

Konjenital adrenal hiperplazi ve erkek infertilitesi

Dr. Fatih Uruç, Prof. Dr. Ayhan Verit

Sağlık Bakanlığı, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adrenal kortekste kortikosteroid sentezinin oluşmasını engelleyen, bu nedenle de adrenal bezlerde hiperplaziye yol açan bir grup kalıtsal enzim eksikliğidir. Kortizol biosentez yolu ile ilgili 5 enzimden birinde (kolesterol yan zincir yıkım enzimi, 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz, 17-hidroksilaz, 21-hidroksilaz ve 11-hidroksilaz) oluşan bir defekt KAH oluşumdan sorumludur. KAH yeni doğan bebeklerde 1/10.000-16.000 arasındaki sıklıkta görülür (1). Yeni doğanda belirsiz üreme (Ambigus genitale) organlarının en sık nedeni KAH'dir (2). Dünyada en sık (282 yeni doğumda bir) güneybatı Alaska'da yaşayan Yupi eskimolarında görülmektedir (3).

Yukarıda sıralanan enzimlerden herhangi birinin eksikliği sonucunda kortizol üretiminde yetersizlik ve buna bağlı olarak da kortikotropin serbestleştirici hormon ve aderenokortikotropin hormon (ACTH) üretiminde artmış üretim olur (4). Özetle, yüksek ACTH seviyeleri adrenal hiperplaziye ve aşırı androjen üretimi ile sonuçlanır. Bu aşırı üretim de doğum sonrası virilizasyon, hızlı büyüme, pubik

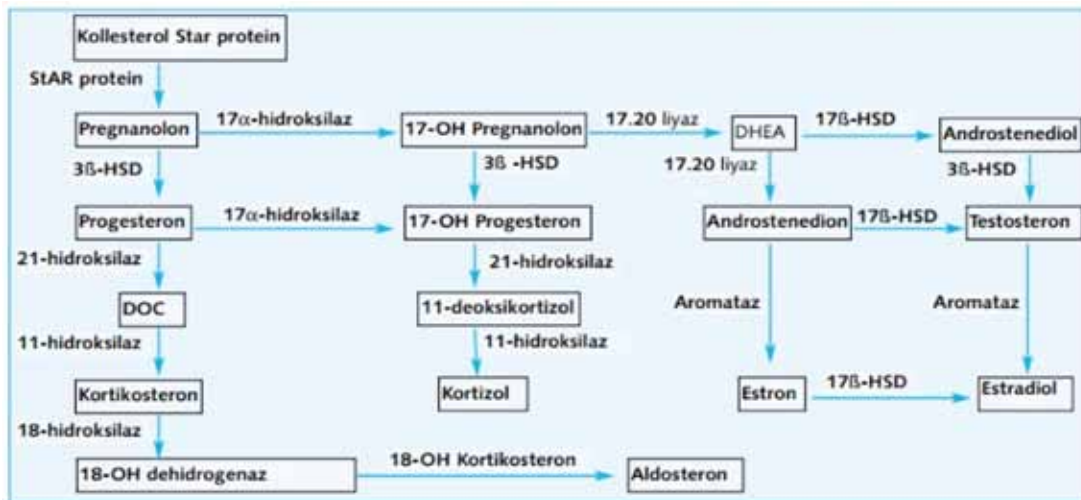
kılların erken görülmesi, epifizlerin erken kapanması ve kısa erişkin boyu gibi bulgulara neden olmaktadır (Tablo 1).

En sık görülen enzim defekti 21-hidroksilaz eksikliğidir. 21-hidroksilaz eksikliği KAH olgularının %95'inden sorumludur. Klinik olarak bu hastalar 3 kategoriye ayrılır;

- 1- Tuz kaybedenler (aldosteron eksikliği ile birlikte virilize hastalar)
- 2- Sadece virilizasyon gösteren hastalar (tuz kaybı eşlik etmez)
- 3- Atipik hastalar (virilizasyon ve tuz kaybı olmayanlar)

Klasik 21-hidroksilaz eksikliğinde progesteron ve 17 hidroksiprogesteron plazma düzeyleri belirgin olarak artmıştır. Tanı biyokimyasal olarak plazma 17 hidroprogesteron düzeyinin radyoimmunoassey yöntemi ile ölçülmesi ile konulabilir. Müllarian yapıların varlığının pelvik ultrasonografi ile gösterilmesi tanıyı kesinleştirir.

Günümüzde KAH'deki en heyecan verici gelişmeler, hastalığın prenatal olarak tanı koyma ve tedavi yeteneğidir. KAH'de, risk altındaki fetüste tanı en özgün olarak am-



Şekil 1. Adrenal kortikal hormon sentezi. 3β-HSD: 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz; 17β-HSD: 17-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz; DOC: Deoksikortikosteron; DHEA: Dehidroepiandrosteron.

Tablo 1. Konjenital adrenal hiperplazide sınıflandırma ve klinik bulgular**21-hidroksilaz enzim eksikliği****Klasik Form (Tuz Kaybettiren Tip)**

- Hastalığın en ciddi formu.
- Klasik formun %75'ini kapsar.
- Kızlarda belirsiz üreme organları görülebilir.
- Yaşamı tehdit eden adrenal krize yol açan glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliği görülebilir.
- Klinik olarak yaşamın ilk yıllarında kusma ve su kaybı ile kendini gösterebilir.

Klasik Form (Virilizan Tip)

- Orta derecede enzim eksikliği vardır.
- Klasik formun %25'ini kapsar.
- Tuz tutabilir.

Nonklasik Form

- Hafif, orta derecede enzim eksikliği vardır.
- Doğum sonrası androjen artışı görülebilir.
- Kızların doğum esnasında üreme organları virilize değildir.
- Erken puberte (Aksiller, pubik kıllanma).
- Yetişkinlerde oligomenore, akne, alopesi ve fertilitte sorunu.

17-alfa-hidroksilaz enzim eksikliği

- Hipertansiyon
- Hiperkalemi
- Kızlarda gecikmiş puberte gözlenir.
- Erkeklerde tam olmayan virilizasyon vardır.
- Tuz kaybı yoktur.

3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enzim eksikliği

- Kızlar ve erkeklerde belirsiz üreme organları bulunur.
- Tuz kaybı nadirdir.

11-beta-hidroksilaz enzim eksikliği

- Hipertansiyon ve hiperandrojen bulguları görülür.
- Kızlar ve erkeklerde çocukluk döneminde virilizasyon gözlenir.
- Erkeklerde uzun dönemde fertilitte ve dişilerde feminizasyon, menstruasyon ve fertilitte iyi tedavi edilmiş hastalarda mümkün olabilmektedir.

niyotik sıvıda 17- hidroksiprogesteron ölçümü ile konulur. Böylece annenin deksametazon tedavisi ile plasentadan geçen ilaç ACTH supresyonu sağlayarak genital organların virilizasyonu önlenir. Ancak bu tip yaklaşıma ait karmaşıklık söz konusudur. Fetüste KAH tanısı koryonik villus hücrelerinde 8-10. haftalarda veya amniyotik sıvıda 16-17 haftalarda konulabilir. Ancak tedaviye eksternal genital organların gelişimi başlamadan önce gestasyonun 5-6. haftasında başlanmalıdır.

Konjenital adrenal hiperplazili erkeklerde infertilite ve TAKT birlikteliği

KAH'i bulunan yetişkin erkeklerde bozulmuş testis fonksiyonu ve infertilite bu hastalığın önemli komplikasyonlarından (5). Erkek infertilitesine sebep olarak artmış adrenal steroidlerin gonadotropinleri baskıladığı, bu nedenle de spermatogenezin engellendiği düşünülmektedir

(6). Bir başka görüş ise aberan adrenal dokudan kaynaklanan testisteki adrenal kalıntı tümörlerinin (TAKT) erkek infertilitesindeki ana neden olduğu ileri sürülmüştür (7). Buradaki hadisenin ise kitlenin seminifer tübüllere bası yaparak obstrüktif azoospermiye yol açabileceği ile açıklanmaya çalışılmıştır (8). Reisch ve ark. KAH nedeniyle takip ettikleri 50 olgunun 28'sinde TAKT tespit etmişlerdir (9).

KAH'li olgularda infertilite prevalansının yapılan çalışmalarda farklılık gösterdiği izlenmektedir. Örneğin, Urban ve ark. KAH'si bulunan 20 olgunun 18'inde normal semen sonuçlarını bildirmişlerse de (10), Finlandiya'lı 29 KAH'li olgunun aynı yaş grubu ile karşılaştırıldıklarında düşük çocuk oranına sahip oldukları bulunmuştur (5).

KAH'li olgularda TAKT görülme sıklığı %50-%95 arasında bildirilmektedir. TAKT prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda ayrıca TAKT ile düşük infertilite arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Cabrera ve ark. TAKT'ü bulunan

Tablo 2. KAH olan yetişkin olgularda tedavi şeması**Klasik Form (Tuz Kaybettiren Tip)**

- Serum androjen seviyeleri yaşa ve cinsiyete göre normal, 17-OHP seviyeleri ise 6-30.3 nmol/L veya 200-1000 ngram/dL seviyelerinde olmalı.
- Hidrokortizon 10-15 mg/ m² (2 eşit doz/gün) veya hidrokortizon 10-15 mg/ m²/gün (sabah) + deksametazon 10-15 mg/ m²/gün (yatmadan önce)

Klasik Form (Virilizan Tip)

- Serum androjen seviyeleri yaşa ve cinsiyete göre normal, 17-OHP seviyeleri ise 6-30.3 nmol/L veya 200-1000 ngram/dL seviyelerinde olmalı.
- Deksametazon 0.25 mg/1 kez/gün (yatmadan önce) veya prednizolon 2-5 mg/m² (2-3 eşit doz/gün)

Nonklasik Form

- Serum androjen seviyeleri yaşa ve cinsiyete göre normal, 17-OHP seviyeleri ise 6-30.3 nmol/L veya 200-1000 ngram/dL seviyelerinde olmalı.
- Deksametazon 0.25 mg/1 kez/gün (yatmadan önce) veya prednizolon 2-5 mg/ m² (2-3 eşit doz/gün)

7 olgunun tamamında düşük semen kalitesine ve TAKT'ü bulunmayan 6 olgunun ise 5'inde normal semen kalitesi olduğunu bildirmişlerdir (11). Stikkelbroeck ve ark. ise 10 TAKT olgusunun 7'sinde düşük semen kalitesi (3 azoospermi, 4 oligozoospermi, 3 normospermi) bulmuşlardır (12).

Pinkas ve arkadaşlarının açıklanamayan infertilite nedeni ile fertilitate polikliniğine başvuran anormal sperm parametresi bulunan 222 erkek hastada KAH araştırılmış. Bu olguların 14'ünde (%6) KAH tespit edildiği ve açıklanamayan infertilite varlığında KAH göz ardı edilmemesi gerektiğini bildirmişlerdir (6).

Marchini ve ark. TAKT'nün özellikle de testiste mediatinum yerleşimli ve büyük boyutlara ulaştığı zaman obstrüktif azoospermiye sebep olduklarını bildirmişlerdir (13). Rohayem ve ark. 30 yaşında KAH ve TAKT olan infertil

azoospermik bir erkek olguda hipogonadotropik hipogonadizm saptadıklarını ve bu olgunun 21 ay içerisinde hCG 1500IU/2 kez/haftada + FSH (hMG) 150 IU/3 kez/hafta tedavisi ile fertil hale geldiğini bildirmişlerdir (14).

İronik olarak bazı çalışmacılar, hiç glukokortikoid tedavisi almamış KAH tanılı hastalarda normal testis matürasyonu, normal spermatogenez ve fertilitate bildirmişlerdir (15).

Sonuç

KAH bir enzim defekti sonucu gelişen bir hastalıktır. KAH tedavisinde temel hedef yetersiz miktarda bulunan adrenal steroidlerin yerine konulmasıdır. Glukokortikoidler ve mineralokortikoidler KAH tedavisinde kullanılan ana farmakolojik ajanlardır. Bu sayede KAH'li olgular normal ve sağlıklı bir yaşama ve aynı zamanda büyük çoğunluğu da fertilitate potansiyeline kavuşabilmektedir.

Kaynaklar

1. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update*. 2004;10:469-85.
2. Merke DP, Borsstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365:2125-36.
3. Speiser PW, New MI. Hormonal hypertension in childhood. In: Lavin N, ed. *Manual of endocrinology and metabolism*. Boston: Little Brown and Co; 1994:161-73.
4. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4133-60.
5. Jaaskelainen J, Keikara O, Hippelainen M, Voutilainen R. Pituitary gonadal axis and child rate in males with classical 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2000;23:23-7
6. Pinkas H, Fuchs S, Klipper-Aurbach Y, Zvulunov A, Raanani H, Mimouni G. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency: prevalence in males with unexplained abnormal sperm analysis. *Fertil Steril*. 2010;93:1887-91.
7. Otten BJ, Stikkelbroeck MM, Claahsen-van der Grinten HL, Hermus AR. Puberty and fertility in congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev*. 2005;8:54-66
8. Murphy H, George C, de Kretser D, Judd S. Successful treatment with ICSI of infertility caused by azoospermia associated with adrenal rests in the testes: case report. *Hum Reprod* 2001;16:263-7.
9. Resich N, Rottenkolber M, Greifenstein A, Krone N, Schmidt H, Reincke M, Schwarz HP, Beuschlein F. Testicular adrenal rest tumors develop independently of long-term disease control: a longitudinal analysis of 50 adult men with congenital adrenal hyperplasia due to classic 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):E1820-6.
10. Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 1978;299:1392-6.
11. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Longterm outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3070-8.
12. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CG, Noordam K, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;89:597-601.
13. Marchini GS, Cocuzza M, Pagani R, Torricelli FC, Hallak J, Srougi M. Testicular adrenal rest tumor in infertile man with congenital adrenal

- hyperplasia: case report and literature review. Sao Paulo Med J. 2011;129(5):346-51.*
14. Rohayem J, Tüttelmann F, Mallidis C, Nieschlag E, Kliesch S, Zitzmann M. Restoration of fertility by gonadotropin replacement in man with hypogonadotropic azoospermia and testicular adrenal rest tumors due to untreated simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol. 2014 Mar 13;170(4):K11-7.*
15. Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Clin North Am. 2011 Oct;58(5):1281-300.*