

Androgent insensitivitetssyndrom opdaget pga. diskordans mellem prænatale vurderinger af fosterkøn

Cæcilie Trier¹, Line Hartvig Cleemann², Brian Rafn Hjelvang¹, Louise Ambye^{3,4} & Finn Stener Jørgensen^{3,5,6}

KASUISTIK

- 1) Børne- og Ungeafdelingen, Hvidovre Hospital
- 2) Klinik for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet
- 3) Hvidovre Hospitals NIPT Center, vidovre Hospital
- 4) Klinisk Biokemisk Afdeling, Hvidovre Hospital
- 5) Ultralydklinikken, Gynækologisk Obstetriske Afdeling, Hvidovre Hospital
- 6) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2019;181:V09190503

I de senere år er mulighederne inden for noninvasiv prænatal test (NIPT) udvidet betydeligt i Danmark såvel som i resten af verden [1]. Ved NIPT undersøges cellefrit føtalt DNA i maternelt blod for udvalgte, større kromosomafvigelser, sædvanligvis trisomi 21, 18 og 13, samt for fosterkøn. Kvaliteten af NIPT afhænger af mange faktorer, og testen anses overordnet som en screeningsmetode, hvor et positivt resultat bør føre til yderligere diagnostiske undersøgelser [2].

Uoverensstemmelse mellem det anatomiske og det kromosomale køn ses ved disorders of sex development (DSD), som omfatter en række sjældne endokrinologiske, genetiske og kromosomale sygdomme med påvirkning af kønsudviklingen [3]. Androgent insensitivitetssyndrom er en af de hyppigste 46,XY-DSD-tilstande og skyldes en mutation i androgenreceptorgenet (AR) [4]. Mutationen kan forårsage komplet manglende AR-funktion (CAIS), hvor alle væv er resistente over for virkningen af testosteron. Der kan også foreligge en partiel AR-funktion (PAIS). Ved CAIS findes der ingen genitalia interna og kun den nederste tredjedel af vagina. Barnet har testikler, der som oftest er beliggende i ingvinalkanalen eller intraabdominalt. PAIS kan manifestere sig klinisk med overvejende mandlig fænotype med mikropenis, hypospadi og kryptorkisme [5].

SYGGEHISTORIE

Et barn blev forløst ved gestationsalder 36 uger + 3 dage ved akut kejsersnit pga. intrauterin væksthæmning med brain sparing og påvirket føtalt flow (flowklasse 2A). Fødselsvægten var 1.880 g sv. til -35%, og barnet var således small for gestational age.

I graviditeten var der udført førstetrimesterskanning ved gestationsalder 12 uger + 6 dage. Ud fra kvindens alder, nakkefoldens størrelse og resultaterne fra doubletesten blev risikoen for trisomi 21 hos fosteret beregnet til 1:200. Den gravide blev herefter tilbudt yderligere undersøgelser og valgte NIPT. NIPT-analysen blev foretaget som helgenomsekventering med metoden massive parallel sequencing. Fosterkønnet blev bestemt ud fra antallet af DNA-sekvenser fra både X- og Y-kromosomet (**Figur 1**). NIPT viste normale forhold for kromosom 21, 18 og 13 samt køn: dreng.

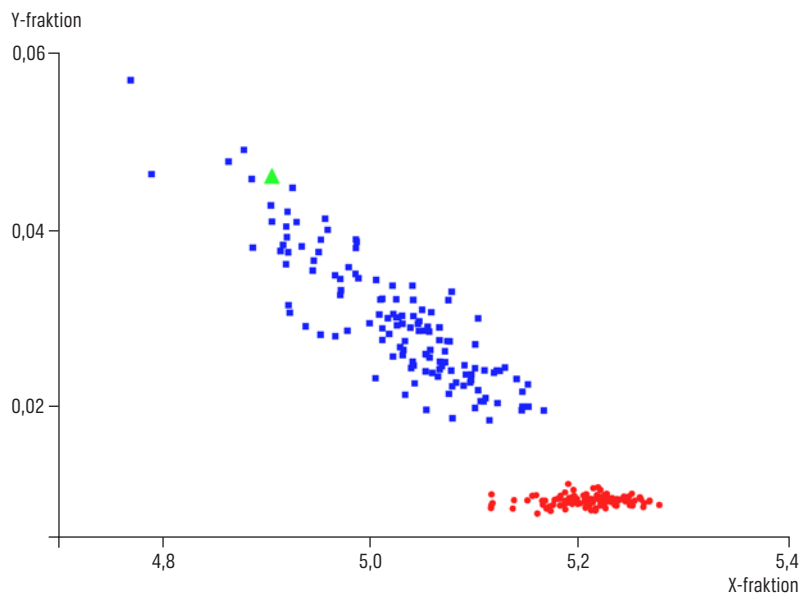
Ved andentrimesterskanningen fandt man, at foste-

ret anatomisk var en pige. Pga. uoverensstemmelse mellem kønsbestemmelsen ved NIPT og ultralydskanning undersøgte man for mulige prøve- og analysefejl, ligesom den gravide kvinde og hendes mand blev orienteret og tilbudt fostervandsprøve for om muligt at finde forklaringen. Parret afslog dette tilbud. Ved efterfølgende skanninger vurderede man fortsat, at fosteret anatomisk lignede en pige.

Fænotypisk blev barnet ved fødslen vurderet til at være en pige på baggrund af feminine genitalia eksterna dog med let sfæriske labia majores. På grund af NIPT-resultatet blev der foretaget en kromosomanalyse, som viste karyotypen 46,XY. Ved fornyet klinisk undersøgelse blev der fundet mulige gonader i ingvinalkanalen. Det neonatale forløb var i øvrigt ukompliceret. Barnet blev videreudredt på mistanke om DSD. Ved en specifik undersøgelse af de kodende regioner blev barnet fundet heterozygot for en variant i AR (*c.1804T>G, p.Cys602Gly*), som tidligere er beskrevet som patogen og fænotypisk kan resultere i CAIS eller PAIS. Barnet blev fortsat fulgt på Klinik for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet. En minipubertetsprøve ved tomånedersalderen viste højt niveau af testosteron (3,4 nmol/l), inhibin B (154 pg/ml) og antimüllersk hormon (310 pmol/l) samt umåleligt lavt niveau af østradiol, sv.t. normale værdier for en dreng i samme alder. Ved ultralydskanning ved en føtalmediciner kunne man ikke visualisere uterus eller gonader i ingvinae eller intraabdominalt, men der sås et vaginalt ekko.

DISKUSSION

Med de senere års udvikling af prænatale test og undersøgelser samt den stigende brug heraf vil der fremover tiltagende hyppigt præ- eller umiddelbart postnatale blive opdaget tilstande, som ellers først ville være blevet opdaget senere i livet. Hos pigen i sygehistorien er der tale om en tilstand, som normalt først ville være blevet opdaget i teenageårene ved udeblivelse af menarche. Tilstanden blev her erkendt kort efter fødslen og kunne endda have været opdaget endnu tidligere, hvis den gravide havde taget imod tilbuddet om fostervandsprøve ved gestationsalder 20-21 uger. Den tidlige erkendelse af sygdommen betyder, at udredning og behandling kan påbegyndes i god tid, ligesom de



FIGUR 1 / Noninvasiv prænatal test (NIPT)-resultater fra Hvidovre Hospitals NIPT Center mhp. bestemmelse af fosterkøn hos 248 gravide kvinder med fostre med henholdsvis karyotypen 46,XY (■), 46,XX (●) og hos kvinden med fosteret med androgen insensitivitetssyndrom (46,XY) (▲). Fosterkøn bestemmes ud fra fraktionen af sekventeret DNA fra henholdsvis Y-kromosomet og X-kromosomet. Figuren viser tydeligt en meget høj fraktion af DNA fra Y-kromosomet ($Y = 0,046$) hos kvinden, hvis foster havde androgen insensitivitetssyndrom.

psykologiske aspekter af tilstanden som 46,XY-kvinde kan forberedes og mødes hos både behandlere, familie og pigen selv sideløbende med hendes udvikling.

SUMMARY

Cæcilie Trier, Line Hartvig Cleemann, Brian Rafn Hjelvang, Louise Ambye & Finn Stener Jørgensen:

Androgen insensitivity syndrome discovered due to discordance in prenatal assessments of fetal gender
Ugeskr Læger 2019;181:V09190503

In this case report, a pregnant woman chose non-invasive prenatal testing (NIPT) following a combined first-trimester screening showing a risk of trisomy 21 at 1:200. The NIPT was normal, and the sex of the fetus was predicted to be male. At 20 gestational weeks, an ultrasound examination predicted the fetus to be female. Because of these discordant results, an amniocentesis was offered but declined. The child was postnatally tested with a karyotype: 46,XY and found heterozygous for a pathogenic variant in the androgen receptor gene, which may cause partial or complete androgen insensitivity syndrome.

KORRESPONDANCE: Cæcilie Trier. E-mail: C.trier.82@gmail.com

ANTAGET: 12. november 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 16. december 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Hornstrup LS, Ambye L, Sørensen S et al. Noninvasiv prænatal test er et gennembrud inden for prænatal screening. *Ugeskr Læger* 2015;177:V09140465.
2. Byers HM, Neufeld-Kaiser W, Chang EY et al. Discordant sex between fetal screening and postnatal phenotype requires evaluation. *J Perinatol* 2019;39:28-33.
3. Main KM, Ljubicic ML, Pedersen AT et al. Diagnostik og behandling af patienter med differences of sex development. *Ugeskr Læger* 2019;181:V08180564.
4. Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T et al. Androgen insensitivity syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:569-80.
5. Berglund A, Johannsen TH, Stockholm K et al. Incidence, prevalence, diagnostic delay, and clinical presentation of female 46,XY disorders of sex development. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4532-40.