

HỘI CHỨNG KHÁNG ANDROGEN: KINH NGHIỆM LÂM SÀNG

Vũ Thị Nhung
Hội Phụ Sản TP. Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Hội chứng kháng Androgen (AIS) là tình trạng đột biến của gen AR nằm trên đoạn gần của nhánh dài của NST X, di truyền theo đặc tính gen lặn. dẫn đến tình trạng tế bào không đáp ứng một phần hay hoàn toàn của tế bào với các androgen làm ngăn trở sự nam hóa cơ quan sinh dục (CQSD) của thai nhi nam. AIS được chia làm 3 loại tùy theo mức độ biệt hóa cơ quan sinh dục: Kháng Androgen hoàn toàn (CAIS) CQSD ngoài là nữ nhưng nhiễm sắc thể là 46,XY, kháng Androgen nhẹ (MAIS) CQSD ngoài là nam bình thường. Kháng Androgen một phần (PAIS): CQSD ngoài có thể là nam hay nữ. Chẩn đoán dựa vào xét nghiệm nhiễm sắc thể. Hầu hết những người sinh ra với tình trạng này đều vô sinh nhưng họ vẫn sống bình thường. Điều trị bằng phẫu thuật và nội tiết thay thế tùy phân loại và hoàn đến khi. Hỗ trợ tâm lý là khía cạnh quan trọng nhất trong công tác chăm sóc người bệnh.

Abstract

Androgen insensitivity syndrome (AIS) is a condition caused by mutation of the gen AR that is located on the proximal long arm of the X chromosome, inheritance is typically maternal and follows an X-linked recessive pattern. It results in the partial or complete inability of the cell to respond to androgens which impairs or prevents the masculinization of male genitalia in the developing fetus. AIS is divided into three categories depending on the degree of genital masculinization: complete androgen insensitivity syndrome (CAIS) with the external genitalia are that of a normal female; mild androgen insensitivity syndrome (MAIS) with the normal male external genitalia, and partial androgen insensitivity syndrome (PAIS) with either female or male external genitalia. Diagnosis is based on karyotype. Most of those persons are infertile but they still have normal lives. Treating with surgery and hormonal replacement depends on the categories of AIS and delays until the patient goes through puberty. Psychological support is the most important aspect of medical care.

Tác giả liên hệ (Corresponding author):
Vũ Thị Nhung,
email: bsvtnhung@yahoo.com.vn
Ngày nhận bài (received): 10/7/2017
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
15/8/2017
Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 31/8/2017

1. Sự hình thành tuyến sinh dục trong thời kỳ phôi thai

Từ tuần thứ 6 của thai kỳ, phôi thai nam và nữ đều có 2 cặp ống sinh dục:

* Ống Wolff (Mesonephric duct) sẽ biệt hóa thành cơ quan sinh dục nam

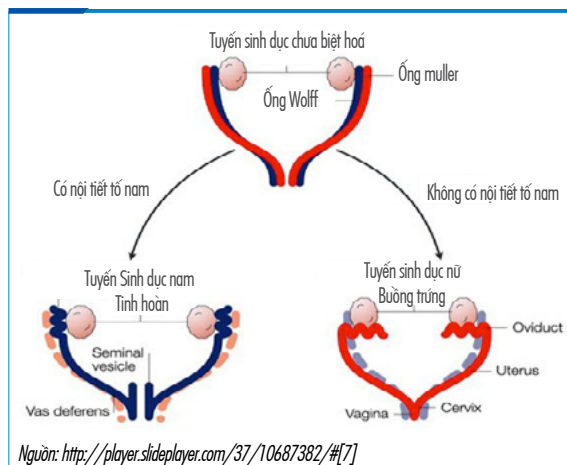
* Ống Muller (para-mesonephric duct) là ống thành lập mới chạy song song với ống Wolff sẽ biệt hóa thành tử cung, cổ tử cung, vòi trứng và 1/3 trên âm đạo.

Tùy theo thai nhi là trai hay gái mà một trong 2 loại ống này sẽ phát triển theo hướng của giới tính nam hay giới tính nữ. Bình thường, ống sinh dục mặc định phát triển mang tính cái khi không có sự biểu hiện gene SRY. Nếu có biểu hiện gen này, ống sinh dục nguyên thủy sẽ biệt hóa thành tinh hoàn. Tinh hoàn có tế bào Leydig làm nhiệm vụ tiết testosterone (androgen) và tế bào Sertoli tiết anti-Müllerian duct hormone (AMH) giúp ngăn cản sự hình thành ống Muller. Không có AMH, ống Muller sẽ phát triển thành cơ quan sinh dục bên trong của nữ. Không giống ống Muller, ống Wolff không tiếp tục phát triển theo mặc định. Testosterone giúp phát triển những đặc tính sinh dục thứ cấp, biến đổi ống Wolff thành mào tinh hoàn, túi tinh, ống dẫn tinh. Nếu tinh hoàn không tiết được testosterone hay thụ thể androgen không hoạt động thì ống Wolff sẽ thoái triển [6]. Sự nam hóa cơ quan sinh dục tùy thuộc vào 2 nội tiết tố testosterone và dihydrotestosterone (DHT) [5] làm cho dương vật và các phần của ống Wolff phía bên trong tiếp tục phát triển.

2. Hội chứng kháng Androgen là gì?

Hội chứng kháng Androgen còn gọi là hội chứng không nhạy cảm Androgen (AIS), đây là tình trạng chuyển đổi giới tính do đột biến gen mã hóa cho thụ thể androgen. Bình thường thì thụ thể androgen ở tình trạng bất hoạt trong tế bào đến khi có hiện tượng kết hợp androgen xảy ra với thụ thể trong tế bào. [1]

Thụ thể Androgen không tiếp nhận nội tiết tố nam nên androgen không có tác dụng trên các cơ quan đích để một người mang nhiễm sắc thể giới tính là XY nhưng cơ thể lại biệt hóa thành nữ giới dưới tác dụng của Estrogen. Sự không đáp ứng của tế bào đối với



Nguồn: [http://player.slideplayer.com/37/10687382/#\[7\]](http://player.slideplayer.com/37/10687382/#[7])

Androgen chẳng những ngăn cản sự hình thành cơ quan sinh dục nam mà còn không có sự phát triển sinh dục thứ cấp của nam giới khi đến tuổi dậy thì. Bệnh nhân có tinh hoàn nhưng tinh hoàn không di chuyển xuống bìu vì không có bìu.

AIS được chia làm 3 loại tùy theo mức độ biệt hóa cơ quan sinh dục:

- Kháng Androgen hoàn toàn (CAIS Complete Androgen insensitivity syndrome): cơ quan sinh dục ngoài là nữ bình thường. Tần suất xảy ra khoảng 1/20.000.
- Kháng Androgen nhẹ (MAIS Mild Androgen insensitivity syndrome): cơ quan sinh dục ngoài là nam bình thường.
- Kháng Androgen một phần (PAIS Partial Androgen insensitivity syndrome): cơ quan sinh dục ngoài có thể là nữ hay là nam không hoàn toàn.

AIS xảy ra do đột biến gen AR là gen nằm trên đoạn gần tâm NST của nhánh dài NST X (Xq11-12) [2]. Như vậy, tính di truyền là do mẹ và theo tính chất gen lặn liên kết với NST X. Năm 2010 đã có hơn 400 đột biến AR được nhận biết. Bệnh nhân có bộ NST 46,XY thì luôn luôn thể hiện gen đột biến vì họ chỉ có 1 NST X, trong khi nếu người có bộ NST 46,XX thì là người lành mang bệnh nên chỉ bị ảnh hưởng nhẹ. Có khoảng 30% đột biến ngẫu nhiên, không phải do di truyền, có thể do đột biến tế bào mầm trong tuyến sinh dục của cha hoặc mẹ hoặc đột biến ở chính phôi thai [3].

AIS có thể phân thành 7 mức độ. Độ 7 là CAIS, cơ quan sinh dục là nữ, Từ độ 1-6 là PAIS. Ở độ 1 người bệnh có cơ quan sinh dục hoàn toàn là nam nhưng hầu như bị vô sinh. Nhóm CAIS hiếm khi được phát hiện trong tuổi thiếu nhi, chỉ có thể phát hiện bệnh khi họ không thấy có kinh hay lập gia đình mà không

thể có thai. Trong khi đó, nhóm PAIS thì tùy theo mức độ nhạy cảm với androgen mà đứa trẻ có thể phát triển theo hướng nam hay nữ hay lưỡng tính của cơ quan sinh dục. Vì thế, bệnh có thể phát hiện sớm hơn. Nhóm MAIS thường có ảnh hưởng đối với bé trai với sự phát triển mô vú lúc dậy thì nhưng không sản xuất được tinh trùng.

Người có nhiễm sắc thể 46,XY:

Tùy theo mức độ đột biến, một người có nhiễm sắc thể 46,XY và kháng androgen thì có thể có kiểu hình là nam (MAIS) hay nữ (CAIS) [4] hoặc cơ quan sinh dục là nam hóa một phần (PAIS). Tuyến sinh dục là tinh hoàn bất kể là kiểu hình gì nhờ sự hiện diện của gen SRY nằm trên NST Y. Khi thai nhi có AIS không đáp ứng với Testosterone hay DHT của nam giới thì chỉ những bộ phận không phụ thuộc androgen mới phát triển. Tinh hoàn vẫn nằm trong ổ bụng hoặc chuyển xuống ống bẹn. Tiền liệt tuyến và các ống sinh dục trong khác không hình thành vì thiếu tác động của testosterone. AMH ngăn sự hình thành tử cung và phần trên âm đạo. Như vậy, phụ nữ có bộ nhiễm sắc thể 46,XY sẽ không có buồng trứng, tử cung, vòi tử cung, âm đạo ngắn vì chỉ có phần dưới âm đạo không thuộc ống muller được hình thành và được bao quanh bởi môi lớn, môi bé bình thường. Mô dương vật trở thành âm vật nên người này có kiểu hình bên ngoài của một bé gái bình thường, cơ thể sau này sẽ phát triển theo hướng nữ giới dưới tác động của Estrogen do tuyến thượng thận tiết ra và một phần do androgen chuyển hóa thành nhưng sẽ không thể có thai.

Bé gái có CAIS phát triển như người bình thường, không có triệu chứng nghi ngờ bộ NST giới tính là XY, trừ triệu chứng có khối u ở gần bẹn, đó là tinh hoàn. Tuy nhiên, phần lớn các trường hợp không thấy khối u này vì tinh hoàn nằm trong ổ bụng. Đến lúc dậy thì, dưới tác động của vùng hạ đồi tuyến yên, tinh hoàn sản xuất testosterone. Một phần testosterone chuyển hóa thành estrogen bắt đầu kích thích tuyến

vú phát triển. Bé có ít hay không có lông mu. Da mặt không có mụn trứng cá vì tuyến nhờn không đáp ứng với androgen. Quá trình dậy thì không khác những bé gái bình thường ngoại trừ không có kinh nguyệt.

Người có bộ nhiễm sắc thể 46,XX

Phụ nữ với nhiễm sắc thể 46,XX có 2 NST X nên sẽ có 2 gen AR. Nếu có đột biến gen của 1 NST X thì chỉ bị ảnh hưởng nhẹ - người lành mang bệnh. Họ sẽ truyền gen AR đột biến cho 50% số con. Nếu con của họ là con gái thì cũng là người lành mang bệnh nhưng nếu là đứa trẻ có nhiễm sắc thể 46,XY thì sẽ bị hội chứng kháng androgen. Người phụ nữ bị đột biến với cả 2 gen AR là do người cha có AIS và mẹ là người lành mang gen bệnh. Tuy nhiên, hiếm khi đàn ông có AIS mà có con. Thông thường, những bệnh cảnh do đột biến gia đình gây ra sẽ ảnh hưởng đến các thành viên trong gia đình tương tự như nhau nhưng mức độ nặng nhẹ có thể khác nhau.

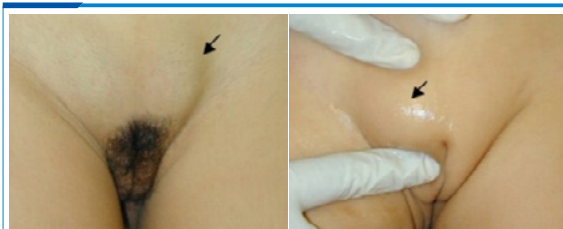
3. Điều trị

Đứa trẻ thuộc nhóm PAIS có thể lớn lên như một bé trai nhưng lại phát triển với những nét của phái nữ khi dậy thì. Điều trị nội tiết có thể giúp hướng theo đúng giới tính của trẻ. Sau tuổi dậy thì, có thể phẫu thuật tạo hình để chuyển đổi giới tính theo ý muốn của người bệnh. Bé trai phải được bổ sung androgen để phát triển theo kiểu nam giới (mọc râu, giọng nói trầm).

Khi được chẩn đoán là CAIS thì tinh hoàn lạc chỗ không được cắt bỏ cho đến khi đứa trẻ qua tuổi dậy thì và ngừng phát triển vì nội tiết tố testosterone có thể chuyển hóa thành estrogen để giúp trẻ phát triển như nữ giới. Như vậy sẽ không cần dùng nội tiết thay thế khi dậy thì. Sau khi trẻ đã qua dậy thì phải cắt bỏ tinh hoàn để phòng ngừa ung thư tinh hoàn giống như những trường hợp tinh hoàn trong ổ bụng.

Điều trị nội tiết thay thế với Estrogen sau khi dậy thì để phòng ngừa những triệu chứng của người mãn kinh (bệnh loãng xương, lão hóa tế bào). Có thể dùng kết hợp với Progesterone để phòng ngừa ung thư vú nhưng đầu tiên vẫn phải dùng Estrogen liều thấp rồi tăng dần đến liều dùng của người trưởng thành vì bệnh nhân không có tử cung nên có ý kiến không cần dùng progesterone.[9] Nếu âm đạo quá ngắn thì có thể phẫu thuật tạo hình kéo dài hay mở rộng âm đạo.

Xác định giới tính là một vấn đề rất phức tạp đối với người bệnh và phải quan tâm đến yếu tố



Hình 1: khối u cao vùng bẹn là vị trí tinh hoàn

Nguồn: [https://www.researchgate.net/figure/51195572\[8\]](https://www.researchgate.net/figure/51195572[8])

tóm lý của họ. Hỗ trợ tâm lý rất cần cho bệnh nhân và cả cha mẹ của họ.

4. Tình huống lâm sàng

Bệnh nhân V.T.P sinh năm 1989 ở Thốt Nốt Cần Thơ đã lập gia đình nhiều năm không có con và từ khi dậy thì đến nay chưa có kinh. Nhưng vú phát triển bình thường. Bệnh nhân đi khám phụ khoa tại 1 bệnh viện chuyên khoa Phụ Sản tại Tp HCM thì được siêu âm kết luận không có tử cung, không có 2 buồng trứng, âm đạo ngắn khoảng 5 cm. Họ được chuyển đi khám ngoại khoa tại BV Chợ Rẫy và nghi có thoát vị bẹn do có 2 khối gồ cao ở bẹn. Tại đây Bà P được phẫu thuật và được phát hiện đây là 2 tinh hoàn nên sau đó được giới thiệu đến Bệnh viện Hùng Vương. Tại đây, bà P được xét nghiệm Karyotype và kết quả là bà có bộ NS thể 46,XY.

Bà P có người di ruột tên D. A. T cũng có cùng triệu chứng giống bà nên Bệnh nhân T được cháu đưa lên BV Chợ Rẫy để phẫu thuật 2 khối gồ cao vùng bẹn. Kết quả cũng là 2 tinh hoàn lạc chỗ. Người này cũng được làm Karyotype tại BV Hùng Vương và kết quả là 46,XY. Chẩn đoán bệnh của 2 di cháu là hội chứng kháng androgen hoàn toàn (CAIS). Các kết quả xét nghiệm nội tiết sinh dục của 2 bệnh nhân sau phẫu thuật là:

Hình 2 và 3 cho thấy âm hộ của 2 bệnh nhân bình thường, ngoại trừ không có lông mu. Sau khi được cắt bỏ 2 tinh hoàn, 2 bệnh nhân đều nhận thấy sức khỏe không tốt bằng trước khi phẫu thuật. Vú teo nhỏ hơn và âm đạo khô hơn trước.

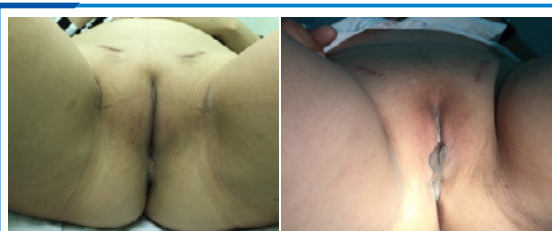
Theo lời của bệnh nhân P, bà còn có một người di và một người chị cả chưa có gia đình. Cả hai cũng có triệu chứng giống họ là vô kinh từ nhỏ đến lớn nhưng khối nhô ở vùng bẹn không rõ ràng như họ nên những người này không chịu đi khám bệnh. Điều này chứng tỏ đây là căn bệnh di truyền theo gen của mẹ.

Về điều trị: hiện tại họ được điều trị với nội tiết tố Estrogen. Những người họ hàng của họ đang được vận động đi khám để xác định chẩn đoán và điều trị thích hợp.

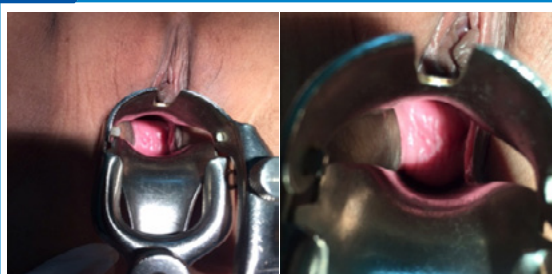
5. Kết luận

CAIS là bệnh hiếm do sự đột biến của gen qui định thụ thể androgen AR nằm trên NST X, di truyền

	FSH	LH	Estradiol	Progesterone	Testosterone
D.A.T	92,84 IU/L	42,11 IU/L	5,00pg/ml	0,153ng/ml	0,033 ng/ml
V.T.P	200 IU/L	92,12 IU/L	5,00pg/ml	0,160ng/ml	0,025 ng/ml



Hình 2: Hai vết sẹo ở vị trí 2 tinh hoàn đã bị cắt bỏ của V.T.P (P) và D.A.T (T)



Hình 3: Khám với mỏ vịt cho thấy không có tử cung của 2 bệnh nhân

theo đặc tính gen lặn, sự chẩn đoán chỉ cần dựa trên xét nghiệm nhiễm sắc thể nhưng các thầy thuốc sản phụ khoa và nhi khoa cần biết rõ để có thể chẩn đoán và tư vấn điều trị hỗ trợ cho người bệnh đúng lúc, giúp họ chọn lựa hướng phát triển theo đúng giới tính về phương diện di truyền và giúp họ ổn định tâm lý để nâng cao chất lượng cuộc sống.

Tài liệu tham khảo

1. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS (1995). "Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives". *Endocr. Rev.* 16 (3): 271–321. PMID 7671849. doi:10.1210/edrv-16-3-271.
2. Brown CJ, Goss SJ, Lubahn DB, Joseph DR, Wilson EM, French FS, Willard HF (1989). "Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism". *American Journal of Human Genetics.* 44 (2): 264–9. PMC 1715398 . PMID 2563196.
3. Köhler B, Lumbroso S, Leger J, et al (2005). "Androgen insensitivity syndrome: somatic mosaicism of the androgen receptor in seven families and consequences for sex assignment and genetic counseling". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90(1): 106–11. PMID 15522944. doi:10.1210/jc.2004-0462.
4. Ghadessy FJ, Lim Jet al (1999). "Oligospermic infertility associated with an androgen receptor mutation that disrupts interdomain and coactivator (TIF2) interactions". *J. Clin. Invest.* 103 (11): 1517–25. PMC 408364
5. Gilbert SF (2000). *Developmental biology.* Sunderland, Mass: Sinauer Associates. ISBN 0-87893-243-7
6. Hannema SE, Scott IS, Hodapp J, Martin H, Coleman N, Schwabe JW, Hughes IA (2004). Residual activity of mutant androgen receptors explains wolffian duct development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89 (11): 5815 – 22.
7. <http://player.slideplayer.com/37/10687382/#>
8. https://www.researchgate.net/figure/51195572_
9. <http://emedicine.medscape.com/article/924996-treatment>