

BÖLÜM 20



21 Hidroksilaz Enzim Eksikliğine Bağlı Gelişen Non-Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi Olgusu

Sedat Can GÜNEY¹
Nilüfer ÖZDEMİR²

GİRİŞ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), otozomal resesif geçiş gösteren, glukokortikoid ve/veya mineralokortikoid sentez basamaklarında yer alan enzimlerden bir veya birkaçının aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak gelişen bir hastalık grubudur. Vakaların %95'inden CYP21A2 gen mutasyonuna bağlı gelişen 21 Hidroksilaz enzim eksikliği sorumludur (1). Enzim eksikliğinin seviyesine göre farklı klinik bulgular gelişebilmektedir.

Klasik tipte 21 Hidroksilaz eksikliği; tuz kaybettirici form ve basit virilizan form olarak ikiye ayrılır. Tuz kaybettirici formda neredeyse enzim hiç yok iken basit virilizan formda %1-2 enzim aktivitesi korunmuştur. Buna bağlı olarak klinik biraz daha hafiftir.

Non-klasik formda ise %20-50 oranında enzim aktivitesinin korunması sayesinde genellikle glukokortikoid veya mineralokortikoid eksikliği gözlenmez (2). Hastalar genellikle androjen fazlalığına bağlı gelişen semptomlar ile başvururlar. Çocukluk çağında başvuru semptomları sıklıkla prematür pubarş, akne ve yaşa göre ilerlemiş kemik yaşı olur iken, adolesan ve genç erişkin yaşlarda hirsutizm, oligomenore ve akne sık görülen başvuru şikayetleridir (3).

VAKA TAKDİMİ

Yirmi beş yaşında kadın hasta, kliniğimize adet düzensizliği, kılınma artışı, kilo alma şikayetleri ile başvurdu. Öyküsünde menarş yaşının 12 olduğu ve o dönemden itibaren menstrüasyon düzensizliğinin düzensiz seyrettiği (2-3 ayda bir) öğrenildi. Özgeçmişinde özellik yoktu. Soygeçmişinde annede meme kanseri (exitus), babada ise akciğer kanseri öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde TA: 125/75 mmHg nabız: 75/dk olarak izlendi. Hastanın boyu 166 cm, kilosu 77 kg, vücut kitle indeksi (VKİ) 27.9 kg/m² olarak ölçüldü. Kılınma artışı şikayeti olan hastanın Ferriman-Gallwey skoru: 25 olarak hesaplandı. Abdominal obezite, sedefi strialar, hafif aydede yüz ve yaygın kılınma artışı gözlemlendi. Diğer sistem muayeneleri olağandı.

Polikistik over sendromu ön tanısı ile adetin 3. gününde pelvik ultrasonografi ve hormon profili görülmesi planlandı. Pelvik ultrasonografi raporunda uterus olağandı, endometrium çift duvar kalınlığı 9 mm ölçüldü. Sağ over 30x17x45 mm ölçüldü. İçerisinde büyüğü 12 mm olan periferik yerleşimli, diğerleri 5 mm den küçük polikistik görünüm izlendi. Sol over 25x9x36 mm

¹ Uzm. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma BD., sedatcanguney@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2035-6843

² Doç. Dr., Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma BD., nozdemirkutbay@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0719-988X

rum 17-OH progesteron düzeyi ile konulur. 17-OH progesteron değerinin gün içinde hızlı bir düşüş göstermesi sebebi ile kanın sabah erken alınması önemlidir (8). Bu değer $<1.7-2$ ng/ml olması %90-95 olasılıkla hastalığı dışlar. Bazal 17-OH progesteron düzeyi 2 ng/ml ila 10 ng/ml olan olgularda ACTH stimülasyon testi yapılmalıdır. Bazal veya ACTH testine pik cevap olarak 10 ng/ml'nin üzerindeki sonuçlar hormonal olarak 21 hidroksilaz enzim eksikliği tanısı koydurur (2). Bazal 17-OH progesteron düzeyi >10 ng/ml olan vakalarda ACTH testi yapmaya gerek yoktur (3). Bu değer daha yüksek kabul edilmesi gerektiğini savunan yayınlar da mevcuttur (9). Tanı genetik test ile konfirme edilmelidir.

Non-klasik 21 Hidroksilaz eksikliği vakaları CYP21 geninde 2 allelde homozigot veya kombine heterozigot mutasyon (bir allelde ciddi, bir allelde hafif) taşıyabilirler. Ülkemizde ve dünyada vakaların çoğunda V281L "missense mutasyon" bulunmaktadır (5). Hastalık ciddiyeti daha fazla aktivite gösteren mutasyonun tipine göre değişir. Olguların yaklaşık %60'ında en az bir ciddi mutasyon olduğu gösterilmiştir. Bu vakalar, partnerlerinin ciddi mutasyon taşıması halinde klasik tip KAH hastası çocuk sahibi olabilirler. Bu sebeple ciddi mutasyon sahibi anne adaylarının eşleri de genotip açısından incelenmelidir. NKAH tanılı bir hastanın klasik tipte KAH tanılı çocuk sahibi olma ihtimali %2.5 olarak bilinmektedir (1).

Daha önce klasik tip KAH hastası bebek doğurmuş olan annelere prenatal tedavi başlanmalı ve karyotip analizine göre tedavi devamı kararı verilmelidir. Ancak genetik durumu bilinmeyen NKAH tanısı olan anne veya genetik durumu bilinmeyen baba varlığında prenatal deksametazon tedavisi önerilmemektedir (4).

Non-klasik adrenal hiperplazi vakalarına adrenal yetmezlik yönünden rutin steroid tedavi gereği yoktur. Tedavideki hedefler; menstruel siklusun sağlanması, hiperandrojenemiye ait semptomların düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanmasıdır (2). Kadınlarda çok şiddetli hirsutizm kliniği,

infertilite veya düşük öyküsü durumlarında tedaviye glukokortikoid eklenmesi düşünülmelidir (8). Tedavinin monitörizasyonunda serum testosteron ve androstenedion seviyesi kullanılabilir de, tedavi esas olarak semptomlara göre yapılmalıdır. Asemptomatik bireylerde sadece hormonal değişikliklere göre tedavi önerilmez (10). Oral kontraseptifler oligomenoreik, hafif hirsutizm şikayetleri olan ve gebelik istemeyen kadınlarda tercih edilen tedavi yöntemidir. Bu hastalarda özellikle hirsutizme yönelik, spironolakton, finasterid, flutamid gibi anti-androjenlerden de yararlanılabilir. NKAH tanılı erkek hastalarda nadir görülen adrenal rest tümör veya infertilite (oligospermi) durumlarında steroid tedavisi gerekebilir.

SONUÇ

Vakamızda da olduğu gibi PKOS kliniği ile başvuran her hastadan uygun koşullar altında bir kez 17-OH-progesteron seviyesi ölçülerek NKAH açısından değerlendirilmelidir. Tahmin edilen daha sık olarak izlenen NKAH hastalarının doğru tanıyı alması, şikayetlerine yönelik gereğinde steroid tedavisi gibi uygun tedavileri alabilmesi ve genetik danışmanlık alması açısından oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Jha S, Turcu AF: **Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia: What Do Endocrinologists Need to Know?** *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2021, **50**(1):151-165.
2. Adrenal T, Grubu GHÇ: **Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu.** *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği* 2023.
3. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Keles-timur F, Moran C, Oberfield S, Witchel SF, Azziz R: **Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women.** *Human reproduction update* 2017, **23**(5):580-599.
4. Livadas S, Bothou C: **Management of the Female With Non-classical Congenital Adrenal Hyperplasia (NCAH): A Patient-Oriented Approach.** *Frontiers in endocrinology* 2019, **10**:366.
5. Unluhizarci K, Kula M, Dundar M, Tanriverdi F, Israel S, Colak R, Dokmetas HS, Atmaca H, Bahceci M, Balci

- MK *et al*: **The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia among Turkish women with hyperandrogenism.** *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2010, **26**(2):139-143.
6. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruszzetti F, Ibañez L, Knochenhauer ES, Marcondes JA, Mendonca BB, Pignatelli D *et al*: **21-Hydroxylase-deficient non-classic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study.** *American journal of obstetrics and gynecology* 2000, **183**(6):1468-1474.
 7. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK: **Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013, **98**(12):4565-4592.
 8. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE *et al*: **Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2018, **103**(11):4043-4088.
 9. Ambroziak U, Kępczyńska-Nyk A, Kuryłowicz A, Małunowicz EM, Wójcicka A, Miśkiewicz P, Macech M: **The diagnosis of nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, based on serum basal or post-ACTH stimulation 17-hydroxyprogesterone, can lead to false-positive diagnosis.** *Clinical endocrinology* 2016, **84**(1):23-29.
 10. Reisch N: **Substitution therapy in adult patients with congenital adrenal hyperplasia.** *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2015, **29**(1):33-45.