



Wrodzony przerost nadnerczy wywołany niedoborem 11 β -hydroksylazy. Opis przypadku

Congenital adrenal hyperplasia caused by 11 β -hydroxylase deficiency.
A case report

Jadwiga Szymczak, Anna Bohdanowicz-Pawlak

Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Akademia Medyczna, Wrocław

Streszczenie

W niniejszej pracy opisano przypadek dorosłej kobiety z wrodzonym przerostem nadnerczy (CAH) wywołanym defektem 11 β -hydroksylazy nadnerczowej. U pacjentki obserwowano większość typowych objawów choroby (tj. wirylizacja i nadciśnienie tętnicze z hipokaliemią) oraz rzadziej spotykane patologie (tj. odszczepy nadnerczy, zespół utraty soli w dzieciństwie, pobudzenie czynnościowe rdzenia nadnerczy). Mimo znacznego nasilenia choroby, opóźnienia we właściwym rozpoznaniu i leczeniu, uzyskano znaczną poprawę wyglądu chorej, normalizację ciśnienia tętniczego i ciążę ukończoną urodzeniem zdrowego dziecka.

W artykule przedyskutowano również aktualne poglądy dotyczące patogenezy i leczenia w tej chorobie z podkreśleniem trudności, które napotyka lekarz w diagnostyce i leczeniu. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (6): 521–528)

Słowa kluczowe: wrodzony przerost nadnerczy, niedobór 11 β -hydroksylazy nadnerczowej, ciąża

Abstract

The authors describe a case of an adult woman with congenital adrenal hyperplasia caused by 11 β -hydroxylase deficiency. The patient presented not only typical features of this disease such as virilization and hypokaliemic hypertension but also rare pathologies, such as ectopic adrenal tissues, salt loss during infancy, and functional adrenomedullary hyperactivity.

In spite of the severe disease and delays in its diagnosis and adequate treatment, significant improvement in appearance and normalization of blood pressure as well as the birth of a healthy child were achieved.

The paper also discusses current opinions concerning the pathogenesis and treatment in CAH with 11 β -hydroxylase deficiency as well as difficulties in diagnostic and therapeutic management. (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (6): 521–528)

Key words: congenital adrenal hyperplasia, 11 β -hydroxylase deficiency, pregnancy

Wstęp

Przyczyną wrodzonego przerostu nadnerczy (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*) na tle niedoboru 11 β -hydroksylazy są mutacje genu *CYP11B1*. Istotą CAH, który wynika z defektu genetycznego *CYP11B1*, jest upośledzona konwersja 11-dezoksykortyzolu do kortyzolu oraz dezoksykortykosteronu (DOC, *deoxycorticosterone*) do kortykosteronu, a co za tym idzie wzrost stężenia 11-dezoksykortyzolu i DOC, które mają działanie mineralokortykoidowe (ryc. 1). Niedobór kortyzolu powoduje wzrost wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*), który stymuluje nadprodukcję androgenów nadnerczowych.

Geny kodujące syntezę 11 β -hydroksylazy (*CYP11B1*) i syntetazy aldosteronu (*CYP11B2*) położone są blisko siebie w 8. chromosomie i w 95% są identyczne [1, 2].

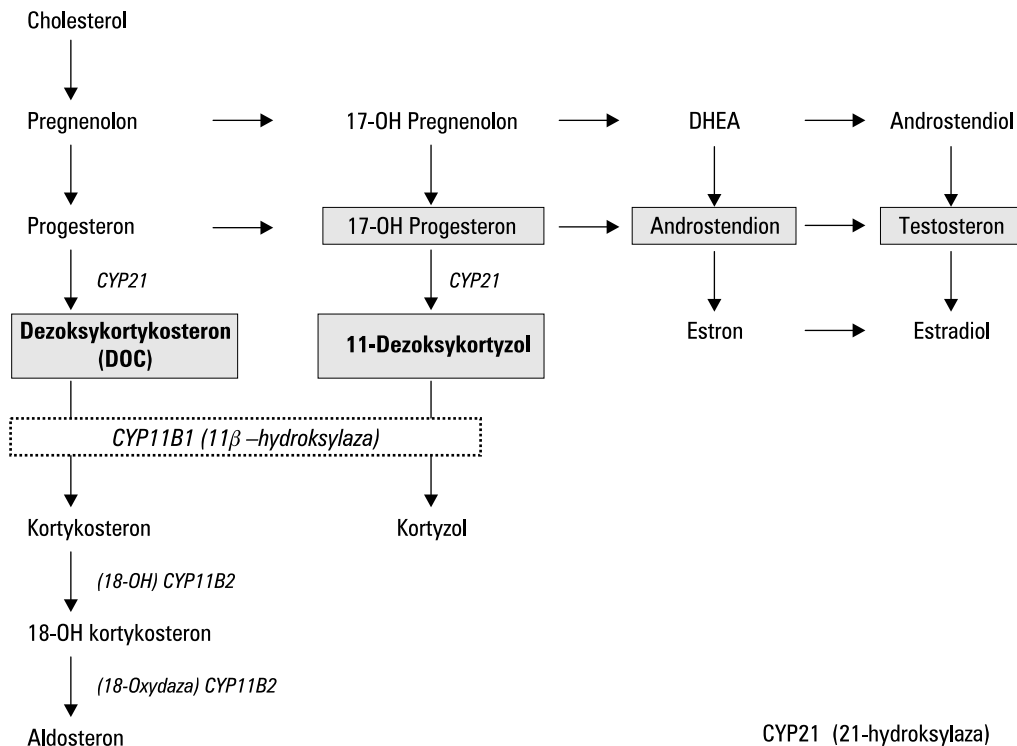
Gen *CYP11B2* odpowiada za syntezę aldosteronu w warstwie kłębkowatej nadnerczy, a ten proces nie jest regulowany poprzez ACTH, lecz układ renina–angiotensyna i jony potasu. Mutacje *CYP11B2* powodują izolowany niedobór aldosteronu i nie stanowią przyczyny CAH, jednak mogą z nim współistnieć.

Niedobór 11 β -hydroksylazy dziedziczny się autosomalnie recesywnie. Częstość defektu ocenia się na 5–8% przypadków CAH, co w Stanach Zjednoczonych stanowi 1 na 100 000 urodzeń [3]. Autorzy niniejszej pracy nie znają statystyki polskiej.

U chorych stwierdza się hiperandrogenizm nadnerczowy. W klasycznej formie zespołu dziewczęta rodzą się z różnym stopniem wirylizacji narządów płciowych zewnętrznych. U chłopców androgenizacja objawia się około 2.–4. roku życia przyspieszeniem wzrostu, pojawieniem się owłosienia łonowego, powiększeniem



Dr med. Jadwiga Szymczak, Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Akademia Medyczna we Wrocławiu, ul. Pasteura 4, 50–367 Wrocław, tel.: 071 784 25 55, 607 945 305, faks: 071 327 09 57, e-mail: szymczak@kom-net.pl



Rycina 1. Zaburzenia sterydogenezy nadnerczowej spowodowane defektem CYP11B1 i niedoborem 11 β -hydroksylazy. Pola zacienione wskazują sterydy produkowane w nadmiarze

Figure 1. Biosynthetic defect in cytochrome CYP11B1 (11 β -hydroxylase deficiency) and resulting aberrations in adrenal steroidogenesis. Shaded areas show the steroids produced in excess

prącia. Łagodne (nieklasyczne) formy zespołu mogą manifestować się u kobiet dopiero w okresie dojrzewania hirsutyzmem, nieregularnymi miesiączkami, nadciśnieniem tętniczym.

Nadciśnienie tętnicze obserwuje się w tej chorobie u 2/3 chorych, a u 1/3 wzrost ciśnienia jest znaczny [4]. Przyczyną nadciśnienia tętniczego jest nadprodukcja nadnerczowa dezoksykortyzolu i jego metabolitów wykazujących aktywność mineralokortykoidów [1].

Rozpoznanie klasycznej formy niedoboru 11 β -hydroksylazy w badaniach laboratoryjnych opiera się przede wszystkim na stwierdzeniu znacznie (kilka tysięcy razy) podwyższonego stężenia 11-dezoksykortyzolu (11-DOC) we krwi lub jego metabolitów w moczu. Szybki rozwój metod laboratoryjnych zapewne umożliwi włączenie badań struktury genu CYP11B1 do rutynowej diagnostyki klinicznej w bliskiej przyszłości. Dotychczas odkryto około 50 nieprawidłowości w budowie tego genu [5].

Wczesne rozpoznanie typu defektu nadnerczowego nie jest łatwe, jeśli nie ma możliwości oceny 11-dezoksykortyzolu we krwi lub jego metabolitów w moczu. Można mylnie rozpoznać CAH na tle niedoboru 21-hydroksylazy nadnerczowej, ponieważ w obu zespołach podobny jest obraz kliniczny, obniżone są stężenia kortyzolu, podwyższone stężenia ACTH, androgenów a często rów-

nież 17-OH progesteronu (17-OHP) w surowicy krwi. Nadciśnienie tętnicze może pojawić się dopiero po kilku latach lub w okresie dojrzewania i wtedy powstaje sugestia rozpoznania niedoboru 11 β -hydroksylazy.

Celem leczenia klasycznej postaci zespołu jest zmniejszenie wirylizacji, zapewnienie prawidłowego wzrostu i proporcji ciała, rozwoju gonad i uzyskanie płodności. Prowadzi się je tak jak w innych postaciach CAH. Dodatkowym problemem jest nadciśnienie tętnicze, któremu może towarzyszyć hipokaliemia. Leczenie substytucyjne hydrokortyzonem — nawet przy podawaniu deksametazonu obniżającego nadmiar ACTH, a co za tym idzie zmniejszanie ilości mineralokortykoidów przed blokiem enzymatycznym — może nie być satysfakcjonujące. W tych przypadkach poleca się dodatkowo leki moczopędne oszczędzające potas (tj. amilorid czy spironolakton) oraz leki hipotensyjne blokujące kanał wapniowy.

Poniżej autorzy zaprezentowali przypadek klasycznego zespołu niedoboru 11 β -hydroksylazy u dorosłej kobiety, dlatego że jest to zespół, z którym lekarze spotykają się rzadko w praktyce endokrynologicznej oraz dlatego, że przebieg choroby u niezadowolająco leczonej pacjentki wskazuje wiele patologii na jakie może być narażony chory, jak również trudności jakie napotyka lekarz w diagnostyce i leczeniu.

Tabela I. Dane o przebiegu choroby i leczeniu zawarte w dostępnej dokumentacji lekarskiej

Table I. The available data concerning the patient's medical history

Wiek	Wyniki badań lekarskich i laboratoryjnych	Diagnoza, leczenie
5. mcz.	Kariotyp: 46,XX Na ⁺ — 128,7 mEq/l, K ⁺ — 5,6 mEq/l W moczu dobowym: 17-ketosteroidy — 1,22 mg/d. 17-OH steroidy — 0,95 mg/d. Przewaga limfocytów w rozmazie krwi obwodowej	Prednizon 2,5 mg/d.
5. rż.		Plastyka lechtaczki, <i>appendectomy</i>
11. rż.	Brak	Laparotomia z powodu objawów ostrego brzucha (diagnoza niejednoznaczna: <i>salpingitis? pelvoperitonitis?</i>)
13. rż.	Na ⁺ — 138 mEq/ml, K ⁺ — 3,5 mEq/l	Podejrzanie zapalenia opon mózgowych Rozpoznanie: <i>sinusitis frontalis</i> Substytucja: prednizon 30 mg/d.(!)
15. rż.	Ciśnienie tętnicze: 150/110 mm Hg Na ⁺ — 140 mEq/l, K ⁺ — 3,2 mEq/l Hormony w surowicy krwi: 17-OHP — 17,6 ng/ml, androstendion — 438 ng/dl, 11-DOC — 50 ng/ml, testosteron — 0,77 ng/ml, DHEAS — 172 ng/ml, aldosteron — 17 pg/ml W badaniu ginekologicznym stwierdzono: silne owłosienie łonowe i warg sromowych, brak lechtaczki. Wargi sromowe zrosnięte od tyłu. W okolicy cewki moczowej wejście do pochwy bardzo hipoplastycznej. Badanie we wziernikach utrudnione, części pochwowej szyjki nie udało się uwidocznić. <i>Per rectum</i> wyczuwalny mały trzon macicy, przydatków nie udało się uwidocznić USG miednicy małej: macica dziewczęca, przy macicy obustronnie widoczne struktury mogące odpowiadać szczątkowym gonadom	Rozpoznanie: zespół nadnerczowo-płciowy Leczenie: hydrokortyzon 30 mg/d., hydrochlorotiazyd, rezerpina, dihydralazyna preparaty potasu i magnezu

Opis przypadku

Kobietę w wieku 32 lat, starającą się o rentę chorobową z powodu znacznego nadciśnienia tętniczego, skierowano do endokrynologa z powodów orzecznich.

Wywiad. Pacjentka była słabo zorientowana w chorobie, a dokumentacja lekarska niepełna.

Po urodzeniu, z powodu zaburzeń rozwojowych narządów płciowych, rozpoznano u niej zespół nadnerczowo-płciowy. W 5. roku życia wykonano plastykę zewnętrznym narządów płciowych. Pierwsza miesiączka wystąpiła u niej w 9. roku życia, a kolejne miesiączki były nieregularne — co 1.–2. miesiące. Ostatnią miesiączkę pacjentka miała przed rokiem. Chora nie zaszła w ciążę mimo starań. Współżycie płciowe było dla niej bolesne, przy oddawaniu moczu występował ból i pieczenie sromu oraz cewki moczowej. Nawracały infekcje dróg moczowych. Hirsutyzm narastał od okresu dojrzewania. Od 5 lat codziennie goliła zarost na twarzy, co kilka dni goliła brzuch, klatkę piersiową, kończyny. Od kilkunastu lat zwiększało się u pacjentki ściemnienie skóry, przebarwienia brodawek sutkowych, blizn, linii dłoni. Od około 15 lat istniało nielezione nadciśnienie tętnicze. Pozostawała w okresowej opiece endokrynologa dziecięcego,

który według relacji pacjentki nie kontrolował ciśnienia tętniczego i nie zalecał badań laboratoryjnych. Ostatnie badania hormonalne wykonano u niej w 15. roku życia. Od urodzenia była stale leczona prednizonem lub hydrokortyzonem, od kilku lat przyjmowała hydrokortyzon w dawce 30 mg/dobę. Około 25. roku życia była leczona kilkanaście miesięcy przez ginekologa preparatami antykoncepcyjnymi „dla uregulowania miesiączek”. Nie zmniejszyło to jednak hirsutyzmu. Dane wynikające z dostępnej dokumentacji lekarskiej zebrano w tabeli I. Są to dane dotyczące diagnostyki i leczenia w innych ośrodkach, pacjentka nie była wcześniej hospitalizowana w tej klinice.

W badaniu przedmiotowym w 32. roku życia, przy przyjęciu pacjentki do Kliniki Endokrynologii, stwierdzono u niej: wzrost — 157 cm, masę ciała — 57 kg; sylwetkę i sposób poruszania się — męskie; głos niski, męski; owłosienie: zakola czołowe, znaczny hirsutyzm — ślady golenia twarzy, klatki piersiowej, brzucha, kończyn, pośladków; skórę bardzo śniadą, przebarwienia brodawek sutków, blizn, linii dłoni; tkankę tłuszczową podskórną skąpą; mięśnie szkieletowe bardzo dobrze rozwinięte; piersi o prawidłowej budowie, małe; RR: 180/130 mm Hg, 170/120 mm Hg, AS — 88/min.

Tabela II. Stężenia aldosteronu w surowicy krwi i aktywność reninowa osocza na leżąco i po 2 godzinach pionizacji
Table II. Plasma aldosterone concentration and plasma renin activity when lying and after 2 hours of being upright

	Po spoczynku	Norma	Po 2 godzinach pionizacji	Norma
ARO [ng/ml/godz]	0,06	0,2–2,8	0,15	1,5–5,7
Aldosteron [pg/ml]	32,6	10–160	23,1	40–310

ARO — aktywność reninowa osocza

Wyniki badań laboratoryjnych były następujące:
 — leukocyty — 5,6 tys., w rozmazie krwi: limfocyty — 31%, segmenty — 52%;
 — w surowicy krwi: Na⁺ — 139 mEq/l, K⁺ — 2,94 mEq/l, białko wiążące hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*) — 46,9 nmol/l;
 — wydalanie z moczem dobowym: Na⁺ — 87 mEq (norma 130–260), K⁺ — 35,7 mEq (norma 25–100).
 Hormony w surowicy krwi:
 — tyreotropina (TSH, *thyroid stimulating hormone*) — 1,7 mJm./l; fT₄ — 18,5 pmol/l; fT₃ — 5,8 pmol/l; prolaktyna (PRL, *prolactin*) — 15,8 ng/ml; hormon wzrostu (GH, *growth hormone*) — 0,23 ng/ml; hormon luteinizujący (LH, *luteinizing hormone*) — 3,3 mJ./ml; Hormon folikulotropowy (FSH, *follicle-stimulating hormone*) — 9,0 mJ./ml; E2 — 55,3 pg/ml; progesteron — 2,9 ng/ml.

Hormon adrenokortykotropowy — 1212 pg/ml (norma 0–46,0); 17-OHP — 18 ng/ml (norma 0,15–1,1); DHEAS (siarczan dehydroepiandrosteronu) — 110 ug/dl (norma 35,0–430,0); testosteron — 3,9 ng/ml (norma 0,2–0,8). Kortyzol (po wyrównaniu hipokaliemii i krótkotrwałym odstawieniu hydrokortyzonu): godz. 8.00 — 137 ng/ml (norma 94,0–260,0), godz. 20.00 — 56,8 ng/ml (norma 18,0–127,0). Stężenia aldosteronu i aktywność reninową osocza (ARO) po spoczynku nocnym i po pionizacji przedstawiono w tabeli II.

Wydalanie hormonów z moczem dobowym: kortyzol — 64,4 ng (norma 13,8–75,3); aldosteron — 2,5 ug (norma 2,1–18); metoksykatecholaminy — 2500 ug (norma 100–1000).

Krótki test hamowania deksametazonem (1 mg o godz. 22.00, stężenia hormonów w surowicy oceniono następnego dnia rano): ACTH — 6,0 pg/ml; 17-OHP — 0,43 ng/ml; testosteron — 0,92 ng/ml; kortyzol — 11,4 ng/ml.

Badania obrazowe

W USG ginekologicznym stwierdzono: trzon macicy o wielkości i echogeniczności prawidłowej, endometrium o szerokości 0,3 cm, jajniki obustronnie bez zmian.

W USG nadnerczy stwierdzono: w polu nadnerczowym prawym widoczne ognisko hipoechogenne,

niejednorodne 2,1 cm, natomiast w polu nadnerczowym lewym ognisko hipoechogenne o policyklicznych zarysach o łącznych wymiarach 3,8 × 3 cm.

W badaniu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej stwierdzono: w przestrzeni zaotrzewnowej, z tyłu za nerką prawą bliżej bieguna dolnego, widoczną strukturę o wymiarach 2 × 1,5 cm, ulegającą bardzo silnemu wzmocnieniu kontrastowemu (jak aorta). Ponadto w obu polach nadnerczowych stwierdzono liczne podobne struktury, które w lewej okolicy tworzyły konglomerat o wymiarach 5,3 × 2,5 cm. Zmiany te ulegały bardzo znacznemu wzmocnieniu kontrastowemu zbliżonemu do naczyniowego. Obraz CT może odpowiadać bardzo silnie wzmocniającym powiększonym nadnerczom ze znacznie poszerzonym krążeniem naczyniowym wokół. Nie można wykluczyć odszczepionego nadnercza pod nerką prawą. Poza tym narządy jamy brzusznej były bez zmian.

W rezonansie magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*) nadnerczy stwierdzono: oba nadnercza guzowato powiększone o policyklicznych zarysach. Nadnercze lewe o wymiarach 4,7 × 2,2 cm. W miejscu nadnercza prawego widoczne były okrągłe struktury o średnicy 1,5 cm i 1,2 cm. Zmiany te ulegały silnemu wzmocnieniu po dożylnym podaniu kontrastu. W okolicy dolnego bieguna nerki prawej w przestrzeni zaotrzewnowej, ku tyłowi od nerki, widoczna była — jak w badaniu CT — owalna struktura o średnicy 1,8 cm, ulegająca silnemu wzmocnieniu kontrastowemu. Podobną zmianę o średnicy 1,5 cm zaobserwowano w przestrzeni zaotrzewnowej w okolicy dolnego bieguna nerki lewej. Opisane zmiany w MRI nie są jednoznaczne. Podobnie jak w CT obraz sugeruje powiększenie obu nadnerczy z obecnością poszerzonych, krętych naczyń w sąsiedztwie.

W badaniu USG serca stwierdzono: lewą komorę niepowiększoną o prawidłowej funkcji skurczowej i rozkurczowej, małego stopnia niedomykalność zastawki mitralnej i trójdzielnej. Nie stwierdzono cech nadciśnienia płucnego.

W badaniu EKG stwierdzono: lewogram, rytm zatokowy, miarowy — 80/min oraz cechy przeciążenia lewej komory.

W badaniu dna oka stwierdzono: naczynia tętnicze wąskie, lekko kręte.

Rozpoznanie

Na podstawie całości obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych — a zwłaszcza podwyższonych stężeń ACTH, 17-OHP i testosteronu, a obniżonych ARO i stężenia aldosteronu — rozpoznano wstępnie CAH spowodowany defektem 11 β -hydroksylazy nadnerczowej.

Rozpoznanie potwierdzono uzyskanym później wynikiem badania profilu steroidowego w moczu za pomocą chromatografii gazowej [6]. Znacznie podwyższone było wydalanie metabolitów 11-dezokskortyzolu i 11-dezokskortykosteronu (tetrahydro-11-dezokskortyzol [THS] — 45729,6 ug/dobę [norma < 72,0], tetrahydro-11-dezokskortykosteron [THDOC] — 2685,8 ug/dobę [norma < 26,0]), jak również metabolitów 17-hydroksyprogesteronu (pregnanetriol [PT] — 5354,6 ug/dobę [norma < 1400,0] i 17-hydroksypregnanolon [17-OHPN] — 4419 ug/dobę [norma < 570,0]).

Zastosowano następujące leczenie:

1. Wykonano plastykę krocza, co usunęło dolegliwości dysuryczne oraz umożliwiło bezbolesne współżycie płciowe.
2. Podano leki: deksametazon: 0,25 mg/0,5 mg na noc, na zmianę co drugi dzień; hydrokortyzon — 10 mg rano; spironolakton — 50 mg; amlodipinę — 10–15 mg, a później 5 mg.

Podczas powyższego leczenia obniżyło się stężenie surowicze ACTH do 136,0 pg/ml i 24,0 pg/ml. Znormalizowały się stężenia testosteronu (0,62 ng/ml) i potasu (4,29 mEq/l) w surowicy oraz wydalanie metoksykatecholamin z moczem (do 623 ug/d. po 2 tyg. i 254 ug/d. po roku od momentu rozpoczęcia terapii). Aktywność reninowa osocza zwiększyła się, ale pozostawała nieco poniżej normy.

Znormalizowały się wartości ciśnienia tętniczego (RR: 140/110 mm Hg, 120/80 mm Hg, 110/70 mm Hg). Po 5 tygodniach pojawiły się miesiączki. Skóra systematycznie rozjaśniała się, powiększyły się gruczoły piersiowe, zwiększyła się ilość podskórnej tkanki tłuszczowej, a typ jej rozłożenia stał się kobiecy. Zmniejszyła się częstość golenia skóry. Nie zmienił się głos.

Po 10 miesiącach leczenia, w badaniu USG nie uwidoczono lewego nadnercza, natomiast prawe zmniejszyło się do 1,7 × 1,1 cm.

Po 4 miesiącach od początku leczenia pacjentka zaszła w ciążę, stwierdzono jednak zespół pustego jaja płodowego i w 3. miesiącu nastąpiło poronienie.

Po kolejnych 4 miesiącach zaszła w drugą ciążę. Do Kliniki Endokrynologii zgłosiła się w 9. tygodniu ciąży. Nie zdecydowała się na wykonanie badań prenatalnych. Odstawiono spironolakton i amlodipinę, włączono metylodopę w dawce 2 razy 0,25 g. Deksametazon podawano w dawce 0,25 mg, przejściowo zwiększono

do 0,5 mg, ponieważ podwyższeniu ulegały wartości ciśnienia tętniczego i narastała hipokaliemia. Stężenia testosteronu w czasie ciąży wahały się 0,6–1,4 ng/ml.

Na kolejną kontrolę endokrynologiczną pacjentka zgłosiła się w 35. tygodniu ciąży. Płeć dziecka według USG była męska. Odstawiono deksametazon, podano hydrokortyzon w dawce 30 mg/dobę, zastosowano suplementację potasu, zwiększono dawkę metylodopy do 3 razy 0,25 g, z dobrym efektem.

Przebieg ciąży był prawidłowy, okresowo występowały wyższe wartości ciśnienia tętniczego. Masa ciała zwiększyła się u pacjentki łącznie o 11 kg w czasie ciąży. Poród odbył się za pomocą cięcia cesarskiego o czasie. Dziecko urodziło się zdrowe.

Dyskusja

Rozpoznanie CAH ze znaczną wirylizacją narządów płciowych dokonano we wczesnym dzieciństwie i zastosowano typowe leczenie.

Nadciśnienie tętnicze pojawiło się najprawdopodobniej około 13.–15. roku życia. Niestety, nie sprecyzowano wówczas rozpoznania i nie zmodyfikowano odpowiednio leczenia.

Wyniki badań z 5. miesiąca życia sugerują istnienie zespołu utraty soli, co wydaje się nielogiczne w przypadku niedoboru 11 β -hydroksylazy. Utratę soli opisał jednak u niektórych noworodków z tym zespołem [7–9]. Przyczyny zespołu utraty soli u pacjentów z niedoborem 11 β -hydroksylazy i nadmiarem hormonów o działaniu mineralokortykoidowym nie są jednoznaczne. Sugeruje się, że chorzy mogą być nadmiernie wrażliwi na metabolity steroidowe, które mają działanie natriuretyczne (tj. progesteron lub pochodne 16-hydroksylowe) albo, że współlistnieje u nich również defekt genu *CYP11 β 2*, a co za tym idzie niedobór aldosteronu. Podkreśla się, że reabsorpcja sodu w nerce zależy od mineralokortykoidów najbardziej w okresie noworodkowym, ta zależność jest nadal zwiększona w okresie niemowlęcym i w dzieciństwie, a potem maleje stopniowo wraz z wiekiem. Reabsorpcja sodu i wody w kanalikach bliższych nerek jest mniej efektywna na wczesnych etapach życia, co powoduje większe obciążenie sodem i wodą kanalika dalszego, skąd są one absorbowane dzięki aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron. Aktywność reninowa osocza jest u noworodków 10–20-krotnie większa niż u dorosłych, co skutkuje kilkakrotnie większą produkcją aldosteronu i wyższym jego stężeniem we krwi. Następstwa niedoboru aldosteronu są więc bardziej widoczne u dzieci niż u dorosłych. U dzieci z niedoborem 11 β -hydroksylazy, w 2.–3. tygodniu życia mogą wystąpić dramatyczne objawy zespołu niedoboru soli, ponieważ podwyższone stężenie dezokskortykosteronu nie jest w stanie

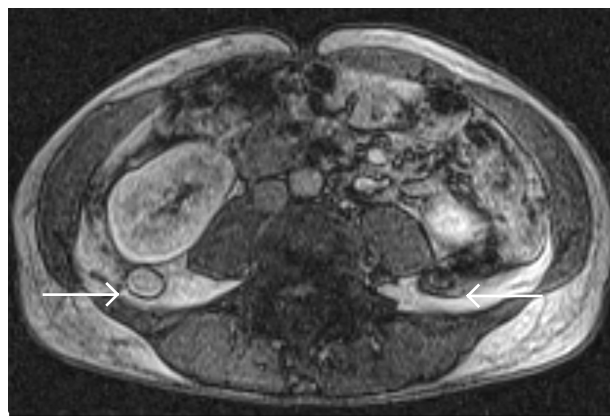
zastąpić niedoboru aldosteronu, istnieje też pewna oporność receptorowa na mineralokortykoidy. Wraz z wiekiem wzrasta wrażliwość na mineralokortykoidy, co powoduje zwiększone zatrzymywanie sodu, wydalanie potasu i wzrost wartości ciśnienia tętniczego [7, 8]. U pacjentów leczonych deksametazonem można również wywołać zespół niedoboru soli, jeśli hamowanie ACTH i produkcji dezoksykortykosteronu spowoduje niedobór mineralokortykoidów. Postuluje się więc, aby ważnym elementem oceniającym skuteczność leczenia w niedoborze 11 β -hydroksylazy był pomiar ARO, która zwiększa się wtórnie do niedoboru mineralokortykoidów. W przypadku wzrostu ARO należy zmodyfikować leczenie i ewentualnie uzupełnić mineralokortykoidy, zwłaszcza u dzieci [10].

U opisanej powyżej pacjentki przy zastosowaniu niewielkich dawek deksametazonu, spironolaktonu i amlodipiny uzyskano normokaliemię i normalizację ciśnienia tętniczego. Aktywność reninowa osocza pozostawała nieco poniżej normy, nie było więc ryzyka zespołu utraty soli.

Przebarwienia skórne wynikały z niedostatecznej substytucji glikokortykoidowej i wtórnie, wielokrotnie zwiększonej produkcji proopiomelanokortyny i ACTH.

U osób dorosłych z CAH, podawanie hydrokortyzonu z reguły nie wystarcza dla zahamowania nadmiaru ACTH i androgenów. Konieczne jest uwzględnienie w terapii deksametazonu. Należy jednak wypośredkować między korzyściami z leczenia glikokortykoidami a wywołaniem objawów jatrogennego zespołu Cushinga. U dzieci przy znacznej wirylizacji podejmuje się próby leczenia łączonego antyandrogenem, inhibitorem aromatazy i małą dawką hydrokortyzonu [11]. Niektórzy autorzy polecają, w razie trudności terapeutycznych i braku płodności przy nasilonych działaniach niepożądanych leczenia farmakologicznego, usunięcie obu nadnerczy i zastosowanie terapii substytucyjnej [12]. Wydaje się jednak, że takie postępowanie powinno być stosowane w wyjątkowych sytuacjach. Opisana pacjentka bardzo szybko uzyskała płodność i zaszła w ciążę, mimo zaleceń, aby odłożyła to do czasu po planowanej scyntygrafii nadnerczy.

Znaczne powiększenie nadnerczy, ich naczyniowy i guzowaty wygląd w badaniach obrazowych u przedstawionej chorej wynikał z długotrwałej, najprawdopodobniej 20-letniej suprafizjologicznej stymulacji nadnerczy przez ACTH [13, 14]. Zmiany guzowate, uwidocznione w przestrzeni zaotrzewnowej na wysokości dolnych biegunów nerek o wyglądzie analogicznym do powiększonych nadnerczy (ryc. 2), sugerują istnienie odszczepów nadnerczy. Według danych z piśmiennictwa, odszczepy nadnerczy (zawierają tylko komórki kory nadnerczy) spotyka się dość często w CAH. Najczęściej znajdowano je w mosznie oraz pozaotrzewnowo,



Rycina 2. Odszczepy nadnerczy w przestrzeni zaotrzewnowej w okolicy dolnych biegunów nerek uwidocznione w badaniu rezonansu magnetycznego

Figure 2. Residual adrenal tumors in the retroperitoneal area near the lower pole of the kidneys shown in magnetic resonance imaging

we wnęce śledziony, w jajniku lub jego okolicy, w wątrobie, ścianie pęcherzyka żółciowego, więzadłach szerokiach [15, 16]. Autorom niniejszej pracy nie udało się wykonać scyntygrafii nadnerczy i ich odszczepów początkowo z powodu braku izotopu, a potem z powodu ciąży pacjentki. Uważają jednak oni, że wygląd, lokalizacja i zmniejszanie się w czasie leczenia deksametazonem potwierdzają, że zmiany widoczne w MRI zaotrzewnowo, w okolicy dolnych biegunów nerek, to odszczepy nadnerczy. Storr i wsp. [17] donoszą o normalizacji wielkości nadnerczy oraz zniknięciu pozaotrzewnowej masy (najprawdopodobniej odszczep nadnerczy) — obejmującej aortę, ujścia tętnic nerkowych i żyłę główną dolną — zaledwie w ciągu 18 miesięcy leczenia hydrokortyzonem u 3-letniego chłopca z CAH.

Kolejną patologią, którą autorzy niniejszej pracy zaobserwowali u chorej było zwiększone wydalanie metoksykatecholamin z moczem dobowym, co mogło mylnie sugerować istnienie guza chromochłonnego jako drugiej choroby sprzyjającej nadciśnieniu tętniczemu. Uzyskano jednak u pacjentki normalizację wydalania metoksykatecholamin w trakcie leczenia deksametazonem. Zbiegło się to w czasie z normalizacją stężeń ACTH i zmniejszeniem wielkości nadnerczy obserwowanym w USG. Autorzy niniejszej pracy nie znaleźli w piśmiennictwie doniesień o zwiększonym wydalaniu metoksykatecholamin u pacjentów z CAH. U części chorych z CAH na tle klasycznego niedoboru 21-hydroksylazy obserwowano mniejszą produkcję amin katecholowych w rdzeniu nadnerczy i cechy dysplazji rdzenia nadnerczy, co tłumaczy się jego gorszym rozwojem przy niedoborze glikokortykoidów [18, 19]. Zaburzenia rozwojowe nadnerczy manifestowały się u tych pacjentów również obecnością komórek rdzenia w obrębie kory nadnerczy, czego raczej nie spotyka

się w zdrowych nadnerczach. Nadmiar amin katecholowych u opisywanej przez autorów chorej wynika prawdopodobnie z wieloletniej bardzo nasilonej stymulacji nadnerczy przez ACTH, co skutkowało zapewne oprócz powiększenia kory nadnerczy przerostem rdzenia i zwiększeniem jego aktywności. Autorzy niniejszego artykułu nie znaleźli w piśmiennictwie opisu schorzenia, które narażałoby nadnercze, a więc i jego rdzeń na tak długotrwałą i intensywną stymulację ACTH jak to miało miejsce w przypadku opisywanej pacjentki. Oprócz możliwości „anatomicznego” powiększenia rdzenia nadnerczy i jego wpływu na czynność rdzenia, należy wziąć pod uwagę, że wzrost wydalania metoksykatecholamin może wynikać ze wzrostu aktywności N-metylotransferazy, która katalizuje przemianę noradrenaliny do adrenaliny i jest stymulowana przez ACTH [14].

Ciąża u pacjentki z niedoborem 11β -hydroksylazy stanowi z reguły większy problem terapeutyczny niż u kobiet z niedoborem 21-hydroksylazy nadnerczowej. Celem leczenia w ciąży jest utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego i normokaliemii u matki oraz przeciwdziałanie wrylizacji u zajętych chorobą płodów żeńskich. Jeśli kobieta nie była leczona deksametazonem, poleca się, jak w każdym CAH, zastosowanie tego leku zaraz po stwierdzeniu ciąży. Deksametazon w odróżnieniu od innych steroidów metabolizowanych w obrębie łożyska, przechodzi w znacznej części do płodu i jeśli jest podawany matce w dawce 20 ug/kg/dobę hamuje nadnercza płodu [20]. Jeśli w wyniku badań prenatalnych dowiemy się, że płeć dziecka jest męska, albo, że u dziewczynki nie ma defektu 11β -hydroksylazy, nie poleca się dalszego leczenia deksametazonem. Ponieważ niedobór 11β -hydroksylazy występuje rzadko, wykonanie badań prenatalnych wydaje się uzasadnione głównie u kobiet, które mają już jedno dziecko z tym zespołem. Badania genetyczne z materiału uzyskanego drogą biopsji kosmówki możliwe są od 8. tygodnia, a badanie stężenia 11-dezoksykortyzolu w płynie owodniowym po 15. tygodniu ciąży. Decyzję o rozpoczęciu leczenia prenatalnego podejmuje więc lekarz zwykle bez pełnej wiedzy o konieczności takiej terapii. Doniesienia o leczeniu prenatalnym w ciąży w niedoborze 11β -hydroksylazy za pomocą deksametazonu obejmują jedynie kilka przypadków na świecie. Leczenie prenatalne w innych postaciach CAH stosuje się od 1984 roku. Pełne leczenie zastosowano do tej pory u kilkuset, a niepełne u ponad tysiąca kobiet [21, 22]. Wyniki badań prowadzonych w okresie 20 lat w grupie 44 skandynawskich kobiet z defektem 21-hydroksylazy nadnerczowej, leczonych w ciąży deksametazonem w dawce 20 ug/kg/dobę, sugerują, że lek ten jest dość bezpieczny dla matki [23]. Wśród działań niepo-

żądzanych obserwowano szybki przyrost masy ciała w pierwszym tryestrze ciąży, ale sumaryczny wzrost masy ciała nie odbiegał od średniej dla kobiet nieleczonych. Deksametazon podany najpóźniej 7.-8. tygodnia ciąży skutecznie przeciwdziałał wrylizacji narządów płciowych u dzieci, nie zwiększał śmiertelności płodów ani częstości zaburzeń rozwojowych, ale w ciągu kolejnych 9 lat obserwowano upośledzenie rozwoju psychomotorycznego u niektórych dzieci. Trudno jednak jednoznacznie wiązać to przyczynowo z podawaniem deksametazonu [23, 24]. Większość autorów uważa, że leczenie prenatalne nie ma złego wpływu na dalszy rozwój dziecka [22]. Biorąc pod uwagę powyższe dane, wydaje się, że leczenie prenatalne deksametazonem powinno być podejmowane tylko przy dużym ryzyku wrylizacji narządów płciowych u płodów żeńskich, a zwłaszcza, jeśli mamy pewność defektu genetycznego u dziewczynki [21, 22]. Pacjentka opisana w niniejszej pracy nie zdecydowała się na badania prenatalne. Ryzyko wystąpienia choroby u jej dziecka było małe. Autorzy niniejszej pracy nie zastosowali terapii prenatalnej u pacjentki, utrzymali jednak leczenie deksametazonem na początku ciąży w dawce kilkakrotnie mniejszej, ponieważ pozwalało to zachować normokaliemii i prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego, w sytuacji kiedy spironolakton oraz antagoniści wapnia są przeciwwskazane. Brak konkretnych doniesień w piśmiennictwie na temat skuteczności leczenia hipotensyjnego u kobiet w ciąży z niedoborem 11β -hydroksylazy. Autorzy niniejszej pracy dysponują tylko jednym opisem ciąży w klasycznym CAH na tle niedoboru 11β -hydroksylazy ukończonej szczęśliwym porodem, u chorej bez nadciśnienia tętniczego [25]. Prawdopodobnie można byłoby wcześniej odstawić deksametazon, ale pacjentka zgłosiła się do kontroli endokrynologicznej dopiero w 35. tygodniu ciąży, ponieważ jej samopoczucie było dobre, a ginekolog potwierdzał prawidłowy przebieg ciąży.

Podsumowując, autorzy niniejszej pracy sugerują, że badanie profilu steroidowego w moczu powinno być obecnie rutynowym badaniem przy rozpoznaniu wrodzonego przerostu nadnerczy. Pozwoli to uniknąć błędów dagnostyczno-terapeutycznych. Autorzy pracy mają również nadzieję, że zwiększy się dostępność badań genetycznych, a ich wyniki pomogą im zrozumieć różnorodność obrazów klinicznych i zastosować leczenie najbardziej właściwe dla chorego.

Podziękowanie

Serdecznie dziękujemy Pani dr hab. med. Ewie Małownik z Pracowni Zaburzeń Metabolizmu Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie, za zbadanie i zinterpretowanie profilu steroidowego w moczu.

Piśmiennictwo

1. Seckl JR, Chapman KE. Medical and physiological aspects of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase system. *Eur J Biochem* 1997; 249: 361–364.
2. Fisher A, Davies E, Fraser R, Connell JM. Structure-function relationships of aldosterone synthase and 11 β -hydroxylase enzymes: implications for human hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1998; 25: S42–S46.
3. White PC, Speiser PW. Steroid 11 β -hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 325–339.
4. Zachmann M, Tassinari D, Prader A. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. A study of 25 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 222–229.
5. Nimkarn S, New MI. Steroid 11 β -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 96–99.
6. Caulfield MP, Lynn T, Gottschalk ME i wsp. The diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in the newborn by gas chromatography/mass spectrometry analysis of random urine specimens. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3682–3690.
7. Holcombe JH, Keenan BS, Nichols BL i wsp. Neonatal Salt Loss in the Hypertensive Form of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatrics* 1980; 65: 777–781.
8. Hochberg Z, Benderly A, Kahana L i wsp. Requirement of mineralocorticoid in congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 36–40.
9. Ezquieta B, Luzuriaga C. Neonatal salt-wasting and 11 β -hydroxylase deficiency in a child carrying a homozygous deletion hybrid CYP11B2 (aldosterone synthase)–CYP11B1 (11 β -hydroxylase). *Clinical Genetics* 2004; 66: 229–235.
10. Zadik Z, Kahana L, Kaufman H i wsp. Salt loss in hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia (11- β -hydroxylase deficiency). *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 384–387.
11. Merke DP, Keil MF, Jones JV i wsp. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1114–1120.
12. Warinner SA, Zimmerman D, Thompson GB i wsp. Study of three patients with congenital adrenal hyperplasia treated by bilateral adrenalectomy. *World J Surg* 2000; 24: 1347–1352.
13. Hinson JP, Vinson GP, Kapas S i wsp. The relationship between adrenal vascular events and steroid secretion: the role of mast cells and endothelin. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 40: 381–389.
14. Pohorecky LA, Wurtman RJ. Adrenocortical control of epinephrine synthesis. *Pharmacol Rev* 1971; 23: 1–35.
15. Stikkelbroeck NM, Suliman HM, Otten BJ i wsp. Testicular adrenal rest tumours in postpubertal males with congenital adrenal hyperplasia: sonographic and MR features. *Eur Radiol* 2003; 13: 1597–1603.
16. Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. W: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (red.). *William's Textbook of Endocrinology*. Saunders, Philadelphia 1998: 517–664.
17. Storr HL, Barwick TD, Snodgrass GAI i wsp. Hyperplasia of adrenal rest tissue causing a retroperitoneal mass in child with steroid 11 β -hydroxylase deficiency. *Horm Res* 2003; 60: 99–102.
18. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G i wsp. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 2000; 343: 1362–1368.
19. Zuckerman-Levin N, Tiosano D, Eisenhofer G i wsp. The importance of adrenocortical glucocorticoids for adrenomedullary and physiological response to stress: A study in isolated glucocorticoid deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5920–5924.
20. Cerame BJ, Newfield RS, Pascoe L i wsp. Prenatal diagnosis and treatment of 11 β -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia resulting in normal female genitalia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3129–3134.
21. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SEI i wsp. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 2002; 58: 188–195.
22. Nimkarn S, New MI. Prenatal Diagnosis and Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Res* 2007; 67: 53–60.
23. Lajic S, Wedell A, Bui T-H i wsp. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with CAH. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3872–3880.
24. Seckl JR, Miller WL. How safe is long-term prenatal glucocorticoid treatment? *JAMA* 1997; 277: 1077–1079.
25. Simm PJ, Zacharin MR. Successful pregnancy in a patient with severe 11- β -hydroxylase deficiency and novel mutations in CYP11B1 gene. *Horm Res* 2007; 68: 294–297.