

새로운 유전자 돌연변이가 자매에게서 확인된 완전형 안드로겐 저항성 증후군 1예

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실, 의학유전학교실¹, 산부인과학교실², 병리학교실³, 을지대학교 의과대학 산부인과학교실⁴

성준모 · 윤형영 · 김현주¹ · 김미란² · 이태희³ · 주희재³ · 박원일⁴ · 정윤석

A Family Case of Complete Androgen Insensitivity Syndrome in Sisters due to a Novel Mutation in the Androgen Receptor Gene

Jun Mo Sung, Hyung-Young Yoon, Hyon J. Kim¹, Mi Ran Kim²,
Tae Hi Lee³, Hee Jae Joo³, Won Il Park⁴, Yoon-Sok Chung

*Department of Endocrinology and Metabolism, Department of Medical Genetics¹,
Department of Obstetrics and Gynecology², Department of Pathology³, Ajou University School of Medicine,
Department of Obstetrics and Gynecology⁴, Eulji University School of Medicine*

ABSTRACT

Androgen insensitivity syndrome (AIS) is a hereditary disorder that's characterized by the female phenotype in spite of the 46, XY karyotype, and this is caused by mutation of the androgen receptor gene. We experienced a case of the complete type of AIS. A 20-yr-old woman was evaluated for primary amenorrhea. The patient had external genitalia of the female phenotype, but she had no ovaries or uterus. The abdominal computed tomography scan revealed suspected testes in the pelvic cavity. The chromosome analysis was reported as 46, XY. We identified an androgen receptor gene novel mutation, including CAT deletion at the position 1925~1927 and AG deletion at the position 2129~2130 of exon 5, in both the proband and her sister. The patient underwent laparoscopic gonadectomy due to the possibility of malignant tumor developing in the testes. The subject is now on estrogen supplementation and she is under regular follow-up; she is in a good condition. (J Korean Endocr Soc 23:277~283, 2008)

Key Word: androgen-insensitivity syndrome, androgen receptor, novel mutatio

서 론

안드로겐 저항성 증후군(androgen insensitivity syndrome, AIS)은 X 염색체에 있는 안드로겐 수용체 유전자의 돌연변이로 인하여 발생하는 성염색체 열성유전 질환으로 Morris 등에 의해 고환 여성화 증후군(testicular feminization syndrome)으로 처음 명명 되었으나, 안드로겐 작용에 대한 말단 장기의 저항성이 확인되며 안드로겐 저항성 증후군으로도 명명되었다[1,2]. 이 증후군의 핵형은 46, XY로서 Y염색체가 있어서

원성선은 고환으로 분화되지만 분비된 안드로겐이 표적세포에서 작용하지 못해 표현형은 여성형이 된다. 표적기관에서 안드로겐 저항성 정도에 따라 여성화의 정도가 다르게 나타날 수 있으며 완전형과 불완전형으로 구분된다. 이들 환자의 잠복고환에서는 악성 종양의 발생 위험성이 있어 성선제거술을 고려하게 된다[3]. 저자들은 원발성 무월경을 주소로 내원한 자매에서 확인된 완전형 안드로겐 저항성 증후군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

접수일자: 2008년 3월 22일

통과일자: 2008년 6월 12일

책임저자: 정윤석, 아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

환 자: 20세, 여자

주소: 원발성 무월경

현병력: 초경이 없어 타 병원을 방문하여 시행한 복부 자기공명영상촬영에서 자궁 및 부속기관이 관찰되지 않아 진단 되었다.

월경력: 원발성 무월경

과거력: 특이 소견 없음.

가족력: 환자의 여동생이 18세로 아직 초경이 없는 상태이다. 가계도는 첨부한 그림과 같다(Fig. 1).

진찰 소견: 외모는 완전한 여성이었으며, 영양 상태는 양호했고, 신장은 164 cm, 체중은 69 kg, 혈압은 122/86 mmHg, 맥박은 97회/min이었다. 목소리는 정상 여성의 소견이었고, 유방의 발달은 정상이었고, 액와모와 음모는 없었으며 외음부는 정상 여성 성기의 형태를 나타냈고 음핵비대는 없었다. 내진에서 질의 길이는 4 cm로 맹관을 형성하였다.

검사실 소견: 혈액검사소견에서 혈색소 14.4 g/dL, 백혈구 7,600/mm³, 혈소판 332,000/mm³이었다. 요검사, 간기능검사, 혈액응고검사, 심전도검사, 흉부 X-선 검사 등은 모두 정상이었다. 혈청 총 테스토스테론(방사면역측정법 DPC kit, inter-assay coefficient of variation 5.9~2.0%, 정상 범위: 남

성 2.6~15.9, 여성 0~0.8)은 5.79 ng/mL로 매우 증가되어 있었고 정상 남성의 수준이었다. 황체형성호르몬(정상 범위: 남성 0.8~0.0, 여성 0.8~3.0)은 15.7 mIU/mL로 약간 증가되어 있었고, 난포자극호르몬(정상 범위: 남성 0.9~8.9, 여성 2.0~3.0)은 6.4 mIU/mL, 에스트라디올(정상 범위: 남성 0~4, 여성 60~200)은 22 pg/mL의 소견을 보였다. 복부 컴퓨터단층촬영에서 자궁 및 부속기는 보이지 않았으며 골반강 내에 고환으로 의심되는 종물이 양측에서 발견되었다(Fig. 2).

유전자검사 결과: 염색체검사는 46, XY로 정상 남성 핵형을 보였으며 구조적 이상은 관찰되지 않았다. 여성 핵형(46, XX)을 가진 세포는 발견되지 않았다(Fig. 3). 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction)을 통하여 유전자 증폭을 하였다. 사용한 시발체(primer)는 을지대학교 의과대학 산부인과학교실의 박원일 교수가 제공하였다(Table 1). 중합효소연쇄반응 조건은 다음과 같다. 주형(template) DNA 증폭은 Maxime PCR Premix kit (iNtRON, Korea)을 이용하여 증폭시켰다. 중합효소연쇄반응은 PTC-200 (MJ Reaserch)을 사용하였고, 방법은 95℃에서 2분간 변성(denaturation) 시킨 후, 94℃에서 30초간 변성한 후 각 엑손(exon)에 적합한

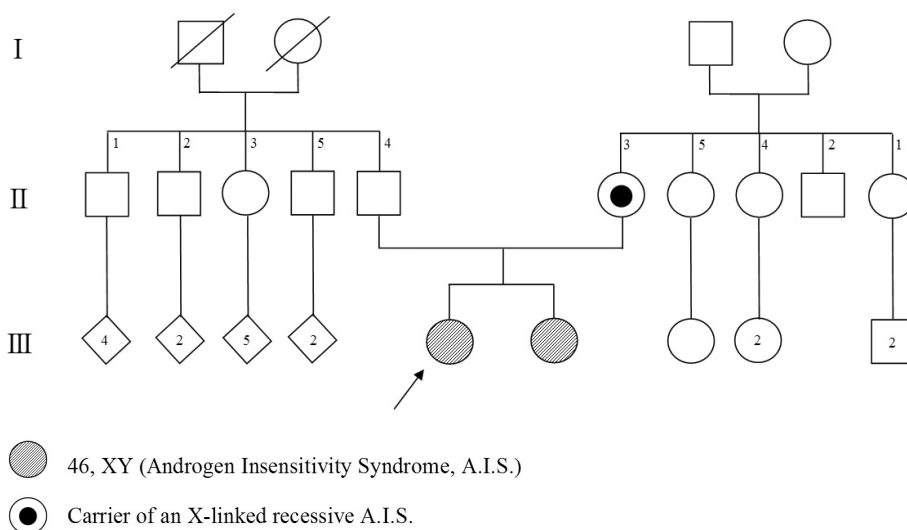


Fig. 1. Family pedigree of androgen insensitivity syndrome.



Fig. 2. Computed tomography of abdomen showed bilateral pelvic cavity masses suspected with testicular tumors (arrows).

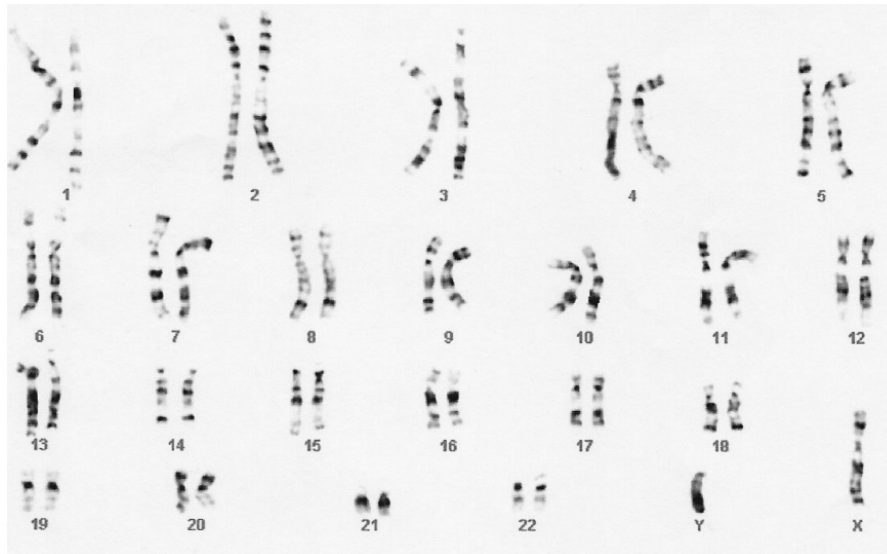


Fig. 3. The karyotype of patient showed a 46, XY chromosomal pattern.

Table 1. Primer sequences and polymerase chain reaction conditions for the androgen receptor gene

Primer	Sequence (5' → 3')	Size (bp)	Annealing T (°C)
AR1N	CTGGAAGGAAAACTTACCG	879	60
AR1C	AAAAGTGGGGCGTACATGCAA		
AR2N	TTCAGTGACATGTGTTGCATTGG	262	54
AR2C	GGTTAGTGTCTCTCTCTGGAAG		
AR3N	GTTTGGTGCCATACTCTGTCCAC	333	55
AR3C	TCTGGTCTAAAGAGAGACTAG		
AR4N	CCACTGATGATAAATCAAGTCTCTC	376	60
AR4C	CTAAATTATGATCCCCTTATC		
AR5N	CCAACAGGGAGTCAGACTTAGC	277	65
AR5C	AGGTCTGGCCAAGCTGCTG		
AR6N	CCCTCATTCTTTTTCTCTG	195	65
AR6C	GGCATTCCCTGCACTTCTAG		
AR7N	TCTAATGCTCCTTCGTGGGC	265	65
AR7C	CTCTTATCAGGCTGTTCTCCCTG		
AR8N	CACCTCCTGTCAACCCTGT	252	60
AR8C	ATCTGAAAGGGGCATGAG		

온도에서 30초간 결합(annealing), 72°C에서 30초간 합성(extension) 과정을 1주기로 35회 반복 시행하고 최종적으로 합성 과정을 72°C에서 10분간 반응시켰다. 중합효소연쇄반응이 종료된 시료에서 10 µL를 취하여 0.5 µg/mL의 EtBr (Ethidium bromide)가 첨가된 1.8% 아가로스 겔(agarose gel)에 전기 영동하여 확인하였다. 안드로겐 수용체 유전자 8개의 엑손에 대하여 중합효소연쇄반응을 통한 직접 염기서열 분석을 시행하였다. 직접 염기서열 분석은 솔젠트 및 마이크로젠 회사에 분석 의뢰하여 동일한 결과를 얻었고, 기존의 Androgen Receptor Gene Mutations Database[4]에서 보고되지 않은 새로운 부위의 돌연변이(novel mutation)가 발견되었다. 엑손 5에서 첫 번째 돌연변이로 1925~1927 위치의 CAT 염기(Histidine 아미노산)가 결손(deletion)됨을 발견하였다. 두 번째 돌연변이로 2129~ 2130 위치의 AG 염기

가 결손됨을 발견하였다. 2129위치의 A 염기의 경우 결손되어도 CCA로서 프롤린(Proline)을 원래대로 부호화(encoding) 하였으나, 2130위치의 G 염기 결손의 경우 GAG의 글루탐산(Glutamic acid)에서 GAC의 아스파르트 산(Aspartic acid)로 치환되었다. 또한 AG 결손에 의한 구조이동(frame-shift)로 인해 2163~2165 염기위치에서 TAA에 의한 정지 코돈(premature stop codon)이 생성 되었다(Fig. 4). 환자의 동생에서도 같은 돌연변이가 발견되어 자매에서 동일한 유전자 돌연변이가 존재함을 확인하였다.

수술 결과: 완전형 안드로겐 저항성 증후군 진단 하에 복강경 검사를 시행하였다. 복강경 검사에서 자궁과 양측 부속기는 없었으며 생식선으로 의심되는 종물이 양측 골반강 내에 있어 제거술을 시행하였다.

조직검사 결과: 육안 소견으로 우측 생식선은 3 × 2 × 2

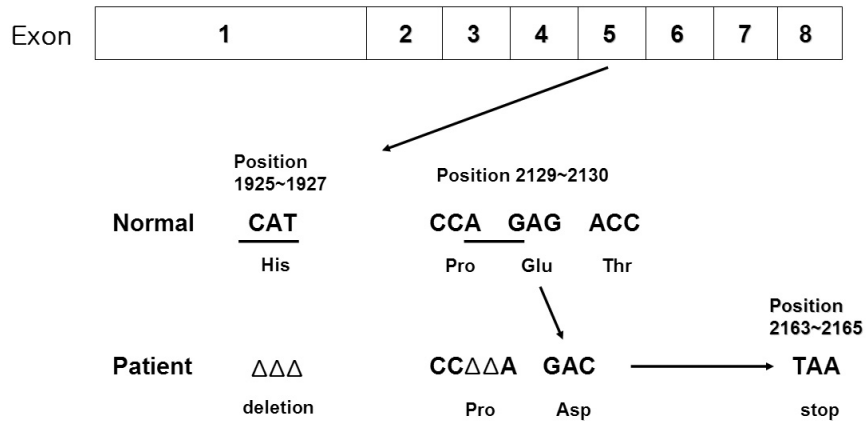


Fig. 4. Scheme of the androgen receptor gene mutation. The underlines indicate the position of nucleotide deletions. The arrow indicates the position of frame-shift. Amino acids are shown with a three letter code.

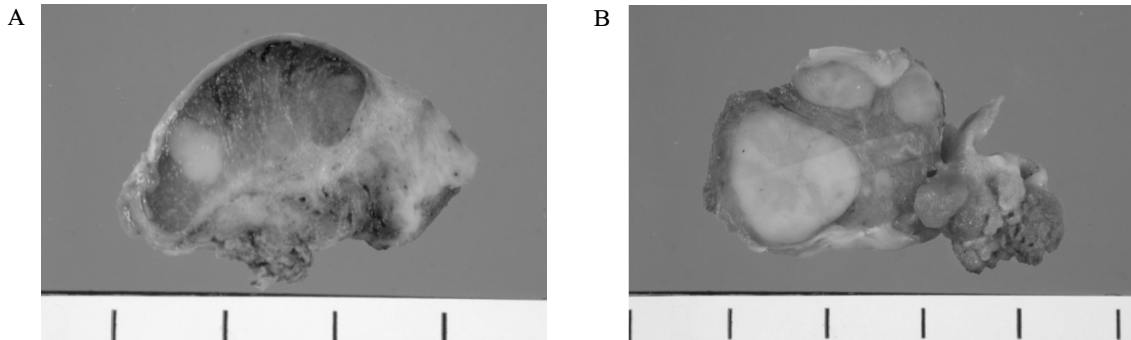


Fig. 5. Gross sections of the resected gonads. A. Right gonad was surrounded by whitish tunica and had yellow-gray nodule. B. Left gonad was composed of gray parenchyma and had multiple nodules.

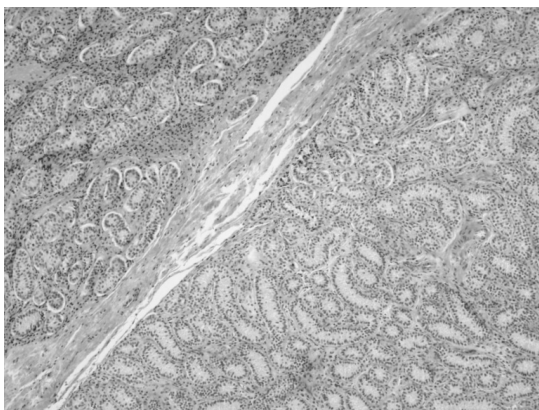


Fig. 6A. Histology of the resected gonads. A hamartomatous nodule was encapsulated by thin connective tissue and was composed of compacted seminiferous tubules with little stromal Leydig cells (H&E stain $\times 100$).

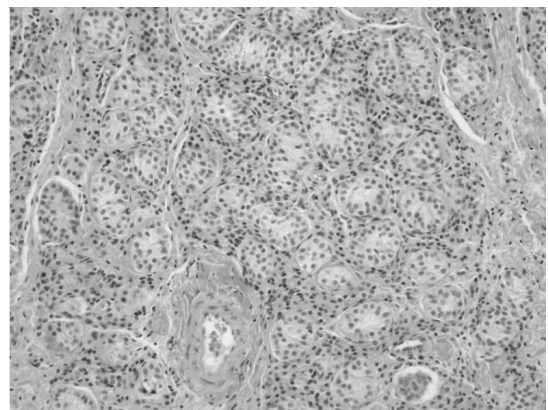


Fig. 6B. Histology of the resected gonads. Surrounding parenchyma consisted of tubules and proliferated stromal Leydig cells (H&E stain $\times 200$).

cm 크기였으며 피막에 둘러싸인 갈색의 실질 내에 비교적 경계가 좋은 황회색 고형성 결절이 위치해 있었으며, 좌측 생식선은 $3.5 \times 2 \times 2$ cm 크기에 얇은 갈색의 실질 내로 다수의 경계가 좋은 황회색 결절이 관찰되었다(Fig. 5). 광학 현미경

상 생식선은 퇴화된 고환이었다. 고형성 결절은 얇은 결합조직으로 구성된 피막으로 둘러싸여 있었으며, prepubertal type의 세정관이 밀집되어 있고 소수의 라이디히세포(Leydig cell)를 포함하고 있는 세르톨리세포 과오종(Sertoli cell hamartoma)이었다(Fig. 6A). 주변부에서는 미성숙 세정관과

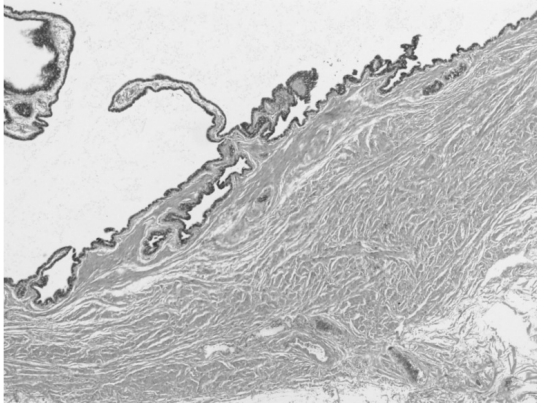


Fig. 6C. Histology of the resected gonads. A gonad at left side included fallopian tube-like structure (H&E stain $\times 40$).

라이디히세포 증식을 함께 보았다(Fig. 6B). 좌측 고환 주변에서 난관으로 생각되는 관상 구조도 관찰되었다(Fig. 6C).

수술 후 경과: 환자는 수술 2일 후 합병증 없이 퇴원하였으며, 10개월이 경과된 현재 지속적으로 외래 추적관찰 중으로 여성 호르몬 대체 요법 중이다. 성적체성에 대한 유전 상담 및 가족 상담을 통해 여성으로 살아가는 것이 바람직함을 설명하였고, 환자 본인과 가족도 여성으로 인식하는 것이 편안함을 확인하였다. 환자 본인에게는 여성이라는 정체성에는 문제가 없었고, 무월경과 불임을 단지 생리적인 문제로 이해하고 수용할 수 있도록 상담 및 교육하였다.

고 찰

안드로겐 저항성 증후군은 남성 가성반음양증(male pseudo-hermaphroditism)을 나타내는 가장 흔한 질환이며, 원발성 무월경의 세 번째로 흔한 원인으로 알려져 있다[4]. 국내 연구에서도 네 번째의 원인으로 보고된 바 있다[5]. 대부분의 환자가 산부인과로 내원하고, 내분비내과를 방문하는 경우는 비교적 드문 것으로 알려져 있다.

태생기에 정상적인 남성으로의 성분화는 Y 염색체상의 SRY (sex-determining region of Y) 유전자에서 생성되는 고환결정인자, 뮐러관(Mullerian duct) 억제인자, 테스토스테론이 중요한 역할을 하게 된다. 테스토스테론은 태생기 라이디히세포에서 분비되어 부고환, 세정관, 정낭의 발달을 촉진시키고 5-알파 환원효소에 의해 디히드로테스토스테론(dihydrotestosterone)으로 환원되어 요생식동과 생식결절에 작용하여 외부 성기의 남성화에 관여한다. 안드로겐 저항성 증후군은 표적세포의 저항성으로 인하여 볼프관(Wolffian duct)이 발달되지 않아 부고환 및 정관이 형성되지 않고 외부 생식기가 남성화 되지 못한다. 한편, 뮐러관 억제인자는 정상적으로 분비되어 뮐러관이 퇴화되어 난소, 난관, 자궁은 존재하지 않게 된다.

안드로겐 저항성 증후군은 여성화 정도에 따라 완전형과 불완전형으로 구분되며 그 비율은 약 10:1 정도로 보고되고 있다[7]. 완전형의 경우에 외부성기는 완전한 여성형을 나타내게 되며 난소, 난관, 자궁은 존재하지 않고 질은 짧으며 맹관을 형성하게 된다. 잠복고환은 정상고환의 하강궤적을 따라 존재하게 된다. 고환에서 분비된 안드로겐이 말초세포에서 에스트로겐으로 전환되고 이에 의해 유방의 발달 및 피하지방의 축적 같은 이차 성징이 나타나지만 음모 및 액와모는 발달하지 못한다. 이러한 이유로 완전형 안드로겐 저항성 증후군은 정상적인 외형의 여성이 원발성 무월경을 주소로 내원하여 진단되는 경우가 가장 흔하다. 불완전형의 경우 안드로겐 수용체에 대한 저항성 정도에 따라 다양한 양상을 보인다. 출생 시 외부생식기가 일부 남성화되어 모호할 수 있으며, 내부 생식기는 완전형과 같이 뮐러관으로부터 기원하는 구조물이 퇴화되어 있고, 볼프관의 부적절한 발달에 의해 음핵 비대, 음순 융합, 무정자증이나 정자감소증 등의 소견을 보일 수 있다. 본 증례의 환자는 완전한 여성의 외형을 하고 있었으며 잠복고환은 골반강 내에서 확인되었다.

호르몬 검사에서 완전형과 불완전형 모두 정상 남성과 비교해 표적기관에서의 저항성 때문에 혈청 테스토스테론은 높거나 비슷하고, 테스토스테론의 말초 전환에 의해 에스트라디올은 약간 증가할 수 있다. 황체형성호르몬은 약간 증가할 수 있고 난포자극호르몬은 약간 증가하거나 정상소견을 보인다[8]. 본 증례에서도 혈청 테스토스테론과 에스트라디올은 정상 남성의 수준을 보였고, 혈청 황체형성호르몬은 증가되어 있었으며, 난포자극호르몬은 정상이었다.

안드로겐 저항성 증후군의 치료는 여성으로의 삶을 위한 외부 생식기 성형술 및 고환 제거술과 그 후의 호르몬 보충 요법이다. 특히 완전형의 경우에 가임력은 없으나, 남성의 성 기능이 없고 여성으로서의 성 생활이 가능하므로 필요하면 질 성형술을 시행할 수 있다. 고환 제거술을 시행하는 이유는 악성 종양의 발생위험 때문이며 완전형과 불완전형에 따라 그 시기가 달라진다. 불완전형의 경우 사춘기 시기의 부분적인 남성화를 막는 목적도 있기 때문에 사춘기 이전에 수술을 고려하고 수술 이후에는 여성 호르몬을 보충해 주어야 한다[9]. 완전형의 경우 남성호르몬이 작용하지 않으면서 말초에서 전환된 여성호르몬에 의해 여성의 이차 성징 발현이 나타나게 되므로 사춘기 이후로 성선 제거술을 미루게 된다. 잠복고환에서의 악성 종양의 위험도는 문헌마다 차이가 있으나, 일반적으로 연령 증가에 따라 발생률이 증가하여 25세 이전에는 약 3%로 적으나, 50세에는 약 33% 정도로 악성 종양의 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다[10]. 병리학적으로는 정상피종(seminoma)이 가장 흔히 발생하나, 세르톨리세포 종양이나 라이디히세포 종양 등이 발생할 수 있으며, 이러한 경우에는 전형적인 종양의 양상 보다는 다발성의 과오종성 증식을 보이는 것으로 알려져 있다[11]. 또한

일부 증례에서는 흔적 나팔관을 갖는 경우도 보고되고 있다[12]. 본 증례도 제거한 잠복고환의 좌측에선 다발성의 결절이 발견되었고, 양측의 결절에서 모두 세르톨리세포와 라이디히 세포가 포함된 과오종성 증식을 보였으며, 흔적 나팔관이 관찰되었다. 이러한 성선 제거술 후에는 에스트로겐의 부족으로 골밀도 감소가 발생하는 것으로 알려져 있으므로 이를 예방하기 위하여 에스트로겐을 보충해 주어야 한다[13].

안드로겐 수용체 유전자는 X 염색체 장완의 11~12 위치에 있으며 이 부위의 단일 염기 돌연변이나 완전결손, 또는 각각의 영역을 구분하는 exon의 결함 발생 시 안드로겐 저항성을 나타내게 된다. 하지만 일부에서는 안드로겐 수용체 유전자에 돌연변이가 없더라도 안드로겐 저항성이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있고, 안드로겐 수용체 유전자 돌연변이의 특성과 표현형의 양상은 직접적인 연관성이 없는 것으로 알려져 있다[14,15]. 한국인을 대상으로 시행한 안드로겐 저항성 증후군 환자의 안드로겐 수용체 유전자 연구에서도 총 12명의 환자 중 7명에서 안드로겐 수용체 유전자의 돌연변이가 관찰되었으며 7명 모두에서 각기 다른 돌연변이가 보고되었다[16]. 유전 양식은 X 염색체 열성 유전 방식이 대부분이며, 본 증례의 가족도 자매에서 발생하여 어머니가 보인자(carrier)인 X 염색체 열성 유전임을 알 수 있었다. 한편, 남성에 국한되어 상염색체 우성으로 유전될 수 있으며, 환자의 약 30%는 가족력 없이 자연발생적으로 돌연변이가 발생할 수 있음이 보고되었다[17].

안드로겐 저항성 증후군은 대부분 안드로겐 수용체 유전자 돌연변이에 의해 나타나는데, 현재까지 전 세계적으로 약 100여종의 서로 다른 돌연변이가 보고되었다. 그 중 2/3 정도가 2번 이상 보고되었으며, 돌연변이 호발부위(mutation hot spot)는 아미노산 번호 728~774와 831~866사이로 알려져 있다[18]. 돌연변이 부위의 80% 이상이 안드로겐 결합 영역에서 발생하는 것으로 보고되었다[19]. 최근 국내에서 보고된 증례들을 보면 새로운 부위의 돌연변이(novel mutation)를 많이 보고하였는데[16,20], 본 증례에서도 유전자 검사에서 기존의 논문에서 보고되지 않은 새로운 부위의 돌연변이를 발견하였다. 또한, 돌연변이가 자매에서 같은 부위에 동일하게 나타남을 확인함으로써 안드로겐 저항성 증후군의 가족력이 있음을 확인하였다.

요 약

완전형 안드로겐 저항성 증후군은 정상적인 여성의 표현형을 보이거나 정상 남성의 염색체 핵형을 가지고 있고, 악성 종양의 발생 가능성 때문에 잠복고환 제거술이 필요한 질환이다. 본 증례는 원발성 무월경을 주소로 내원하여 호르몬 검사 및 염색체 검사에서 완전형 안드로겐 저항성 증후군으로 진단되었다. 유전자 검사를 시행하여 안드로겐 수용체 유

전자의 exon 5에서 1925~1927 위치의 CAT 염기 결손과 2129~2130 위치의 AG 염기 결손을 확인하였다. 저자들은 기존에 보고되지 않은 새로운 부위의 돌연변이가 환자 및 동생에서 동일하게 발생하였음을 확인하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Morris JM: The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol* 65:1192-1211, 1953
2. French FS, Van Wyk JJ, Baggett B, Easterling WE, Talbert LM, Johnston FR, Forchielli E, Dey AC: Further evidence of a target organ defect in the syndrome of testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab* 26:493-503, 1966
3. Dewhurst CJ, Ferreira HP, Gillett PS: Gonadal malignancy in XY females. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 78:1077-1083, 1971
4. Gottlieb B: Androgen receptor gene mutations database. www.mcgill.ca/androgendb
5. Mashchak CA, Kletzky OA, Davajan V, Mishell DR Jr: Clinical and laboratory evaluation of patients with primary amenorrhea. *Obstet Gynecol* 57:715-721, 1981
6. Rhee JH: Clinical investigation of primary amenorrhea. *Korean J Obstet Gynecol* 45:1045-1051, 2002
7. Morris JM, Mahesh VB: Further observations on the syndrome, "Testicular feminization". *Am J Obstet Gynecol* 87:731-748, 1963
8. Schmitt S, Knorr D, Schwartz HP: Gonadotropin regulation during puberty in complete androgen insensitivity syndrome with testicles in situ. *Horm Res* 42:253-256, 1994
9. Connell MJ, Ramsey HE, Whang-Peng J: Testicular feminization syndrome in three sibs: emphasis on gonadal neoplasia. *Am J Med Sci* 265:321-333, 1973
10. Bangsbl S, Qvist I, Lebech P: Testicular feminization syndrome and associated gonadal tumors in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 71:63-66, 1992
11. Damjanov I, Nesbitt KA, Reardon MP: Giant sertoli cell adenoma in testicular feminization syndrome. *Obstet Gynecol* 48:624-627, 1976
12. Jo JH, Park YB, Park TH, Jang WY, Kim DG, Kim KW, Kim DK, Yoon HW, Kim DH, Kim MW, Park ST: A case report of completed testicular feminization syndrome with rudimentary salpinx. *Korean J Obstet*

- Gynecol 44:986-989, 2001
13. Mizunuma H, Soda M, Okano H, Kagami I, Miyamoto S, Ohsawa M, Ibuki Y: Changes in bone mineral density after orchidectomy and hormone replacement therapy in individuals with androgen insensitivity syndrome. *Hum Reprod* 13:2816-2818, 1998
 14. Weidemann W, Linck B, Haupt H, Mentrup B, Romalo G, Stockklauser K, Brinkmann AO, Schweikert HU, Spindler KD: Clinical and biochemical investigations and molecular analysis of subjects with mutations in the androgen receptor gene. *Clin Endocrinol(Oxf)* 45:733 -739, 1996
 15. Lee HJ, Mowszowicz I, Chang C: The first detection of complete androgen insensitivity with no mutation in the coding sequence of the androgen receptor gene. *Front Biosci* 1:a34-a38, 1996
 16. Park SY, Choi YM, Park SH, Yang SW, Ku SY, Kim SH, Kim SW, Paik JS, Yang DH, Choi DS, Kwon HC, Choi DH, Lee SH: Analysis of androgen receptor gene in Korean patients with androgen insensitivity syndrome. *J Korean Obstet Gynecol* 44:655-662, 2001
 17. Griffin JE, Wilson JD: The syndromes of androgen resistance. *N Engl J Med* 302:198-209, 1980
 18. McPhaul MJ, Marcelli M, Zoppi S, Griffin JE, Wilson JD: Genetic basis of endocrine disease 4. The spectrum of mutations in the androgen receptor gene that cause androgen resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 76:17-23, 1993
 19. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS: Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 16:271-321, 1995
 20. Kim HJ, Ko DS, Lee JY, Hong SY, Shin JH, Park CH, Park EJ, Seo YS, Park WI: Complete androgen insensitivity syndrome due to androgen receptor gene mutation in the amino acid position 607 which bilateral testes situated in the normal ovary sites. *Korean J Obstet Gyn* 49:1795-1802, 2006