

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA

Corso di Laurea in Biologia



ELABORATO DI LAUREA

**Le caratteristiche fenotipiche e molecolari della
sindrome da insensibilità agli androgeni; analisi della
letteratura**

Tutor: Prof.ssa Luisa Dalla Valle
Dipartimento di Biologia

Laureando: Tommaso Durante

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

INDICE

	Pagina
INTRODUZIONE	2
1. ANDROGENI	2
1.1. METABOLISMO E TRASPORTO	2
1.2. RECETTORE AR	3
1.3. RUOLI FISIOLÓGICI	4
1.4. RUOLI NELLO SVILUPPO	7
1.4.1. DETERMINAZIONE DEL SESSO	7
1.4.2. IMPOSTAZIONE IN SENSO MASCHILE DEL CERVELLO	8
2. DSD: DISORDINI DELLO SVILUPPO SESSUALE	9
3. AIS: <i>ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME</i>	11
3.1 AIS: FENOTIPI E QUADRO CLINICO	11
3.1.1 CAIS	11
3.1.2 PAIS	12
3.1.3 MAIS	13
4. AIS: LE PRINCIPALI CAUSE	13
4.1. MUTAZIONI DEL RECETTORE	13
4.2. FENOTIPI SIMILI IN ASSENZA DI MUTAZIONI DEL RECETTORE	14
5. GESTIONE DEI PAZIENTI	14
5.1. ASPETTO CLINICO	14
5.1.1. GONADECTOMIA E RISCHIO TUMORALE	14
5.1.2. TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA	15
5.2. QUALITA' DELLA VITA	16
6. CONCLUSIONI	17
7. BIBLIOGRAFIA	18

INTRODUZIONE

La sindrome da insensibilità agli androgeni (AIS) è un disordine *X-linked* recessivo che si presenta solitamente in seguito ad una mutazione del recettore AR (*Androgen Receptor*) e che compromette la capacità delle cellule bersaglio di rispondere agli androgeni, una classe di ormoni steroidei. I soggetti che esibiscono questo disordine possiedono un cariotipo XY e cioè maschile, ma presentano delle “anomalie” in tutti quei caratteri che normalmente sono associati al fenotipo maschile, in particolar modo la struttura dei genitali esterni. A seconda del grado di insensibilità del recettore agli androgeni si riconoscono tre principali fenotipi, indicati con gli acronimi CAIS (*Complete Androgen Insensitivity Syndrome*), PAIS (*Partial Androgen Insensitivity Syndrome*), e MAIS (*Mild Androgen Insensitivity Syndrome*) [1].

Date le diverse sfumature con cui questo disordine si può presentare, la gestione dei pazienti richiede un approccio individualizzato e multidisciplinare che dovrebbe includere specialisti nell’ambito endocrinologico, urologico, ginecologico, psicologico e, in caso di necessità, esperti in neonatologia, genetica clinica e servizi sociali, al fine di garantire la possibilità di avere una buona qualità di vita [2].

Nonostante siano passati ormai più di settant’anni dalla prima descrizione di questo disordine [3], molti aspetti di questa patologia necessitano di maggiori approfondimenti.

Questo elaborato ha l’obiettivo di trattare i principali aspetti legati all’AIS, dando una visione d’insieme del contesto endocrino, fisiologico, clinico e dello sviluppo attraverso la raccolta di informazioni dalla letteratura scientifica.

1. ANDROGENI

Gli androgeni costituiscono un gruppo di ormoni steroidei che risultano essenziali per lo sviluppo e per la fisiologia umana; a questi viene spesso associato il titolo di “ormoni sessuali maschili” in quanto svolgono un ruolo fondamentale in processi legati allo sviluppo sessuale quali la determinazione secondaria del sesso e la determinazione in senso maschile del cervello [4]. Il loro ruolo però non si esaurisce qui, in quanto queste molecole assumono un’importanza fisiologica rilevante per tutto il resto della vita andando a modulare svariati processi metabolici [5].

1.1. METABOLISMO E TRASPORTO

Gli androgeni vengono sintetizzati, a partire dal colesterolo, prevalentemente a livello dei testicoli, degli ovari e della ghiandola surrenale; anche il cervello, in piccola misura, è in grado di produrne alcuni, mentre in diversi altri tessuti questi

ormoni possono essere convertiti in altre molecole steroidee, per esempio in estrogeni [6].

Il corretto funzionamento delle gonadi è garantito dall'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. In generale l'ipotalamo sintetizza e rilascia dei neurormoni noti come "ormoni di rilascio" che stimolano o inibiscono l'attività secretoria dell'ipofisi. Nel caso della regolazione gonadica l'ipotalamo produce l'ormone GnRH (ormone di rilascio delle gonadotropine) il quale stimola l'adenipofisi a sintetizzare gli ormoni luteinizzante (LH) e follicolo stimolante (FSH). Nel caso dei testicoli l'FSH è necessario per il mantenimento funzionale delle cellule del Sertoli e del processo di spermatogenesi, mentre l'LH per stimolare le cellule di Leydig a produrre testosterone. Quest'ultimo, a determinate concentrazioni, inibisce la produzione di LH secondo un meccanismo a *feedback* negativo [7].

Nel caso degli ovari l'LH e l'FSH agiscono in sinergia per garantire il corretto sviluppo follicolare e l'ovulazione, con il primo che stimola le cellule della teca a produrre androgeni e il secondo che promuove la crescita follicolare e la sintesi dell'enzima aromatasi nelle cellule della granulosa, dove gli androgeni vengono convertiti in estradiolo [8].

Nei maschi adulti l'androgeno presente a concentrazioni maggiori è il testosterone (T), mentre nelle femmine adulte i principali sono il deidroepiandrosterone (DHEA), il deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S) e l'androstenedione, considerati però degli androgeni deboli per via della loro ridotta affinità per il recettore degli androgeni (AR).

La ghiandola surrenale produce vari androgeni quali il deidroepiandrosterone (DHEA), il deidroepiandrosterone solfato (DHEA-S), l'androstenediolo, e l'11 β -idrossiandrostenedione, tutti dotati di una bassa attività androgenica, ma che possono essere convertiti in testosterone in particolari tessuti. La ghiandola surrenale contribuisce all'1% della concentrazione del testosterone circolante nei maschi, mentre al 30-50% nelle femmine [9].

Gli effetti di questi ormoni derivano dall'equilibrio tra la quantità di androgeni circolanti in forma libera e la quantità in forma legata: nella circolazione, infatti, la maggior parte di questi steroidi si trova legata a diverse proteine quali le albumine e le SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*) [10].

1.2. RECETTORE AR

Il recettore AR appartiene alla famiglia dei recettori nucleari e si trova normalmente nel citoplasma. Esso agisce come un fattore di trascrizione ligando-dipendente che controlla l'espressione di geni specifici in seguito all'interazione con gli steroidi 5 α -diidrottestosterone e testosterone. In assenza dei ligandi il recettore si trova legato alle proteine HSP (*Heat Shock Proteins*). Il

legame con il ligando promuove il distacco da queste proteine e la successiva traslocazione del complesso recettore-ligando nel nucleo, dove il recettore dimerizza e si lega alle sequenze ARE (*Androgen Response Element*) nel promotore del gene bersaglio, reclutando inoltre membri del macchinario di trascrizione e diversi coregolatori.

Nell'uomo il gene codificante per il recettore è collocato sul cromosoma X, nel locus Xq11-Xq12 ed è costituito da 8 esoni; la proteina risulta costituita da 919 amminoacidi suddivisi nei domini funzionali NTD (*N-Terminal transactivation Domain*), DBD (*DNA Binding Domain*), una regione cerniera e il dominio LBD (*Ligand Binding Domain*). Il dominio NTD comprende i residui 1-555, è interamente codificato dall'esone 1 ed è coinvolto nell'avvio della trascrizione dei geni bersaglio. Il dominio DBD, codificato dagli esoni 2 e 3, è una regione ricca in cisteine e comprende i residui 556-623. Ciascun monomero di AR è costituito da due motivi a dita di zinco, ognuno composto da quattro residui di cisteina che coordinano un atomo di zinco. Questi domini sono in grado di insinuarsi nel solco maggiore del DNA e interagire con l'ARE. Tra il dominio DBD e il dominio LBD troviamo una regione cerniera (residui 623-665) seguita da un motivo NLS (*Nuclear Localization Signal*, residui 617-633) necessario per la traslocazione del recettore nel nucleo. Il dominio LBD comprende i residui 666-919, è codificato dagli esoni 4-8 insieme alla regione cerniera, ed è coinvolto nel legame con il ligando [11].

Nella *figura 1* viene riportata una rappresentazione schematica della struttura del gene AR e del suo prodotto.

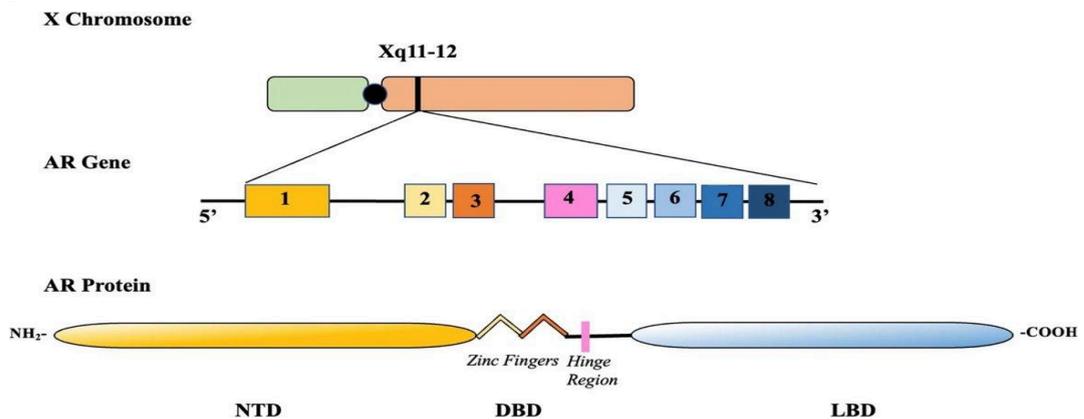


Figura 1: Struttura del gene AR e del suo prodotto. Figura ripresa da Delli Paoli *et al.*, 2023.

1.3. RUOLI FISIOLGICI

Il testosterone e il 5 α -diidrotestosterone (5 α -DHT), suo metabolita, costituiscono i principali androgeni attivi negli individui maschili maturi. Questi ormoni possono agire direttamente a livello di tessuti specifici legando il recettore AR, ma in altri casi il testosterone può partecipare in processi differenti, previa conversione in estrogeni attraverso l'enzima aromatasi [12].

Questi ormoni sono coinvolti in svariati processi fisiologici a livello di vari tessuti e apparati. Se ne prendono in considerazione i principali:

- Il testosterone svolge un ruolo fondamentale nella spermatogenesi e nel mantenimento della fertilità. La spermatogenesi ha luogo all'interno dei tubuli seminiferi, i quali risultano costituiti principalmente da tre tipi cellulari: le cellule mioidi peritubulari, le cellule del Sertoli e le cellule germinali. Le cellule mioidi peritubulari rivestono la superficie esterna del tubulo, mentre il citoplasma delle cellule del Sertoli si estende dalla periferia fino al lume dei tubuli circondando le cellule germinali in via di sviluppo e fornendo loro tutti i fattori necessari per la proliferazione e il differenziamento. Negli interstizi presenti tra i tubuli si localizzano le cellule di Leydig le quali producono testosterone che, secondo un meccanismo paracrino, diffonde nei tubuli e nei vasi sanguigni dove esplica la sua azione interagendo con il recettore AR. Nella porzione più periferica del tubulo seminifero le cellule del Sertoli sono unite a formare una giunzione specializzata chiamata BTB (barriera emato-testicolare) che suddivide il tubulo in un compartimento basale ed in uno luminale; quest'ultimo costituisce un "microambiente" isolato in quanto la BTB impedisce il passaggio dei prodotti della circolazione, facendo sì che l'ulteriore sviluppo delle cellule germinali sia interamente a carico delle cellule del Sertoli. La BTB non è una struttura statica, ma va incontro ad una serie di rimodellamenti per consentire il passaggio degli spermatozoi in via di maturazione e questa dinamicità si realizza grazie all'azione della via di segnalazione indotta dal testosterone. Questo ormone gioca un ruolo fondamentale anche nella maturazione degli spermatozoi i quali, durante il loro sviluppo, vanno incontro ad un processo di allungamento che richiede un rimodellamento costante delle strutture di adesione tra questi e le cellule del Sertoli con cui si trovano in contatto. Infine, il testosterone è coinvolto nel rilascio degli spermatozoi una volta maturi [13].
- Il tessuto osseo costituisce il principale tessuto di sostegno per il nostro organismo e comprende una matrice costituita da una componente organica, una inorganica e diversi tipi cellulari. Nonostante l'apparente staticità, questo tessuto è sede di diversi processi di rimodellamento in cui rivestono una rilevante importanza diversi tipi cellulari quali gli osteoblasti, deputati alla produzione della matrice ossea, e gli osteoclasti, coinvolti nel suo riassorbimento. Inoltre, alcuni osteoblasti, una volta incorporati nella matrice, si trasformano in osteociti, cellule caratterizzate da una forma stellata e da una serie di prolungamenti citoplasmatici che decorrono all'interno di lacune e canalicoli e attraverso cui questo tipo cellulare entra in contatto con altri osteociti e con l'endotelio dei vasi

sanguigni presenti, permettendo così il trasporto di soluti e vari tipi di molecole all'interno della matrice ossea [14]. Gli androgeni, in sinergia con gli estrogeni, svolgono un ruolo fondamentale nella crescita e nel mantenimento del sistema scheletrico in entrambi i sessi; in particolare gli estrogeni sono coinvolti nel mantenimento dell'osso corticale sia nei maschi che nelle femmine. Solo in queste ultime anche l'osso trabecolare è sostenuto in importante misura da questi ormoni, mentre nell'uomo è coinvolto prevalentemente il testosterone. A livello cellulare i principali processi che danno luogo a questi effetti sono la soppressione dell'apoptosi degli osteoblasti e la promozione della stessa negli osteoclasti [15].

- Gli androgeni svolgono un ruolo importante anche nello sviluppo della muscolatura scheletrica; la più chiara dimostrazione di questa proprietà è correlata al picco nella produzione di testosterone che si realizza alla pubertà nei maschi e che risulta in un importante sviluppo di massa muscolare e quindi di forza. Questo effetto può essere ricondotto all'influenza di queste molecole su due principali tipi cellulari, le fibre muscolari e le cellule satellite. Le cellule satellite rappresentano una linea cellulare staminale adulta che ha il compito di riparare le fibre muscolari o, in caso di bisogno, sostituirle; il loro ruolo fisiologico è fortemente influenzato dalla via di segnalazione mediata dagli androgeni, in particolare queste cellule risultano quiescenti nella fase giovanile, mentre nella fase adulta vanno incontro a processi di proliferazione e differenziamento. Gli androgeni sono inoltre coinvolti nella sintesi delle miofibrille e nell'organizzazione del citoscheletro delle fibre muscolari, influenzando l'attività contrattile e la generazione di forza in maniera muscolo specifica [16].
- Il tessuto adiposo svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento del bilancio energetico e nell'omeostasi nutrizionale, ma costituisce anche un vero e proprio organo endocrino attraverso la secrezione di una serie di molecole quali ormoni, citochine e metaboliti, collettivamente note come adipochine. Gli androgeni influenzano diversi aspetti di questo tessuto: modulano la distribuzione di grasso, la produzione di adipochine ed inibiscono la lipogenesi, lipolisi e il differenziamento delle cellule mesenchimali staminali e dei preadipociti in adipociti [16].
- Il testosterone promuove inoltre l'eritropoiesi, ovvero il processo che porta alla formazione dei globuli rossi; a livello dei fibroblasti renali favorisce la produzione di eritropoietina, un ormone peptidico coinvolto nella stimolazione dell'eritropoiesi a livello del midollo osseo. Come atteso, date le differenti concentrazioni di androgeni presenti nei due

sessi, i maschi adulti presentano una maggior concentrazione di emoglobina rispetto alle femmine [17].

1.4. RUOLI NELLO SVILUPPO

1.4.1. DETERMINAZIONE DEL SESSO

La determinazione del sesso è un processo che si realizza durante lo sviluppo embrionale e che porta l'embrione ad acquisire progressivamente caratteristiche femminili o maschili [18].

Il suo svolgimento è sequenziale e si realizza sostanzialmente in tre livelli: genetico, gonadico e fenotipico.

La determinazione del sesso genetico si realizza quando, in seguito alla fecondazione, viene definito il corredo cromosomico dell'individuo: l'assetto cromosomico XX caratterizza un individuo femminile, mentre quello XY un individuo maschile. Successivamente viene determinato il sesso gonadico: il primordio della gonade nelle prime fasi dello sviluppo è bipotente, ovvero in grado di differenziarsi in un senso o nell'altro a seconda dell'informazione contenuta nei cromosomi sessuali; in particolare la presenza del gene SRY nel cromosoma Y indurrà il primordio a differenziarsi in testicoli, mentre la sua assenza provocherà lo sviluppo in "default" della gonade in ovari. Nella figura 2 viene riportata una rappresentazione schematica dell'intero processo.

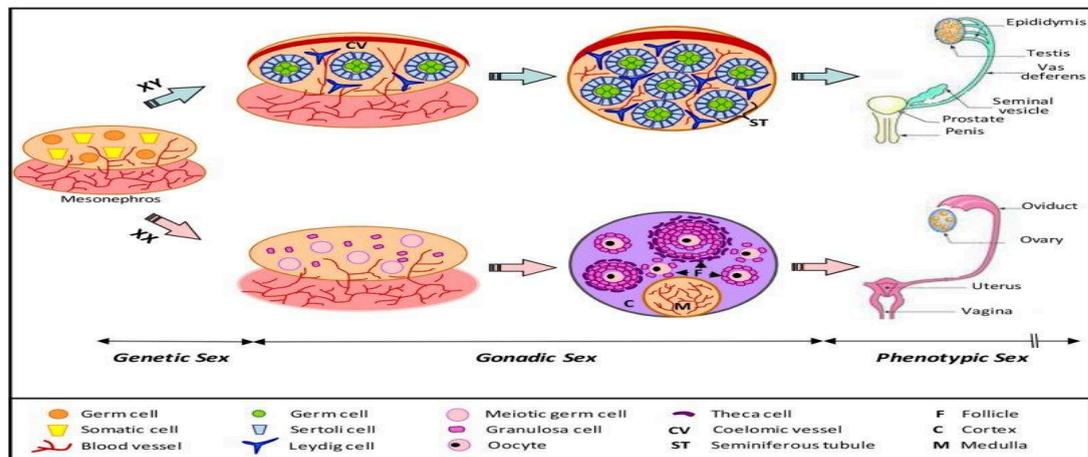


Figura 2: Schema del processo di determinazione del sesso. Figura ripresa da Allais-Bonnet and Eric Pailhoux, 2014.

La gonade indifferenziata è costituita da due linee cellulari somatiche e da una linea germinale, tutte a loro volta bipotenti.

Le cellule delle linee somatiche possono essere distinte in due categorie: cellule di supporto, le quali si differenzieranno in cellule del Sertoli nel sesso maschile e in cellula della granulosa in quello femminile, e che hanno lo scopo di sostenere la crescita e lo sviluppo della linea germinale. La seconda categoria è

rappresentata dalle cellule steroidogeniche, che si differenzieranno in cellule di Leydig nel sesso maschile e cellule della teca in quello femminile, e deputate alla produzione di ormoni steroidei, i quali giocano un ruolo fondamentale nella determinazione del sesso fenotipico o determinazione secondaria del sesso [19]. Gli androgeni, in particolare il testosterone e il 5α -didrotestosterone, svolgono un ruolo chiave nella determinazione secondaria del sesso sia nei maschi che nelle femmine.

Negli individui di sesso maschile il testosterone determina il differenziamento dei caratteri sessuali secondari e, a partire dal dotto di Wolff, dei genitali interni comprendenti l'epididimo, i dotti deferenti e le vescicole seminali; in altre cellule bersaglio viene convertito, attraverso l'enzima 5α -reduttasi, in 5α -didrotestosterone, responsabile dello sviluppo dei genitali esterni [20].

Negli ovari la produzione di testosterone è affidata alle cellule della teca: questo ormone diffonde attraverso la lamina basale dei follicoli per raggiungere le cellule della granulosa dove viene convertito in estrogeni dall'enzima aromatasi. Quest'ultima classe di ormoni è invece responsabile del differenziamento dei genitali interni femminili agendo sul dotto di Muller e della definizione dei caratteri sessuali secondari femminili [21].

1.4.2. IMPOSTAZIONE IN SENSO MASCHILE DEL CERVELLO

Alcuni studi hanno dimostrato che gli androgeni potrebbero giocare un ruolo importante anche nell'impostazione in senso maschile o femminile del cervello, in un periodo compreso, nell'uomo, tra l'ottava e la ventiquattresima settimana di gestazione [22].

Le diverse quantità di androgeni prodotte nei due sessi, dovute alla presenza dei testicoli fetali nel maschio, sarebbero alla base delle differenze strutturali riscontrabili. Più nello specifico l'azione degli androgeni, mediata dalla loro conversione in estrogeni, andrebbe a modellare permanentemente la struttura del cervello e l'organizzazione dei circuiti presenti al suo interno, andando così ad influenzare diversi aspetti della vita di un individuo quali l'identità di genere, l'orientamento sessuale e la sfera comportamentale [23].

Nel cervello umano l'espressione del gene *CYP19A1*, ovvero il gene codificante per l'enzima aromatasi, è stata identificata in varie strutture quali la corteccia frontale, temporale, l'ippocampo, il talamo, l'ipotalamo, il cervelletto e nell'amigdala. In questi distretti l'enzima risulta maggiormente espresso nei neuroni, ma è presente anche in altri tipi cellulari quali astrociti, oligodendrociti, cellule ependimali e nelle cellule dei plessi corioidei [24].

Lo studio dei processi molecolari alla base di queste differenze è reso possibile da esperimenti realizzati su roditori.

In questi organismi modello le differenze nei due sessi, legate all'organizzazione del cervello e quindi al comportamento, possono essere correlate a tre periodi temporali che si susseguono durante lo sviluppo.

Il primo corrisponde ad una "finestra critica" che inizia prima della nascita e termina circa 7-10 giorni dopo, in cui nei maschi si osserva un picco nella produzione di testosterone che, una volta convertito in estrogeni nel cervello, sarebbe responsabile di una serie di processi di apoptosi, neurogenesi, gliogenesi, crescita dendritica e sinaptogenesi, che determinerebbero modificazioni strutturali specifiche.

Il secondo periodo corrisponde alla fase giovanile, caratterizzata da bassi livelli di ormoni steroidei che rimangono tali fino alla pubertà, in entrambi i sessi. Nonostante ciò, è ugualmente possibile notare come i maschi risultino più attivi nel gioco sociale rispetto alle femmine, suggerendo un'impostazione precoce e differenziata del cervello.

Il terzo periodo corrisponde alla fase adulta, ovvero dopo la pubertà, durante il quale nei due sessi si realizzano quelli che sono i rispettivi cicli ormonali: i maschi presentano un livello di testosterone elevato e costante, mentre le femmine un livello di estrogeni che varia con il decorso dell'ovulazione. Questo "pattern" di rilascio ormonale sarebbe responsabile dell'attivazione di tutti quei circuiti "sesso-specifici" delineati durante la finestra critica e responsabili delle differenze comportamentali caratteristiche dei due sessi, in particolare quelle legate alla sfera sessuale [25].

2. DSD: DISORDINI DELLO SVILUPPO SESSUALE

Lo sviluppo sessuale, come accennato precedentemente, è molto complesso e coinvolge diversi processi. Un'alterazione delle proteine coinvolte può compromettere quindi il corretto differenziamento sessuale e le normali funzioni riproduttive [26]. Le condizioni che ne derivano sono collettivamente note come DSD (Disordini dello Sviluppo Sessuale), più nello specifico come "una serie di condizioni congenite in cui lo sviluppo del sesso cromosomico, gonadico o anatomico risulta atipico" [27].

Come è possibile osservare nella *figura 3*, i DSD sono attualmente suddivisi in tre categorie, in cui le denominazioni sono basate sul cariotipo dell'individuo affetto:

- 1) DSD con variazioni nel numero dei cromosomi sessuali;
- 2) 46,XX DSD: comprende tutti quei disordini relativi allo sviluppo ovarico e a disordini derivanti da eccesso di androgeni;

3) 46,XY DSD: comprende i disordini relativi allo sviluppo testicolare e a quelli derivanti da problemi nella sintesi e nell'azione degli androgeni [28].

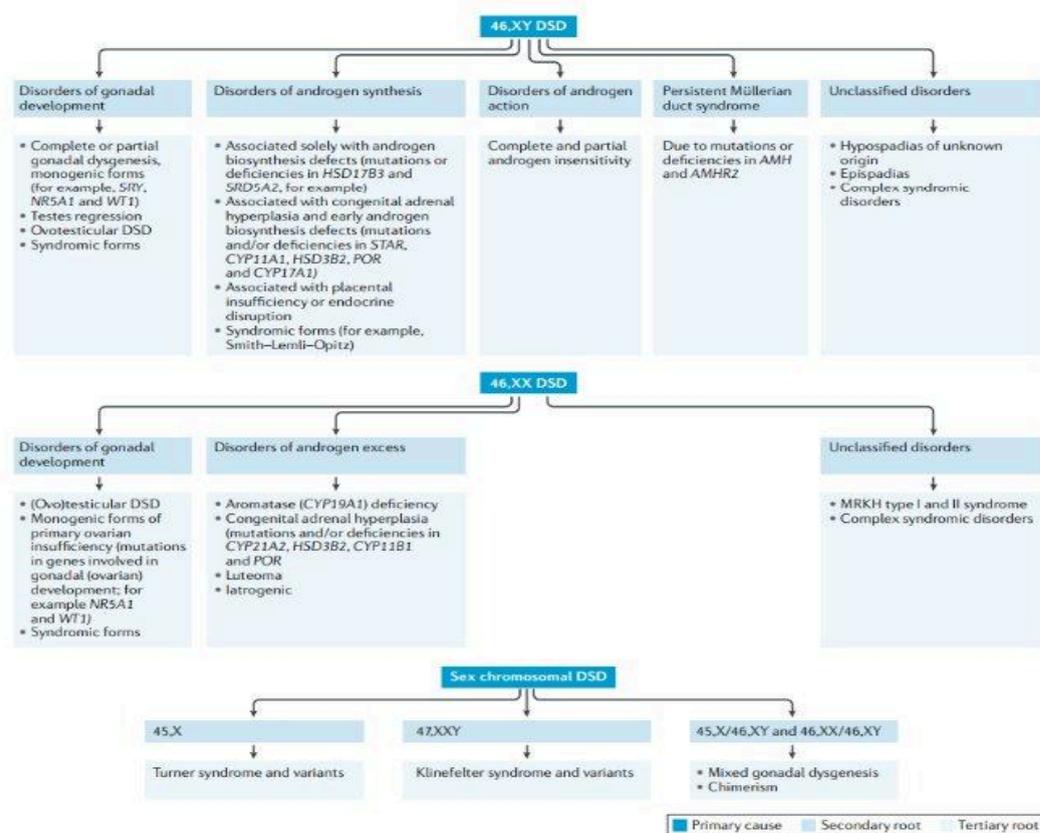


Figura 3: Classificazione dei DSD. Schema da Cools *et al.*, 2018.

Questa classificazione venne adottata solo a partire dal 2005 in seguito ad una conferenza organizzata dalla LWPES (*The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society*) e dalla ESPE (*European Society for Pediatric Endocrinology*). Prima la nomenclatura riconosceva queste condizioni con il termine “*intersex conditions*” il quale suddivideva, in base all’anatomia delle gonadi, i pazienti in cinque categorie: maschio o femmina, se dotati dell’anatomia “standard” delle gonadi; maschi ermafroditi o femmine ermafrodite se caratterizzati rispettivamente da un assetto cromosomico XY e testicoli, e XX con ovari, con l’addizionale presenza di caratteri riscontrabili nel rispettivo sesso opposto. Venivano infine definiti ermafroditi gli individui dotati di almeno un ovario e un testicolo, o di un ovotestis. Questi termini vennero per la prima volta proposti da Theodor Albrecht Edwin Klebs nel 1876 e vennero utilizzati per più di un secolo fino quando ci si rese conto come fosse necessario adeguare la nomenclatura ai progressi in ambito scientifico e psico-sociale raggiunti negli ultimi anni. La problematicità di questo sistema era prettamente legata alla centralità che veniva data alla struttura della gonade, la quale veniva utilizzata come unico mezzo per correlare

ad una persona la propria identità di genere, ignorando tutti quei meccanismi fisiologici e ormonali che caratterizzano e influenzano questi fenotipi [29].

Nonostante questa revisione, è tuttora in corso un dibattito sull'effettiva capacità risolutiva del termine "Disordini dello sviluppo sessuale". Molti autori e pazienti infatti contestano l'utilizzo della parola "disordini", in quanto questa alluderebbe a qualcosa di difettoso, prediligendo l'utilizzo del termine "Differenze" nell'acronimo DSD; altri ancora propongono una totale rivisitazione della nomenclatura [30].

3. AIS: ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME

3.1 AIS: FENOTIPI E QUADRO CLINICO

3.1.1 CAIS

Questo disordine rappresenta la più frequente forma di AIS e i soggetti che la presentano sono caratterizzati nel 95% dei casi da una mutazione del recettore AR, la quale risulta ereditata dalla madre con un'incidenza del 70%, mentre nel 30% dei casi risulta *de novo*.

I pazienti sono caratterizzati da un cariotipo XY e da genitali esterni femminili rappresentati da una vagina a fondo cieco e da testicoli ritenuti nell'addome, nell'inguine o nelle labbra della vagina. Altri caratteri fenotipici associati a questo disordine sono la ridotta o totale assenza di peli pubici e una statura maggiore rispetto a quella media femminile, ma minore rispetto a quella maschile. Il profilo endocrino è caratterizzato da livelli di LH superiori a quelli riscontrati nei maschi, mentre il testosterone rientra nel *range* maschile e risulta superiore a quello normalmente presente nelle femmine [31].

L'assenza dei genitali interni femminili è dovuta all'azione dell'AMH (*Anti-Mullerian Hormone*) prodotto dalle cellule del Sertoli grazie alla presenza del gene SRY presente nel cromosoma Y. Questo gene codifica per la proteina SRY che rappresenta quello che viene definito come il fattore di determinazione del testicolo (TDF, *Testis-Determining Factor*). Questa proteina è coinvolta nell'attivazione della trascrizione dei fattori Sox9 (*Sry Box9*) e SF1 (*Steroidogenic Factor 1*), fondamentali per il differenziamento delle cellule del Sertoli e la simultanea inibizione del differenziamento femminile.

Le cellule del Sertoli inoltre promuovono lo sviluppo dei testicoli attraverso la sintesi della proteina DHH (*Desert Hedgehog*), necessaria per la maturazione delle cellule di Leydig. Un altro fattore di trascrizione dotato di un ruolo chiave nello sviluppo del testicolo fetale è Fgf9 (*Fibroblast Growth Factor 9*), la cui espressione è attivata da Sox9 e con il quale stabilisce un *feedback* positivo [32]; esso contribuisce inoltre all'inibizione del segnale di Wnt4 (*Wnt Family Member*

4), fattore coinvolto nel differenziamento in senso femminile della gonade bipotente [33].

L'assenza dei genitali esterni maschili è dovuta alla mutazione del recettore AR che rende insensibili le cellule bersaglio agli androgeni, mentre la presenza della vagina a fondo cieco deriva dal fatto che questa non si trova sotto il controllo dell'AMH [34].

La diagnosi di questo disordine può essere effettuata nel periodo prenatale, solitamente quando nella storia clinica della famiglia questo disordine era già stato rilevato. Possono essere effettuati diversi test, come ad esempio il prelievo dei villi coriali dalla placenta, l'amniocentesi e il NIPT (*Non-Invasive Prenatal Testing*) [35].

Nel periodo infantile la diagnosi è difficile e l'unico sintomo che, in caso, può essere riscontrato è la presenza di un'ernia inguinale. Nel caso in cui questa sia presente, è necessario effettuare una biopsia per verificare la natura di tale massa.

Il momento in cui i sintomi diventano evidenti corrisponde alla pubertà, in cui si riscontra amenorrea primaria, sviluppo del seno e ridotta presenza di peli pubici. In caso di sospetta sindrome l'utilizzo di una risonanza magnetica permette di definire la posizione dei testicoli e confermare l'assenza dei genitali interni femminili [36].

3.1.2 PAIS

Al contrario delle altre due forme, questa presenta una maggiore eterogeneità fenotipica. Il grado di insensibilità agli androgeni è tale da permettere una mascolinizzazione molto variabile e a seconda dello sviluppo dei genitali esterni si distinguono principalmente tre fenotipi:

1. prevalentemente femminile, caratterizzato da:
 - testicoli ritenuti a livello inguinale o labiale;
 - clitoromegalia e fusione labiale;
 - aperture uretrali e vaginali distinte o presenza di un seno urogenitale;
2. ambiguo, caratterizzato da:
 - microfallo con glande sottosviluppato simile al clitoride, scroto simile a labbra maggiori;
 - testicoli discesi o ritenuti;
 - ipospadia perineo scrotale o seno urogenitale;
 - ginecomastia alla pubertà;
3. prevalentemente maschile, caratterizzato da:
 - ipospadia "isolata" semplice, con pene normale e testicoli discesi, o ipospadia grave con micropene e testicoli ritenuti;
 - ginecomastia alla pubertà [37].

I soggetti affetti da questo disordine presentano solitamente alti livelli di LH e di testosterone [31].

La diagnosi è solitamente legata all'aspetto dei genitali esterni che fin dalla nascita appaiono alterati. Ulteriori conferme possono essere date da test genetici per verificare la presenza di mutazioni nel recettore AR. Esami del sangue possono essere effettuati per accertare i livelli di LH e testosterone.

3.1.3 MAIS

I soggetti che presentano questa "variante" sono caratterizzati da una ridotta insensibilità agli androgeni e per questo motivo esibiscono un fenotipo maschile con genitali esterni normalmente sviluppati. La parziale incapacità di rispondere agli androgeni porta ad azoospermia o oligospermia, con conseguente fertilità assente o fortemente ridotta. In alcuni casi determina ginecomastia e può inoltre intaccare la presenza di peli [31].

4. AIS: LE PRINCIPALI CAUSE

4.1. MUTAZIONI DEL RECETTORE

Le principali cause che portano all'insorgere dell'AIS sono correlate ad alterazioni del gene codificante per il recettore AR. Queste si possono presentare come mutazioni puntiformi missenso o nonsenso; altre cause sono rappresentate dalle delezioni, che possono interessare la totalità della sequenza nucleotidica o solo una parte, inserzioni e duplicazioni.

Gli esoni dal 2 all'8 presentano mutazioni con una frequenza maggiore rispetto all'esone 1. In particolare, quelle che interessano quest'ultimo esone, codificante per il dominio NTD, portano solitamente all'insorgere di CAIS o PAIS.

Quelle che si manifestano negli esoni 2 e 3, codificanti per il dominio DBD, portano nella maggioranza dei casi a CAIS; rappresentativo è il caso in cui venga alterata la struttura dei motivi a dita di zinco, fondamentali per l'interazione con il solco maggiore del DNA.

Le restanti principali mutazioni riguardano gli esoni 4-8, codificanti per il dominio LBD, e sono solitamente localizzate tra i residui amminoacidi 688-712, 739-784, 827-870.

Nei casi appena descritti tutte le cellule dell'individuo presentano la stessa mutazione, ma vi sono casi di individui in cui questa ha luogo solo dopo la fecondazione. Il fenotipo derivante varia notevolmente a seconda del momento in cui tale mutazione si presenta, per cui soggetti caratterizzati dalla stessa mutazione possono presentare fenotipi molto diversi [32]. Questi casi rappresentano esempi di "mosaicismo" per cui, in seguito ad una mutazione

post-zigotica, all'interno di diversi tessuti dello stesso individuo sono presenti gruppi di cellule geneticamente distinte rispetto ad AR [38].

4.2. FENOTIPI SIMILI IN ASSENZA DI MUTAZIONI DEL RECETTORE

Una mutazione del recettore AR è distintiva dell'AIS, ma in molti casi, alle distintive alterazioni fenotipiche associate a questo disordine, non corrisponde una modificazione del recettore. Infatti, se nei casi di CAIS una mutazione del recettore si può riscontrare con un'incidenza dell'80-100%, non si può dire lo stesso per i casi di PAIS, in cui una mutazione del recettore viene identificata in percentuali al di sotto del 16% [39].

I geni mutati, che portano all'insorgere di condizioni apparentemente simili all'AIS, possono codificare per attivatori o repressori della trascrizione, o essere direttamente coinvolti nell'azione degli androgeni, come ad esempio i geni *SRD5A2* (*Steroid 5 alpha-reductase 2*), *17β-HSD3* (*17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3*), *NR5A1* (*Nuclear Receptor subfamily 5 group A member 1*), *MAMLD1* (*Mastermind Like Domain containing 1*) [32].

5. GESTIONE DEI PAZIENTI

Come sottolineato nei capitoli precedenti, l'AIS presenta un ampio spettro di manifestazioni, ciascuna delle quali può intaccare in maniera diversa l'aspetto fisiologico e funzionale dell'organismo. Per questo motivo, per far fronte alle varie complicazioni e garantire la migliore qualità di vita possibile, è necessario che i pazienti siano seguiti da *team* multidisciplinari in grado di poter definire dei trattamenti specifici per i singoli pazienti. Questi gruppi di lavoro dovrebbero includere specialisti nell'ambito endocrinologico, urologico, ginecologico, psicologico e, in caso di necessità, esperti in neonatologia, genetica clinica e servizi sociali [2].

Le principali procedure adottate per trattare questi disordini, ma non necessarie in tutti, comprendono: assegnamento del sesso, correzione dei genitali esterni, terapie ormonali sostitutive, gonadectomia, trattamento dell'infertilità e sostegno psicologico [40].

5.1. ASPETTO CLINICO

5.1.1. GONADECTOMIA e RISCHIO TUMORALE

Nei casi di CAIS E PAIS, dove i testicoli sono ritenuti, c'è il rischio dello sviluppo di tumori testicolari maligni, associati in particolar modo alle cellule germinali. Questa tendenza sarebbe dovuta all'alterazione istologica delle gonadi, causata dalla loro anomala localizzazione, e alla ridotta attività del recettore. Lo sviluppo

di tumori delle cellule germinali risulta più ricorrente negli adulti piuttosto che nei pazienti più giovani, nei quali però si possono presentare lesioni non invasive definite come carcinoma *in situ* dei testicoli, che risultano inoltre più comuni nei soggetti affetti da PAIS. Il rischio di malignità aumenta con l'età, soprattutto a partire dalla pubertà [41].

I principali tumori associati all'AIS sono rappresentati dal seminoma e dal gonadoblastoma, ma sono noti anche casi di coriocarcinoma, tumori embrionali, teratoma e tumori riguardanti le cellule di Sertoli e Leydig.

La ricerca scientifica negli ultimi anni sta cercando di identificare ulteriori fattori che potrebbero essere correlati all'insorgenza e alla progressione di questi tumori, in modo tale da avere più indicatori in grado di evidenziarli tempestivamente. Questi fattori sono rappresentati, ad esempio, da specifici SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) e dagli anomali livelli di espressione di particolari geni, come ad esempio *POU5F1* (*POU class 5 homeobox 1*) la cui sovraespressione può incrementare la capacità di sopravvivenza delle cellule germinali, promuovendo così l'insorgere di possibili lesioni maligne. Data la presenza di questo rischio la gonadectomia risulta necessaria. Questa viene tendenzialmente effettuata in tarda adolescenza in modo da consentire uno sviluppo puberale spontaneo, sfruttando gli estrogeni derivati dalla aromatizzazione del testosterone [42].

E' importante sottolineare come tuttora sia in corso un dibattito sull'effettiva necessità di attuare questa procedura. Secondo diversi autori molti dei dati relativi al rischio di insorgenza di tumori sarebbero "contaminati" da pazienti in realtà affetti da altri disordini, in quanto il sequenziamento del recettore *AR* è disponibile solo dal 1988. A sostegno della loro tesi mettono in evidenza come in molti pazienti la qualità della vita sia peggiorata in seguito alla gonadectomia e propongono l'attuazione di un approccio più graduale, caratterizzato da controlli annuali, attraverso ad esempio ecografie e laparoscopie, per verificare costantemente lo stato delle gonadi [43].

5.1.2. TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

I pazienti affetti da CAIS, che hanno effettuato una gonadectomia, necessitano di terapie ormonali sostitutive. Queste vengono attuate per consentire il corretto sviluppo e mantenimento dei caratteri sessuali secondari e per garantire uno stato fisiologico ottimale. La gonadectomia, infatti, può intaccare la densità minerale ossea, la salute del sistema circolatorio e la funzione sessuale. Tali terapie dovrebbero poi essere mantenute fino all'età media in cui si realizza la menopausa nelle donne 46,XX [44].

Queste terapie possono consistere nell'utilizzo di estrogeni o androgeni, a seconda delle esigenze dei pazienti. In generale i due approcci non sembrano

evidenziare particolari differenze in termini di effetti benefici, ma uno studio condotto su 26 pazienti affetti da CAIS ha dimostrato che il trattamento con il testosterone sembrerebbe avere effetti migliori nell'ambito del funzionamento sessuale. A tal proposito, in esperimenti realizzati su roditori è stato osservato che il testosterone, a livello del cervello, verrebbe convertito in estradiolo o 3α -androstenediolo, attraverso la rispettiva azione degli enzimi aromatasi e 5α -reduttasi. Questi ormoni agirebbero poi attivando i circuiti cerebrali responsabili di comportamenti sessuali specifici [45].

Nei soggetti affetti da PAIS, e caratterizzati da un fenotipo maschile, terapie con testosterone o 5α -DHT possono rivelarsi utili per permettere un'ulteriore virilizzazione del fenotipo.

Nei soggetti affetti da PAIS, e caratterizzati da un fenotipo femminile, oltre alla gonadectomia, può essere necessaria una correzione dei genitali esterni. Anche in questo caso risulta essere indispensabile una terapia ormonale sostitutiva con una procedura simile a quella adottata dai pazienti affetti da CAIS [46].

Nel caso dei pazienti affetti da MAIS trattamenti con elevate dosi di androgeni possono migliorare la virilizzazione del fenotipo e i difetti nella spermatogenesi, permettendo, in alcuni casi, un parziale recupero della fertilità [47].

5.2. QUALITA' DELLA VITA

Nei soggetti affetti da AIS la qualità della vita può essere intaccata da un punto di vista non solo fisiologico, ma anche psicologico. Affinché i pazienti possano capire e accettare la propria condizione questi dovrebbero essere informati gradualmente, a partire dai primi anni di vita, riguardo tematiche legate alla sfera personale e sessuale, adottando metodologie comunicative adatte alle varie fasi di vita [48].

Una decisione che costituisce una scelta importante nel percorso di ogni paziente riguarda l'assegnazione del genere che, a causa dell'eterogeneità con cui questo disordine si manifesta, può rivelarsi complicata. Questa decisione è resa ancora più complessa dal fatto che l'identità di genere può essere sia influenzata da una componente biologica (struttura dei geni, esposizione a diverse concentrazioni di ormoni nella fase prenatale), sia da una componente non-biologica, legata all'influenza del contesto familiare e sociale.

Nei casi di CAIS gli individui vengono solitamente cresciuti come femmine e, nella fase adulta, tendono a mantenere tale identità di genere.

Nei casi di PAIS il genere viene generalmente assegnato in base all'apparenza dei genitali esterni, ma in età adulta possono presentarsi la disforia di genere e la decisione di cambiare il genere precedentemente assegnato [49].

Diversi studi hanno dimostrato che i soggetti affetti da DSD 46,XY possono presentare diversi disturbi psichiatrici, come ad esempio depressione,

dipendenze, disturbi alimentari e disturbi ossessivi-compulsivi, che potrebbero essere ricondotti alla ridotta o mancata azione degli androgeni nell'organizzazione strutturale del cervello durante lo sviluppo [50].

La necessità di un supporto psicologico per i pazienti è di fondamentale importanza, ma è anche cruciale che l'ambiente familiare e sociale che li circonda sia tale da consentire il raggiungimento dei migliori risultati possibili. Spesso i genitori possono presentare segni di stress, ansia, depressione e mettere in atto comportamenti che potrebbero "ostacolare" il percorso dei propri figli; potrebbero, ad esempio, percepire i propri figli come vulnerabili e mettere in atto atteggiamenti iperprotettivi. Questi aspetti evidenziano come sia necessario che anche ai genitori venga offerto un aiuto psicologico, al fine di migliorare la propria qualità di vita; inoltre sarebbe molto utile che questi partecipassero ad incontri insieme ad altri genitori con figli nella stessa situazione in modo da trovare consigli utili [51].

A tal proposito, in Italia sono presenti varie organizzazioni che si occupano di dare supporto a queste famiglie, tra cui l' AISIA Odv (Associazione Italiana Sindrome di Insensibilità agli Androgeni) costituita unicamente da volontari. Oltre a divulgare informazioni attraverso le loro pagine *social* e i vari eventi a cui partecipano, questi volontari rappresentano un vero e proprio punto di riferimento per le famiglie che presentano casi di questo disordine. Forniscono chiarimenti riguardanti il percorso da intraprendere e organizzano veri e propri gruppi di supporto, dove genitori e figli possono incontrare persone che stanno affrontando situazioni simili.

6.CONCLUSIONI

In questo elaborato il mio obiettivo principale è stato quello di mettere in evidenza la complessità della sindrome da insensibilità agli androgeni, partendo dalla descrizione dei ruoli degli androgeni in merito a fisiologia e sviluppo sessuale, fino ad arrivare a descrivere i principali fenotipi dell' AIS e le relative terapie.

L'analisi condotta, in seguito alla ricerca nella letteratura scientifica, rileva come, nonostante negli ultimi anni siano stati fatti molti passi avanti c'è ancora molta strada da fare. A mio avviso vi è in particolar modo la necessità di avere più linee guida validate nell'ambito della gestione di questo disordine, dalle tecniche diagnostiche alle terapie. Perché questo avvenga è necessaria una stretta collaborazione dell'intera comunità scientifica e che un maggior numero di famiglie si rendano disponibili a test clinici e alla raccolta dati. Un ulteriore importante contributo dovrà arrivare anche dallo studio dello sviluppo del cervello, in particolar modo su come gli ormoni influenzano l'organizzazione dei circuiti di quest'ultimo. Infine, un ulteriore passo dovrebbe essere fatto dalla

nostra società, che troppo spesso costruisce pregiudizi e fissa degli standard che possono limitare e compromettere la vita di queste persone.

7.BIBLIOGRAFIA

- [1] S.-M. Yuan *et al.*, «Phenotypic and molecular characteristics of androgen insensitivity syndrome patients», *Asian J. Androl.*, vol. 20, fasc. 5, pp. 473–478, 2018, doi: 10.4103/aja.aja_17_18.
- [2] I. A. Hughes, J. D. Davies, T. I. Bunch, V. Pasterski, K. Mastroyannopoulou, e J. MacDougall, «Androgen insensitivity syndrome», *The Lancet*, vol. 380, fasc. 9851, pp. 1419–1428, ott. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60071-3.
- [3] J. M. Morris, «The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites», *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 65, fasc. 6, pp. 1192–1211, giu. 1953, doi: 10.1016/0002-9378(53)90359-7.
- [4] M. M. McCarthy, «A new view of sexual differentiation of mammalian brain», *J. Comp. Physiol. A*, vol. 206, fasc. 3, pp. 369–378, mag. 2020, doi: 10.1007/s00359-019-01376-8.
- [5] R. Naamneh Elzenaty, T. Du Toit, e C. E. Flück, «Basics of androgen synthesis and action», *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 36, fasc. 4, p. 101665, lug. 2022, doi: 10.1016/j.beem.2022.101665.
- [6] M. Alemany, «The Roles of Androgens in Humans: Biology, Metabolic Regulation and Health», *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, fasc. 19, p. 11952, ott. 2022, doi: 10.3390/ijms231911952.
- [7] P. F. Corradi, R. B. Corradi, e L. W. Greene, «Physiology of the Hypothalamic Pituitary Gonadal Axis in the Male», *Urol. Clin. North Am.*, vol. 43, fasc. 2, pp. 151–162, mag. 2016, doi: 10.1016/j.ucl.2016.01.001.
- [8] G. Rama Raju *et al.*, «Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone synergy: A review of role in controlled ovarian hyper-stimulation», *J. Hum. Reprod. Sci.*, vol. 6, fasc. 4, p. 227, 2013, doi: 10.4103/0974-1208.126285.
- [9] A. Turcu, J. M. Smith, R. Auchus, e W. E. Rainey, «Adrenal Androgens and Androgen Precursors—Definition, Synthesis, Regulation and Physiologic Actions», in *Comprehensive Physiology*, 1^a ed., R. Terjung, A c. di, Wiley, 2014, pp. 1369–1381. doi: 10.1002/cphy.c140006.
- [10] N. Narinx *et al.*, «Role of sex hormone-binding globulin in the free hormone hypothesis and the relevance of free testosterone in androgen physiology», *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 79, fasc. 11, p. 543, nov. 2022, doi: 10.1007/s00018-022-04562-1.
- [11] M. E. Tan, J. Li, H. E. Xu, K. Melcher, e E. Yong, «Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery», *Acta Pharmacol. Sin.*, vol. 36, fasc. 1, pp. 3–23, gen. 2015, doi: 10.1038/aps.2014.18.
- [12] D. J. Handelsman, «Androgen Physiology, Pharmacology, Use and Misuse», in *Endotext*, K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, R. McLachlan, M. New, J. Purnell, R. Sahay, A. S. Shah, F. Singer, M. A. Sperling, C. A. Stratakis, D. L. Trencce, e D. P. Wilson, A c. di, South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Consultato: 6 aprile 2024. [Online]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279000/>
- [13] L. B. Smith e W. H. Walker, «The regulation of spermatogenesis by androgens», *Semin. Cell Dev. Biol.*, vol. 30, pp. 2–13, giu. 2014, doi: 10.1016/j.semcd.2014.02.012.
- [14] M. Almeida *et al.*, «Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology», *Physiol. Rev.*, vol. 97, fasc. 1, pp. 135–187, gen. 2017, doi: 10.1152/physrev.00033.2015.
- [15] R. R. Narla e S. M. Ott, «Bones and the sex hormones», *Kidney Int.*, vol. 94, fasc. 2, pp. 239–242, ago. 2018, doi: 10.1016/j.kint.2018.03.021.
- [16] J. Rizk, R. Sahu, e D. Duteil, «An overview on androgen-mediated actions in skeletal muscle and adipose tissue», *Steroids*, vol. 199, p. 109306, nov. 2023, doi: 10.1016/j.steroids.2023.109306.
- [17] A. M. Warren e M. Grossmann, «Haematological actions of androgens», *Best Pract. Res.*

- Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 36, fasc. 5, p. 101653, set. 2022, doi: 10.1016/j.beem.2022.101653.
- [18] R. Rey, N. Josso, e C. Racine, «Sexual Differentiation», in *Endotext*, K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, R. McLachlan, M. New, J. Purnell, R. Sahay, A. S. Shah, F. Singer, M. A. Sperling, C. A. Stratakis, D. L. Trencce, e D. P. Wilson, A c. di, South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Consultato: 10 maggio 2024. [Online]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279001/>
- [19] A. Allais-Bonnet e E. Pailhoux, «Role of the prion protein family in the gonads», *Front. Cell Dev. Biol.*, vol. 2, ott. 2014, doi: 10.3389/fcell.2014.00056.
- [20] H.-J. Kang, J. Imperato-McGinley, Y.-S. Zhu, e Z. Rosenwaks, «The effect of 5 α -reductase-2 deficiency on human fertility», *Fertil. Steril.*, vol. 101, fasc. 2, pp. 310–316, feb. 2014, doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.128.
- [21] S. Franks e K. Hardy, «Androgen Action in the Ovary», *Front. Endocrinol.*, vol. 9, p. 452, 2018, doi: 10.3389/fendo.2018.00452.
- [22] E. Delli Paoli, S. Di Chiano, D. Paoli, A. Lenzi, F. Lombardo, e F. Pallotti, «Androgen insensitivity syndrome: a review», *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 46, fasc. 11, pp. 2237–2245, nov. 2023, doi: 10.1007/s40618-023-02127-y.
- [23] D. F. Swaab, «Sexual differentiation of the brain and behavior», *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 21, fasc. 3, pp. 431–444, set. 2007, doi: 10.1016/j.beem.2007.04.003.
- [24] I. Azcoitia, P. Mendez, e L. M. Garcia-Segura, «Aromatase in the Human Brain», *Androg. Clin. Res. Ther.*, vol. 2, fasc. 1, pp. 189–202, dic. 2021, doi: 10.1089/andro.2021.0007.
- [25] M. M. McCarthy, B. M. Nugent, e K. M. Lenz, «Neuroimmunology and neuroepigenetics in the establishment of sex differences in the brain», *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 18, fasc. 8, pp. 471–484, ago. 2017, doi: 10.1038/nrn.2017.61.
- [26] A. P. Reyes, N. Y. León, E. R. Frost, e V. R. Harley, «Genetic control of typical and atypical sex development», *Nat. Rev. Urol.*, vol. 20, fasc. 7, pp. 434–451, lug. 2023, doi: 10.1038/s41585-023-00754-x.
- [27] I. A. Hughes, «Consensus statement on management of intersex disorders», *Arch. Dis. Child.*, vol. 91, fasc. 7, pp. 554–563, giu. 2005, doi: 10.1136/adc.2006.098319.
- [28] R. Sreenivasan, D. Alankarage, e V. Harley, «Disorders of Sex Development Loci ☆», in *Reference Module in Life Sciences*, Elsevier, 2017, p. B9780128096338065523. doi: 10.1016/B978-0-12-809633-8.06552-3.
- [29] A. D. Dreger, C. Chase, A. Sousa, P. A. Gruppuso, e J. Frader, «Changing the Nomenclature/Taxonomy for Intersex: A Scientific and Clinical Rationale», *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 18, fasc. 8, gen. 2005, doi: 10.1515/JPEM.2005.18.8.729.
- [30] P. Ación e M. Ación, «Disorders of Sex Development: Classification, Review, and Impact on Fertility», *J. Clin. Med.*, vol. 9, fasc. 11, p. 3555, nov. 2020, doi: 10.3390/jcm9113555.
- [31] B. Ovidiu *et al.*, «The challenges of androgen insensitivity syndrome», *Arch. Med. Sci.*, mar. 2021, doi: 10.5114/aoms/125584.
- [32] C. Gulía *et al.*, «Androgen insensitivity syndrome», *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 22, fasc. 12, pp. 3873–3887, giu. 2018, doi: 10.26355/eurrev_201806_15272.
- [33] S. A. Jameson, Y.-T. Lin, e B. Capel, «Testis development requires the repression of Wnt4 by Fgf signaling», *Dev. Biol.*, vol. 370, fasc. 1, pp. 24–32, ott. 2012, doi: 10.1016/j.ydbio.2012.06.009.
- [34] L. Lanciotti, M. Cofini, A. Leonardi, M. Bertozzi, L. Penta, e S. Esposito, «Different Clinical Presentations and Management in Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS)», *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 16, fasc. 7, p. 1268, apr. 2019, doi: 10.3390/ijerph16071268.
- [35] K. Yoshii, Y. Naiki, Y. Terada, M. Fukami, e R. Horikawa, «Mismatch between fetal sexing and birth phenotype: a case of complete androgen insensitivity syndrome», *Endocr. J.*, vol. 65, fasc. 2, pp. 221–225, 2018, doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0289.
- [36] M. Nezzo, P. De Visschere, G. T'sjoen, S. Weyers, e G. Villeirs, «Role of imaging in the diagnosis and management of complete androgen insensitivity syndrome in adults», *Case*

- Rep. Radiol.*, vol. 2013, p. 158484, 2013, doi: 10.1155/2013/158484.
- [37] B. Gottlieb e M. A. Trifiro, «Androgen Insensitivity Syndrome», in *GeneReviews*®, M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. W. Gripp, e A. Amemiya, A c. di, Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993. Consultato: 30 aprile 2024. [Online]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1429/>
- [38] B. Köhler *et al.*, «Androgen Insensitivity Syndrome: Somatic Mosaicism of the Androgen Receptor in Seven Families and Consequences for Sex Assignment and Genetic Counseling», *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, fasc. 1, pp. 106–111, gen. 2005, doi: 10.1210/jc.2004-0462.
- [39] J. Käsäkoski *et al.*, «Complete androgen insensitivity syndrome caused by a deep intronic pseudoexon-activating mutation in the androgen receptor gene», *Sci. Rep.*, vol. 6, fasc. 1, p. 32819, set. 2016, doi: 10.1038/srep32819.
- [40] R. L. Batista *et al.*, «Androgen insensitivity syndrome: a review», *Arch. Endocrinol. Metab.*, vol. 62, fasc. 2, pp. 227–235, apr. 2018, doi: 10.20945/2359-3997000000031.
- [41] J. Kaprova-Pleskacova *et al.*, «Complete androgen insensitivity syndrome: factors influencing gonadal histology including germ cell pathology», *Mod. Pathol.*, vol. 27, fasc. 5, pp. 721–730, mag. 2014, doi: 10.1038/modpathol.2013.193.
- [42] L. Lanciotti, M. Cofini, A. Leonardi, M. Bertozzi, L. Penta, e S. Esposito, «Different Clinical Presentations and Management in Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS)», *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 16, fasc. 7, p. 1268, apr. 2019, doi: 10.3390/ijerph16071268.
- [43] E. M. Weidler *et al.*, «A Management Protocol for Gonad Preservation in Patients with Androgen Insensitivity Syndrome», *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, vol. 32, fasc. 6, pp. 605–611, dic. 2019, doi: 10.1016/j.jpag.2019.06.005.
- [44] J. K. Y. Ko, T. F. J. King, L. Williams, S. M. Creighton, e G. S. Conway, «Hormone replacement treatment choices in complete androgen insensitivity syndrome: an audit of an adult clinic», *Endocr. Connect.*, vol. 6, fasc. 6, pp. 375–379, ago. 2017, doi: 10.1530/EC-17-0083.
- [45] W. Birnbaum *et al.*, «Oestrogen versus androgen in hormone-replacement therapy for complete androgen insensitivity syndrome: a multicentre, randomised, double-dummy, double-blind crossover trial», *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 6, fasc. 10, pp. 771–780, ott. 2018, doi: 10.1016/S2213-8587(18)30197-9.
- [46] R. L. Batista *et al.*, «Androgen insensitivity syndrome: a review», *Arch. Endocrinol. Metab.*, vol. 62, fasc. 2, pp. 227–235, apr. 2018, doi: 10.20945/2359-3997000000031.
- [47] I. A. Hughes e A. Deeb, «Androgen resistance», *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 20, fasc. 4, pp. 577–598, dic. 2006, doi: 10.1016/j.beem.2006.11.003.
- [48] M. Cools *et al.*, «Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement», *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 14, fasc. 7, pp. 415–429, lug. 2018, doi: 10.1038/s41574-018-0010-8.
- [49] P. T. Cohen-Kettenis, «Psychosocial and psychosexual aspects of disorders of sex development», *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 24, fasc. 2, pp. 325–334, apr. 2010, doi: 10.1016/j.beem.2009.11.005.
- [50] A. B. Wisniewski *et al.*, «Management of 46,XY Differences/Disorders of Sex Development (DSD) Throughout Life», *Endocr. Rev.*, vol. 40, fasc. 6, pp. 1547–1572, dic. 2019, doi: 10.1210/er.2019-00049.
- [51] A. B. Wisniewski, «Psychosocial implications of disorders of sex development treatment for parents», *Curr. Opin. Urol.*, vol. 27, fasc. 1, pp. 11–13, gen. 2017, doi: 10.1097/MOU.0000000000000344.