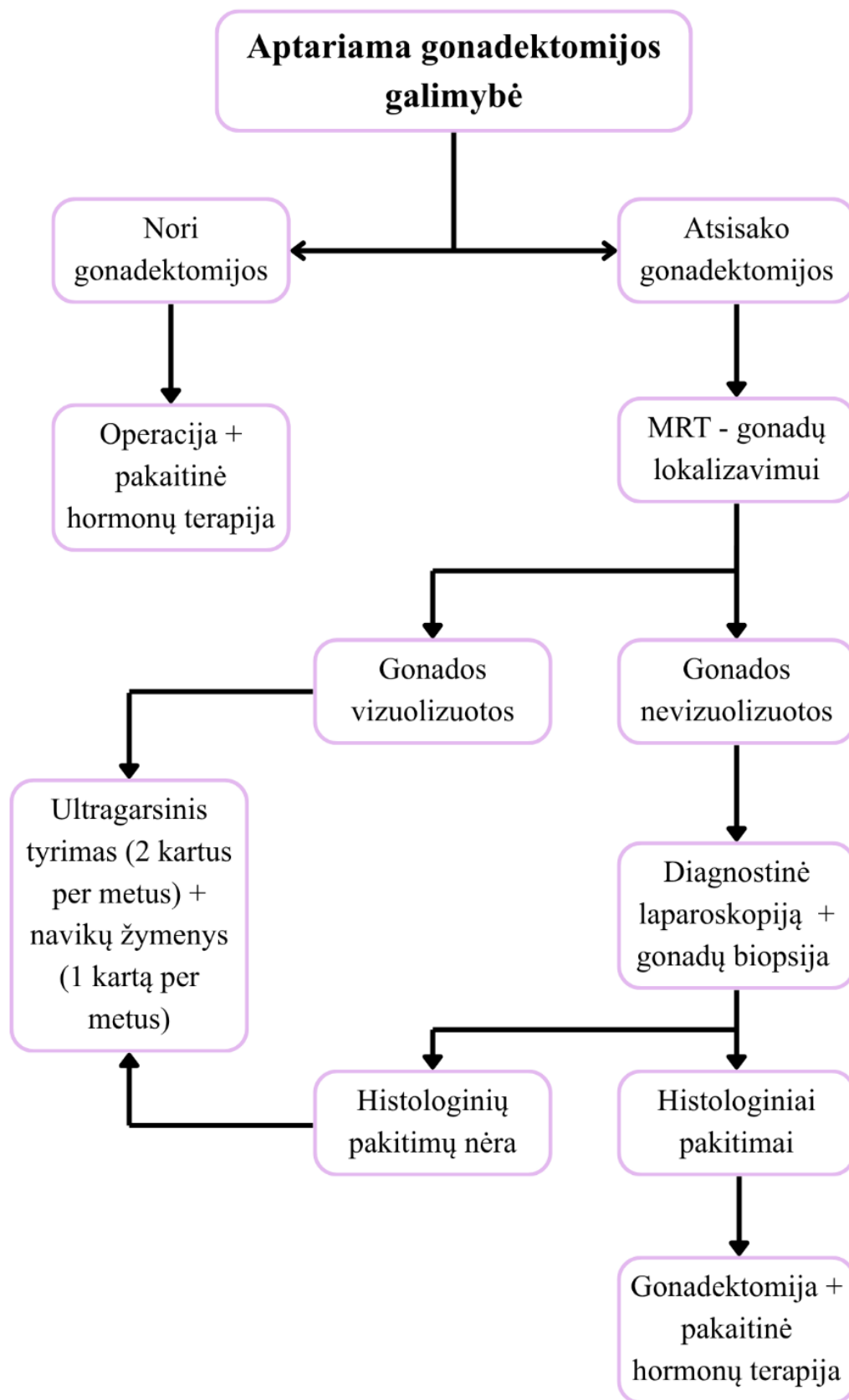
Dar vienas svarbus CAIS pacientų gydymo aspektas yra makšties išplėtimas. CAIS atveju makštis susidaro tik iš urogenitalinio sinuso, todėl nėra pilnai išsivysčiusi ir dažnu atveju reikalingas makšties išplėtimas. Pirmo pasirinkimo gydymas turėtų būti nechirurginė procedūra naudojant makšties plėtiklius ar dilatatorius. Tai yra saugus ir nebrangus gydymo metodas, kuris yra veiksmingas daugumai moterų ir padeda normalizuoti makšties ilgį bei lytinius santykius. Jei makšties išplėtimas nėra veiksmingas, galima atlikti vaginoplastiką, populiariausias pasirinkimas – laparoskopinė Vecchietti procedūra [4,8].

4.7. PACIENČIŲ STEBĖJIMAS

Apie 15% CAIS pacienčių atsisako gonadektomijos net ir po brendimo [43]. Pacientėms, kurios gonadektomijos atsisako reikalingas sekimas, kuris anksti pastebėtų vėžinius pakitimus gonadose. Deja, šiuo metu nėra bendrų sutarimų ir standartizuoto CAIS pacienčių stebėjimo gairių [7,36].

Moterims, kurios atsisako gonadektomijos, rekomenduojama atlikti ultragarsinį bei MRT tyrimus siekiant įvertinti jų gonadų padėtį, dydį ir vizualizuoti kitas savybes. Esant reikalui ir norint geriau pamatyti lytines liaukas gali būti atliekama diagnostinė laparoskopija [41]. Siekiant palengvinti

gonadų stebėjimą ateityje, jos gali būti perkeliamos į kirkšnies kanalus ar arčiau jų [35]. Diagnostinės laparoskopijos ar gonadopeksijos metu kartu rekomenduojama atlikti ir gonadų biopsiją. Histologinis gonadų įvertinimas yra patikimiausias metodas priešvėžiniams ir vėžiniams pakitimams nustatyti [44].



5 paveikslas. Rekomenduojamas CAIS gydymo ir stebėjimo algoritmas [44].

Ilgalaikėje priežiūroje svarbus reguliarus pacienčių sekimas. Rekomenduojama kasmet tikrinanti CAIS pacienčių lytines liaukas ultragarsu ar MRT. Jeigu ultragarsinio tyrimo metu pastebimi nauji pokyčiai: aptinkamos naujos masės, matomi kalcifikatai ar cistos gonadose, yra nepaaiškinama pilvo limfadenopatija, turėtų būti atliekamas MRT tyrimas [41]. Papildomai rekomenduojama reguliariai tirti navikų žymenis - alfa-fetoproteiną (AFP), beta žmogaus chorioninį gonadotropiną (β -hCG) bei laktatdehidrogenazę (LDH). Šie žymenys turi ribotą diagnostinę vertę, todėl negali būti naudojami kaip pagrindinė diagnostikos priemonė [44]. Kasmet reiktų įvertinti ir hormonus - LH, FSH, testosteroną. Svarbu, paminėti, kad nei vienas iš šių stebėjimo metodų nėra specifiskas ir jautrus anksti pastebėti vėžinius gonadų pokyčius. Esant įtarimui dėl vėžinių pakitimų reiktų atlikti laparoskopiją ir gonadų biopsiją [41,45].

4.8. PAKAITINĖ LYTINIŲ HORMONŲ TERAPIJA

Pakaitinė lytinių hormonų terapija – tai gydymo metodas, kurio metu moters organizmas papildomas trūkstamais lytiniais hormonais (dažniausiai estrogenų ir progesteronu), kai jų natūrali gamyba kiaušidėse išnyksta arba reikšmingai sumažėja. Dažniausiai ši terapija skiriama menopauzės laikotarpiu, siekiant palengvinti simptomus ir apsaugoti organizmą nuo ilgalaikių sveikatos problemų, susijusių su hormonų deficitu.

Pakaitinė hormonų terapija (PHT) yra reikalinga pacientėms, kurioms buvo pašalintos gonados. Paauglėms, kurioms gonados buvo pašalintos dar prieš lytinį brendimą PHT skatina lytinį brendimą ir užtikrina antrinių lytinių požymių vystymąsi. Taip pat, skatina psichosocialinę ir psichoseksualinę raidą bei prisideda prie bendros geresnės savijautos užtikrinimo.

Jei gonadektomija atliekama jau po lytinio brendimo PHT reikalinga siekiant užkirsti kelią kaulų tankio mažėjimui bei užtikrinti širdies ir kraujagyslių sistemos bei neurokognityvinę sveikatą. PHT turėtų būti tęsiama iki natūralios menopauzės amžiaus [6,7].

Įprastai pakaitinei hormonų terapijai naudojamas estradiolis, tačiau dabar vis dažniau domimasi testosterono naudojimo galimybėmis. CAIS atveju testosteronas būtų naudojamas kaip prohormonas, o estradiolis gaunamas per testosterono aromatizaciją. Dažniausiai vartojama PHT yra geriamieji arba transderminiai estrogenai. Geriamoji PHT daugumai pacienčių yra patogesnis ir labiau įprastas vartojimo būdas. Transderminis estradiolis pasižymi fiziologiškesniu poveikiu bei mažesniu praeinamumu per pirmąjį kepenų pasąžą, o tai sumažina tromboembolijų riziką [46]. Kadangi CAIS pacientės neturi gimdos, pakaitinė progesteronų terapija nėra reikalinga [4].

2018 metais multicentrinio, dvigubai aklo, atsitiktinių imčių, kryžminio tyrimo metu buvo tiriama estrogeno ir testosterono pakaitinės hormonų terapijos veiksmingumas bei šalutinis poveikis. CAIS pacienčių seksualinis pasitenkinimas buvo žymiai mažesnis, lyginat su sveikų tiriamųjų grupe.

Tačiau pastebėta, kad testosterono naudojimas turi pranašumo prieš estrogenus seksualinės funkcijos pagerinime. Vertinat moterų seksualinės funkcijos indeksą (*angl. (angl. Female Sexual Function Index, FSFI)*) moterys vartojančios estrogeną turėjo geresnius rezultatus daugelyje sričių, nors jie ir nebuvo statistiškai reikšmingi. Tačiau FSFI rezultatas buvo statistiškai reikšmingas kalbant apie seksualinio potraukio padidėjimą vartojant testosteroną. Tarp tiriamųjų vartojusių estrogeną ir testosteroną nebuvo pastebėti reikšmingi skirtumai psichologinės gerovės, psichinės sveikatos ir gyvenimo kokybės atžvilgiais. Šio tyrimo autoriai padarė išvadą, kad testosteronas yra saugi alternatyva estrogenų pakaitinei terapijai, ypač moterims sergančioms CAIS, kurių seksualinis pasitenkamas yra sumažėjęs [47].

Gydymo dozės, hormonų tipas, vartojimo būdas gali priklausyti nuo daugelio dalykų, tokių kaip paciento amžius, gonadų pašalinimas ar išsaugojimas, reakcijos į gydymą ir gydymo režimo laikymasis. Nėra bendro sutarimo ar įrodymais pagrįstų duomenų apie optimalią PHT sudėtį, naudojimo būdus, dozes ar stebėjimo parametrus moterims sergančioms CAIS.

Įprastai, jei gydymas pradedamas paauglystėje, pakaitinė hormonų terapija pradedama nuo mažų dozių, kurios yra palaipsniui didinamos iki palaikomųjų [21]. Pacientėms, kurioms gonados buvo pašalintos iki brendimo laikotarpio estradiolio terapija turėtų būti koreguojama kas 6 mėnesius, norint pasiekti pilną brendimą, kuris trunka apie dvejus metus. Šis metodas, leidžia laipsniškai pasiekti visus brendimo požymius, tokius kaip pilnas krūtų išvystymas ir kūno sudėties pokyčiai [29].

Moterims, kurioms gonadektomija nebuvo atlikta, pakaitinė hormonų terapija turėtų būti pritaikyta atsižvelgiant į likusią gonadų funkciją ir androgenų gamybą [3].

4.9. KAULŲ SVEIKATA

Kaulų sveikata yra svarbi klinikinė problema susijusi su pacientėmis sergančiomis CAIS. Daugybė klinikinių tyrimų parodė, kad CAIS pacienčių kaulų mineralinis tankis (KMT) yra mažesnis nei įprastas vyrų ir moterų KMT [48]. Asmenys sergantys CAIS ir neturintys lytinių laukių turi DEXA tyrimų patvirtintą sumažėjusį KMT bei didesnę riziką osteoporozei [25].

Kaip jau buvo minėta, androgenai dalyvauja ir yra svarbūs kaulų masės tankio augime ir palaikyme. Tačiau pacienčių, kurios išsaugojo gonadas KMT yra geresnis nei pacienčių su pašalintomis gonadomis, tai rodo, kad ne tik androgenai, bet ir kiti gonadų gaminami hormonai, pvz. insulino tipo augimo faktorius-3 gali turėti įtakos kaulų sveikatai [48].

Po gonadektomijos privalu visą gyvenimą vartoti pakaitinę hormonų terapiją siekiant užtikrinti pakankamą KMT [49]. Kai kurie tyrimai teigia, kad pakaitinė hormonų terapija gali pagerinti kaulų būklę, tačiau jos nenormalizuoja [48].

CAIS pacientėms rekomenduojama rutiniškai atlikti DEXA skenavimą, kad būtų įvertintas KMT, ypač svarbu atlikti skenavimus po gonadektomijos. Ankstyvas kaulų masės tankio sumažėjimo diagnozavimas gali padėti išvengti ar sumažinti komorbidiškumą ir pagerinti CAIS pacienčių gyvenimo kokybę [7,49].

Norint palaikyti kaulų sveikatą rekomenduojama reguliariai mankštintis, palaikyti normalų kūno masės indeksą (KMI), vartoti vitamino D ir kalcio papildus [7].

4.10. METABOLINĖ IR ŠIRDIES-KRAUJAGYSLIŲ SISTEMOS

AR geno sutrikimas gali didinti metabolinių sutrikimų, diabeto ir kardiovaskulinių ligų riziką. Buvo atliktas tyrimas su pelėmis, kurioms buvo panaikinta AR geno funkcija, šios pelės nutuko, padidėjo jų riebalinio audinio kiekis, vyresniame amžiuje pasireiškė hiperinsulinemija, hiperglikemija, padidėjo trigliceridų kiekis serume ir sutriko gliukozės tolerancija. Šis tyrimas parodė, kad AR funkcijos praradimas gali sukelti lipidų metabolizmo sutrikimus bei atsparumą insulinui, skatina riebalinio audinio kaupimąsi [6].

CAIS pacientės turi didesnę riziką medžiagų apykaitos sutrikimams, todėl sveikatos sistemos specialistams svarbu į tai atkreipti dėmesį ir įvertinti kūno masės sudėtį, gliukozės ir lipidų apykaitą, taip pat, širdies ir kraujagyslių sistemą [25].

Nors ir trūksta išsamesnių duomenų kaip CAIS paveikia metabolinę ir kardiovaskulinę sistemas, tačiau buvo atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 18 moterų sergančių CAIS, šio tyrimo metu pastebėta, kad nutukimo paplitimas buvo didesnis lyginant su to paties amžiaus moterų populiacija. Taip pat, pastebėtas padidėjęs bendras cholesterolis, mažo tankio lipoproteinai ir trigliceridai moterims sergančioms CAIS, o gliukozės kiekis nevalgius bei didelio tankio lipoproteinai pas visas pacientes buvo normos ribose [39].

Reguliarus kūno sudėties, metabolizmo ir kardiovaskulinės sistemos rizikos vertinimas turėtų būti atliekamas visoms pacientėms sergančioms CAIS [7].

4.11. PSICHOLOGINĖ GEROVĖ

Psichologinė parama turėtų būti vienas pagrindinių multidisciplininio gydymo elementų. Psichologinė gerovė AIS atveju yra daugialypė sąvoka, kuri apima paciento autonomijos gerbimą, medicininių sprendimų priėmimą, aiškią komunikaciją, lyties ir seksualinės tapatybės formavimąsi, socialinius santykius [14].

Psichologinė pagalba svarbi visiems AIS pacientams ir jų tėvams, nes tokios temos kaip vaisingumas, seksualumas, lytinė tapatybė yra itin jautrios AIS pacientams. Asmenys sergantys CAIS dažniausiai identifikuoja save kaip moteris. PAIS pacientų lytinė tapatybė priklauso nuo to kaip jie

buvo auginami ir auklėjami [4]. Beveik 25% PAIS pacientų patiria lytinės tapatybės krizę ir yra nepatenkinti pasirinkta lytimi. Asmenys sergantys PAIS dažniau patiria psichologinį stresą, nei asmenys sergantys CAIS [51].

Istoriškai siekiant apsaugoti šeimas ir pacientus nuo neigiamų emocijų vyravo paternalistinis gydytojo-paciento santykių modelis. Šeimoms bei pacientams nebūdavo atskleidžiama pilna jų būklė, o apie savo kariotipą, lytines liaukas, nevaisingumą pacientai sužinodavo tik vėliau gyvenime ar atsitiktinumo dėka.

Remiantis dabartiniais tyrimais, manoma, kad pavėluotas ir neinformatyvus paciento būklės atskleidimas yra susijęs su blogesne psichologine būsena, dėl sukeliama nerimo bei nepasitikėjimo sveikatos priežiūros sistema. Informacijos atskleidimas turėtų įvykti atsižvelgiant į paciento amžių, išslavinimą ir kitus faktorius, kurie gali paveikti informacijos supratimą. Pagal dabartines gaires psichologinė pagalba ir informacija apie ligą turėtų būti atskleidžiama iš karto po diagnozės patvirtinimo. Daugybė vaikų ir žmogaus teisių organizacijų patvirtino vaiko teises į kūno autonomiją. Kalbant apie CAIS, pacientai turėtų būti supažindinti su XY kariotipo pasekmėmis, gimdos nebuvimu, nevaisingumu [41,51,52].

Gonadektomijos laikas ir atlikimas yra svarbus veiksnys pacientų psichologinei gerovei. Dauguma CAIS pacientų gonadų pašalinimą patiria po brendimo, o gonadektomija gali pabloginti seksualinę funkciją ir sukelti didesnį stresą moterims sergančioms CAIS [3].

2016-2021 m. Sakartvele atliktame kokybiniame tyrime kai kurios pacientės teigė, kad atlikus gonadektomiją ir pradėjus vartoti pakaitinę hormonų terapiją suprastėjo jų seksualinis pasitenkinimas be lytinę gerovę, o sumažėjęs libido sumažino orgazmų dažnį ir intensyvumą [53]. Taigi, gonadektomija sumažina gonadų vėžinių susirgimų riziką, tačiau gali turėti įtakos seksualinei sveikatai, lytinei tapatybei, bendrai psichologinei būklei. Sprendimas dėl gonadektomijos atlikimo gali būti itin sudėtingas, todėl veiksminga psichologinė parama ypač svarbi, nes padeda priimti pagrįstus sprendimus dėl gydymo galimybių [29].

5. KLINIKINIO ATVEJO ANALIZĖ

Šiame baigiamajame darbe nagrinėjamas visiško nejautrumo androgenams (CAIS) klinikinis atvejis. Pacientei diagnozės metu buvo 16 metų, ji kreipėsi į gydytoją akušerį-ginekologą dėl pirminės amenorėjos. Pirminės apžiūros metu buvo stebėti moteriški išoriniai lytiniai organai, normaliai išsivysčiusios krūtys, neišreikštas lytinis plaukuotumas, gan aukštas ūgis. Taip pat, atliktas ultragarsinis tyrimas, kurio metu stebėta gimdos aplazija ir kiaušidžių hipoplazija. Kraujo tyrimuose - padidėjęs testosterono kiekis.

Vertinat klinikinius ir vaizdinius duomenis buvo įtartas visiško nejautrumo androgenams sindromas. Diagnozės patikslinimui, kaip rekomenduojama literatūroje, atliktas rutininis kariotipavimas, kurio metu nustatytas 46,XY kariotipas [29].

Galutiniam diagnozės patvirtinimui atlikta AR geno sekoskaita ir MRT tyrimas. AR sekoskaitos tyrime rasti patogeniniai AR geno variantai, kuria lemia su X chromosoma susijusiu būdu paveldimą nejautrumo androgenams sindromą.

MRT tyrime buvo stebima gimdos aplazija, trumpa makštis, dubenyje esančios gonados, labiau panašios į sėklides.

Kadangi pacientė į gydytoją akušerį-ginekologą kreipėsi po lytinio brendimo laikotarpio, remiantis literatūros rekomendacijomis ir žinoma gonadų navikų rizika CAIS pacientams, pacientei buvo pasiūlyta atlikti gonadektomijos operaciją [42]. Pacientė procedūros atsisakė.

Pagal literatūroje vyraujančias rekomendacijas, pacientei rekomenduojamas aktyvus gonadų stebėjimas. Kaip dažnai turi lankytis pacientė ir kokie vaizdiniai metodai turėtų būti naudojami – ultragarsinis tyrimas ar magnetinio rezonanso tyrimas, nėra apibrėžta.

Pagal bendras rekomendacijas gydytojo akušerio ginekologo konsultacijos rutiniškai vykdomos kasmet. Vizito metu atliekamas fizinis pacientės ištyrimas, dubens ultragarsinis tyrimas, laboratoriniai tyrimai (navikų žymenys ir hormoniniai kraujo tyrimai).

Pastebėjus pakitimus dubens ultragarsinio tyrimo metu pacientei reiktų atlikti MRT, apsvarstyti gonadų biopsijos bei gonadektomijos galimybę [41,45].

3 lentelė. Pagrindinių visiško nejautrumo androgenams (CAIS) charakteristikų ir klinikinio atvejo duomenų palyginimas.

	CAIS	Klinikinis atvejis
Antriniai lytiniai požymiai	Normaliai išsivysčiusios krūtys, pažastų ir gaktos plaukuotumo nėra arba retas.	Krūtys normaliai išsivysčiusios, lytinis plaukuotumas neišreikštas, aukštas ūgis.
Gimda	Nėra	Nėra
Makštis	Trumpa makštis	Trumpa makštis
FSH	Norma	Norma
LH	Padidėjęs	Padidėjęs
Testosteronas	Vyrų normos ribose	Normos ribose lyginat su vyrais, padidėjęs lygina su moterimis

6. IŠVADOS

1. Visiško nejautrumo androgenams sindromas dažniausiai diagnozuojamas paauglystėje, kai į sveikatos priežiūros specialistus kreipiamasi dėl pirminės amenorėjos.
2. Vieningų atnaujintų diagnostikos ir gydymo gairių AIS iki šiol nėra.
3. CAIS diagnostikos metodai – klinikiniai požymiai, vidinių lyties organų ultrasonografija, magnetinio rezonanso tomografija, hormonų tyrimai ir genetiniai tyrimai, tokie kaip kariotipo analizė ir AR geno sekvenavimas.
4. Genetiniai tyrimai padeda diferencijuoti CAIS su kitais lyties vystymosi sutrikimais.
5. Gonadų suvėžėjimo rizika, esant CAIS, literatūroje varijuoja ir yra pažymima kaip maža, tačiau išliekanti.
6. Gonadektomija kelia daug diskusijų, dauguma autorių rekomenduoja gonadektomiją atlikti po brendimo.
7. Atlikus gonadektomiją pacientėms privaloma pradėti gydymą pakaitine lytinių hormonų terapija, dažniausiai estrogenais.
8. Pacientėms atsisakiusioms gonadektomijos rekomenduojamas stebėjimas: gydytojo akušerio ginekologo priežiūra atliekant fizinį pacientės ištyrimą, mažojo dubens ultragarsinį ar MRT tyrimą, navikų žymenis ir hormoninius kraujo tyrimus.

7. REKOMENDACIJOS

1. CAIS gydymas turėtų būti paremtas holistine paciento gerove minimalizuojant fizines ir psichologines rizikas bei gerbiant paciento autonomiją.
2. Svarbu suteikti psichologinę ir socialinę paramą pacientams sergantiems AIS ir jų šeimoms.
3. Svarbu edukuoti pacientes, kurioms nebuvo pašalintos gonados, apie ilgalaikio stebėjimo reikiamybę dėl galimo naviko rizikos.
4. Siekiant pagerinti visų XY lyties vystymosi sutrikimų (įskaitant visišką androgenų nejautrumo sindromą) diagnostiką ir gydymą, reikalingas daugiacentris bendradarbiavimas nacionaliniu ir tarptautiniu lygmenimis.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Singh S, Ilyayeva S. Androgen Insensitivity Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Nov 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542206/> PubMed PMID: 31194363.
2. Hornig NC, Holterhus PM. Molecular basis of androgen insensitivity syndromes. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2021 Mar 1;523:111146. doi:10.1016/j.mce.2020.111146
3. Delli Paoli E, Di Chiano S, Paoli D, Lenzi A, Lombardo F, Pallotti F. Androgen insensitivity syndrome: a review. *J Endocrinol Invest*. 2023 Jun 10;46(11):2237–45. doi:10.1007/s40618-023-02127-y
4. Batista RL, Costa EMF, Rodrigues A de S, Gomes NL, Faria Jr. JA, Nishi MY, et al. Androgen insensitivity syndrome: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 2018 Apr;62:227–35. doi:<https://doi.org/10.20945/2359-3997000000031>
5. Gulia C, Baldassarra S, Zangari A, Briganti V, Gigli S, Gaffi M, et al. Androgen insensitivity syndrome.
6. Tyutyusheva N, Mancini I, Baroncelli GI, D'Elia S, Peroni D, Meriggiola MC, et al. Complete Androgen Insensitivity Syndrome: From Bench to Bed. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Jan;22(3):3. doi:10.3390/ijms22031264
7. Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A, Bertozzi M, Penta L, Esposito S. Different Clinical Presentations and Management in Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS). *IJERPH*. 2019 Apr 9;16(7):1268. doi:10.3390/ijerph16071268
8. Tadokoro-Cuccaro R, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*. 2014 Dec;21(6):499–503. doi:10.1097/MED.0000000000000107
9. Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, Viuff MH, Fedder J, Main KM, et al. Incidence, Prevalence, Diagnostic Delay, and Clinical Presentation of Female 46,XY Disorders of Sex Development. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016 Dec;101(12):4532–40. doi:10.1210/jc.2016-2248
10. Melo KFS, Mendonca BB, Billerbeck AEC, Costa EMF, Inácio M, Silva FAQ, et al. Clinical, Hormonal, Behavioral, and Genetic Characteristics of Androgen Insensitivity Syndrome in a

- Brazilian Cohort: Five Novel Mutations in the Androgen Receptor Gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jul 1;88(7):3241–50. doi:10.1210/jc.2002-021658
11. Oakes MB, Eyvazzadeh AD, Quint E, Smith YR. Complete Androgen Insensitivity Syndrome—A Review. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.* 2008 Dec;21(6):305–10. doi:10.1016/j.jpag.2007.09.006
 12. P A A, Arbor TC, Krishan K. Embryology, Sexual Development. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 Feb 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557601/> PubMed PMID: 32491533.
 13. Wherrett DK. Approach to the Infant with a Suspected Disorder of Sex Development. *Pediatric Clinics of North America.* 2015 Aug;62(4):983–99. doi:10.1016/j.pcl.2015.04.011
 14. Bachtrog D, Mank JE, Peichel CL, Kirkpatrick M, Otto SP, Ashman TL, et al. Sex Determination: Why So Many Ways of Doing It? *PLoS Biol.* 2014 Jul 1;12(7):e1001899. doi:10.1371/journal.pbio.1001899
 15. Smith P, Wilhelm D, Rodgers RJ. Development of mammalian ovary. *Journal of Endocrinology.* 2014 Jun;221(3):R145–61. doi:10.1530/JOE-14-0062
 16. Freire AV, Ropelato MG, Rey RA. Development and Function of the Ovaries and Testes in the Fetus and Neonate. In: *Maternal-Fetal and Neonatal Endocrinology* [Internet]. Elsevier; 2020 [cited 2026 Feb 7]. p. 625–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128148235000374> doi:10.1016/B978-0-12-814823-5.00037-4
 17. Otake T, Kuroiwa A. Molecular mechanism of male differentiation is conserved in the SRY-absent mammal, *Tokudaia osimensis*. *Sci Rep.* 2016 Sep 9;6(1):32874. doi:10.1038/srep32874
 18. Hryhorczuk AL, Phelps AS, Yu RN, Chow JS. The radiologist’s role in assessing differences of sex development. *Pediatr Radiol.* 2022 Apr;52(4):752–64. doi:10.1007/s00247-021-05147-z
 19. Gomes NL, Chetty T, Jorgensen A, Mitchell RT. Disorders of Sex Development—Novel Regulators, Impacts on Fertility, and Options for Fertility Preservation. *IJMS.* 2020 Mar 26;21(7):2282. doi:10.3390/ijms21072282

20. Kutney K, Konczal L, Kaminski B, Uli N. Challenges in the diagnosis and management of disorders of sex development. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2016;108(4):293–308. doi:10.1002/bdrc.21147
21. Wang C, Tian Q. Molecular pathogenesis, diagnosis, and management challenges in complete androgen insensitivity syndrome. *Front Endocrinol*. 2025 Oct 14;16:1600343. doi:10.3389/fendo.2025.1600343
22. Öçal G. Current Concepts in Disorders of Sexual Development. *JCRPE*. 2011 Sep 10;3(3):105–14. doi:10.4274/jcrpe.v3i3.22
23. Sultan C, Gaspari L, Kalfa N, Paris F. Androgen insensitivity syndrome. In: *Genetic Steroid Disorders* [Internet]. Elsevier; 2023 [cited 2025 Sep 18]. p. 327–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128214244000204> doi:10.1016/B978-0-12-821424-4.00020-4
24. Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *The Lancet*. 2012 Oct 20;380(9851):1419–28. doi:10.1016/S0140-6736(12)60071-3
25. Barbagallo F, Cannarella R, Bertelli M, Crafa A, La Vignera S, Condorelli RA, et al. Complete Androgen Insensitivity Syndrome: From the Relevance of an Accurate Genetic Diagnosis to the Challenge of Clinical Management. A Case Report. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Oct 21;57(11):1142. doi:10.3390/medicina57111142 PubMed PMID: 34833359; PubMed Central PMCID: PMC8624150.
26. Hashmi A, Hanif F, Hanif SM, Abdullah FE, Shamim MS. Complete Androgen Insensitivity Syndrome.
27. Pizzo A, Laganà AS, Borrielli I, Dugo N. Complete Androgen Insensitivity Syndrome: A Rare Case of Disorder of Sex Development. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2013;2013:232696. doi:10.1155/2013/232696 PubMed PMID: 23533861; PubMed Central PMCID: PMC3600229.
28. Dey R, Biswas SC, Chattopadhyav N, Gupta D, RoyBiswas R, Mukhopadhyay A. The XY Female (Androgen Insensitivity Syndrome)—Runs in the Family. *J Obstet Gynaecol India*. 2012 Jun;62(3):332–3. doi:10.1007/s13224-011-0112-x PubMed PMID: 23730041; PubMed Central PMCID: PMC3444560.

29. Fraccascia B, Sodero G, Pane LC, Malavolta E, Gola C, Pane L, et al. Complete Androgen Insensitivity Syndrome in a Young Girl with Primary Amenorrhea and Suspected Delayed Puberty: A Case-Based Review of Clinical Management, Surgical Follow-Up, and Oncological Risk. *Diseases*. 2024 Oct;12(10):235. doi:10.3390/diseases12100235
30. Ferrante R, Tumini S, Saltarelli MA, Di Rado S, Scorrano V, Tommolini ML, et al. A Very Early Diagnosis of Complete Androgen Insensitivity Syndrome Due to a Novel Variant in the AR Gene: A Neonatal Case Study. *Biomedicines*. 2024 Aug;12(8):8. doi:10.3390/biomedicines12081742
31. Jääskeläinen J. Molecular biology of androgen insensitivity. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012 Apr;352(1–2):4–12. doi:10.1016/j.mce.2011.08.006
32. Contreras Cruz RA, Cortez Salvador LE, Villalta Morales L, Fuentes EJ. Síndrome de insensibilidad completa a andrógenos. *Alerta (San Salvador)*. 2022 Jul 20;5(2):112–7. doi:10.5377/alerta.v5i2.14397
33. Barros BA, de Oliveira LR, Surur CRC, Barros-Filho A de A, Maciel-Guerra AT, Guerra-Junior G. Complete androgen insensitivity syndrome and risk of gonadal malignancy: systematic review. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2021 Mar;26(1):19–23. doi:10.6065/apem.2040170.085 PubMed PMID: 33819955; PubMed Central PMCID: PMC8026333.
34. Matalka L, Dean SJ, Beauchamp G, Sunil B. An Early Case of Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 2023 Jan;11:23247096231157918. doi:10.1177/23247096231157918
35. Ovidiu B, Marcu D, Mischianu D, Poiana C, Diaconu C, Bungau S, et al. The challenges of androgen insensitivity syndrome. *Arch Med Sci*. 2021 Mar 15. doi:10.5114/aoms/125584
36. Asanidze E, Kristesashvili J, Asanidze A, Jibladze A, Gaphrindashvili G, Asanidze B, et al. Complexities of complete androgen insensitivity syndrome: insights from a case report and literature review. *J Int Med Res*. 2024 Nov 1;52(11):03000605241300058. doi:10.1177/03000605241300058
37. Jorban A, Lunenfeld E, Huleihel M. Effect of Temperature on the Development of Stages of Spermatogenesis and the Functionality of Sertoli Cells In Vitro. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 Jan;25(4):2160. doi:10.3390/ijms25042160

38. Leslie SW, Sajjad H, Villanueva CA. Cryptorchidism. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2026 Feb 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470270/> PubMed PMID: 29261861.
39. Kosti K, Athanasiadis L, Goulis DG. Long-term consequences of androgen insensitivity syndrome. *Maturitas*. 2019 Sep;127:51–4. doi:10.1016/j.maturitas.2019.06.004
40. Acién P, Acién M. Disorders of Sex Development: Classification, Review, and Impact on Fertility. *JCM*. 2020 Nov 4;9(11):3555. doi:10.3390/jcm9113555
41. Weidler EM, Linnaus ME, Baratz AB, Goncalves LF, Bailey S, Hernandez SJ, et al. A Management Protocol for Gonad Preservation in Patients with Androgen Insensitivity Syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019 Dec;32(6):605–11. doi:10.1016/j.jpag.2019.06.005 PubMed PMID: 31233832; PubMed Central PMCID: PMC6917890.
42. Ueda Y, Matsumoto F, Matsui F, Matsuyama S. Serial evaluation of gonads of complete androgen insensitivity syndrome from birth to puberty: Is gonadectomy necessary? *Urology Case Reports*. 2025 Jul;61:103068. doi:10.1016/j.eucr.2025.103068
43. Deans R, Creighton SM, Liao L, Conway GS. Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): patient preferences and clinical evidence. *Clinical Endocrinology*. 2012 Jun;76(6):894–8. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04330.x
44. Patel V, Casey RK, Gomez-Lobo V. Timing of Gonadectomy in Patients with Complete Androgen Insensitivity Syndrome—Current Recommendations and Future Directions. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2016 Aug;29(4):320–5. doi:10.1016/j.jpag.2015.03.011
45. Döhnert U, Wunsch L, Hiort O. Gonadectomy in Complete Androgen Insensitivity Syndrome: Why and When? *Sex Dev*. 2017;11(4):171–4. doi:10.1159/000478082
46. Ko JKY, King TFJ, Williams L, Creighton SM, Conway GS. Hormone replacement treatment choices in complete androgen insensitivity syndrome: an audit of an adult clinic [Internet]. 2017 Aug 1. doi:10.1530/EC-17-0083
47. Birnbaum W, Marshall L, Werner R, Kulle A, Holterhus PM, Rall K, et al. Oestrogen versus androgen in hormone-replacement therapy for complete androgen insensitivity syndrome: a multicentre, randomised, double-dummy, double-blind crossover trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018 Oct;6(10):771–80. doi:10.1016/S2213-8587(18)30197-9

48. Bertelloni S, Dati E, Baroncelli GI, Hiort O. Hormonal Management of Complete Androgen Insensitivity Syndrome from Adolescence Onward. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(6):428–33. doi:10.1159/000334162
49. King TFJ, Wat WZM, Creighton SM, Conway GS. Bone mineral density in complete androgen insensitivity syndrome and the timing of gonadectomy. *Clinical Endocrinology.* 2017;87(2):136–40. doi:10.1111/cen.13368
50. Roen K. Intersex or Diverse Sex Development: Critical Review of Psychosocial Health Care Research and Indications for Practice. *The Journal of Sex Research.* 2019 Jun 13;56(4–5):511–28. doi:10.1080/00224499.2019.1578331
51. Pritsini F, Kanakis GA, Kyrgios I, Kotanidou EP, Litou E, Mouzaki K, et al. Psychological Aspects of Androgen Insensitivity Syndrome: Two Cases Illustrating Therapeutical Challenges. *Case Reports in Endocrinology.* 2017;2017(1):8313162. doi:10.1155/2017/8313162
52. Farah S, El Masri D, Hirbli K. Complete androgen insensitivity syndrome in a 13-year-old Lebanese child, reared as female, with bilateral inguinal hernia: a case report. *J Med Case Reports.* 2021 Dec;15(1):1. doi:10.1186/s13256-021-02738-0
53. Kristesashvili J, Kobaladze L, Chipashvili M, Jibladze A. Sex assignment and psychosexual peculiarities of individuals with different forms of androgen insensitivity syndrome: A qualitative study. *Int J Reprod Biomed.* 2024 Jan 25;21(12):985–94. doi:10.18502/ijrm.v21i12.15036 PubMed PMID: 38370487; PubMed Central PMCID: PMC10869957.