

# Kongenital Adrenal Hiperplazi 11 Beta Hidroksilaz Eksikliği Olan Bir Olgu

*A case of 11 Beta Hydroxylase Deficiency*

Sami HATİPOĞLU, Esra SÖNMEZ, Esra ŞEVKETOĞLU, Tülay OLGUN

Şişli Etfal Hastanesi 4. Çocuk Kliniği

## ÖZET

Surrenal korteks hormonlarının fazlalığı adrenogenital sendrom, Cushing sendromu, hiperaldosteronizm ve feminizan sendromlar olarak sınıflandırılır. Adrenogenital sendrom, kongenital adrenal hiperplazi veya virilizan adrenal korteks tümörlerine bağlı olabilir. Erken seksüel ve vücut gelişimi yakınmaları ile kliniğimize getirilen kongenital adrenal hiperplazinin nadir bir formu olan 11 beta hidroksilaz eksikliği olgu olarak sunulmaktadır; tanı ve tedavisi ile ilgili bazı özellikler gözden geçirilmektedir.

## SUMMARY

Excess of surrenal cortex hormones are classified as adrenogenital syndrome, Cushing syndrome, hyperaldosteronism and feminizing syndromes. Adrenogenital syndrome can be associated with congenital adrenal hyperplasia or virilizing adrenal cortex tumors.

A patient applied to our department who is having premature sexual and body development is diagnosed as 11 beta hydroxylase deficiency which is a rare form of congenital adrenal hyperplasia. It is reported as a case and the diagnosis and the treatment modalities is checked.

## GİRİŞ

Kongenital adrenal hiperplazi kolesterolden kortizol sentezi için gerekli enzimlerden herhangi birinin eksikliği sonucu ortaya çıkan otosomal resessif geçişli doğumsal bir metabolizma kusurudur. Kortizol sentezi için gerekli enzimlerden herhangi birinin aktivitesinde azalma, negatif feed back etki ile ACTH artmasına neden olur. Artan ACTH etkisi ile adrenal kortekste hiperplazi oluşur, enzimatik bloktan önceki steroidlerin ve eksik enzime bağlı olmadan adrenal hormonların yapımı aşırı artar. Sentezi yapılmayan steroidlerin eksikliği; aşırı yapılanların ise fazlalığı sonucu klinik belirtiler ortaya çıkar. Etkilenen hastaların %95'inde 21 hidroksilaz eksikliği görülür. Klasik hastalık tuz kaybettiren ve basit virilizan form şeklinde görülür. 11 beta hidroksilaz eksikliği adrenal hiperplazi vakalarının %5-8'ini oluşturur. Eksikliğinde 11 deoksikortisol (compound S) kortizole, deoksikortikosteron (DOC) kortikosterona dönüştürmediğinden aşırı miktarda artar. DOC artışına bağlı olarak ortaya çıkan hipertansiyon hayatın ilk yıllarında görülmeyen klinik bir semptomdur. Birçok hasta

hipertansiftir, fakat bazen normotansif veya intermitan hipertansiyonlu olabilir. Virilizasyon tüm hastalarda görülür. Erkeklerde prematüre isoseksüel gelişim 6 aya kadar erken belirtiler gösterebileceği gibi 4-5 yaş yada daha sonra da görülebilir. Penis, skrotum, pubik kıllanma, akne gelişimi ve ses kalınlaşması izlenir. Etkilenen çocuklar erken çocuklukta uzun kalabilirler, ancak epifizlerin erken kapanmasına bağlı olarak erişkin boy kısa kalır. 11 beta hidroksilaz enzimi eksikliğinde tuz kaybettiren manifestasyonlar ortaya çıkmaz.

## OLGU

E.Ç. 2 yaşında erkek çocuk, Malatya doğumlu. Ailenin ilk ve tek çocuğu. Prenatal ve natal özgeçmişinde özellik yok.

Ağırlık 15 kg (97. persentil üzerinde), Boy 91 cm (90. persentil üzerinde). Ana baba arasında akrabalık yok. Hastanın polikliniğimize getirilme sebebi son 5-6 aydır peniste büyüme, sesinde kalınlaşma, son iki aydır pubik kıllanmada belirgin artış.

Yapılan fizik muayenesinde hastanın vücut görünümü adaleli yapıda, penis skrotum büyük ve pubik kıllanması (3. derece) mevcut. Diğer sistem bulguları doğal. T.A. 120/80 mmHg olarak ölçüldü. Laboratu-

## Yazışma Adresi:

Sami Hatipoğlu  
Şişli Etfal Hastanesi 4. Çocuk Kliniği

ar değerleri Hb. 12.3 g/dl, Lökosit 10.000 mm<sup>3</sup>, Trombosit 249.000/mm<sup>3</sup>, Sedimentasyon 9 mm 1 saatte; 20 mm 2 saatte, kan şekeri 76 mg/dl, Üre 13 mg/dl, AST 43 U/L, ALT 21 U/L, LDH 890 IU/L, T. protein 6.7 mg/dl, Albumin 4.7 mg/dl, Na 142 mEq/L, K 4.5 mEq/L, Cl 114 mEq/L, Hormon biyokimyası T3 121 ng/dl (82-179), T4 6.5 mg/dl (4.5-12.5), TSH 3.9 IU/ml, FSH 0.19 mIU/ml (1.5-14), LH<7 mIU/ml (1.4/7.7).

Aldosteron 54.2 Ug/dl (80-160), Testosteron 3.7 ng/dl (0.15-0.6), kortisol 3.3 mg/dl, renin 0.2 ng/ml/saat (4.7-11.2), 17.OH P 15 ng/ml (0.1-0.9), ACTH 210 pg/ml (00-100), progesteron 5.2 ng/ml (00-0.6), DOC 2.4 nmol/l (0.09-1.12), Androstenadi-

on 25 ng/ml (0.4-4.5).

24 saatlik idrar 17 KS 3.2 mg/gün (1-2 mg), 17 OH KS 8.3 mg/gün (1.0-5.6).

El bilek grafisi 3 yaş ile uyumlu (yaşına göre ileri)

Batın ve pelvik US: Her iki surrenal gland hiperplazik olup yer yer 8-10 mm'ye kadar kalınlaşmış. Her iki testis volümü sağ 10x5x9 cm<sup>3</sup>; sol 9x6x11 cm<sup>3</sup> (büyük)

Troid glandları boyut, kontur ve parenkim ekosu tabiidir.

Kranial BT serebral yer kaplayan lezyon izlenmedi.

**Tablo 1: Adrenal Steroid Hormon Sentezi**



**Tablo 2: Adrenal Steroidogenez Klinik ve Laboratuar Değerlendirilmesi**

Sexüel problemlili YD	LABORATUAR					Klinik Belirteç						
	KIZ	ERKEK	TUZ KAYBETTİREN	HT	VİRİLİZASYON	Plasma				İdrar		
ENZİM EKSİKLİĞİ						17 OH P	delta 4A	DHEA	Renin	17 KS	17OH KS	Pregnanetriol
21 HİDROKSİLİZ (Basit virilizan)	+	0	0	0	+	↑↑	↑↑	N↑	N↑	↑↑	N↓	↑↑
21 HİDROKSİLİZ (tuz kaybettiren)	+	0	+	0	+	↑↑	↑↑	N↑	↑↑	↑↑	↓	↑↑
11 B HİDROKSİLİZ	+	0	0	+	+	↑	↑	N↑	↓↓	↑↑	↑↑	↑
3 B HSD	+	+	+	0	+	N↑	N↑	↑↑↑	↑	↑	↓↓	N↑

ADRENAL STERODOGENEZ KLİNİK VE LABORATUAR DEĞERLENDİRİLMESİ

Congenital Adrenal Hyperplasia, CLİN. PED. END Charles GD Brook 1997, p.537

Abdominal BT'de KC dalak ve safra kesesi normal. Bilateral surrenal lojlarında belirgin kitlesel lezyon izlenmemekle birlikte solda belirgin olmak üzere surrenal glandlar dolgun izlenmekte (Surrenal hiperplazisi).

Hastanın klinik anamnez ve bulguları kan değerleri ile birlikte değerlendirildiğinde plasmada DOC, Androstenadion ve 17 OH progesteronun artmış olması; idrarda 17 ketosteroidlerin ve hidroksisteroidlerin artmış olması; plasma renin aktivitesinin azalmış bulunması, batin US ve BT'sinde surrenal hiperplazinin saptanmış olması ayrıca tansiyon kontrollerinde intermitan hipertansiyon tespiti bize hastada 11 beta hidroksilaz eksikliğine bağlı kongenital adrenal hiperplaziyi düşündürdü.

### TARTIŞMA VE SONUÇ

Adrenagenital sendrom tanısıyla polikliniğimize getirilen hastanın kliniğinin kongenital adrenal hiperplaziye veya virilizan adrenal korteks tümörlerine bağlı olabileceğini düşündük. Hastamızda peniste, skrotumda büyüme, pigmastasyon artışı, pubik kıl lanma ve sesin kalınlaşması ile karakterize erken isoseksüel gelişme bize öncelikle kongenital adrenal hiperplaziye yol açan enzim eksikliklerinin ayırıcı tanısında gerekli olacak kan biyokimyası ve hormon değerlerini incelemeye yöneltti. Hastanın anamnezinde iştahsızlık, kilo kaybının ve dehidratasyonun olmaması; kan biyokimyasında Na, K üre değerlerinin normal sınırlarda bulunması tuz kaybettiiren 21 hidroksilaz enzim eksikliğinden uzaklaştırmıştı. Hormon değerlerine baktığımızda klasik virilizan tipte kortisol prekursorleri olan progesteron ve 17 OH progesteronun artmasını; böbrek tubulusleri düzeyinde aldosteronun tuz tutucu etkisini bloke ederek tuz kaybına sebep olmasını ve plasma renin aktivitesini uyarmasını bekledik. Ancak hastamızda plasma renin aktivitesi düşüktü. Hastanın serum 17 OH progesteron, androstenadion düzeylerinin ve 24 saatlik idrarda 17 ketosteroidlerin artmış olması, ancak bu düzeylerin adrenokortikal tümörü düşündürecek düzeyde olmaması; abdominal US ve CT lerde adrenal tümör görülmemesi ile bu tanıdan uzaklaşmış olduk. Hastamızda günde 4 defa ölçülmesini tavsiye ettiğimiz tansiyon kontrollerinde 120/80 mmHg gibi 90. persentillerde seyreden tansiyon varlığı, plasma DOC ve renin aktivitesinin düşük olması; plasma 17 OH progesteron ve androstenadionun artmış, idrarda 17 ketosteroidlerin yüksek bulunması batin US ve abdominal BT'lerde surrenal hiperplazinin gösteril-

miş olması ile 11 beta hidroksilaz eksikliğine bağlı kongenital adrenal hiperplazi tanısına vardık.

KAH'de tedavinin amacı eksik olan hormonun yerine konması ile glikokortikoid eksikliğinin, tuz kaybının ve hipertansiyonun düzeltilmesi, puberte öncesi virilizasyonun önlenmesi, normal büyüme ve fertilitenin sağlanmasıdır.

Glikokortikoid substitisyon tedavisi için seçilecek ilaç hidrokortisondur. Kortisolun fizyolojik salınma hızı  $12 \pm 2.9$  mg/m<sup>2</sup>/24 saat olduğundan 10-20 mg/m<sup>2</sup>/gün 2 dozda başladık. Hastamızın elektrolit regülasyonunda bozukluk ve plasma renin aktivitesi yüksek olmadığından mineralkortikoide gerek kalmadı. Hastanın takibinde optimal yol plasma 17 OHP, androstenadion, testosteron, plasma renin seviyeleri ile büyüme ve gelişmenin takibidir.

### KAYNAKLAR

- 1 Behrman Richard E, Kliegman R., Arvin Ann. Nelson. Textbook of Pediatrics WB Saunders Company, 15th edition, p. 1617.
- 2 Cutler GB Jr, Lave L: Congenital Adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase 21 hydroxylase deficiency. N. Eng. J. Med. 323: 1806, 1990.
- 3 Grinspoon SK, Biller BMK: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1994; 79: 923.
- 4 Miller WL: Genetics, diagnosis and management of 21 hydroxylase deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1994; 78: 241.
- 5 New MI et al: The adrenal hyperplasia. Page 1881 in Scriver C et al (editors): The Metabolic basis of inherited disease. Mc Graw Hill, 1989.
- 6 Oelkers W: Adrenal insufficiency, N. Eng. J. Med. 1996; 335: 1206.
- 7 White PC, Pascoe L. Disorders of steroid 11 beta hydroxylase isozymes. Trends Endoc. Metab. 3.229, 1992.