

Non-Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazisi Olan Hastada Gebelik: Vaka Sunumu

Pregnancy with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Case Report

Derya Akdeniz¹, Hüseyin Demirci², Bilge Ceydilek², Halise Çınar Yavuz²

¹Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Konjenital adrenal hiperplazi, steroid sentezi defekti ve hiperandrojenizmle seyreden bir klinik spektrumu ifade eder. Kortizol ve aldosteron sentezinin bozulması ve kaskadın androjen üretimine kayması kadınlarda infertilite ve virilizasyonla ilişkili klinik semptomlara neden olur. Sunacağımız vakada 41 yaşında, 21 hidrokortizol eksikliğine bağlı nonklasik konjenital adrenal hiperplazisi olan bir kadın hasta gebeliği boyunca takip edilmiş ve sağlıklı olarak doğumu gerçekleştirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Konjenital adrenal hiperplazi, gebelik, infertilite

Geliş Tarihi: 12.07.2014

Kabul Tarihi: 30.09.2014

ABSTRACT

Congenital adrenal hyperplasia is a group of autosomal recessive disorders characterized by impaired cortisol synthesis. Dysregulation of corticotropin synthesis often leads to increased synthesis of adrenal androgens. Low fertility is often a troublesome condition in patients with congenital adrenal hyperplasia. In this report, we presented a case report which is a woman with non-classical hyperplasia who were pregnant and followed until delivery in our clinic.

Key Words: Congenital adrenal hyperplasia, pregnancy, infertility

Received: 07.12.2014

Accepted: 09.30.2014

GİRİŞ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal steroidogenez defekti ile seyreden, otozomal resesif geçişli bir genetik hastalıktır. Kortizol ve sıklıkla aldosteron sentezinin bozulmasına bağlı adrenokortikotropik hormon (ACTH) üzerindeki negatif inhibisyonun kalkması ve adrenal androjenlerin artmış üretimi ile sonuçlanır. Bu hastalıkta fenotip daha çok enzim eksikliğinin düzeyi ile belirlenir. Komplet 21 hidrokortizol eksikliği olan klasik tuz kaybettiren formda kadınlarda prenatal eksternal genitalyada virilizasyon ve her iki cinsiyette tuz kaybı ve aldosteron eksikliğine bağlı semptomlar görülür. Parsiyel 21 hidrokortizol eksikliğinde tuz kaybı genelde olmamakla beraber kadınlarda virilizan özellikler, erkeklerde androjen fazlalığı ile erken puberte gözlenebilir. Hafif enzim eksikliği ile prezante olan nonklasik formda genelde kadınlarda hiperandrojenizme bağlı hirsutizm, akne, menstrüel bozukluklar ve düşük fertilitate gözlenir (1).

Nonklasik form da dahil olmak üzere konjenital adrenal hiperplazide azalmış fertilitate bilinen bir klinik durumdur (2, 3). Androjen üretiminde artış, adrenal progesteron hipersekresyonu, sekonder polikistik over sendromu ve psikososyal faktörler bu hasta grubunda fertilitate olumsuz etkiler (4, 5).

Vaka sunumumuzda nonklasik konjenital adrenal hiperplazi tanılı, gebeliği boyunca takip edilen ve doğum gerçekleştiren bir vakayı sunmak istiyoruz.

OLGU SUNUMU

Kadın hastalıkları ve doğum polikliniğinde, 2005 yılında adet düzensizliği nedeniyle oral kontraseptif verilerek takip edilen hastanın yapılan tetkiklerinde 17-OH Progesteron 9,46 ng/mL (0,1- 2,9), total testosteron 1,94 ng/mL (0,06-0,9) ve dehidroandrostenedion sülfat (DHEA-SO₄) 494,50 µg/dL (60-407) gelmesi üzerine endokrinolojiye yönlendirilmiş. Burada yapılan 250 µg ACTH stimülasyon testinde 17-OH progesteron düzeyleri 0., 30., 60. dakikada sırasıyla 9,46, 36,4 ve 42,4 ng/mL bulunmuş. Genetik incelemede 21 hidrokortizol geni mutasyonlarından V281L mutasyonu ve deksametazon 0,5 mg/gün başlanmış. Dokuz yıl boyunca değişken dozlarda deksametazon kullanmış. İlk evliliğini 2008 yılında yapan hasta, 3 yıl süren evliliğinde 5 kez IVF denemiş, ancak gebelik gerçekleşmemiş.

Daha sonra ikinci evliliği gerçekleşen ve 41 yaşında gebelik tespit edilen hasta, spontan oluşmuş gebeliğin 10. haftasında kliniğimize başvurdu. Başvuru sırasında 1 mg/gün deksametazon ve düşük tehdidi nedeniyle medroksiprogesteron kullanan hastanın, DHEA-SO₄ 8,70 µg/dL (60,9-337), total testosteron 26,8 ng/dL (8-50), kortizol 0,856 µg/dl (7-29), ACTH 7,41 pg/mL (0-46) ve 17-OH progesteron 8,29 ng/mL (0,4-4,28) idi. Eşinde yapılan genetik incelemede CYP21B-21 hidrokortizol mutasyonu negatif saptandı. Deksametazon kullanan hastanın preparatı plasental geçiş özellikleri nedeniyle hidrokortizona değiştirilerek gebelik boyunca takip edildi.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Derya Akdeniz, Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, E-posta: deryaakdeniz1@gmail.com

©Telif Hakkı 2015 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2015 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2015.09>

İlk trimester boyunca 20 mg/gün hidrokortizon verildi. Serum androjen düzeylerine göre hidrokortizon daha sonra 15 mg/gün dozuna düşüldü. On altıncı haftada yapılan obstetrik USG'de BPD 35 mm, AC 113 mm, FKA pozitif ve ritmik, fetal hareketler canlı, makat prezantasyonunda, 16 hafta 6 gün ile uyumlu tek canlı kız fetüs tespit edildi. Kız bebek olduğu öğrenilmesi nedeniyle doğuma kadar hidrokortizona devam edilmesi kararı alındı. Açlık kan şekeri 100 mg/dL civarında seyreden ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanısı alan hastaya 2000 kcal diyet ve egzersiz önerildi. Evde kan şekeri takipleri ve Hba1c düzeyleri hedef değerlerde seyretti. Hasta 29. gebelik haftasında amnion sıvısında azalma olması üzerine sezaryen ile 34 cm boyunda ve 1170 gr ağırlığında, canlı bir kız doğurdu. Bir süre yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen bebek, 4 haftalık olunca taburcu edilerek prematüre takibine alındı. Bebekte ambiguus genitalya ve klitoromegali izlenmedi. Halen anne ve bebek sağ ve sağlıklı olarak takip edilmektedir. Bebekte yapılan tetkiklerde CYP21B-21 hidrosilaz mutasyonu henüz bakılmamış olmakla beraber takiplerinde konjenital adrenal hiperplazi lehine bulgusu yoktur.

TARTIŞMA

Konjenital adrenal hiperplazi tanılı kadınlarda sağlıklı kontrollere oranla düşük gebelik oranları mevcuttur (6, 7). Ancak mutasyonun ciddiyeti arttıkça term gebelik oranları da düşmektedir (8). Bizim olgumuz da 21 hidrosilaz geni mutasyonlarından V281L mutasyonu homozigot mutant olarak, termden önce gebeliğin 29. haftasında sezaryen ile doğum yaptı.

1956-2000 yılları arasındaki dönemi kapsayan bir meta analizde, KAH tanılı kadınlarda 105 gebelik takibinde 73 adet doğumun nonklasik ya da basit virilizan formda hastalar tarafından gerçekleştirilebildiği, 20 tuz kaybettiren formda KAH tanılı hastaya ait gebelikten 3 adet doğumun oluşarak diğerlerinin abortusla sonuçlandığı gözlemlenmiştir (9). Ayrıca Krone ve ark. 119 KAH tanılı hastadan 18 tanesinin gebe kalabildiğini; bunlardan toplam 31 doğum gerçekleştiğini ve bu hastaların bir tanesinin tuz kaybettiren form, 12 tanesinin basit virilizan ve 5 tanesinin nonklasik formda KAH olduğunu raporlamışlardır (10). Dumic ve ark. 3 KAH tanılı hastaya ait bir raporda; biri basit virilizan ve diğer ikisi nonklasik KAH olan hastalardan 4 adet sağlıklı doğum gerçekleştiğini raporlamışlardır (11). Ayrıca 6 klasik KAH tanılı hastaya ait 9 gebeliğin takip edildiği bir raporda, 2 null mutasyona sahip hastadan birer, intron 2 splice mutasyona sahip bir hastadan iki adet ve diğer 3 basit virilizan özellikli adrenal hiperplazili hastadan ise 4 adet gebelik raporlanmıştır (12). Son olarak 62 KAH tanılı ve 62 sağlıklı kadının karşılaştırıldığı bir çalışmada en az bir gebeliği olan kadın sayısı KAH grubunda, kontrollere göre oldukça düşük bulunmuştur (16/41; p<0,001) (13).

Bütün bu raporlar mutasyon ciddiyeti ile korele olmakla birlikte, genel sağlıklı popülasyona göre KAH tanılı kadınlarda düşük gebelik oranları olduğunu göstermektedir. Bizim vakamızda da, hastamız nonklasik KAH tanılı olmakla beraber uzun zaman infertilite tedavisi almış, 5 kez IVF denemesinde başarısız olmuş ve 41 yaşında spontan gebe kalabilmiştir. Yakın zamanda raporlanan başka bir vakada da 24 yaşında, bir kez düşük öyküsü olan basit virilizan tip konjenital adrenal hiperplazili bir kadın, 5 mg hidrokortizon ve 100 mg klomifen sitrat indüksiyonu ile gebe kalmış, 33. haftada preterm eylemle normal dış genitalyalı kız bebek doğurmuştur (14).

Fetüste eksternal genitalyanın cinsiyeti ile uyumlu gelişmesi için gebelikte kortikosteroid replasmanı önemlidir (15). Dişi fetusta dış genitalya gelişimi konsepsiyondan 6 hafta sonra gelişmeye başladığı için, hasta gebe kaldığını öğrenir öğrenmez replasman başlatılmalıdır (16). Ayrıca yapılan çalışmalar düşük riskinin kortikosteroid (KS) kullanmayan grupta belirgin arttığını göstermiştir (17). Hangi tip KS kullanılacağı ile ilgili çeşitli veriler mevcuttur. Hayvan çalışmalarında yüksek doz ve/veya kronik deksametazon kullanımının orofaringeal yarık ve hippokampus gelişiminde yavaşlama nedeni olabileceği gösterilmiştir (18, 19). Betametazonun da nöral myelinizasyonda azalmaya neden olduğu bilinmektedir (20).

FDA tarafından deksametazon gebelik kategorisi B olarak sınıflandırılmıştır. Plasental 11 beta hidrosisteroid dehidrogenaz tip 2 tarafından inaktif edilebilen glukokortikoidlerin teratojenik potansiyeli olmadığı için tercih edilebilir. Maternal ve fetal güvenlik için bölünmüş dozlarda hidrokortizon kullanımına gebelik süresince devam edilmesi; stres, cerrahi, ateşli hastalık durumlarında ve doğum eylemi sırasında hastaya özel miktarda doz artırılması önerilmiştir (16). Genelde veriler 17,5±7,5 mg ikiye bölünmüş dozlarda hidrokortizon kullanımını ifade etse de standart prenatal tedavi dozları belirlenmemiştir.

Hastamızın gebeliği sürecinde GDM gelişmiştir. Bu konudaki bir raporda, KAH tanılı hastalara ait 25 gebeliğin %20'sinde GDM geliştiği saptanmıştır (13). Normalde gebeliklerde %1,4-4 GDM gelişmektedir (21). Hagenfeldt ve ark. KAH tanılı gebelerde GDM sıklığı için %20 oranını vermişlerdir (22) Bu hasta grubunda uzun süreli ve yüksek doz glukokortikoid kullanımı GDM sıklığında rol oynuyor olabilir (23). Ancak KAH tanılı hastalarda kullanılan glukokortikoid dozları ile GDM sıklığı arasındaki ilişkiyi aydınlatan yeterli veri yoktur. Bizim vakamızda da kullanılan hidrokortizon dozu, takiplerde serum androjen düzeylerine göre, günlük 20 mg'den 15 mg'ye azaltılmasına rağmen ve GDM gelişmiştir.

Daha önceki raporlarda düşük doğum ağırlığı ve prematüre doğum sıklığının sağlıklı gebelere göre KAH tanılı hastalarda daha fazla olduğu bilinmektedir (10). Ancak başka bir raporda ise 25 doğumdan bir tanesinde düşük doğum ağırlığı saptanarak, normal popülasyondan farksız oranda görüldüğü savunulmuştur (13). Bizim vakamız 1170 g doğum ağırlığı ile önceki raporları destekler niteliktedir.

Daha önce yapılan 4 çalışmaya ait metaanalizde kız bebek doğum oranının erkek bebekle kıyaslandığında iki kat daha fazla olduğu görülmüştür (68 kız/ 34 erkek). Aynı meta analizde 1/25 KAH tanılı bebek doğumu belirtilmiştir (13). Beşi basit virilizan, 3'ü nonklasik olmak üzere 8 KAH tanılı gebenin takip edildiği bir başka çalışmada, bir hastada GDM geliştiği ve hiçbir bebekte klitoromegali görülmediği rapor edilmiştir (24). Başka bir raporda da 3'ü basit virilizan ve biri tuz kaybettiren formda KAH tanılı 4 gebe takip edilmiş ve hiçbir bebekte virilizasyon izlenmemiştir. Genetik analizde 4 bebekte de 21 hidrosilaz heterozigot pozitif saptanmıştır (11). Bizim hastamızın bebeği kız olarak doğmuş ve genetik olarak henüz tetkik edilmemiş olmakla beraber virilizasyon bulgusu göstermemiştir.

SONUÇ

KAH, düşük fertilité oranları ile seyreden bir hastalıktır. KAH tanılı bir gebenin takibinde çocuğunun cinsiyetine göre glukokortikoid dozları ve süresi belirlenir. Bu gebelerde GDM ve düşük doğum ağırlıklı preterm bebek doğumu riski mevcuttur. Bu nedenle dikkatle takip edilmeleri önemlidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Kruse B, Riepe FG, Krone N. Congenital adrenal hyperplasia-how to improve the transition from adolescence to adult life. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112:343.
2. Stikkelbroeck NM, Beerendonk CC, Willemsen WN, Schreuders- Bais CA, Feitz WF, Rieu PN, Hermus AR, Otten BJ 2003 The long term outcome of feminizing genital surgery for congenital adrenal hyperplasia: anatomical, functional and cosmetic outcomes, psychosexual development, and satisfaction in adult female patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 16:289-96.
3. Gastaud F, Bouvattier C, Duranteau L, Brauner R, Thibaud E, Kutten F, Bougneres P. Impaired sexual and reproductive outcomes in women with classical forms of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1391-6.
4. Ja"askela"inen J, Hippela"inen M, Kiekara O, Voutilainen R. Child rate, pregnancy outcome and ovarian function in females with classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:687-92.
5. Otten BJ, Stikkelbroeck MML, Claahsen-van der Grinten HL, Hermus ARMM. Puberty and fertility in congenital adrenal hyperplasia. In: Delemar-van der Waal HA (ed). *Abnormalities in Puberty. Scientific and Clinical Advances. Endocr Dev Basel Karger* 2005;8:54-66.
6. Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI Outcome in adult males classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 3070-8.
7. Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 1987;316:178-82.
8. Stikkelbroeck NM, Hermus AR, Braat DD, Otten BJ. Fertility in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:275-84.
9. Lo JC, Grumbach MM. Pregnancy outcome in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:207-29.

10. Krone N, Wachter I, Stefanidou M, Rosher AA, Schwarz HP. Mothers with congenital adrenal hyperplasia and their children: outcome of pregnancy, birth and childhood. *Clin Endocrinol* 2001;55:523-9.
11. Dumic M, Janjanin N, Ille J, Zunec R, Spehar A, Zlopasa G, Francetic I, New MI. Pregnancy outcome in women with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:887-95.
12. Hoepffner W, Schulze E, Bennek J, Keller E, Willgerodt H. Pregnancies in patients with congenital adrenal hyperplasia with complete or almost complete impairment of 21-hydroxylase activity. *Fertil Steril* 2004;81:1314-21.
13. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisén L, Thorén M, Nordenskjöld A. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod*. 2008;23:1607-13.
14. Jain D. Fertility and pregnancy outcome in a woman with classic congenital adrenal hyperplasia. *BMC Case Rep*. 2013; pii: bcr2013201298. doi: 10.1136/bcr-2013-201298.
15. Goto M, Piper Hanley K, Marcos J, Wood PJ, Wright S, Postle AD, Cameron IT, Mason JI, Wilson DJ, Hanley NA. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. *J Clin Invest*. 2006; 116:953-60.
16. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC; Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4133-60. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:5137.
17. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Golmard JL, Tardy V, Morel Y, Clauin S, Coussieu C, Boudou P, Mowzowicz I, Bachelot A, Touraine P, Kuttann F. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1182-90.
18. Rodríguez-Pinilla E, Martínez-Frías ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology*. 1998;58:2-5.
19. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB, Farrell PM. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res*. 1990;53:157-67.
20. Moss TJ, Doherty DA, Nitsos I, Sloboda DM, Harding R, Newnham JP. Effects into adulthood of single or repeated antenatal corticosteroids in sheep. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:146-52.
21. Medical Birth Registry of Sweden. www.socialstyrelsen.se/statistics (erişim tarihi:11.12.2014).
22. Zacharin M. Fertility and its complications in a patient with salt losing congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:89-94.
23. Falhammar H, Thore'n M, Hagenfeldt K. A 31-year old woman with infertility and polycystic ovaries was diagnosed with non-classical adrenal hyperplasia due to a novel mutation in the CYP21 gene. *J Endocrinol Invest* 2008;31:176-80.
24. Yu H, Bian XM, Liu JT, Hu XY, Zhou Q. Pregnancy outcomes of eight pregnant women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2012;47:651-4.