



Клиническое наблюдение

Клиническое наблюдение синдрома частичной резистентности к андрогенам (синдром Рейфенштейна)

Дзеранова Л.К.¹ • Пигарова Е.А.¹ • Иванникова Е.В.¹ • Курило Л.Ф.² • Черных В.Б.² • Поляков А.В.²

Дзеранова Лариса Константиновна – д-р мед. наук, ученый секретарь, гл. науч. сотр. отделения нейроэндокринологии и остеопатий, профессор кафедры эндокринологии Института высшего и дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>
✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация. E-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Пигарова Екатерина Александровна – и.о. директора Института высшего и дополнительного профессионального образования¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>
✉ 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация. E-mail: kpigarova@gmail.com

Иванникова Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения ожирения и патологии метаболизма отдела терапевтической эндокринологии¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2764-1049>

Курило Любовь Федоровна – гл. науч. сотр. лаборатории генетики нарушений репродукции²

Черных Вячеслав Борисович – заведующий лабораторией генетики нарушений репродукции²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

Поляков Александр Владимирович – заведующий лабораторией ДНК-диагностики²

Приведено описание клинического наблюдения и данные комплексного обследования больного с синдромом частичной резистентности к андрогенам. Пациент, мужчина 25 лет, обратился с жалобами на бесплодный брак. При обследовании диагностирован гипергонадотропный гипогонадизм, венозная гипоспадия, левостороннее варикоцеле, олигоастенотератозооспермия. Результаты цитогенетического анализа свидетельствовали о нормальном мужском кариотипе (46,XY). При проведении молекулярно-генетического исследования выявлена мутация с.731_736delCGGTGT в экзоне 1 гена AR, что позволило установить точный диагноз – синдром Рейфенштейна. В статье также дан краткий обзор состояний, связанных с нарушением чувствительности к андрогенам, обсуждаются вопросы обследования и консультирования

пациентов с синдромом частичной резистентности к андрогенам.

Ключевые слова: резистентность к андрогенам, синдром Рейфенштейна, синдром тестикулярной феминизации, мужские половые гормоны, ген рецептора андрогенов, мутация

Для цитирования: Дзеранова ЛК, Пигарова ЕА, Иванникова ЕВ, Курило ЛФ, Черных ВБ, Поляков АВ. Клиническое наблюдение синдрома частичной резистентности к андрогенам (синдром Рейфенштейна). Альманах клинической медицины. 2020;48(7):494–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-051.

Поступила 28.05.2020; доработана 12.08.2020; принята к публикации 07.10.2020; опубликована онлайн 15.10.2020

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; 115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1, Российская Федерация

Синдром нечувствительности (резистентности) к андрогенам (англ. androgen insensitivity syndrome, AIS) – заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования [1], характеризующееся полным или частичным отсутствием тканевой чувствительности к мужским половым гормонам [2]. Различают две формы резистентности к андрогенам, к полной форме относится синдром тестикулярной феминизации (синдром Морриса) [3], распространенность которого составляет 1:20 000–64 000 новорожденных с кариотипом 46,XY [4, 5]. Незначительное нарушение чувствительности к мужским половым гормонам

вызывает «мягкие» варианты резистентности к андрогенам, характеризующиеся наличием мужского фенотипа без признаков нарушения формирования пола, но с патологией сперматогенеза и мужским бесплодием [6, 7].

При проведении генетического исследования у большинства пациентов с нечувствительностью к андрогенам выявляют нормальный мужской кариотип (46,XY), в крайне редких случаях у пациентов с тестикулярной феминизацией выявляют кариотип 47,XXY. Наличие у них двух хромосом X обусловлено X-X нерасхождением в мейозе II матери, что ведет к изодисомии по хромосоме X [8, 9].



В многочисленных генетических исследованиях было показано, что причиной нечувствительности (резистентности) к андрогенам становятся различные мутации в гене андрогенового рецептора AR/HUMARA. При этом матери пробандов являются носителями мутации примерно в 70% всех случаев [10–14], остальные 30% случаев составляют герминативные мутации *de novo*, а также постзиготические мутации, которые могут вести к соматическому мозаицизму у пациентов с нечувствительностью к андрогенам [5]. Кроме того, отмечено, что состояние, сходное с неполной резистентностью к андрогенам, может быть вызвано мутацией гена SF-1 (steroidogenic factor-1) [15].

Ген рецептора андрогенов AR/HUMARA, расположенный в проксимальной части длинного плеча хромосомы X (локус Xq12), имеет размер более 90 000 п.н., состоит из 8 экзонов и кодирует белок рецептора андрогенов, содержащий 3 основных участка: N-концевой, ДНК-связывающий и андроген (стероид)-связывающий домены. К настоящему времени описано более 400 мутаций гена AR. Значительная часть из них приводит к появлению терминирующих (нонсенс)-кодонов, которые вызывают преждевременную остановку синтеза полипептидной цепи, к сдвигу рамки считывания или появлению одиночных аминокислотных замен в андроген- или ДНК-связывающем доменах рецептора андрогенов [16]. Мутации гена AR обнаруживают у 95% пациентов с полной формой и 27–72% пациентов с неполной формой нечувствительности к андрогенам, при этом выраженность фенотипического проявления резистентности в значительной мере зависит от тяжести мутации данного гена [5].

Патогенез состояний, вызываемых нарушением функции рецептора андрогенов, связан с отсутствием или различной степенью снижения чувствительности к мужским половым гормонам, секретлируемым в пре- и постнатальный период [17]. Дифференцировка гонад проходит по мужскому типу, но дефект реализации функции андрогенов вызывает нарушение маскулинизации и развития половых органов по мужскому типу, при этом не нарушается функция антимюллерова гормона, внутриутробная секреция которого клетками Сертоли ведет к регрессии мюллеровых протоков (отсутствию их производных – матки и маточных труб).

В зависимости от степени резистентности к андрогенам наблюдают различные клинико-морфологические проявления при кариотипе 46,XY: мужской фенотип с нарушением сперматогенеза и бесплодием (во взрослом возрасте),

мужской фенотип с изолированным микропенисом или мошоночно-промежностной гипоспадией, женский фенотип с частичным сращением половых губ, гипертрофией клитора и гинекомастией или типичный женский фенотип [18]. Неполная нечувствительность к андрогенам была описана разными авторами; эти состояния носят названия синдромов Жильбера, Рейфенштейна, Роузвотера и Лаба. Однако они не представляют собой отдельные целостности, и их следует рассматривать как различные фенотипические варианты неполной формы тестикулярной феминизации (частичной резистентности к андрогенам). Фенотипический вариант, при котором строение наружных гениталий близко к нормальному мужскому, описан как синдром Рейфенштейна [19].

При гистологическом исследовании биоптатов гонад от пациентов с резистентностью к андрогенам обнаруживают атрофию и гиалиноз семенных канальцев, интерстициальный фиброз с гиперплазией клеток Лейдига, что указывает на поражение канальцев в постпубертатном периоде. Кроме того, в извитых семенных канальцах выявляют нарушение процессов дифференцировки и развития мужских половых клеток, блок (арест) сперматогенеза [6]. У большинства пациентов с синдромом Рейфенштейна нарушение чувствительности к половым гормонам приводит к секреторной азооспермии, поэтому обычно у них регистрируют единственную жалобу – мужское бесплодие [16].

Как правило, при синдроме тестикулярной феминизации уровень тестостерона и его метаболитов в плазме крови в пределах нормы или повышен. Увеличение скорости продукции тестостерона связано с высокой концентрацией лютеинизирующего гормона (ЛГ) в плазме вследствие нечувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к действию андрогенов. Резистентность к регулированию секреции ЛГ действием андрогенов по механизму обратной связи приводит к повышению уровня гонадотропинов в плазме с последующим ускорением секреции как тестостерона, так и эстрадиола яичками. Вероятно, в норме и в отсутствие эффекта андрогенов секрецию ЛГ регулируют только эстрогены, что вызывает повышение концентрации эстрогенов в плазме крови у мужчин. При наиболее легкой форме нечувствительности к андрогенам у мужчин с бесплодием отмечают гормональные изменения, сходные с таковыми при других аномалиях рецепторов, но меньшей степени выраженности.

Клиническое наблюдение

Пациент М.С., 25 лет, поступил с жалобами на бесплодие в браке в течение 5 лет. В начале 2010 г. впервые обратился к урологу, было выявлено левостороннее варикоцеле II ст., венечная гипоспадия, по результатам спермограммы – азооспермия. Осенью 2010 г. больной обследован в эндокринологическом отделении по месту жительства, зарегистрировано повышение уровня гонадотропинов и тестостерона: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) – 15,06 МЕ/л (норма 1,5–12,4), тестостерон – 37,170 нмоль/л (норма 9,9–27,8), пролактин – 177 мМЕ/л (норма 86–390). При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациента обнаружена микроаденома гипофиза размером 3,3 мм. С диагнозом «гонадотропинома» пациент был направлен в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

При осмотре на момент поступления: рост – 180 см, масса тела – 81 кг, индекс массы тела – 24. Пациент – натуральный блондин с голубыми глазами (рис. 1). Телосложение евнухоидное, кожные покровы нормальной окраски, влажные. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена преимущественно по абдоминальному типу. Гинекомастии не отмечено. При надавливании на грудные железы – отделяемого нет. Оволосение подмышечное и лобковое развито скудно. Бреется 1 раз в неделю. Тоны сердца ясные, ритм правильный, артериальное давление 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 79 в минуту. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений нет. Костно-мышечная система не изменена. Щитовидная



Рис. 1. Фенотипические особенности пациента



Рис. 2. Status genitalis: венечная гипоспадия, объемное образование (указаны стрелками)



Рис. 3. Ультразвуковое исследование органов мошонки: визуализируется объемное образование слева, размерами 0,7 × 0,7 × 0,7 см

железа не увеличена, при пальпации безболезненна, мягко-эластичной консистенции, узловых образований не выявлено, клинически – эутиреоз.

Status genitalis: оволосение в лобковой области скудное, по гиноидному типу, искривление полового члена, венечная гипоспадия (рис. 2). Яички уменьшенных размеров, объемом 9,7 см³ (по данным ультразвукового исследования), мягкой консистенции, слева в мошонке пальпируется округлое образование диаметром до 1 см, наблюдается варикозное расширение вен семенного канатика. Половое развитие пациента соответствует IV стадии по шкале Таннера.

На основании жалоб (бесплодный брак в течение 5 лет), фенотипических особенностей пациента (евнухоидное телосложение, скудное оволосение в андрогензависимых зонах, венечная гипоспадия, уменьшенные в объеме и дряблые яички) и данных лабораторно-инструментального обследования по месту жительства создалось впечатление о наличии у пациента неполной формы резистентности к андрогенам (рис. 3).

Данные лабораторно-инструментального обследования: согласно результатам общеклинического и биохимического исследований, клинически значимых изменений не выявлено. По данным гормонального исследования подтверждено умеренное повышение уровня тестостерона до 39,7 нмоль/л (норма 11–33,5), ЛГ до 12,6 мЕд/л (норма 2,5–11,0), ФСГ до 13,1 мЕд/л (норма 1,6–9,7) на фоне нормальных значений глобулина, связывающего половые гормоны, – 55,7 нмоль/л (норма 14,5–65,4) и эстрадиола – 145 пмоль/л (норма 19,7–242,0); исключено нарушение функции щитовидной железы (тиреотропный гормон – 1,496 мЕд/л, норма 0,25–3,5; тироксин свободный – 10,6 пмоль/л, норма 9–20), надпочечников (кортизол – 550,8 нмоль/л, норма 123–626; адренокортикотропный гормон – 27,6 пг/мл, норма 7–66; DHEA-S – 7,07 мкмоль/л, норма 2,41–12,2). Значения инсулиноподобного фактора роста-1, соматотропного гормона, пролактина и его активной фракции 25(OH)D были в пределах референсных значений.



Для оценки гипофизарной гонадотропной функции проведена проба с люлиберином. Отмечены следующие пики: 0-я точка (ЛГ – 26,3 Ед/л, норма 2,5–11; ФСГ – 14,7 Ед/л, норма 1,6–9,7), через час (ЛГ – 176 Ед/л, ФСГ – 38,8 Ед/л), через 4 часа (ЛГ – 200 Ед/л, ФСГ – 66,2 Ед/л). Данные пробы соответствуют нормальному ответу гонадотропинов на стимуляцию.

При проведении МРТ головного мозга данных за наличие аденомы гипофиза не получено: гипофиз обычных размеров, структура аденогипофиза неоднородна, воронка расположена по средней линии. Задняя доля гипофиза не изменена.

По данным ультразвукового исследования предстательная железа симметрична, с ровными, четкими контурами, объемом 19,1 мл (поперечный размер – 3,4 см, переднезадний – 2,7 см, продольный – 4 см). Центральная часть не увеличена, структурно не изменена, изоэхогенная. Периферическая часть без очаговых изменений, структурно не изменена, изоэхогенная. По ходу простатической части уретры участки повышенной или пониженной эхогенности не выявлены. Семенные пузырьки не расширены, структурно не изменены, объемные образования не обнаружены. Патологии мочевого пузыря не выявлено.

При проведении ультразвукового исследования в мошонке обнаружены оба яичка с ровными, четкими контурами, однородной структуры. Объем правого яичка – 5,1 см³ (длина 3,5 см, ширина 2,1 см, переднезадний размер 1,4 см), левого – 4,5 см³ (длина 3,3 см, ширина 2,1 см, переднезадний размер 1,3 см). Слева визуализировано небольшое количество свободной жидкости в межболоочечном пространстве. Придатки яичек не изменены с обеих сторон. Слева в области венозного сплетения определяется прилежащее к левому семенному канатику образование округлой формы с четкими, ровными контурами, с гипоехогенным содержимым, с обедненным кровотоком, размерами 0,7×0,7×0,7 см (см. рис. 3). Отмечено усиление венозного оттока слева, что свидетельствовало о наличии левостороннего варикоцеле.

По результатам спермиологического исследования у пациента выявлена олигоспермия (объем эякулята – 0,5 мл), концентрация сперматозоидов 7,8 млн/мл (олигозооспермия средней степени тяжести), pH 8,1, доля живых сперматозоидов – 97%, подвижность 'a' – 6%, 'b' – 10%, 'c' – 8%, 'd' – 76%, доля атипичных (морфологически аномальных) сперматозоидов – 97%, лейкоспермия (1,5 млн). По данным количественного кариологического анализа незрелых половых клеток из осадка эякулята признаков блока сперматогенеза не обнаружено.

Данные генетического обследования: при стандартном цитогенетическом исследовании (по лимфоцитам периферической крови) кариотип

пациента нормальный мужской (46,XY). С целью поиска мутаций андрогенового рецептора проведено секвенирование кодирующих последовательностей экзонов 1–8 гена AR. По результатам молекулярно-генетического исследования обнаружена мутация с.731_736delCGGTGT. Данная мутация, приведшая к делеции шести нуклеотидов в экзоне 1, не была описана ранее. Она не привела к сдвигу рамки считывания, но, возможно, нарушила модулирующую функцию и/или пространственную конформацию N-концевого домена андрогенового рецептора.

Формулировка диагноза. По результатам проведенного комплексного обследования пациенту поставлен следующий клинический диагноз: «Нарушение формирования пола 46,XY. Частичная рецепторная резистентность к андрогенам (синдром Рейфенштейна). Венечная гипоспадия. Киста семенного канатика слева. Левостороннее варикоцеле. Первичное бесплодие. Олиго-II астенотератозооспермия».

Обсуждение и заключение

Реализация действия мужских половых гормонов на клеточном уровне проходит два этапа: биотрансформации тестостерона в его активный метаболит (дигидротестостерон) под воздействием фермента 5 α -редуктазы и связывание андрогенов с их рецепторами [20, 21]. При нарушении периферического действия гормонов наружные половые органы у плодов мужского пола могут претерпевать изменения в зависимости от степени резистентности к андрогенам. Существующие данные позволяют судить о недостаточной информативности лабораторной диагностики [22]. Специфического лечения для этого заболевания не существует. Значимого снижения репродуктивной функции не выявлено, и беременность партнерши может наступить естественным образом.

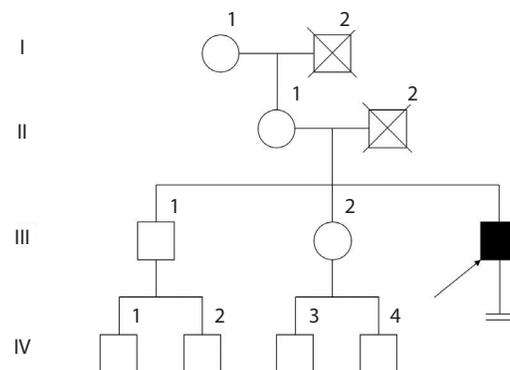


Рис. 4. Фрагмент генеалогического древа семьи пробанда. Пробанд (пациент) указан стрелкой



У пациентов с двойственным строением гени- талий, бесплодием в анамнезе, повышением уровня мужских половых гормонов на этапе диагностики обязательным считаем проведение медико-генети- ческого обследования (цитогенетического и моле- кулярно-генетического анализа с исследованием гена *AR*) [23, 24], а также консультирование не- скольких специалистов, в том числе эндокриноло- га, генетика и уролога. Выявление мутаций в гене

AR позволяет поставить точный диагноз, что имеет значение для семьи пробанда, а у пациентов в до- пубертатном периоде может сыграть роль в выбо- ре пола. Кроме того, проведение ДНК-диагностики мутаций в гене *AR* среди родственников пробанда (рис. 4) дает возможность определить гетерозигот- ных носителей мутации для оценки риска, а в слу- чаях мутации – выполнить преимплантационную или пренатальную диагностику [25].

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации и фотоматериалов в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнитель- ного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциаль- ных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Л.К. Дзеранова – ведение и клиническое описание пациента, редактирование текста; Е.А. Пигарова – ве- дение и клиническое описание пациента, редакти- рование текста; Е.В. Иванникова – написание текста;

Л.Ф. Курило – генетическое консультирование, ге- нетическое обследование, редактирование текста; В.Б. Черных – генетическое консультирование, ге- нетическое обследование, редактирование текста; А.В. Поляков – генетическое консультирование, ге- нетическое обследование, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение ис- следования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература / References

1. Hashmi A, Hanif F, Hanif SM, Abdullah FE, Shamim MS. Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;18(7):442–4.
2. Giwercman A, Kledal T, Schwartz M, Giwercman YL, Leffers H, Zazzi H, Wedell A, Skakkebaek NE. Preserved male fertility despite decreased androgen sensitivity caused by a mutation in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(6):2253–9. doi: 10.1210/jcem.85.6.6626.
3. Trzmiel-Bira A, Filus A, Kuliczowska-Płaksej J, Laczmański L, Medraś M. [The androgen receptor gene polymorphism and clinical picture of androgen deficiency syndrome during aging male of men's population in Wrocław]. *Endokrynol Pol*. 2009;60(5):370–8. Polish.
4. Jääskeläinen J. Molecular biology of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;352(1–2):4–12. doi: 10.1016/j.mce.2011.08.006.
5. Колодкина АА, Калинченко НЮ, Нижник АН, Файзулин АК, Карманов МЕ, Тюльпаков АН. Дефекты генов *AR* и *SRD5A2* у пациентов с нарушением периферического действия андрогенов. *Проблемы эндокринологии*. 2011;57(5):24–9. doi: 10.14341/probl201157524-29. [Kolodkina AA, Kalinchenko Nlu, Nizhnik AN, Faizulin AK, Karmanov ME, Tiul'pakov AN. [Defects of *AR* and *SRD5A2* genes in the patients presenting with the abnormal peripheral action of androgens]. *Problems of Endocrinology*. 2011;57(5):24–9. Russian. doi: 10.14341/probl201157524-29.]
6. Ahmed SF, Cheng A, Dovey L, Hawkins JR, Martin H, Rowland J, Shimura N, Tait AD, Hughes IA. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(2): 658–65. doi: 10.1210/jcem.85.2.6337.
7. Audi L, Fernández-Cancio M, Carrascosa A, Andaluz P, Torán N, Piró C, Vilaró E, Vicens-Calvet E, Gussinyé M, Albusu MA, Yeste D, Clemente M, Hernández de la Calle I, Del Campo M, Vendrell T, Blanco A, Martínez-Mora J, Granada ML, Salinas I, Forn J, Calaf J, Angerri O, Martínez-Sopena MJ, Del Valle J, García E, Gracia-Bouthelier R, Lapunzina P, Mayayo E, Labarta JI, Lledó G, Sánchez Del Pozo J, Arroyo J, Pérez-Aytes A, Beneyto M, Segura A, Borrás V, Gabau E, Caimarí M, Rodríguez A, Martínez-Aedo MJ, Carrera M, Castaño L, Andrade M, Bermúdez de la Vega JA; Grupo de Apoyo al Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos (GrApSIA). Novel (60%) and recurrent (40%) androgen receptor gene mutations in a series of 59 patients with a 46,XY disorder of sex development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(4): 1876–88. doi: 10.1210/jc.2009-2146.
8. Coutant R, Mallet D, Lahlou N, Bouhours-Nouet N, Guichet A, Coupris L, Croué A, Morel Y. Heterozygous mutation of steroidogenic factor-1 in 46,XY subjects may mimic partial androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):2868–73. doi: 10.1210/jc.2007-0024.
9. Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Melled S, Polonsky K, P. PR, Kronenberg H, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2011. p. 842–1002.
10. Choong CS, Quigley CA, French FS, Wilson EM. A novel missense mutation in the amino-terminal domain of the human androgen receptor gene in a family with partial androgen insensitivity syndrome causes reduced efficiency of protein translation. *J Clin Invest*. 1996;98(6):1423–31. doi: 10.1172/JCI118930.
11. Patterson MN, Hughes IA, Gottlieb B, Pinsky L. The androgen receptor gene mutations database. *Nucleic Acids Res*. 1994;22(17):3560–2.
12. Chen CP, Chern SR, Wang TY, Wang W, Wang KL, Jeng CJ. Androgen receptor gene mutations in 46,XY females with germ cell tumours. *Hum Reprod*. 1999;14(3):664–70. doi: 10.1093/humrep/14.3.664.
13. Hannema SE, Scott IS, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Coleman N, Hughes IA. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Pathol*. 2006;208(4): 518–27. doi: 10.1002/path.1890.
14. Coutant R, Mallet D, Lahlou N, Bouhours-Nouet N, Guichet A, Coupris L, Croué A, Morel Y. Heterozygous mutation of steroidogenic factor-1 in 46,XY subjects may mimic partial androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):2868–73. doi: 10.1210/jc.2007-0024.
15. Davies HR, Hughes IA, Savage MO, Quigley CA, Trifiro M, Pinsky L, Brown TR, Patterson MN. Androgen insensitivity with mental retardation: a contiguous gene syndrome? *J Med Genet*. 1997;34(2):158–60. doi: 10.1136/jmg.34.2.158.
16. Chang CS, Kokontis J, Liao ST. Molecular cloning of human and rat complementary DNA encoding androgen receptors. *Science*. 1988;240(4850):324–6. doi: 10.1126/science.3353726.



17. Goglia U, Vinanzi C, Zuccarello D, Malpassi D, Ameri P, Casu M, Minuto F, Foresta C, Ferone D. Identification of a novel mutation in exon 1 of androgen receptor gene in an azoospermic patient with mild androgen insensitivity syndrome: case report and literature review. *Fertil Steril*. 2011;96(5):1165–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.08.033.
18. Frader J, Alderson P, Asch A, Aspinall C, Davis D, Dreger A, Edwards J, Feder EK, Frank A, Hedley LA, Kittay E, Marsh J, Miller PS, Mouradian W, Nelson H, Parens E. Health care professionals and intersex conditions. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(5):426–8. doi: 10.1001/archpedi.158.5.426.
19. Reifstein EC Jr. Hereditary familial hypogonadism. *Recent Progr Horm Res*. 1947;3:224–5.
20. Balducci R, Ghirri P, Brown TR, Bradford S, Boldrini A, Boscherini B, Sciarra F, Toscano V. A clinician looks at androgen resistance. *Steroids*. 1996;61(4):205–11. doi: 10.1016/0039-128x(96)00015-3.
21. Raicu F, Giuliani R, Gatta V, Palka C, Franchi PG, Lelli-Chiesa P, Tumini S, Stuppia L. Novel mutation in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene (I790p) associated with complete androgen insensitivity syndrome. *Asian J Androl*. 2008;10(4):687–91. doi: 10.1111/j.1745-7262.2008.00376.x.
22. Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(4):569–80. doi: 10.1016/j.beem.2015.04.005.
23. Hughes IA, Werner R, Bunch T, Hiort O. Androgen insensitivity syndrome. *Semin Reprod Med*. 2012;30(5):432–42. doi: 10.1055/s-0032-1324728.
24. Batista RL, Costa EMF, Rodrigues AS, Gomes NL, Faria JA Jr, Nishi MY, Arnhold IJP, Domenice S, Mendonca BB. Androgen insensitivity syndrome: a review. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(2):227–35. doi: 10.20945/2359-3997000000031.
25. Massin N, Bry H, Vija L, Maione L, Constanciu E, Haddad B, Morel Y, Claessens F, Young J. Healthy birth after testicular extraction of sperm and ICSI from an azoospermic man with mild androgen insensitivity syndrome caused by an androgen receptor partial loss-of-function mutation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(4):593–8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04402.x.

A clinical case of partial androgen resistance syndrome (Reifenstein syndrome)

L.K. Dzeranova¹ • E.A. Pigarova¹ • E.V. Ivannikova¹ • L.F. Kurilo² • V.B. Chernykh² • A.V. Polyakov²

In the paper we describe a clinical case and provide integrated clinical and laboratory data of a patient with partial androgen resistance syndrome. A 25-year-old male was referred for medical evaluation for an infertile marriage. After a comprehensive assessment, he was diagnosed with hypergonadotropic hypogonadism, coronal hypospadias, left-sided varicocele, and oligoasthenoteratozoospermia. Cytogenetic analysis showed normal male karyotype (46,XY). Molecular genetic analysis identified the c.731_736delC-GGTGT mutation in the exon 1 of the androgen receptor (AR) gene, what allowed for making a diagnosis of Reifenstein syndrome. In addition, we give a brief literature review of the clinical conditions associated with abnormal androgen sensitivity and discuss the problems of testing

and counseling of patients with partial androgen resistance syndrome.

Key words: androgen resistance, Reifenstein syndrome, testicular feminization syndrome, male sex hormones, androgen receptor gene, mutation

For citation: Dzeranova LK, Pigarova EA, Ivannikova EV, Kurilo LF, Chernykh VB, Polyakov AV. A clinical case of partial androgen resistance syndrome (Reifenstein syndrome). *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(7):494–9. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-051.

Received 28 May 2020; revised 12 August 2020; accepted 7 October 2020; published online 15 October 2020

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent for the publication of his personal medical information and photo content in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors contributions

L.K. Dzeranova, consultation and clinical description of the patient, text editing; E.A. Pigarova, consultation and clinical description of the patient, text editing; E.V. Ivannikova, text writing; L.F. Kurilo, genetic counseling, genetic testing, text editing; V.B. Chernykh, genetic counseling, genetic testing, text editing; A.V. Polyakov, genetic counseling, genetic testing, text editing. All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

Larisa K. Dzeranova – MD, PhD, Academic Secretary, Chief Research Fellow, Department of Neuroendocrinology and Osteopathy; Professor, Chair of Endocrinology, Institute of Higher and Continuing Professional Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>

✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. E-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Ekaterina A. Pigarova – Acting Director, Institute of Higher and Continuing Professional Education¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>

✉ 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation. E-mail: kpigarova@gmail.com

Ekaterina V. Ivannikova – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Obesity and Pathology of Metabolism, Unit of Therapeutic Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2764-1049>

Lyubov' F. Kurilo – Chief Research Fellow, Laboratory of Genetics of Reproduction Disorders²

Vyacheslav B. Chernykh – Head of Laboratory of Genetics of Reproduction Disorders²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

Aleksandr V. Polyakov – Head of Laboratory of DNA diagnostics²

¹Endocrinology Research Center; 11 Dmitriya Ul'yanova ul., Moscow, 117036, Russian Federation

²Research Centre of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e ul., Moscow, 115522, Russian Federation