



Rzadkie zaburzenia wrodzone steroidogenezy nadnerczowej

Rare congenital defects of adrenal steroidogenesis

Robert Krysiak¹, Bogdan Marek^{2,3}, Bogusław Okopień¹

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

²Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

³II Oddział Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Endokrynologii i Diabetologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3, Rybnik

Streszczenie

Wrodzone zaburzenia steroidogenezy nadnerczowej stanowią grupę jednostek klinicznych, dziedziczonych autosomalnie recesywnie, które są spowodowane przez inaktywującą mutację genu kodującego jeden z enzymów odgrywających rolę w syntezie hormonów kory nadnerczy. Każdy z opisanych defektów enzymatycznych powoduje odmienną prezentację kliniczną i swoiste odchylenia w badaniach laboratoryjnych. Natomiast różny stopień dysfunkcji enzymatycznej odpowiada za różnorodną ekspresję fenotypową, nawet w przypadku tego samego defektu enzymatycznego. Podstawą w diagnostyce wrodzonych zaburzeń steroidogenezy nadnerczowej jest przeprowadzenie niekiedy bardzo wyszukanych oznaczeń biochemicznych. Ponieważ defekty steroidogenezy mogą powodować stany zagrożenia życia, a w przypadku nieleczenia doprowadzać do wystąpienia poważnych powikłań, kluczowe jest ich uwzględnienie w diagnostyce różnicowej wielu objawów klinicznych. W ostatnich latach najczęstszy defekt syntezy steroidów nadnerczowych (niedobór 21-hydroksylazy) stanowił przedmiot wielu opracowań. Dlatego w niniejszej pracy omówiono etiopatogenezę, manifestację kliniczną, odchylenia laboratoryjne oraz leczenie innych, występujących rzadziej, zaburzeń steroidogenezy nadnerczowej. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (4): 354–365)

Słowa kluczowe: nadnercza, nieprawidłowa steroidogeneza, objawy, diagnostyka, leczenie

Abstract

Congenital defects of adrenal steroidogenesis comprises a group of autosomally recessive disorders, which are usually caused by inactivating mutations in single enzymes involved in adrenal steroid biosynthesis. Each of the defects causes different biochemical consequences and clinical features. A different degree of enzyme dysfunction is responsible for a wide range of phenotypic expression even in the same disorder. The basis for the diagnosis of inborn errors of steroidogenesis are often refined methods for steroid determination. Because these defects may result in life-threatening conditions and, if not treated, lead to serious complications, it is essential to consider their presence in a differential diagnosis of various symptoms. Deficiency of 21-hydroxylase, the most common of these disorders, has been recently extensively reviewed. Therefore, this paper discusses the etiopathogenesis, clinical manifestation, biochemical abnormalities and management of other less frequent defects of adrenal steroidogenesis. (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (4): 354–365)

Key words: adrenal glands, abnormal steroidogenesis, symptoms, diagnosis, treatment

Wstęp

Kora nadnerczy jest miejscem powstawania trzech głównych grup steroidów: mineralokortykoidów, glikokortykoidów oraz androgenów nadnerczowych [1]. Wytwarzanie pierwszej z nich podlega regulacji przez aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron, podczas gdy pozostałe dwa szlaki steroidogenezy są nadzorowane przez oś podwzgórze–przysadka–nadnercza [1, 2]. Wytwarzanie końcowych produktów steroidogenezy we wszystkich warstwach kory nadnerczy obejmuje wiele reakcji enzymatycznych, z których każda może być miejscem bloku [2, 3]. Wrodzone zaburzenia steroidogenezy nadnerczowej obejmują grupę jednostek klinicznych, u podłoża których leży de-

fekt wytwarzania jednego z pięciu enzymów uczestniczących w procesie biosyntezy kortyzolu z cholesterolu, dwóch enzymów uczestniczących w wytwarzaniu mineralokortykoidów oraz dwóch enzymów warunkujących interkonwersję steroidów [4, 5]. Za wyjątkiem defektów syntezy aldosteronu oraz zaburzenia konwersji kortyzolu w kortyzon, konsekwencją wszystkich pozostałych jest wystąpienie wrodzonego przerostu nadnerczy. W tych przypadkach niskie (w wyniku bloku enzymatycznego) stężenie kortyzolu, na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, zwiększa wydzielanie adrenokortykotropiny (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), czego konsekwencją jest obecne niekiedy już w okresie życia płodowego powiększenie nadnerczy [3]. Manifestacja kliniczna wrodzonego przerostu nadner-



Dr med. Robert Krysiak, Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice, tel./faks: (032) 252 39 02, e-mail: r.krysiak@poczta.onet.pl; r.krysiak@pharmanet.com.pl

czy jest nie tylko następstwem niedoboru kortyzolu, ale również braku lub nadmiaru steroidów działających androgenicznie lub wykazujących właściwości mineralokortykoidowe [4]. Zdecydowanie najczęstszą, ponieważ stanowiącą ponad 90% wszystkich przypadków, i zarazem najlepiej poznaną postacią defektu steroidogenezy nadnerczowej jest niedobór 21-hydroksylazy [6]. Znacznie mniej wiadomo na temat innych niedoborów enzymatycznych zaburzających prawidłową steroidogenezę nadnerczową, dlatego omówiono je w niniejszej pracy.

Wrodzony tłuszczowy przerost nadnerczy

Wrodzony tłuszczowy przerost nadnerczy (*congenital lipid adrenal hyperplasia*) uważa się za najcięższą postać przerostu tego gruczołu [7]. Na szczęście dotychczas opisano zaledwie kilkadziesiąt jego przypadków [8]. Na tej podstawie przypuszcza się, że schorzenie to częściej występuje u osób pochodzenia japońskiego, koreańskiego i palestyńskiego [9]. Przez wiele lat wrodzony tłuszczowy przerost nadnerczy wiązano z defektem jednego z trzech enzymów, odgrywających rolę we wczesnych etapach steroidogenezy: 20 α -hydroksylazy, 22-hydroksylazy i/lub 20,22-desmolazy [9]. Obecnie jednak wiadomo, że podłoże schorzenia jest zupełnie inne i wynika ze zmniejszenia aktywności genu kodującego białko StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*), odgrywające kluczową rolę w procesie transportu cholesterolu z zewnętrznej do wewnętrznej błony mitochondrialnej, gdzie zachodzi odszczepienie bocznego łańcucha przez enzym P450_{sc} [8, 10]. W niedoborze białka StAR upośledzeniu ulega prawidłowy wychwyt cholesterolu przez mitochondria, co zmniejsza stopień konwersji cholesterolu do pregnenolonu i w konsekwencji zaburza syntezę wszystkich steroidów nadnerczowych i gonadalnych [4, 10]. Efektem tego jest nadmiar estrów cholesterolu w komórkach kory nadnerczy i ich wtórne uszkodzenie, powodujące charakterystyczny (stąd nazwa schorzenia) obraz nadnerczy w badaniach autopsyjnych [8].

Ze względu na zachodzącą w łożysku steroidogenezę niezależną od białka StAR, łożyskowa synteza progesteronu jest zachowana i dlatego ciąża kończy się zwykle o czasie [8]. U obu płci w momencie urodzenia obserwuje się żeńskie narządy płciowe [11], przy czym w przypadku chłopców wynika to z niedoboru testosteronu we wczesnych okresach ciąży (6.–12. tydzień) [4]. Objawy zespołu utraty soli we wczesnym (do końca drugiego tygodnia) okresie życia występują jedynie u połowy dzieci (a więc rzadziej niż w niedoborze 21-hydroksylazy), a w nielicznych przypadkach mogą one nie występować nawet w późniejszym wieku [9]. Jest to najprawdopodobniej konsekwencja występowania

niskich, ale mierzalnych stężeń steroidów, powstałych w wyniku steroidogenezy niezależnej od białka StAR [8]. Nieporównywalnie jednak częściej w stosunku do niedoboru 21-hydroksylazy ujawniają się stany hipoglikemii o niejednokrotnie bardzo ciężkim przebiegu oraz występują objawy zespołu błon szklistych u noworodka [9, 11]. Postępujące z wiekiem uszkodzenie lipidowe nadnerczy i gonad wtórnie zaburza w nich steroidogenezę niezależną od białka StAR [8]. W konsekwencji dochodzi do zahamowania niewielkiego wytwarzania steroidów na tym szlaku, co powoduje pogorszenie stanu klinicznego dziecka i tłumaczy obserwowany w większości przypadków dwufazowy przebieg wrodzonego tłuszczowego przerostu nadnerczy [8]. U niektórych osób manifestacje ze strony gonad ujawniają się częściej i są wyraźniejsze niż ze strony nadnerczy [11]. W okresie dzieciństwa u dziewczynek, jak również (w przypadku błędnego rozpoznania płci) u chłopców przed pokwitaniem obraz wrodzonego tłuszczowego przerostu nadnerczy może wskazywać na chorobę Addisona o ciężkim przebiegu, tym bardziej, że w tym czasie sekrecja steroidów gonadalnych jest fizjologicznie niska [9]. Przyczyną błędnego rozpoznania choroby Addisona mogą być również obserwowane we wrodzonym tłuszczowym przerostie nadnerczy przebarwienia, u podłoża których leży wysokie stężenie ACTH [7].

W diagnostyce wrodzonego tłuszczowego przerostu nadnerczy stwierdza się zupełny brak lub bardzo znaczny niedobór steroidów gonadalnych i nadnerczowych [7]. Ponadto występują hiponatremia, hipokaliemia, wysokie stężenie ACTH, zmniejszone wydalanie z moczem 17-hydroksysteroidów i 17-ketosteroidów [9].

W leczeniu wymagane jest stosowanie glukokortykoidów i mineralokortykoidów w fizjologicznych dawkach oraz suplementacja hormonów płciowych [7]. Efekty suplementacji steroidami przynoszą bardzo dobre wyniki ze względu na obserwowaną u pacjentów nadwrażliwość na hormony steroidowe [9].

Niedobór 17 α -hydroksylazy/17,20-liazy

Zlokalizowany w mikrosomach enzym P450c17 katalizuje dwie ważne reakcje w procesie steroidogenezy: hydroksylację progesteronu i pregnenolonu w pozycji 17 α oraz rozłożenie wiązania C17–C20 z wytworzeniem dehydroepiandrosteronu (DHEA, *dehydroepiandrosterone*) oraz androstendionu [12]. Reakcje te zachodzą zarówno w nadnerczach, jak i gonadach [13, 14]. O ile do wytworzenia glukokortykosteroidów wymagana jest wyłącznie aktywność 17 α -hydroksylowa, to synteza androgenów nadnerczowych i gonadalnych wymaga zachowania obu tych aktywności enzymatycznych [12]. Wykazanie aktywności 17,20-liazowej wymaga fosfo-

rylacji enzymu P450c17 i zależy od obecności pewnych czynników regulacyjnych wpływających na transport elektronów z NADPH na ten enzym, takich jak cytochrom b₅ [12, 14].

Niedobór 17 α -hydroksylazy/17,20-liazy, uwarunkowany mutacją genu *CYP17*, stanowi rzadką (oceniając zaledwie na ok. 1% wszystkich przypadków) przyczynę wrodzonego przerostu nadnerczy [10]. Liczbę dotychczas opisanych pacjentów z tym niedoborem enzymatycznym szacuje się na ponad 130, natomiast liczba stwierdzonych mutacji genu *CYP17* wynosi około 50 [15]. Częstość powyższego defektu enzymatycznego prawdopodobnie jest jednak większa w niektórych rejonach Brazylii oraz Japonii [15]. Choć niedobór enzymatyczny w ogromnej większości przypadków dotyczy obu enzymów, znane są pojedyncze przypadki izolowanego niedoboru 17,20-liazy, przy zachowanej prawidłowej aktywności 17 α -hydroksylazowej [13].

Upośledzona synteza glukokortykoidów i androgenów nadnerczowych powoduje przesunięcie steroidogenezy nadnerczowej w kierunku związków wykazujących właściwości mineralokortykoidowe, takich jak: 11-dezoksykortykosteron, a zwłaszcza kortykosteron [10, 16]. Efektem tego jest typowa dla stanów nadmiaru mineralokortykoidów prezentacja kliniczna tego zespołu, obejmująca wystąpienie nadciśnienia tętniczego, zasadowicy metabolicznej, hipokaliemii oraz wtórnej hipopreninemii [14, 16]. Obniżone u większości chorych stężenie aldosteronu, mimo braku blokady enzymatycznej w procesie jego biosyntezy, jest konsekwencją występującej w tym zespole hipopreninemii oraz hipokaliemii, wynikających z nadmiaru dezoksykortykosteronu i kortykosteronu [17].

Objawy niedoboru 17 α -hydroksylazy/17,20-liazy przypominają więc hiperaldosteronizm pierwotny, od którego różni go stężenie aldosteronu w osoczu [18]. Znane są jednak nieliczne przypadki osób z niedoborem 17 α -hydroksylazy/17,20-liazy, u których stężenie tego hormonu mieściło się w granicach normy lub nawet ją przekraczało [15]. Prawdopodobnie wynika to ze zwiększenia w cięższych postaciach niedoboru 17 α -hydroksylazy/17,20-liazy aktywności syntazy aldosteronu [12, 15]. Typowe dla powyższego defektu enzymatycznego nadciśnienie tętnicze może się ujawniać w różnym wieku i wykazywać istotne różnice, jeśli chodzi o stopień jego zaawansowania [12]. Mimo defektu powstawania kortyzolu, nie obserwuje się u chorych objawów klinicznych choroby Addisona, ponieważ występujący u nich w wysokim stężeniu kortykosteron wykazuje właściwości agonistyczne w stosunku do receptora glukokortykoidowego [19]. Mechanizmy adaptacyjne rozwijające się w stanach niedoboru 17 α -hydroksylazy/17,20-liazy zapobiegają wystąpieniu klinicznych wykładników niedoczynności glukokortykoidowej

nadnerczy, ale odbywa się to kosztem rozwoju nadczynności mineralokortykoidowej [19].

Drugą zmienną cechą niedoboru 17 α -hydroksylazy/17,20-liazy są konsekwencje kliniczne niedoboru androgenów nadnerczowych. U chłopców w momencie urodzenia zewnętrzne narządy płciowe mogą być uformowane żeńsko, ale zachowana sekrecja hormonu hamującego rozwój struktur wywodzących się z przewodu Millera zapobiega u nich rozwojowi macicy oraz jajowodów [17]. Obserwowana u około połowy pacjentów ginekomastia stanowi następstwo podwyższonego stężenia estrogenów [20]. Z kolei dziewczynki rodzą się z prawidłowo wykształconymi zewnętrznymi narządami płciowymi, jednak w okresie pokwitania najczęściej nie dochodzi u nich do dalszego rozwoju drugorzędowych cech płciowych [10]. Z tego względu znane są nierzadkie przypadki nierozpoznania niedoboru 17 α -hydroksylazy/17,20-liazy aż do okresu, w którym powinno wystąpić pokwitanie [19]. W związku z tym zaleca się obowiązkową diagnostykę w kierunku niedoboru 17 α -hydroksylazy/17,20-liazy w każdym przypadku opóźnionego pokwitania u dziewcząt [12]. Umożliwia to rozpoznanie współistniejącego nadciśnienia, którego przebieg może być ciężki, oraz zapobieżenie rozwojowi dysfunkcji reprodukcyjnej [12].

Przebieg kliniczny niedoboru 17 α -hydroksylazy/17,20-liazy wykazuje osobniczą zmienność [14]. Mimo że opisano wiele różnych mutacji odpowiedzialnych za powyższy defekt genetyczny, nie wykazano korelacji pomiędzy typem defektu i stopniem zaawansowania odczuwanych przez pacjenta objawów klinicznych [12].

W badaniach laboratoryjnych zwraca uwagę bardzo wysokie stężenie kortykosteronu i wysokie stężenie dezoksykortykosteronu oraz zwiększone wydalanie z moczem ich metabolitów [10]. W późniejszych okresach życia (zwłaszcza w okresie pokwitania) dotknięte procesem chorobowym osoby wykazują bardzo wyraźne podwyższone stężenia gonadotropin, w wyniku upośledzonego sprzężenia zwrotnego, spowodowanego niskim stężeniem hormonów płciowych [20].

Normalizację zaburzeń biochemicznych przynosi suplementacja glukokortykoidów [16, 17]. W przypadku utrzymywania się objawów nadciśnienia tętniczego, mimo zastosowania steroidoterapii, zaleca się włączenie do leczenia antagonistów aldosteronu, takich jak spironolakton czy eplerenon [18]. Antagonistów wapnia wykorzystuje się w leczeniu drugiego rzutu u osób już poddanych terapii antagonistami aldosteronu [15]. Wskazane jest również — w celu rozwoju wtórnych cech płciowych — stosowanie, szczególnie w okresie pokwitania, hormonów płciowych odpowiadających płci psychicznej pacjenta [20]. Niektórzy znawcy tematu zalecają obowiązkową profilaktyczną gonadektomię u osób płci męskiej, aby w ten sposób zapobiec ryzyku

rozwoju w nich zmian nowotworowych [14]. W takich przypadkach gonad powinno się poszukiwać w jamie brzusznej, kanale pachwinowym czy też w fałdach wargowo-mosznowych [15].

Niedobór dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej

Dehydrogenaza 3β -hydroksysteroidowa, określana również nazwą izomerazy $\Delta 5 \rightarrow \Delta 4$, jest enzymem, który katalizuje konwersję $\Delta 5$ - 3β -hydroksysteroidów do $\Delta 4$ - 3β -ketosteroidów i dlatego ma kluczowe znaczenie w powstawaniu wielu ważnych steroidów, takich jak: progesteron, kortyzol, aldosteron, androstendion, testosteron czy estrogeny [21]. W organizmie człowieka występują dwie formy tego enzymu: typ I — obecny głównie w łożysku, sutkach, gruczole krokowym i skórze oraz typ II — stwierdzany w nadnerczach, jądrach i jajnikach [22]. Aktywność obu typów enzymu regulują osobne geny, odpowiednio: *HSD3B1* i *HSD3B2* [22].

Ponieważ ekspresja dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej typu II podlega regulacji przez pojedynczy gen, dlatego jego niedobór, spowodowany mutacją delecyjną genu *HSD3B2*, dotyczy zarówno nadnerczy, jak i gonad [23]. Opisano go u około 60 chorych [23]. Ze względu na zachowaną aktywność genu *HSD3B1* zaburzeniom steroidogenezy w tych narządach nie towarzyszą zaburzenia aktywności dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej w innych tkankach [21]. W wyniku niedoboru enzymu w nadnerczach dochodzi do odhamowania syntezy ACTH oraz wtórnie zwiększonej produkcji $\Delta 5$ prekursorów steroidowych, takich jak pregnenolon, 17-hydroksypregnenolon, DHEA i androstendiol [21].

Niedobór dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej może wywoływać wiele dolegliwości klinicznych, które nie stanowią oddzielnych chorób, ale reprezentują różne nasilenie jednej choroby i wiążą się bezpośrednio ze stopniem deficytu enzymatycznego [23]. Postać z utratą soli jest najcięższą i niejednokrotnie zagrażającą życiu formą tego zespołu [24]. U jej podłoża leży niedobór mineralokortykoidów, zwłaszcza aldosteronu [21]. Objawia się ona zmniejszeniem łaknienia, nadmierną sennością, wymiotami, biegunkami z oddawaniem wodnistych stolców, cechami odwodnienia, niedociśnieniem, zmniejszeniem masy ciała oraz zahamowaniem wzrostu [23]. Często i we wczesnym okresie życia może dochodzić do przełomu nadnerczowego, spowodowanego współistnieniem ciężkiego niedoboru glukokortykoidów i mineralokortykoidów [23, 24].

Drugą ważną manifestacją kliniczną niedoboru dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej są zaburzenia rozwoju płciowego. U chłopców przyjmują one najczęściej charakter pseudohermafrodytyzmu połączonego

z niedorozwojem męskich narządów płciowych [10]. Przyczyną wytworzenia interseksualnych narządów płciowych jest współistniejący niedobór enzymu w jądrach, w wyniku którego nie dochodzi lub zmniejsza się w nich synteza testosteronu [24]. Interseksualizmu nie obserwuje się przeważnie u dziewczynek, u których może jednak dochodzić do wystąpienia łagodnej najczęściej wirylicacji zewnętrznych narządów płciowych [23]. Zwykle jednak nie osiąga ona dużego nasilenia ze względu na słabe działanie androgenne DHEA [25]. Z uwagi na mniejsze niż u chłopców zaburzenia rozwoju płciowego, ryzyko wystąpienia przełomu nadnerczowego, grożącego zgonem we wczesnym dzieciństwie jest większe u dziewczynek niż u chłopców [23]. Stanowi to istotną różnicę w stosunku do niedoboru 21-hydroksylazy, w którym zgony dotyczą przede wszystkim dzieci płci męskiej [23]. W okresie pokwitania u mężczyzn rozwija się hipogonadyzm hipergonadotropowy o zmiennym stopniu zaawansowania, podczas gdy u dziewcząt ujawniać się mogą cechy hiperandrogenizmu [24]. Jego przyczyną jest zwiększona w tym schorzeniu produkcja DHEA i innych słabych androgenów nadnerczowych, które poza nadnerczami mogą ulegać konwersji do silniejszych androgenów [24]. W czasie dzieciństwa u pacjentek może dochodzić do wystąpienia przedwczesnego trądziku, pojawienia się owłosienia w okolicy łonowej, przejściowego przyspieszenia wzrostu oraz klitoromegalii [26]. W późniejszym czasie u dziewcząt może dochodzić do hirsutyzmu oraz nieregularnych miesiączek, co daje obraz kliniczny mogący sugerować zespół policystycznych jajników [26]. Należy podkreślić, że stopień zaburzeń rozwoju płciowego w niedoborze dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej nie wykazuje żadnego związku z nasileniem utraty soli [23].

Za obecnością niedoboru dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej jako przyczyny wrodzonego przerostu nadnerczy przemawia wykazanie zwiększonej zawartości w osoczu prekursorów $\Delta 5$, takich jak: pregnenolon, 17-hydroksypregnenolon, DHEA oraz androstendiol [21]. Towarzyszy jej zwykle zwiększone wydalanie ich metabolitów, zwłaszcza pregnentriolu, z moczem [24]. Szczególnie dużą czułość przypisuje się ocenie stężenia 17-hydroksypregnenolonu po zastosowaniu ACTH [23]. Co ciekawe stężenie gonadotropin mieści się w normie i jedynie w teście z gonadoliberyną obserwuje się niekiedy zwiększony przyrost hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*) [21]. W przypadku słabiej wyrażonych objawów niedoboru dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej podwyższeniu ulega wartość stosunku steroidów $\Delta 5$ do $\Delta 4$, w tym stosunku 17-hydroksypregnenolonu do 17-hydroksyprogesteronu, 17-hydroksypregnenolonu do kortyzolu oraz DHEA do $\Delta 4$ -androstendionu [21]. Izolowana oce-

na prekursorów steroidowych $\Delta 4$ ma niewielką wartość różnicową, ponieważ ich stężenia są często podwyższone na skutek istnienia zachowanej konwersji w tkankach pozanadnerczowych i pozagonadalnych poprzez typ I tego enzymu [22]. Z tego samego względu w okresie peripubertalnym może występować dość wyraźna odpowiedź ze strony testosteronu na podanie β -gonadotropiny kosmówkowej [22]. Każdorazowo wymagane jest wykluczenie możliwości występowania guza jajnika czy nadnercza wykazującego izolowaną zdolność sekrecji prekursorów $\Delta 5$ za pomocą normalizacji tych odchyleń po podaniu deksametazonu [20]. Normalizacja stężenia testosteronu i androstendionu pod wpływem glukokortykoidów umożliwia ponadto różnicowanie chorych z niedoborem dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej, u których występują zmiany wielotorbielowate w jajnikach, od idiopatycznego zespołu policystycznych jajników, w którym mimo zastosowania glukokortykoidów, utrzymuje się podwyższone stężenie tych androgenów [21].

Leczenie klasycznej postaci niedoboru dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej jest zbliżone do terapii niedoboru 21-hydroksylazy i obok stosowania glukokortykoidów powinno obejmować suplementację fluorohydrokortyzonu i stosowanie odpowiednich hormonów płciowych [20]. Przy ocenie efektywności terapii istotna wartość przypada monitorowaniu stężeń 17-hydroksypregnenolonu, DHEA oraz aktywności reninowej osocza [23]. U dziewcząt z chromosomalną płcią żeńską i ciężkim niedoborem dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej prawdopodobieństwo wystąpienia spontanicznego pokwitania jest praktycznie równe zeru i dlatego około 12.–13. roku życia należy u nich rozpocząć terapię hormonami płciowymi [21]. Na początku polega ona na stosowaniu samych estrogenów, by po 12–18 miesiącach dołączyć do nich progesteron (najczęściej podaje się go w dniach 15.–25.) [21]. Natomiast u chorych z kariotypem 46XY dalsze postępowanie zależy od tego, jakie poczucie płci ma dana osoba. Gdy czuje ona psychicznie, że ma płeć żeńską, to około 10.–11. roku życia włącza się u niej estrogeny i zawsze — ze względu na ryzyko rozwoju nowotworu — wykonuje się profilaktyczną gonadektomię [4, 23]. Natomiast jeśli osoba czuje się męczyzną, należy zastosować preparaty testosteronu o przedłużonym działaniu, przy czym wyjściowa dawka testosteronu wynosi 50–100 mg/miesiąc, a docelowa nawet 150–200 mg/miesiąc [21].

Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach dowodzą, że w przypadku częściowo zachowanej aktywności dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej dochodzi do rozwoju nieklasycznej postaci jej niedoboru, której manifestacja kliniczna jest najczęściej znacznie słabiej wyrażona niż w postaci klasycznej. Skąpoobjawowy przebieg powoduje, że stwierdzone u pa-

cientów dolegliwości są zwykle niecharakterystyczne i mogą spowodować błędne rozpoznanie innej choroby [27, 28]. Nieklasyczna postać wrodzonego przerostu nadnerczy na tle niedoboru dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej może się manifestować klinicznie w różnych okresach życia, począwszy od wieku rozwojowego. Istnieją dane, że częściowy niedobór tego enzymu jest przyczyną aż 1,5–13% wszystkich postaci przedwczesnego *pubarche* [21]. Ponadto może doprowadzać do przyspieszonego, ale przedwcześnie zakończonego wzrostu kostnego oraz — choć jest to słabiej udokumentowane niż dla niedoboru 21-hydroksylazy i 11 β -hydroksylazy — hiperandrogenizmu [29]. W leczeniu postaci nieklasycznej niedoboru dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej zaleca się stosowanie steroidoterapii. Najczęściej stosuje się prednizon i prednizolon podawane w dawce dobowej 5–7,5 mg, najlepiej w dwóch dawkach podzielonych lub też deksametazon raz dziennie w godzinach wieczornych w dawce 0,25–0,375 mg [27, 30].

Niedobór 11 β -hydroksylazy

Niedobór 11 β -hydroksylazy, spowodowany obecnością mutacji genu *CYP11B1* odpowiedzialnego za powstawanie enzymu P450c11 β , uważa się za drugą co do częstości, po niedoborze 21-hydroksylazy, przyczynę wrodzonego przerostu nadnerczy. Podobnie jak inne postaci niedoborów steroidogenezy nadnerczowej jest dziedziczony autosomalnie recesywnie [31]. Ocenia się, że klasyczna postać niedoboru 11 β -hydroksylazy odpowiada za 5–8% wszystkich przypadków tego zespołu [32]. Oznacza to, że w populacji kaukaskiej na powyższe schorzenie choruje 1 osoba na 100 000 [33]. Częstość ta jest większa w pewnych grupach etnicznych, takich jak Żydzi pochodzenia marokańskiego oraz Berberowie zamieszkujący góry Atlas [10]. W pierwszej z tych grup ryzyko rozwoju niedoboru 11 β -hydroksylazy ocenia się na 1 przypadek na 5000–7000 osób [33].

Z względu na fakt, że w warunkach fizjologicznych ekspresję 11 β -hydroksylazy stwierdza się wyłącznie w nadnerczach, synteza hormonów płciowych w gonadach jest niezaburzona [32]. Natomiast w nadnerczach dochodzi do wtórnego zwiększonego powstawania androgenów [31]. Ponadto zwiększeniu ulega synteza 11-dezoksysteroidów, zwłaszcza 11-dezoksykortykosteronu i 11-dezoksykortyzolu [20]. Związki te — szczególnie 11-dezoksykortykosteron — wykazują pewne właściwości mineralokortykoidowe [20] i dlatego w warunkach bardzo wysokich stężeń dezoksykortykosteronu i innych prekursorów aldosteronu zwiększeniu ulega resorpcja sodu i utrata potasu oraz zwiększa się objętość przestrzeni płynowych [16]. Reakcja taka występuje pomimo śladowych stężeń samego aldoste-

ronu, którego powstawanie wymaga zadziałania 11β -hydroksylazy [16].

Nadciśnienie tętnicze, często zaczynające się w pierwszych latach życia, stwierdza się u 2/3 osób z ciężką klasyczną postacią tego zespołu [33]. Chociaż ma ono najczęściej charakter łagodny lub umiarkowany, u prawie 1/3 osób prowadzi do przerostu lewej komory serca lub wystąpienia retinopatii [25, 33]. Opisa-no również przypadki zgonów z powodu chorób naczyń mózgowych, stwierdzane nawet we wczesnych dekadach życia [34]. Należy wyraźnie podkreślić, że niedoboru potasu oraz wynikających z tego osłabienia i skurczów mięśniowych, choć typowych, nie można uznać za kryterium niezbędne do rozpoznania niedoboru 11β -hydroksylazy, ponieważ u wielu chorych z tym defektem steroidogenezy nie stwierdza się ich obecności [31, 33]. U podłoża nadciśnienia tętniczego leży nadmierna kumulacja sodu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej i cechy zwiększenia objętości przestrzeni płynowych, spowodowane nadmierną kumulacją dezoxykortykosteronu [18, 34].

Dotychczas jednak słabo poznano czynnik hormonalny leżący u podstawy nadciśnienia. Najczęściej przyjmuje się, że nadciśnienie stanowi wynik hipertensyjnych właściwości dezoxykortykosteronu [19, 35]. Jednakże niewielki efekt mineralokortykoidowy tego związku u ludzi oraz niewielka korelacja pomiędzy jego stężeniem w osoczu i wartością ciśnienia tętniczego, przemawia za udziałem dodatkowych czynników [31]. Rolę taką być może spełniają 18-hydroksy- i 19-nor metabolity kortykosteronu, choć dane przemawiające za zwiększeniem ich stężenia w stanach niedoboru 11β -hydroksylazy nie są zgodne [19].

Mimo że nadciśnienie tętnicze jest typową manifestacją niedoboru 11β -hydroksylazy, w rzadkich przypadkach tego zespołu obserwowano obniżone wartości ciśnienia, któremu mogą towarzyszyć objawy imitujące kliniczną manifestację niedoboru mineralokortykoidów [36]. Uważa się, że sytuacje takie są wynikiem nadwrażliwości na steroidy o działaniu natriuretycznym, takie jak progesteron oraz pochodne steroidowe hydroksylowane w pozycji 16 [32].

Ujawniająca się wskutek wzrostu stężenia ACTH zwiększona sekrecja androgenów nadnerczowych doprowadza w zespole niedoboru 11β -hydroksylazy do wystąpienia w momencie urodzenia interseksualizmu płodów żeńskich [32]. Objawia się ono maskulinizacją zewnętrznych narządów płciowych, najczęściej pod postacią przerostu łechtaczki oraz skrotalizacji warg sromowych [19]. W późniejszych okresach życia u dziewcząt może dochodzić do wystąpienia wirylizacji [32]. W przeciwieństwie do zewnętrznych narządów płciowych, gonady i wewnętrzne narządy płciowe (jajowody, macica) są wykształcone prawidłowo i dlate-

go w przypadku korekcji chirurgicznej u kobiet z powyższym defektem nie dochodzi do zaburzenia czynności reprodukcyjnych [19]. Ponieważ androgeny mogą wpływać na aktywność osi podwzgórze-przysadka-gonady, ich nadmiar ma związek z ryzykiem rozwoju zaburzeń miesiączkowania o typie *amenorrhea/oligomenorrhea* u kobiet oraz przedwczesnego izoseksualnego dojrzewania płciowego lub odwrotnie — zmniejszenia spermatogenezy u mężczyzn [19].

W celu rozpoznania niedoboru 11β -hydroksylazy, podobnie jak w przypadku niedoboru 21 -hydroksylazy, przeprowadza się test stymulacyjny z ACTH, z tą jednak różnicą, że zamiast stężenia 17 -hydroksyprogesteronu dokonuje się oceny stężeń 11 -dezoxykortykosteronu i 11 -dezoxykortyzolu [10]. Co najmniej 3-krotny wzrost ich stężenia w tym teście potwierdza rozpoznanie [27]. Należy pamiętać, że w łagodnych postaciach (zwłaszcza w typie nieklasycznym) niedoboru 11β -hydroksylazy można obserwować izolowane zwiększenie stężenia wyłącznie dezoxykortykosteronu lub tylko kortykosteronu [36]. Zwiększone jest również wydalanie w dobowej zbiorce moczu zredukowanych metabolitów tych związków — tetrahydrodezoxykortyzolu oraz tetrahydrodezoxykortykosteronu [36]. Wzrost wydalania z moczem dotyczy również całkowitych 17 -ketosteroidów [32, 36]. Aktywność reninowa osocza jest zmniejszona i towarzyszy jej supresja aldosteronemii [33]. Potwierdzeniem słuszności rozpoznania niedoboru 11β -hydroksylazy są spadek stężenia ACTH, normalizacja natriurezy, objętości osocza oraz zwiększenie aktywności reninowej osocza i stężenia angiotensyny I w wyniku zastosowania deksametazonu [20]. W przeciwieństwie do osobników homozygotycznych, nie obserwuje się żadnych anomalii biochemicznych u heterozygot, nawet w teście z dożylnym podaniem ACTH [19]. Pod tym względem defekt ten różni się od niedoboru 21 -hydroksylazy [36].

U wielu kobiet z niedoborem 11β -hydroksylazy po włączeniu leczenia ujawnia się prawidłowa płodność i dlatego możliwe jest zajście w ciążę i jej donoszenie [25]. W możliwej obecnie do przeprowadzenia diagnostyce prenatalnej istotne znaczenie przypada wykryciu zwiększonych stężeń 11 -dezoxykortyzolu w płynie owodniowym [25, 27]. Istnieje również możliwość wykonania badań w kierunku obecności mutacji genu *P450c11* w materiale pochodzącym z kosmków kosmówki [25].

Charakterystyczny obraz kliniczny, sugerujący hiperaldosteronizm, mimo biochemicznych wykładników niedoboru aldosteronu, umożliwia odróżnienie niedoboru 11β -hydroksylazy od niedoboru 21 -hydroksylazy, w którym to przypadku dochodzi do zwiększonej utraty sodu oraz obniżenia wartości ciśnienia tętniczego, grożących w przypadku nieleczenia zgonem we

wczesnym dzieciństwie [32]. Różnicowanie takie może jednak sprawiać pewne problemy u małych dzieci, u których w stanach niedoboru 11β -hydroksylazy nadciśnienie tętnicze może być nieobecne, natomiast aktywność reninowa osocza nie musi być obniżona [32]. Możliwość popełnienia powyższego błędu zwiększa również fakt, że ze względu na obserwowane u części chorych podwyższenie stężenia 17 -hydroksyprogesteronu, jeśli nie dokonuje się równoczesnego pomiaru stężenia dezoksykortykosteronu i kortykosteronu, można błędnie rozpoznać niedobór 21 -hydroksylazy [36].

W leczeniu niedoboru 11β -hydroksylazy zaleca się najczęściej stosowanie hydrokortyzonu w dawce dobowej 15 – 20 mg/m² powierzchni ciała [20], choć niektórzy autorzy preferują podawanie deksametazonu w tym celu [16]. Postępowanie takie likwiduje nadmierną sekrecję androgenów, koryguje nadciśnienie tętnicze oraz hipokaliemię [35]. U niektórych chorych, szczególnie w okresie rozpoczynania leczenia glukokortykoidami, ponadto konieczne jest okresowe stosowanie mineralokortykoidów [20]. Do monitorowania efektywności leczenia wykorzystuje się najczęściej ocenę stężenia 11 -dezykortyzolu lub androgenów nadnerczowych oraz aktywności reninowej osocza [20, 31]. W przypadku długotrwałego utrzymywania się nadciśnienia tętniczego wyłączenie stosowania steroidów może okazać się niewystarczające i powinno być poszerzone o dodatkowe zastosowanie leków hipotensyjnych [19]. Najbardziej skutecznymi w tych przypadkach są antagoniści aldosteronu (spironolakton, eplerenon) oraz antagoniści wapnia [19, 32]. Ze względu na niską aktywność układu renina–angiotensyna–aldosteron oraz możliwe występowanie hipokaliemii nie zaleca się natomiast stosowania inhibitorów konwertazy (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), leków β -adrenolitycznych oraz diuretyków tiazydowych lub pętlowych [35].

Podobnie jak w przypadku niedoboru dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej również niedobór 11β -hydroksylazy może przebiegać pod postacią nieklasyczną. W wieku dziecięcym może się ona manifestować pojawieniem przedwczesnej *adrenarche* [31]. U dziewcząt w okresie popokwitaniowym oraz młodych kobiet może się objawiać natomiast hirsutyzm, zaburzeniami miesiączkowania o typie *oligomenorrhea*, jak również trądzikiem, których łączne występowanie nasuwa podejrzenie obecności zespołu policystycznych jajników [7, 28]. W późniejszym wieku nieklasyczna postać wrodzonego przerostu nadnerczy na tle niedoboru 11β -hydroksylazy może doprowadzać do przerostu łechtaczki u kobiet oraz rozwoju ginekomastii u mężczyzn [28]. W jednym z opracowań oszacowano, że częściowy niedobór 11β -hydroksylazy może odpowiadać za 1–2% [27], a nawet 5,6% [20] wszystkich przyczyn hirsutyzmu. Powyższe dane przemawiają za tym,

że typ nieklasyczny niedoboru 11β -hydroksylazy powinno się uwzględniać w każdym przypadku hiperandrogenizmu u kobiet o nieustalonym podłożu, tym bardziej, że w przypadku nierozpoznania schorzenie może postępować [29]. Ponadto istnieje możliwość manifestacji klinicznej pod postacią izolowanego nadciśnienia tętniczego o nieustalonym podłożu [33]. Leczenie chorych z nieklasyczną postacią niedoboru 11β -hydroksylazy jest analogiczne do przedstawionego przy omawianiu częściowego niedoboru dehydrogenazy 3β -hydroksysteroidowej.

Niedobór oksydoreduktazy cytochromu P450

W przypadku uwarunkowanego genetycznie i dziedziczonego autosomalnie recesywnie niedoboru oksydoreduktazy cytochromu P450 dochodzi w wyniku mutacji genu *POR* do zaburzeń procesów oksydoredukcyjnych i obniżenia aktywności enzymatycznej 21 -hydroksylazy, 17α -hydroksylazy oraz $17,20$ -liazy [4]. W zależności od stopnia niedoboru enzymatycznego stwierdza się bardzo różnorodną prezentację kliniczną, począwszy od przebiegu skąpoobjawowego, a skończywszy na postaciach ciężkich, które zwykle kończą się śmiercią [37]. Te ostatnie cechuje współistnienie z niedoczynnością nadnerczy wad rozwojowych, dotyczących przede wszystkim układu kostno-stawowy oraz narządy rozrodcze [37]. Za wyjątkiem narządów płciowych prezentacja fenotypowa w tych przypadkach jest bardzo podobna do obserwowanej w uwarunkowanym mutacją innego genu (gen *FGFR2*) zespole Antleya-Bixlera [38]. U chorych obserwuje się: przedwczesne zarośnięcie szwów czaszkowych, uwypuklenie kości czołowej, brachycefalię, niedorozwój środkowej części twarzy, zwężenie lub niedrożność nozdrzy tylnych, obecność gruszkowatego nosa, zapadnięcie podstawy nosa, słabo wykształcone usta, podniebienie gotyckie, nisko osadzone i dysplastyczne uszy, zwężenie zewnętrznych przewodów słuchowych, wodogłowie, powiększenie dłoni, wydłużenie palców, niedorozwój łopatki, zrośnięcie kości ramiennej i promieniowej, przykurcze wielu stawów, skoliozę oraz wady rozwojowe kręgosłupa i żeber [35, 38]. U chłopców zwykle dochodzi do rozwoju małego prącia i niezstąpienia jąder, natomiast u dziewczynek do zarośnięcia pochwy, zrośnięcia warg mniejszych, niedorozwoju warg większych i klitoromegalii [38]. Do innych objawów należą: u dziewcząt — pierwotny brak miesiączki, obecność torbieli w jajnikach oraz objawów wirylizacji u matki dziecka z powyższym defektem enzymatycznym w czasie ciąży, natomiast u chłopców — słabo wyrażone cechy maskulinizacji [38]. Całość obrazu uzupełniają anomalie rozwojowe nerek (ektopia, nerka podkowiasta, hipoplazja nerek, wodonercze), wady serca (w tym prze-

łożenia wielkich naczyń), przewodu pokarmowego oraz zwykle łagodne upośledzenie umysłowe [37].

Stopień niedoboru kortyzolu w stanach niedoboru oksydoreduktazy cytochromu P450 może różnić się od nieznacznego, wykrywanego za pomocą badań laboratoryjnych, do ciężkiego, przebiegającego gwałtownie i w przypadku nieleczenia stanowiącego zagrożenie życia [4].

Zwraca uwagę prawidłowe lub zwiększone stężenie ACTH w osoczu, które nadmiernie wzrasta po podaniu kortykoliberyny (CRH, *corticotropin-releasing hormone*). Stężenie kortyzolu w osoczu, najczęściej mieszczące się w warunkach wyjściowych w granicach normy, nie zmienia się lub zwiększa się tylko nieznacznie po podaniu ACTH [34]. U części chorych po podaniu ACTH stwierdza się nieprawidłowo niskie stężenie DHEA i adrostendionu [38]. Stężenia w osoczu pregnenolonu, progesteronu oraz ich metabolitów hydroksylowanych w pozycji 17 są często podwyższone w warunkach wyjściowych, a zwłaszcza po zastosowaniu ACTH [37]. Stężenia innych androgenów są zazwyczaj niskie i mogą się nie zwiększać lub wzrastać tylko nieznacznie pod wpływem ACTH i β -gonadotropiny kosmówkowej [35, 38]. W badaniu moczu (najlepiej dobowej zbiórce), które należy wykonać metodą spektroskopii masowej i chromatografii gazowej, zwraca uwagę wzrost stężenia metabolitów steroidowych (pregnenediolu, pregnenadiolu, pregnanetriolu, pregnanetriolonu, 5 α -tetrahydrokortykosteronu, 11-dehydrometabolitów steroidowych oraz 17 α -hydroksypregnanolonu) [38]. W przypadku potwierdzenia schorzenia istnieje możliwość przeprowadzenia badań genetycznych w kierunku genu *POR*, który odpowiada za powyższe schorzenie [38].

Podstawową formą leczenia niedoczynności nadnerczy jest stosowanie hydrokortyzonu w dawkach pozwalających na przywrócenie prawidłowego stężenia kortyzolu (w warunkach stresu dawkę należy zwiększyć) [4]. W przypadku niedorozwoju prącia próbuje się stosować iniekcje testosteronu [37]. W pozostałych wadach narządów płciowych u chłopców i u dziewczynek zwykle dokonuje się korekty chirurgicznej wady [38].

Niedobór syntazy aldosteronu

Końcowy etap syntezy aldosteronu obejmuje trzy reakcje: przekształcenie 11-dezoksykortykosteronu do kortykosteronu przy udziale 11 β -hydroksylazy, konwersję kortykosteronu do 18-hydroksykortykosteronu, wymagającą aktywności 18-hydroksylazy (metylooksydazy kortykosteronu typu I) oraz przemianę 18-hydroksykortykosteronu do aldosteronu, którą katalizuje 18-oksydaza (metylooksydaza kortykosteronu typu II) [39]. Obecnie wiadomo, że wszystkie te trzy reakcje w war-

stwie kłębkowanej przenosi jeden enzym, określany nazwą syntazy aldosteronu (P450c11AS, P450aldo lub P450cmo), który stanowi produkt genu *CYP11B2* [30]. Chociaż syntaza aldosteronu wykazuje zdolność hydroksylacji w pozycji 11 β , jednak nie wpływa ona na przekształcenie 11-dezoksykortyzolu do kortyzolu, katalizowane w warstwie pasmowatej kory nadnerczy przez 11 β -hydroksylazę steroidową, stanowiącą produkt genu *CYP11B1* [39]. Natomiast 11 β -hydroksylaza steroidowa wykazuje umiarkowaną zdolność konwersji dezoksykortykosteronu do kortykosteronu, czemu przypisuje się rolę w powstawaniu pewnych ilości kortykosteronu, nawet w przypadkach prawie całkowitego niedoboru syntazy aldosteronu [40].

Niedobór syntazy aldosteronu jest dziedziczny autosomalnie recesywnie [39]. Obserwuje się go najczęściej u Żydów zamieszkujących pewne rejony Iranu [30]. Opisano jednak nieliczne jego przypadki również w Europie i Ameryce Północnej [36]. Znamienną cechą symptomatologii niedoboru syntazy aldosteronu jest ograniczenie objawów klinicznych wyłącznie do hipoadosteronizmu, bez współistniejących zaburzeń gospodarki glukokortykoidami oraz jakichkolwiek zaburzeń różnicowania płci i dojrzewania płciowego [40]. Drugą typową cechą tego defektu enzymatycznego jest największe nasilenie dolegliwości we wczesnym okresie dzieciństwa, z następczym łagodnieniem objawów klinicznych, nawet w przypadkach nieleczonych. Zwykle pierwsza manifestacja kliniczna ma miejsce w wieku kilku dni do kilku miesięcy [41]. Do najczęstszych objawów w tym okresie życia należą wymioty i biegunki, sprzyjające odwodnieniu, następstwem którego mogą być: sinica, tachykardia, niskie ciśnienie tętnicze, stany gorączkowe, kwasica metaboliczna, senność patologiczna, brak przyrostu masy ciała, zmniejszone łaknienie oraz niewydolność przednerkowa [40, 41]. Chociaż w tym okresie życia opisywano zgony noworodków, prawdopodobieństwo ich wystąpienia jest nieporównywalnie mniejsze, a przebieg kliniczny łagodniejszy w stosunku do zespołu utraty soli u chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy [6]. Ten względnie łagodny przebieg kliniczny niedoboru syntazy aldosteronu prawdopodobnie wynika z zachowanej zdolności syntezy dezoksykortykosteronu, kortykosteronu oraz kortyzolu, które — wykazując pewne właściwości mineralokortykoidowe — chronią organizm przed wystąpieniem hiponatremii czy wstrząsu [41]. Objawom utraty sodu, towarzyszy zwolnienie wzrostu oraz opóźnienie rozwoju intelektualnego [39]. Chociaż stężenie elektrolitów ulega zwykle normalizacji do 4. roku życia, zahamowanie wzrostu można obserwować przez całe dzieciństwo [36]. U osób dorosłych niedobór syntazy aldosteronu przebiega zwykle bezobjawowo, choć osoby nim dotknięte są bardziej predysponowane do odwod-

nienia w warunkach ograniczonej podaży wody lub jej zwiększonej utraty, na przykład w wyniku biegunki [36]. Ponieważ poprawę kliniczną stwierdza się u zdecydowanej większości pacjentów, dlatego niejednokrotnie trudno określić stopień ciężkości choroby na podstawie jej prezentacji fenotypowej [36].

Wyraźnie zaznaczone dolegliwości subiektywne we wczesnym dzieciństwie korelują z silnie wyrażonymi odchyleniami od normy w badaniach laboratoryjnych. W przypadkach nieleczonych stężenie sodu mieści się najczęściej w przedziale 120–130 mmol/l, natomiast potasu w przedziale 6,0–8,5 mmol/l [41]. Powyżej 3.–4. roku życia obserwuje się jednak, nawet w przypadkach nieleczonych, normalizację elektrolitemii [41]. Podobnie aktywność reninowa osocza, która u niemowląt i małych dzieci jest znacząco podwyższona (nawet 100-krotnie), u osób dorosłych może mieścić się w granicach normy [40]. Pozostałe anomalie biochemiczne umożliwiają wyróżnienie dwóch typów niedoboru syntazy [6]. W typie pierwszym nie obserwuje się aktywności syntazy aldosteronu, podczas gdy w typie II obecna jest częściowo zachowana aktywność 11 β -hydroksylazy i 18-hydroksylazy, ale nie 18-oksydazy [6]. Obie postaci niedoboru wykazują identyczną prezentację kliniczną. Stężenie dezoksykortykosteronu i wydalanie z moczem metabolitów kortykosteronu ulegają zwiększeniu w obu typach niedoboru syntazy aldosteronu [41]. Przyczyną wzrostu stężenia tego ostatniego związku jest kompensacyjne nasilenie aktywności hydroksylazy 11 β -steroidowej, które jest stymulowane przez wysokie stężenia angiotensyny II, zwiększającej aktywność tego enzymu w hodowlach komórkowych [39]. Natomiast wydalanie 18-hydroksykortykosteronu wykazuje bardzo istotne różnice: jest zmniejszone w typie I, a dramatycznie zwiększone w typie II [41]. Aldosteron i jego metabolity są niewykrywalne w typie I, podczas gdy w typie II ich wydalanie z moczem jest nieco obniżone, a stężenie w osoczu zwykle u starszych dzieci i dorosłych mieści się w granicach normy [30]. W różnicowaniu typu II z innymi defektami steroidogenezy istotne znaczenie przypada bardzo zwiększonemu (niekiedy nawet 100-krotnie) stosunkowi 18-hydroksykortykosteronu do aldosteronu w moczu oraz osoczu, który nie zmienia się z wiekiem i niekiedy jest jedyną obserwowaną anomalią biochemiczną [41]. W typie I wartość oznaczenia tego parametru jest znikoma ze względu na bardzo niskie stężenia aldosteronu [41].

Osoby z niedoborem syntazy aldosteronu wykazują zwykle cechy homozygotyczności w stosunku do dwóch mutacji, podczas gdy homozygotyczność w stosunku do jednej mutacji przebiega bez zmian klinicznych i enzymatycznych [30]. To czy pacjent ma typ I czy II prawdopodobnie zależy bardziej od różnic w ekspresji genu *CYP11B1* niż zmienności allelicznej genu *CYP11B2*,

ponieważ hydroksylaza 11 β -steroidowa wykazuje pewną zdolność hydroksylacji w pozycji 18 [30]. Słabo poznanym zagadnieniem w przypadku niedoboru syntazy aldosteronu jest korelacja między obserwowaną mutacją i prezentacją kliniczną. Opisywano osoby z typem I tego zespołu, u których obserwowano mutacje właściwe dla typu II oraz osoby z typem II, u których nie obserwowano istnienia żadnej znanej mutacji [40].

W leczeniu najcięższych postaci niedoboru syntazy aldosteronu wymagane jest dożylne uzupełnianie płynów [40]. W większości przypadków jednak istnieje możliwość doustnej suplementacji chlorku sodu (najczęściej 2 g), ewentualnie w połączeniu z wodorowęglanem sodu oraz stosowaniem fluorohydrokortyzonu (0,1–0,3 mg/d.) [41]. Zaburzenia elektrolitowe wykazują szybką tendencję do ustępowania, mimo że aktywność reninowa osocza oraz stężenia prekursorów steroidowych mogą nie ulegać normalizacji jeszcze przez okres kilku miesięcy [41]. U dzieci, u których schorzenie powodowało zwolnienie szybkości wzrastania, włączenie leczenia prowadziło do bardzo szybkiego jego przyspieszenia [30]. Po uzyskaniu normalizacji aktywności reninowej można przerwać doustną suplementację chlorkiem sodu, jednak podawanie mineralokortykoidów należy kontynuować przez całe dzieciństwo [41].

Zespół pozornego nadmiaru mineralokortykoidów

W narządach będących punktem uchwytu działania mineralokortykosteroidów (nerki, ślinianki, jelito czcze, końcowy odcinek okrężnicy oraz łożysko) stwierdza się obecność dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej typu II, która powoduje przekształcenie kortyzolu do kortyzonu oraz kortykosteronu do dehydrokortykosteronu, przy czym powstałe związki wskutek śladowego powinowactwa do receptorów glukokortykoidowych i mineralokortykoidowych wykazują znikomą aktywność biologiczną [42]. Dzięki zachowanej aktywności tego enzymu w warunkach *in vivo* jedynie aldosteron jest fizjologicznym agonistą receptora mineralokortykoidowego, mimo że w warunkach *in vitro* powinowactwo do tego receptora jest zbliżone dla aldosteronu i kortyzolu [43, 44].

Dziedziczny autosomalnie recesywnie defekt dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej, powstały wskutek mutacji genu *HSD11B2*, eliminuje ten mechanizm regulacyjny, w wyniku czego wysokie stężenia kortyzolu pobudzają w sposób toniczny receptor mineralokortykoidowy, powodując objawy kliniczne zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów (*apparent mineralocorticoid excess syndrome*), zbliżone do obserwowanych w hiperaldosteronizmie pierwotnym [45, 46]. Typowe objawy kliniczne obejmują małą masę urodze-

niową i spowolnienie rozwoju fizycznego w dzieciństwie, ciężkie nadciśnienie tętnicze, poidypsję, poliurię oraz bóle i osłabienie mięśniowe [44, 47]. W badaniach dodatkowych stwierdza się hipokaliemię, obniżoną aktywność reninową osocza oraz niskie stężenie aldosteronu w surowicy [45]. Mała masa urodzeniowa jest najprawdopodobniej konsekwencją niedoboru dehydrogenazy 11β -hydroksysteroidowej w łożysku, zwiększonego przenikania glukokortykosteroidów przez barierę łożyskową i ich kumulacji w organizmie płodu [47]. Stosunkowo często dochodzi do rozwoju powikłań nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza ze strony naczyń mózgowych [48]. Ciśnienie tętnicze, osiągające niekiedy bardzo wysokie wartości, ulega obniżeniu w przypadku zastosowania diety ubogosodowej lub też zablokowania receptora mineralokortykoidowego [45]. Natomiast ACTH oraz hydrokortyzon nasilają nadciśnienie i pogarszają inne objawy choroby [48]. Wskutek wysycenia receptora mineralokortykoidowego przez endogeny kortyzol, nie stwierdza się wzrostu ciśnienia po podaniu aldosteronu [49]. Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach wskazują, że stopień nadciśnienia koreluje z aktywnością dehydrogenazy 11β -hydroksysteroidowej i dlatego u niektórych osób będących heterozygotami manifestacja kliniczna schorzenia ogranicza się do izolowanego nadciśnienia tętniczego o późniejszym początku i znacznie łagodniejszym przebiegu niż u homozygot, któremu nie towarzyszą inne objawy kliniczne [49]. Powikłania choroby, do których należą kamica nerkowa, nerkopochodna moczówka prosta oraz rhabdomyoliza, częściej stwierdza się w przypadku obecności ciężkiej hipokaliemii [44]. Ponadto opisywano przypadki zgonów przypadających na wczesne dzieciństwo lub okres pokwitania [44]. Przedstawiony obraz kliniczny zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów jest bardzo podobny do opisywanego od wielu lat po zażyciu pochodnych lukrecji [50]. Przyczyną tego, jest fakt, że zawarta w lukrecji substancja farmakologicznie czynna (kwas glicyrytynowy) hamuje aktywność dehydrogenazy 11β -hydroksylowej w nerkach, a więc powoduje nabytą, przejściową postać zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów [47].

W diagnostyce omawianego schorzenia podstawowe znaczenie przypada analizie dobowej zbiórki moczu metodą chromatografii gazowej [43]. Najbardziej czułym i wiarygodnym markerem zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów jest zwiększony stosunek wolnego kortyzolu do wolnego kortyzonu [50]. Drugą charakterystyczną cechą choroby jest wzrost metabolitów kortyzolu, powstałych w wyniku redukcji w pierścieniu A, przy bardzo małych lub niekiedy nawet nieobecnych analogicznych metabolitach kortyzonu [42]. Zaburzenia te najlepiej obrazuje wysoka

wartość stosunku wydalania metabolitów kortyzolu do kortyzonu [42]. U osób z zespołem pozornego nadmiaru mineralokortykoidów stosunek ten w dobowej zbiórce moczu mieści się w przedziale 6–50, podczas gdy u osób zdrowych około 1 [42]. Należy jednak podkreślić, że przydatność stosunku $5\alpha+5\beta$ tetrahydrokortyzolu/tetrahydrokortyzonu w diagnostyce omawianej jednostki chorobowej jest mniejsza niż stosunku wolnego kortyzolu do wolnego kortyzonu, ponieważ odzwierciedla on przede wszystkim aktywność enzymu w wątrobie [45]. Bardzo ważny marker w diagnostyce zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów stanowi ocena biologicznego okresu półtrwania kortyzolu, który u chorych wynosi około 120–190 minut, podczas gdy u osób zdrowych około 80 minut [44]. W celu zbadania półtrwania kortyzolu podaje się chorym hormon znakowany trytem, co niestety znacznie utrudnia dostępność tego badania [44]. Niewielkie znaczenie w diagnostyce przypada oznaczeniu kortyzolemii [43]. Znakiem kortyzonu podawany pacjentom jest wydalany wyłącznie jako kortyzol i inne metabolity zredukowane w pozycji 11β , ponieważ redukcja nie jest zaburzona [49]. W przeciwieństwie do kortyzolu stężenie wszystkich znanych mineralokortykosteroidów jest niskie [49]. Klinicznym wyznacznikiem sugerującym istnienie zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów jest nieobecność wzrostu ciśnienia tętniczego pod wpływem podawania aldosteronu, przy zachowanej reakcji na ACTH i kortyzol [47].

Podstawowym celem terapii zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów jest normalizacja wartości ciśnienia tętniczego oraz wyrównanie niedoboru potasu [44]. W tym celu zastosowanie znajdują: dieta niskosodowa, suplementacja potasu oraz spironolakton [47]. Przedział dawek, w których spironolakton wykazuje korzystny efekt kliniczny, jest duży, przy czym u części chorych wymaga się stosowania wysokich dawek leku [46]. Dobre wyniki przynosi również stosowanie amiloridu lub triamterenu, szczególnie w przypadkach, gdy istnieją trudności w różnicowaniu z zespołem Liddle'a [47]. Istnieją przesłanki pozwalające przypuszczać, że w przyszłości bardzo dobre efekty powinien wykazywać nowy antagonist receptoru mineralokortykoidowego — eplerenon [46]. Ze względu na fakt, że niektóre inhibitory ACE (np. kaptopril) zwiększają aktywność nerkowej dehydrogenazy 11β -hydroksysteroidowej, mogą one znaleźć zastosowanie u pacjentów z częściowo zachowaną aktywnością tego enzymu [50]. Ponadto nieliczne dane przemawiają za skutecznością nifedypiny [44]. Odmienną, ale przynoszącą korzyść kliniczną, strategią postępowania jest zastosowanie małych dawek deksametazonu [44]. Lek ten, wybiórczo pobudzający receptor glukokortykoidowy poprzez obniżanie wydzielania ACTH, zmniejsza produkcję

kortyzolu i stopień pobudzenia receptora mineralokortykoidowego, na który nie wykazuje bezpośredniego wpływu [46]. Opisywano również przypadki ustąpienia objawów klinicznych choroby w wyniku wykonania przeszczepienia nerki [50].

Zespół niedoboru reduktazy kortyzonu

Odwrotna reakcja do omówionej w poprzednim podrozdziale — przekształcenie kortyzonu do kortyzolu — podlega regulacji przez typ I dehydrogenazy 11β -hydroksysteroidowej (reduktazę kortyzonu), produkt genu *HSD11B1* [51]. Zachodzi ona głównie w wątrobie, odgrywając rolę w regulacji metabolizmu węglowodanów, szczególnie na etapie glukoneogenezy [51].

Konsekwencją niedoboru dehydrogenazy 11β -hydroksysteroidowej typu I, schorzenia uwarunkowanego dziedziczną autosomalnie recesywnie mutacją inaktywującą genu *HSD11B1*, jest upośledzenie konwersji kortyzonu do kortyzolu, przy zachowanej reakcji odwrotnej przenoszonej przez typu II dehydrogenazy [52]. U ludzi niedobór tego enzymu odpowiada za zespół niedoboru reduktazy kortyzonu, opisany dotychczas zaledwie u 11 osób, praktycznie wyłącznie (poza jednym przypadkiem) u kobiet [52]. Mimo zwiększenia sekrecji kortyzolu jego stężenie w osoczu jest niskie (szybki metabolizm do kortyzonu), co sprzyja wzrostowi wydzielania ACTH, obustronnemu powiększeniu nadnerczy i nadmiernej sekrecji androgenów nadnerczowych [51].

Kobiety chore na zespół niedoboru reduktazy kortyzonu wykazują manifestację kliniczną bardzo podobną do zespołu policystycznych jajników, z obecnością wykładników hiperandrogenizmu (trądzik, hirsutyzm), niepłodności oraz otyłości [52, 53]. W jedynym jak dotąd opisanym przypadku schorzenia u osoby płci męskiej obserwowano cechy przedwczesnego *adrenarche/pubarche* [52].

W badaniach laboratoryjnych zwraca uwagę podwyższone stężenie androgenów: DHEA, androstendionu oraz testosteronu, które w przeciwieństwie do zespołu policystycznych jajników ulegają obniżeniu po podaniu deksametazonu [52]. Drugim istotnym odchyleniem jest bardzo niska wartość stosunku $5\alpha+5\beta$ tetrahydrokortyzolu/tetrahydrokortyzonu w moczu (najczęściej mieści się on w przedziale 0,03–0,04) [51, 53]. Ponadto po podaniu octanu hydrokortyzonu nie obserwuje się wzrostu stężenia kortyzolu w osoczu lub ma on charakter śladowy [52].

W leczeniu zespołu niedoboru reduktazy kortyzonu zastosowanie znajduje deksametazon, który wskutek hamowania wydzielania ACTH obniża wytwarzanie androgenów nadnerczowych [53]. Natomiast ze

względu na szybką inaktywację do kortyzonu nie powinno się stosować hydrokortyzonu [51].

Podsumowanie

Wrodzone zaburzenia steroidogenezy nadnerczowej są przyczyną niekiedy ciężko przebiegających zespołów klinicznych, które — nieleczone lub niewłaściwie leczone — mogą powodować poważne powikłania, a nawet doprowadzać do zgonu. Choć — jak sama nazwa wskazuje — omawiane w niniejszej pracy jednostki kliniczne są rzadko spotykane w praktyce lekarskiej, jednak — przynajmniej w przypadku niektórych z nich — rzeczywista częstość występowania jest najprawdopodobniej znacznie większa niż wynikałoby to z liczby dotychczas opisanych przypadków. Oznaczenia hormonalne umożliwiające wykazanie większości defektów steroidogenezy są bowiem trudno dostępne i — poza badaniami w kierunku niedoboru 21-hydroksylazy — rzadko wykonywane rutynowo, nawet w ośrodkach wysokospecjalistycznych. Ponadto, w przypadku niektórych defektów steroidogenezy, istnieje możliwość nieklasycznej ich manifestacji i w takich przypadkach obraz kliniczny jest mało charakterystyczny.

Prezentacja kliniczna wrodzonych zaburzeń steroidogenezy nadnerczowej może wykazywać istotne różnice, nie zawsze korelujące ze stopniem zmniejszenia aktywności określonego enzymu. Przyczyna tego zjawiska jest złożona. Po pierwsze, wysokie stężenia prekursorów hormonalnych mogą wpływać na obraz kliniczny zespołu w związku z wykazywaniem przez nie pewnej aktywności hormonalnej [20]. Po drugie, enzymy regulujące steroidogenezę w nadnerczach charakteryzują się brakiem selektywności działania [3]. Oznacza to, że poza reakcją podstawową wykazują one — choć w mniejszym stopniu — zdolność katalizowania innych przekształceń enzymatycznych [3]. W końcu, niektóre tkanki poza nadnerczami (zwłaszcza gonaady) mają enzymy wykazujące aktywność steroidogenną [1]. Dwa ostatnie fakty tłumaczą powstawanie pewnych ilości steroidów, nawet w stanach zupełnego lub prawie zupełnego niedoboru defektywnego enzymu [3].

Rozpoznanie wrodzonych zaburzeń steroidogenezy dokonuje się, wykazując w warunkach podstawowych oraz w testach czynnościowych zwiększone stężenia w osoczu prekursorów steroidowych, znajdujących się powyżej miejsca bloku oraz zwiększone wydalanie z moczem metabolitów tych prekursorów [14]. O ile u osób homozygotycznych rozpoznanie to jest najczęściej łatwe, natomiast może ono sprawiać pewne problemy w przypadku osób heterozygotycznych, u których wyniki oznaczeń laboratoryjnych mogą być prawidłowe, nawet przy zastosowaniu prób czynnościowych.

Leczenie większości wrodzonych zaburzeń steroidogenezy (poza niedoborem syntazy aldosteronu) polega na uzupełnianiu niedoboru glukokortykoidów, co przywraca prawidłową aktywności osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. Niekiedy wymagana jest substytucja mineralokortykoidów. Ponadto w przypadku niektórych defektów konieczne jest leczenie objawowe, polegające na podawaniu leków hipotensyjnych czy hormonów płciowych.

Piśmiennictwo

- Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M. Basic and clinical aspects of intraadrenal regulation of steroidogenesis. *Z Rheumatol* 2000; 59 (supl. 2): 12–17.
- Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 271–292.
- Krysiak R, Okopień B, Herman ZS. Wrodzony przerost nadnerczy na tle niedoboru 21-hydroksylazy steroidowej. *Pol Merkur Lekarski* 2006; 20: 236–241.
- Miller WL. Disorders of androgen synthesis — from cholesterol to dehydroepiandrosterone. *Med Princ Pract* 2005; 14 (supl. 1): 58–68.
- New MI. Inborn errors of steroidogenesis. *Steroids* 1998; 63: 238–242.
- White PC. Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N Engl J Med* 1994; 331: 250–258.
- Richmond EJ, Flickinger CJ, McDonald JA i wsp. Lipoid congenital adrenal hyperplasia (CAH): patient report and a mini-review. *Clin Pediatr* 2001; 40: 403–407.
- Miller WL. StAR search — what we know about how the steroidogenic acute regulatory protein mediates mitochondrial cholesterol import. *Mol Endocrinol* 2007; 21: 589–601.
- Miller WL. Congenital lipid adrenal hyperplasia: the human gene knockout for the steroidogenic acute regulatory protein. *J Mol Endocrinol* 1997; 19: 227–240.
- New MI. Inborn errors of adrenal steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211: 75–83.
- Fujieda K, Okuhara K, Abe S i wsp. Molecular pathogenesis of lipid adrenal hyperplasia and adrenal hypoplasia congenita. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 85: 483–489.
- Rosa S, Duff C, Meyer M i wsp. P450c17 deficiency: clinical and molecular characterization of six patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1000–1007.
- Miller WL, Geller DH, Auchus RJ. The molecular basis of isolated 17,20 lyase deficiency. *Endocr Res* 1998; 24: 817–825.
- Collett-Solberg PF. Congenital adrenal hyperplasia: from genetics and biochemistry to clinical practice. Part 1. *Clin Pediatr (Phila)* 2001; 40: 1–16.
- Wong SL, Shu SG, Tsai CR. Seventeen alpha-hydroxylase deficiency. *J Formos Med Assoc* 2006; 105: 177–181.
- Chemaitilly W, Wilson RC, New MI. Hypertension and adrenal disorders. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 498–504.
- Miller WL, Geller DH, Auchus RJ. The molecular basis of isolated 17,20 lyase deficiency. *Endocr Res* 1998; 24 (3–4): 817–825.
- Torpy DJ, Stratakis CA, Chrousos GP. Hyper- and hypoadosteronism. *Vitam Horm* 1999; 57: 177–216.
- White PC. Inherited forms of mineralocorticoid hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 927–936.
- New M, White PC. Genetic disorders of steroid hormone synthesis and metabolism. *Baill Clin Endocrinol. Metab* 1995; 9: 525–554.
- Pang S. Congenital adrenal hyperplasia owing to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 81–99.
- Simard J, Ricketts ML, Moisan AM i wsp. A new insight into the molecular basis of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Endocr Res* 2000; 26: 761–770.
- Simard J, Moisan AM, Morel Y. Congenital adrenal hyperplasia due to 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/Delta(5)-Delta(4) isomerase deficiency. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 255–276.
- Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 853–891.
- Garner PR. Congenital adrenal hyperplasia in pregnancy. *Semin Perinatol* 1998; 22: 446–456.
- Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11: 281–306.
- Kolestimur F. Hirsutism of adrenal origin in adolescents: consequences in adults. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 1309–1315.
- Kolestimur F. Non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3 (supl. 3): 451–454.
- Morán C, Knochenhauer ES, Azziz R. Non-classic adrenal hyperplasia in hyperandrogenism: a reappraisal. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 707–720.
- White PC. Abnormalities of aldosterone synthesis and action in children. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9: 424–430.
- Peter M, Dubuis JM, Sippell WG. Disorders of the aldosterone synthase and steroid 11beta-hydroxylase deficiencies. *Horm Res* 1999; 51: 211–222.
- White PC. Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 61–79.
- Mantero F, Opocher G, Armanini D i wsp. 11 beta-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 545–549.
- Peter M. Congenital adrenal hyperplasia: 11beta-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 249–254.
- Gomez-Sanchez CE, Gomez-Sanchez EP, Yamakita N. Endocrine causes of hypertension. *Semin Nephrol* 1995; 15: 106–115.
- White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 beta-hydroxylase isozymes. *Endocr Rev* 1994; 15: 421–438.
- Flück CE, Miller WL. P450 oxidoreductase deficiency: a new form of congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 435–441.
- Krone N, Hanley NA, Arlt W. Age-specific changes in sex steroid biosynthesis and sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 393–401.
- Peter M, Bünger K, Drop SL i wsp. Molecular genetic study in two patients with congenital hypoadosteronism (types I and II) in relation to previously published hormonal studies. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 96–100.
- Müller J. Regulation of aldosterone biosynthesis: the end of the road? *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl* 1998; 25: S79–S85.
- White PC. Aldosterone synthase deficiency and related disorders. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217: 81–87.
- Ferrari P, Krozowski Z. Role of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in blood pressure regulation. *Kidney Int* 2000; 57: 1374–1381.
- Palermo M, Quinkler M, Stewart PM. Apparent mineralocorticoid excess syndrome: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48: 687–696.
- Krysiak R, Okopień B, Herman ZS. Monogenic postaci nadciśnienia mineralokortykoidowego. *Pol Arch Med Wewn* 2004; 112: 1133–1140.
- Moneva MH, Gomez-Sanchez CE. Pathophysiology of adrenal hypertension. *Semin Nephrol* 2002; 22: 44–53.
- New MI, Geller DS, Fallo F i wsp. Monogenic low renin hypertension. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 92–97.
- White PC, Mune T, Agarwal AK. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr Rev* 1997; 18: 135–156.
- Nussberger J. Investigating mineralocorticoid hypertension. *J Hypertens Suppl.* 2003; 21: S25–S30.
- Toka HR, Luft FC. Monogenic forms of human hypertension. *Semin Nephrol* 2002; 22: 81–88.
- Wilson RC, Nimkarn S, New MI. Apparent mineralocorticoid excess. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 104–111.
- Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ i wsp. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev* 2004; 25: 831–866.
- Draper N, Stewart PM. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. *J Endocrinol* 2005; 186: 251–271.
- Seckl JR. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases: changing glucocorticoid action. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 597–602.