

Ewelina Głodek-Brzozowska

Wrodzony przerost nadnerczy

Z Oddziału Dziecięcego Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w Rzeszowie
Ordynator Oddziału: dr n. med. J. Rusin

Wrodzony przerost nadnerczy (CAH) obejmuje zaburzenia sterydogenezy dziedziczone autosomalnie recesywnie będące następstwem defektów w syntezie kortyzolu z cholesterolu przez nadnercza. Zaburzenie rozpoczyna się w okresie płodowym i ujawnia się u noworodków. W następstwie zmniejszonej dostępności kortyzolu dochodzi w mechanizmie sprzężenia zwrotnego do pobudzenia osi podwzgórzowo-przysadkowej i nadmiernej sekrecji CRH i ACTH, które z kolei stymulują nadnercza, powodując ich przerost.

W pracy omówiono patogenezę, częstość występowania, objawy kliniczne, odległe skutki oraz leczenie tego schorzenia.

Słowa kluczowe: Wrodzony przerost nadnerczy, niedobór 21-hydroksylazy, niedobór 11-beta-hydroksylazy, niedobór dehydrogenazy 3-beta hydroksysterydowej, niedobór 17-alfa hydroksylazy, lipidowy przerost nadnerczy, niedobór białka StAR

Congenital Adrenal Hyperplasia

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) refers to any of several autosomal recessive diseases resulting from defects in steps of the synthesis of cortisol from cholesterol by the adrenal glands. In affected individuals, the disease begins early in gestation and leads to disease that is manifest at birth. Without cortisol, there is a failure of negative feedback and excessive secretion of corticotropin-releasing hormone from the hypothalamus and ACTH from the anterior pituitary. Continued secretion of ACTH causes unremitting stimulation of the adrenal cortex, leading to hyperplasia (an increase in the number of cells in that tissue).

Pathogenesis, frequency, symptomatology, long-term outcomes and treatment were presented.

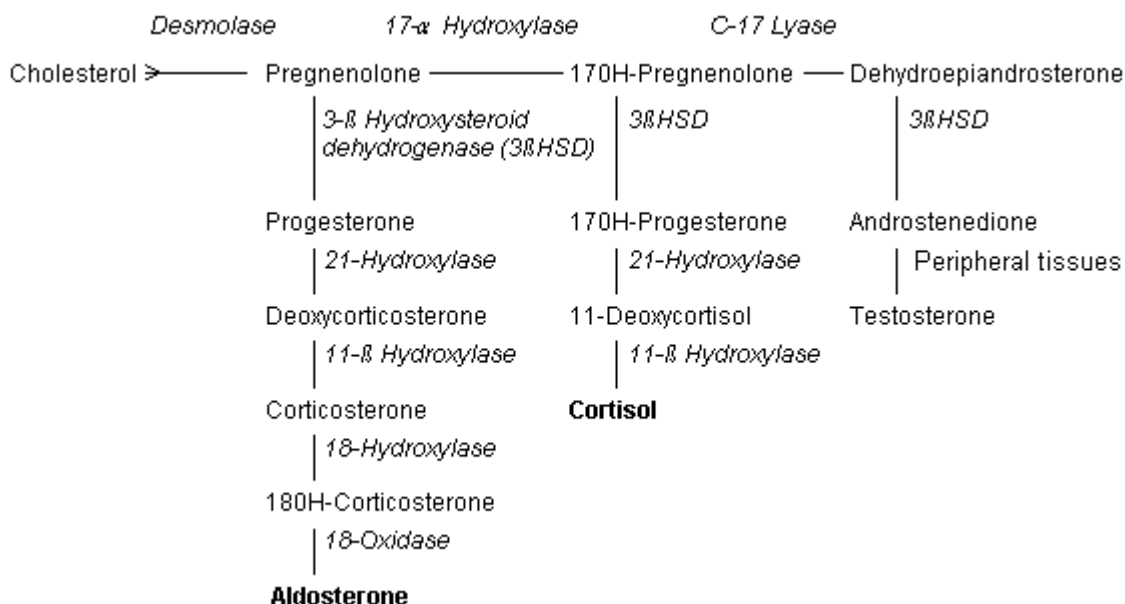
Key words: congenital adrenal hyperplasia, congenital virilizing adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency, 11-beta-hydroxylase deficiency, 3-beta-hydroxysteroid-dehydrogenase deficiency, 17-alpha hydroxylase deficiency, lipid adrenal hyperplasia, StAR deficiency.

PATOFIZJOLOGIA

Wrodzony przerost nadnerczy jest wrodzonym zaburzeniem steroidogenezy dziedzicznym autosomalnie recesywnie, w którym występuje brak lub niedostateczna aktywność enzymów biorących udział w syntezie kortyzolu lub upośledzona jest jego dostępność dla receptora. Powoduje to zwiększone wytwarzanie ACTH oraz nadmierną produkcję tych hormonów, których synteza jest niezaburzona (głównie androgenów nadnerczowych).

Postaci WPN:

- 1). Brak aktywności białka Star – WPN-L (Lipoidowy wrodzony przerost nadnerczy)
- 2). Brak lub niedobór aktywności – 17-OH i 17, 20-liazy (WPN-17OH)
- 3). Brak lub niedobór aktywności 3B-HSD (WPN-3B-HSD)
- 4). Brak lub niedobór aktywności 21-OH (WPN-21OH)
- 5). Brak lub niedobór aktywności 11B-OH (WPN-11B-OH)
- 6). Brak lub niedobór aktywności 11B-HSD (WPN-11B-HSD)



- **Wrodzony lipoidowy przerost nadnerczy:**

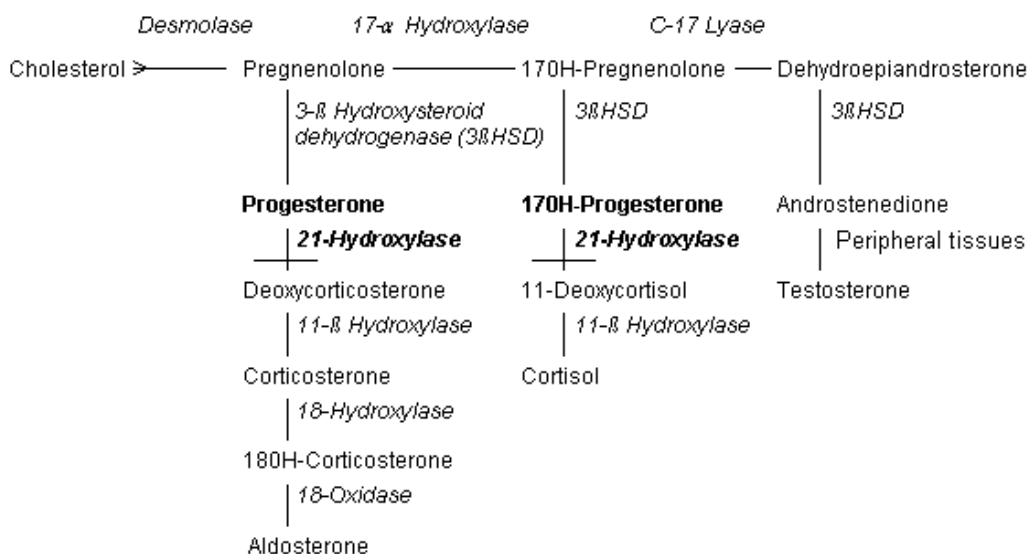
Ta postać WPN jest spowodowana defektem na początkowym etapie sterydogenezy. Występuje tu zaburzenie transportu cholesterolu do wnętrza mitochondrium spowodowane mutacją genu kodującego białko StAR, którego prawidłowa aktywność warunkuje niezaburzony transport. W związku z tym cholesterol nie ulega przekształceniu do pregnenolonu, wyjściowego sterydu do syntezy czynnych związków we wszystkich warstwach kory nadnerczy. Cholesterol i jego estry ulegają spichrzaniu w komórkach nadnerczy, co powoduje charakterystyczny obraz makro- i mikroskopowy tych gruczołów przypominający tkankę tłuszczową, (pod mikroskopem w ich strukturze dominują wakuole tłuszczowe) [1,3].

Choroba rozpoczyna się w okresie płodowym, ujawnia się u noworodka. W następstwie ciężkiej niedoczynności nadnerczy może doprowadzić do zgonu.

W obrazie klinicznym oprócz objawów glikokortykoidowej i mineralokortykoidowej niedoczynności nadnerczy na podkreślenie zasługuje fakt, iż wszystkie dzieci bez względu na karyotyp rodzą się z żeńskimi narządami płciowymi (u płodów 46 XY nie odbywa się synteza testosteronu w jądrach).

Pacjenci wcześniej i odpowiednio leczeni preparatami gliko i mineralokortykoidów mają dobre rokowanie co do życia [1,3].

- **Wrodzony przerost nadnerczy spowodowany niedoborem lub brakiem aktywności 21-hydroksylazy** jest najczęstszą postacią WPN i w związku z tym najlepiej poznaną.



Na skutek niedostatecznego wytwarzania kortyzolu i przewlekłego zmniejszenia jego stężenia we krwi następuje pobudzenie układu podwzgórzowo-przysadkowego, pobudzenie wydzielania ACTH i w konsekwencji przerost kory nadnerczy, która wydziela nadmierne ilości androgenów.

GENETYKA

Przyczyną choroby jest brak hydroksylacji przy węglu 21, co jest spowodowane mutacją genu CYP 21. Gen CYP 21 zlokalizowany jest na krótkim ramieniu chromosomu 6, w pobliżu genów głównego kompleksu zgodności tkankowej (2, 5, 6) i występuje w dwóch postaciach – nieaktywnej CYP 21A (pseudogen) i aktywnej CYP 21B. Geny CYP 21A i CYP 21B zawierają po 10 egzonów, których sekwencja w 98% jest homologiczna [7].

Dotychczas zidentyfikowano około 60 mutacji genu CYP21 wywołujących WPN 21-OH.

Najczęstsza mutacja polega na wymianie fragmentów DNA obu tych genów w czasie mejozy, co jest następstwem bliskiej lokalizacji genu aktywnego i nieaktywnego względem siebie. W konsekwencji może nastąpić delecja genu aktywnego, konwersja genu aktywnego CYP 21B w gen nieaktywny lub do pojawienia się w obrębie genu aktywnego jednej lub kilku mutacji punktowych, co powoduje wytwarzanie nieaktywnej enzymatycznie formy białka [2]. Obraz choroby zależy od stopnia zmniejszenia aktywności 21-hydroksylazy: przy całkowitym braku aktywności lub aktywności śladowej (postać klasyczna) dochodzi do uszkodzenia już w okresie płodowym, przy częściowo zachowanej aktywności enzymu objawy wyst. później, o różnym stopniu nasilenia, nie dochodzi do niedoboru mineralokortykosteroidów.

Mutacje podzielono na 5 klas zależnie od stopnia aktywności enzymu.

Klasa O – zerowa aktywność, postać klasyczna z utratą soli (duże delecje, duże konwersje, niektóre mutacje punktowe)

Klasa A – śladowa aktywność enzymu (< 2%), postać klasyczna z utratą soli i wyjątkowo bez utraty soli

Klasa B – aktywność enzymu około 2%, pacjenci z klasyczną postacią bez i z utratą soli

Klasa C – aktywność enzymu częściowo zachowana, pacjenci z nieklasyczną, postacią [1].

POSTACI KLINICZNE

1) KLASYCZNA – defekt ujawnia się od wczesnych etapów życia płodowego:

– WPN 21-OH z utratą soli zależna od znacznego niedoboru kortyzolu i aldosteronu.

Manifestuje się bardziej nasilonymi objawami (75% przyp.).

– WPN 21-OH bez utraty soli z nieznacznie ograniczoną syntezą aldosteronu.

Przebieg choroby jest łagodniejszy, mniej nasilone objawy androgenizacji (25% przyp.).

2) NIEKLASYCZNA – łagodna, późno ujawniająca się, zwykle około okresu pokwitaniowego.

3) KRYPTOGENNA – bez objawów klinicznych, rozpoznawana na podstawie objawów biochemicznych i genetycznych.

4) HETEROZYGOCI – nosiciele mutacji, z reguły niewykazujący objawów klinicznych

EPIDEMIOLOGIA

Postać klasyczna występuje średnio z częstością 1 : 14 500 żywo urodzonych przypadków. Określenie częstości występowania w poszczególnych populacjach opiera się na wynikach screeningu przeprowadzanego wśród noworodków. W USA i krajach Europy Zachodniej częstość szacuje się na 1: 10 000 – 1: 23 000, w Japonii na 1:18 000, a w Nowej Zelandii na 1:23 000 [8].

Postać nieklasyczna występuje znacznie częściej, najczęstsza jest wśród Żydów Aszkenazyjskich (1: 27), Hiszpanów (1:53), Włochów (1: 333), zaś wśród ludności kaukaskiej 1:100. Ta statystyka wskazuje iż jest to najczęstsza choroba jednogenna i jednocześnie najczęstsza przyczyna obniżonej płodności.

Nosicielami defektu genetycznego postaci klasycznej jest 1 osoba na 60, postaci nieklasycznej nawet 1 na 5 [1, 2].

OBJAWY KLINICZNE

Postać klasyczna rozpoczyna się w okresie płodowym, jest rozpoznawana u noworodka. Objawy występują najczęściej pod koniec pierwszego tygodnia życia pod postacią wymiotów, biegunki i odwodnienia w ich następstwie, braku łaknienia i słabych przyrostów masy ciała. W badaniach biochemicznych uwagę zwraca hiponatremia, hiperkaliemia, hipochloremia, hipoglikemia, wzrost stężenia mocznika, kwasica metaboliczna. Stan noworodka szybko się pogarsza i brak właściwej interwencji może doprowadzić do zgonu dziecka. U noworodków płci męskiej stwierdza się przebarwienie skóry, szczególnie w okolicy narządów płciowych, a u noworodków płci żeńskiej

różnego stopnia maskulinizację zewnętrznych narządów płciowych (ocenianą w skali Pradera).

W postaci nieklasycznej objawy występują później, choć jednoznaczne rozdzielenie postaci klasycznej bez utraty soli od postaci o późnym początku jest trudne. Objawy są różnorodne, zależne od płci i czasu ich wystąpienia. W przypadkach objawiających się w okresie dzieciństwa obserwuje się przyspieszenie wzrastania z jednoczesnym przyspieszeniem dojrzewania szkieletu, co powoduje przedwczesne zarastanie chrząstek wzrostowych i niski wzrost ostateczny.

U dziewczynek występuje pubarche praecox i czasem powiększenie łechtaczki, a w okresie dojrzewania hirsutyzm, trądzik i zaburzenia miesiączkowania.

U chłopców występują objawy rzekomego przedwczesnego dojrzewania płciowego, pojawia się owłosienie łonowe (pubarche praecox), powiększenie prącia i worka mosznowego (macrogenitosomia praecox). Występuje trądzik i rozwój apokrynowych gruczołów potowych [1].

ODLEGŁE NASTĘPSTWA

Chorzy z WPN osiągają niższy wzrost ostateczny niż to wynikałoby z ich potencjału genetycznego. Uważa się, że główną przyczyną jest stosowanie zbyt dużej dawki glikokortykosterydów.

Kobiety z klasyczną postacią WPN 21-OH cechują się obniżoną płodnością, do czego przyczynia się zwiększone wytwarzanie androgenów i progestagenów w nadnerczach oraz guzy jajników z ektopowej tkanki nadnerczowej.

U mężczyzn chorujących na WPN częściej obserwuje się oligospermie, azospermie i bezpłodność oraz częstsze powstawanie guzów jąder wywodzących się z ektopowej tkanki nadnerczowej [1, 2].

NASTĘPSTWA METABOLICZNE

Niedoczynność rdzenia nadnerczy również obserwowana jest u pacjentów WPN 21-OH. Brak odpowiedniego stężenia kortyzolu wywołuje zaburzenia dojrzewania prekursorów komórek chromochłonnych do dojrziałych feochromocytów, a także niewystarczającą aktywność enzymu (fenyloetanolamino-N metylotransferazy) koniecznego do przekształcania noradrenaliny do adrenaliny.

Z uwagi na niewydolność rdzenia nadnerczy chorzy mają zaburzoną odpowiedź na stres (skłonność do kryz nadnerczowych z hipoglikemią i za-

paścią naczyniową przy wyrównanym poziomie elektrolitów).

Niedoczynność rdzenia nadnerczy jest również jedną z przyczyn częstszego występowania u tych pacjentów zwiększonej masy ciała [1].

Stan hipokortyzolizmu i hiperandrogenizmu wywołuje wtórne zmiany metaboliczne tworzące mechanizm błędnego koła, co dodatkowo zwiększa obniżoną dostępność kortyzolu i nadmiar androgenów [1]. Zasadniczym elementem tych wtórnych zmian metabolicznych jest aktywacja osi GH-IGF 1 i hiperinsulinizm (przy zwiększonym wskaźniku oporności na insulinę). Hiperinsulinizm, stymulując nadnerczową i jajnikową androgenogenezę przyczynia się u tych pacjentów do rozwoju zespołu metabolicznego X [1]. Zaburzenia metaboliczne występują ze szczególnym nasileniem w okresie dojrzewania płciowego, powodując trudności w leczeniu [1].

NASTĘPSTWA PSYCHOLOGICZNE

Autorzy wielu prac podkreślają, iż w porównaniu ze zdrowymi siostrami dziewczynki z WPN wykazują w dzieciństwie większe zainteresowanie zabawkami i zabawami typowo chłopcowskimi, częściej są leworęczne [11, 12]. U dziewcząt niewłaściwie leczonych może nastąpić zaburzenie poczucia przynależności płciowej i orientacji psychoseksualnej. Większość właściwie prowadzonych kobiet w wieku dojrzałym ma poczucie płci żeńskiej, jednak cechuje je skłonność do stanów dysforycznych, depresyjnych i lękowych – są to zmiany psychiczne towarzyszące podwyższonemu poziomowi CRH [6].

ROZPOZNANIE

Badania hormonalne przemawiające za rozpoznaniem niedoboru 21-hydroksylazy:

- Wzrost 17-OHP w surowicy
- Stężenie kortyzolu może nie być obniżone (zwłaszcza w postaci bez utraty soli), zmniejszona jest natomiast rezerwa nadnerczowa (odpowiedź kortyzolu po podaniu ACTH)
- Podwyższone ARO
- Wzrost stężenia androstendionu i testosteronu w surowicy
- Wzrost wydalania 17-KS w moczu
- Profil sterydowy moczu (GC/MS) typowy dla bloku 21-OH [1, 2, 3]

Badania obrazowe:

W USG nadnerczy za rozpoznaniem przemawia powiększenie nadnerczy, zmiana ich kształtu, konturów i echogeniczności.

Ponadto z WPN 21-OH wiąże się częstsze występowanie guzów nadnerczy – incydentaloma (wyst. zwiększa się z wiekiem).

Uważa się że KT jamy brzusznej z oceną nadnerczy może być przydatne u pacjentów z objawami ostrej niewydolności nadnerczy w celu wykluczenia obustronnego krwawienia (zwłaszcza u pacjentów bez cech wirylizacji) [1,2].

Diagnostyka molekularna WPN:

Wykonanie kariotypu jest bezwzględnie konieczne u niemowląt z obojnaczymi narządami płciowymi w celu określenia płci genetycznej.

Inne badania (PCR, hybrydyzacja z odpowiednią sondą molekularną) są wykorzystywane zwłaszcza w diagnostyce prenatalnej do określenia postaci WPN [2].

LECZENIE

Podstawę leczenia stanowi podaż glikokortykosteroidów w celu wyrównania istniejących niedoborów oraz w celu wyhamowania CRH i ACTH a w związku z tym zmniejszenia nadmiernej syntezy androgenów nadnerczowych. W przypadku WPN z utratą soli do leczenia należy dołączyć także preparat mineralokortykosteroidowy.

Leczenie jest różne w zależności od wieku wystąpienia choroby, płci i stopnia niedoboru enzymu. Odrębną kwestię stanowi postępowanie w ostrych stanach chorobowych oraz w okresie pokwitania i ciąży [1].

Większość noworodków trafia na oddziały szpitalne w okresie kiedy występują już objawy niedoboru soli: hiperkaliemia, hiponatremia, kwasica metaboliczna a więc wymagają intensywnego postępowania związanego z odwodnieniem, utratą soli i kwasicą oraz podażą hydrokortyzonu w dawce 12–25 mg/m² powierzchni ciała/ dobę w 3 dawkach podzielonych i mineralokortykosteroidów pod postacią fludrokortyzonu (Cortineff) w dawce od 0,005–0,3 mg. Praktycznie wszystkie noworodki i niemowlęta z postacią klasyczną WPN wymagają leczenia preparatami mineralokortykosteroidowym. Korzystne jest dodatkowe podawanie NaCl w dawce 1–2 g na dobę. W zaniedbanych i późno rozpoznanych przypadkach konieczne jest stosowanie dawek wyższych niż 12-25 mg/m²/ dobę.

Leczenie wymaga monitorowania biochemicznego – oznaczania 17-OHP dla oceny stosowanej dawki hydrokortyzonu oraz pomiarów częstości akcji serca, ciśnienia tętniczego krwi, oznaczania stężenia sodu, potasu i ARO dla oceny stosowanej dawki mineralokortykosteroidów.

Wszystkie dziewczynki, jeśli nie były leczone prenatalnie, rodzą się z obojnaczymi narządami płciowymi. Uważa się że operacje plastyczne powinny być wykonana wcześniej (w drugim kwartale życia).

W okresie ponimowlęcym nadal preferowanym sterydem jest hydrokortyzon – preparaty dłużej działające w istotny sposób mogą zaburzyć proces wzrastania. W leczeniu podstawowym zaleca się dawki 12-15 mg/m² pow. ciała/dobę w 3 dawkach. Część dzieci w tym okresie nie wymaga już stosowania mineralokortykosteroidów.

W postaciach z utratą soli należy nadal stosować Cortineff w dawkach dostosowanych do stężenia Na, K i ARO. Dzieci te powinny używać soli kuchennej w codziennej diecie.

Z uwagi na tendencje dzieci z WPN do nadwagi i otyłości należy propagować racjonalne odżywianie z systematyczną kontrolą masy ciała.

Dzieci z WPN-21-OH powinny nosić przy sobie karteczkę z krótką informacją o rozpoznanej chorobie oraz sposobie postępowania w warunkach stresu, za jaki uznaje się np. chorobę z wysoką gorączką, ciężki wypadek z utratą przytomności, stany odwodnienia, przegrzania, wymioty uniemożliwiające pojenie doustne. W takich sytuacjach leczenie powinno zostać podjęte natychmiast przez domięśniowe podanie hydrokortyzonu w dawce 2 mg/ kg m.c., a nast. możliwie jak najszybciej należy rozpocząć podawanie hydrokortyzonu we wlewie dożylnym. Ze względu na współistniejącą niedoczynność rdzenia nadnerczy należy liczyć się z ryzykiem wystąpienia ostrej hipoglikemii oraz koniecznością dodatkowej podaży roztworu NaCl.

W okresie adrenarche, a zwłaszcza w okresie pokwitania u niektórych dzieci zachodzi konieczność zwiększenia dawek hydrokortyzonu dla utrzymania poziomu androgenów w normie.

Korzystne bywa dołączenie do leczenia antyandrogenu- octanu cyproteronu w dawce 25- 50 mg, co pozwala na obniżenie dawek hydrokortyzonu [1].

Obecnie zaawansowane są prace nad modyfikacją leczenia przez zastosowanie antagonisty receptora androgenów (Flutamide) z inhibitorem aromatazy (Testolakton). Leczenie takie zmniejsza biologiczny efekt androgenów oraz zapobiega przekształceniu nadmiaru androgenów do estrogenów. Jest to istotne, gdyż nadmiar estrogenów przyspiesza awansowanie się wieku kostnego.

Obustronna adrenalektomia jest wyjątkowo rzadko wykorzystywaną metodą leczenia, zarezerwowaną wyłącznie do przypadków, w których

nie uzyskuje się supresji androgenów leczeniem zachowawczym.

Najnowsze metody leczenia opierają się na założeniu, że skuteczne obniżenie poziomu ACTH można osiągnąć przez obniżenie aktywności CRH. Bornstein i wps. [10, 1] prowadzili badania nad zastosowaniem niepeptydowego antagonisty receptora CRH typu I, których wyniki są obiecujące. Antagonista o nazwie antalarmin wiąże się z receptorem CRH, nie pobudzając go i równocześnie uniemożliwiając jego wiązanie się z naturalnym ligandem CRH. Autorzy podkreślają, że zastosowanie antalarmin może stanowić postęp w leczeniu WPN [1].

Leczenie genowe jest najbardziej obiecującym kierunkiem badań nad leczeniem WPN. Dotychczas próbowano bezpośredniego donadnerczowego wstrzyknięcia adenowirusa z ekspresją CYP 21 jak również metody polegającej na wprowadzeniu wektorów adenowirusowych do komórek kory nadnerczy in vitro, a nast. ich transplantację do nadnerczy. Trudno jednak przewidzieć, kiedy te eksperymentalne badania znajdą zastosowanie w praktyce klinicznej [1].

DIAGNOSTYKA I LECZENIE PRENATALNE

Leczenie i diagnostykę prenatalną prowadzi się w ciążach matek, które już urodziły dziecko z WPN. Działania te mają na celu zapobiegnięcie lub zmniejszenie maskulinizacji zewnętrznych narządów płciowych u chorych płodów żeńskich.

Leczenie opiera się na założeniu, że deksametazon podany matce przechodzi przez łożysko i hamuje ACTH płodu, zmniejszając wytwarzanie androgenów nadnerczowych i nie doprowadzając do wirylizacji. Leczenie powinno być rozpoczęte w 6 tygodniu życia płodu, gdyż uważa się, że w tym okresie rozpoczyna się proces wirylizacji.

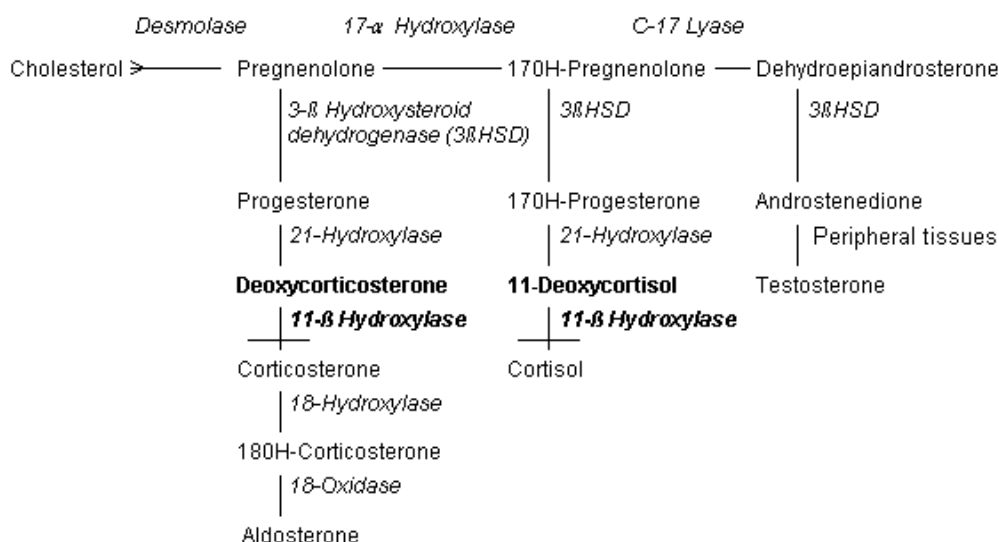
Diagnostyka prenatalna polegająca na analizie DNA obejmuje biopsję trofoblastu (możliwą po ukończeniu 10 tygodnia ciąży) oraz amniopunkcję (> 16-20 tygodnia ciąży) – w przypadku potwierdzenia kariotypu męskiego oraz wykluczenia WPN leczenie się przerywa. Ostatecznie jest ono kontynuowane w około 1: 7– 8 ciąż [1, 9]. Dawką zalecaną jest 2 ug/kg m. ciała matki/ dobę 3 dawkach. [1, 9]. U matek leczonych płodów nie stwierdzono znamiennej większej częstości występowania cukrzycy ciążarnych czy nadciśnienia w porównaniu z ciążami matek nieotrzymujących deksametazonu. Leczenie jest skuteczne u wszystkich płodów, narządy płciowe u większości (ponad 85%) są prawidłowe, a u pozostałych znacznie mniej zmaskulinizowane [1, 4].

Kryteria, które powinny być spełnione zanim podejmie się decyzję o leczeniu prenatalnym:

- 1) Obecność rodzeństwa z rozpoznany genetycznie WPN.
- 2) Ten sam ojciec
- 3) Możliwość szybkiej analizy DNA potrzebnej do wykrycia mutacji dla rozpoznania WPN.
- 4). Możliwość rozpoczęcia leczenia przed upływem 9 tygodni od daty ostatniej miesiączki.
- 5). Decyzja rodziców o donoszeniu ciąży.
- 6). Dobra współpraca z rodzicami.

Leczenie powinno być prowadzone po uzyskaniu świadomej zgody i zatwierdzeniu przez Komitety Etyczne, po opracowaniu szczegółowego programu obserwacji matek i długofalowej obserwacji dzieci [1].

- **Wrodzony przerost nadnerczy z niedoboru 11 β - hydroksylazy** – jest to druga pod względem częstości występowania postać WPN.



Jest to zaburzenie uwarunkowane genetycznie, spowodowane mutacją CYP 11B1. Choroba ujawnia się androgenizacją występującą od urodzenia lub później w okresie dzieciństwa i nadciśnieniem tętniczym. U płodów żeńskich powoduje to wirylicację zewnętrznych narządów płciowych, podobnie jak u pacjentów z WPN 21-OH [1].

Niedobór 11β-hydroksylazy powoduje niedostateczne wytwarzanie kortyzolu, co z kolei powoduje stałe nadmierne pobudzanie nadnerczy przez ACTH oraz nagromadzenie innych sterydów korowo-nadnerczowych, głównie androgenów oraz dezoksykortykosteronu (prekursora aldosteronu), który obecny w nadmiarze obniża aktywność reniny.

Obraz kliniczny jest bardzo różnorodny. Rozróżnia się postać klasyczną, z objawami obecnymi u noworodka, postać nieklasyczną, tzw. „o późnym początku” oraz postać kryptogenną przebiegającą bez objawów klinicznych [1, 13].

Nadciśnienie tętnicze jest charakterystycznym objawem odróżniającym tę postać WPN od WPN 21-OH. Występuje jako objaw stały u 1/3 chorych, a rozwija się najczęściej po 3 roku życia. Nadciśnienie może być różnie nasilone lub może występować okresowo, jednakże często obserwowane są zmiany na dnie oka oraz przerost lewej komory.

W postaci klasycznej płody żeńskie rodzą się z różnego stopnia maskulinizacją sromu, przy niezaburzonym rozwoju macicy i jajników. U chłopców postać ta klinicznie manifestuje się przedwczesnym dojrzewaniem GnRH – niezależnym, rzekomym. Nadmiar androgenów u obu płci powoduje przyspieszenie dojrzewania szkieletu oraz

przedwczesne zamknięcie nasad, co u niewłaściwie leczonych doprowadza do niskiego wzrostu ostatecznego z zaburzonymi proporcjami ciała. W postaciach nieklasycznych dziewczynki rodzą się z prawidłowymi narządami płciowymi, natomiast w wieku przedszkolnym możemy obserwować różne formy androgenizacji. Po osiągnięciu dojrzałości płciowej częstym objawem jest hirsutyzm i zaburzenia miesiączkowania. Objawem występującym u obu płci jest przedwczesne owłosienie łonowe [1, 13].

W rozpoznaniu patognomoniczne dla tej postaci WPN są podwyższone stężenia ACTH, 11-dezoksykortyzolu i dezoksykortykosteronu w surowicy. Pomocny w różnicowaniu jest test z ACTH – stężenie kortyzolu jest obniżone, jak również obniżona jest jego odpowiedź na stymulację ACTH.

Leczenie polega na podaży glikokortykosteroidów oraz w postaci z utratą soli mineralokortykosteroidów (Cortineff). Nadciśnienie przy prawidłowym leczeniu glikokortykosteroidami nie wymaga dodatkowego postępowania. W przypadkach utrzymywania się podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego mimo prawidłowo prowadzonego i monitorowanego leczenia przyczynowego stosowane są pomocniczo spironolakton oraz amilorid, a w razie ich nieskuteczności – blokery kanałów wapniowych [1, 13].

Wrodzony przerost nadnerczy z niedoboru dehydrogenazy 3 β-hydroksysterydowej jest rzadko występująca postać WPN.

Niedobór dehydrogenazy 3β-hydroksysterydowej jest zależny od mutacji genu HSD3B2 i dotyczy nadnerczy i gonad, powodując niedobór

kortyzolu, aldosteronu, testosteronu, progesteronu i estrogenów.

Brak testosteronu u płodów męskich jest przyczyną niepełnej maskulinizacji zewnętrznych narządów płciowych, co daje obraz obojactwa rzekomego męskiego. U noworodków płci żeńskiej narządy są prawidłowe lub z cechami nieznacznej androgenizacji [1].

Postać klasyczna może występować zarówno z objawami utraty soli, kwasicy metaboliczną, hipowolemią, jak również bez objawów zespołu utraty soli. W postaciach nieklasycznych pierwsze objawy ujawniają się później. U dziewcząt może dojść do pojawienia się przedwczesnego owłosienia łonowego, przyspieszenia wzrostu i wieku kostnego. Postać nieklasyczna u chłopców i mężczyzn może przebiegać bezobjawowo.

Rozpoznanie postaci klasycznej opiera się na stwierdzeniu u noworodka objawów będących następstwem niedoboru glikokortykosterydów, mineralokortykosterydów i androgenów, a potwierdzeniem rozpoznania jest stwierdzenie mutacji HSD3B2.

W różnicowaniu należy uwzględnić WPN 21-OH, szczególnie u noworodków płci żeńskiej [1]. W leczeniu postaci klasycznej stosuje się mineralokortykosterydy i kortyzol, a u dorosłych deksametazon. W postaci bez utraty soli nie stosuje się mineralokortykosteroidów.

• Wrodzony przerost nadnerczy z niedoboru 17 α -hydroksylazy i 17, 20- liazy

Niedobór lub brak aktywności ww. enzymów skutkuje obniżonym wytwarzaniem kortyzolu oraz wszystkich steroidów płciowych – noworodki płci męskiej rodzą się z żeńskimi zewnętrznymi narządami płciowymi lub z narządami niedostatecznie zmaskulinizowanymi.

Dziewczynki rodzą się z prawidłowymi narządami płciowymi, ale w okresie pokwitania nie dojrzewają płciowo. Ze względu na nadmierne wytwarzanie kortykosteronu i dezoksykortykosteronu występuje nadciśnienie niskoreninowe z alkalozą i hipokalemią [1]. Jest to postać rzadka, stanowiąca 1 % WPN.

Charakterystycznymi zmianami biochemicznymi są nadmiar kortykosteronu i dezoksykortykosteronu przy miernie obniżonym stężeniu kortyzolu. Występuje obniżenie stężenia 17- hydroksypregnenolonu i 17-hydroksyprogesteronu, hipokalemia, alkaloz, niskie stężenie sterydów płciowych przy prawidłowym lub podwyższonym poziomie gonadotropin [1]. O tej postaci WPN

należy myśleć w różnicowaniu obojactwa rzekomego męskiego i braku dojrzewania płciowego u dziewcząt, szczególnie zespołowi objawów towarzyszący nadciśnienie niskoreninowe.

W leczeniu stosowane są glikokortykosterydy, których podaż pozwala na obniżenie nadmiernego wytwarzania kortykosteronu i DOC, a stężenie aldosteronu i reniny osiągają wartości prawidłowe (mimo leczenia przyczynowego nadciśnienie może mieć charakter utrwalony i wymagać leczenia typowego dla nadciśnienia niskoreninowego). Ważnym elementem terapii jest również substytucja sterydów płciowych [1].

PIŚMIENNICTWO

1. *Diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia* Romer TE, Endokrynologia Polska, 2003/5:631
2. *Congenital Adrenal Hyperplasia*, Thomas A Wilson, MD, Professor of Clinical Pediatrics, 1, eMedicine
3. *Pediatrics*, K. Kubicka, W. Kawalec, T. Romer, 2004, 549.
4. *CAH: Update on prenatal diagnosis and treatment*, Carlson AD, Obeid JS, Kanellopoulou N et al., J Steroid Biochem Mol 1999, 69: 16.
5. *Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data*. New MI, Lorenzen F, Lerner A, J Clin Endocrinol Metab, 1983, 57:320.
6. *Future directions in study and management of CAH due to 21-hydroxylase deficiency*, Ann Intern Med 2002, 136: 320.
7. *Structure of the human steroid 21-hydroxylase genes*, Proc Natl Acad Sci U S A 1986;83(14):5111-5. White PC, New MI, Dupont B.
8. *Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New Zealand*, Cutfield W, Webster D. J Pediatr 1995; 126(1): 118.
9. *First trimester prenatal treatment and molecular genetic diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency)*. Speiser PW, Laforgia N, Kato K, et al. J Clin Endocrinol Metab 1990;70(4): 838.
10. *Chronic effects of nonpeptide corticotropin releasing hormone type I receptor antagonist on pituitary- adrenal function, body weight and metabolic regulation*, Bornstein SR, Webster EL, Endocrinology 1998, 139:1546.
11. *Prenatal hormones and postnatal socialization by parents as determinants of male-typical toy play in girls with congenital adrenal hyperplasia*, Pasterski VL, Geffner ME, Brain C, Hindmarsh P, Brook C, Hines M. Child Dev 2005; 76(1):264.
12. *Androgen and psychosexual development: core gender identity, sexual orientation and recalled childhood gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH)*. Hines M, Brook C, Conway GS. J Sex Res 2004;41(1): 75.
13. *Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders*. White PC, Speiser PW. Endocrinol Metab Clin North Am 1994; Jun;23(2): 325.
14. Coonor M. Ferguson M. A.: *Podstawy genetyki medycznej*, PZWL Warszawa 1998, 247, 253, 254.

Ewa Głodek-Brzozowska
Wydział Medyczny
Uniwersytetu Rzeszowskiego
ul. Warszawska 26a

35-205 Rzeszów

Praca wpłynęła do Redakcji: 23 lutego 2007
Zaakceptowano do druku: 21 marca 2007