

Geç Tanı Almış Komplet Virilize bir 46,XX 11-Beta Hidroksilaz Eksikliği Olgusu

A Lately Diagnosed 11-beta Hydroxylase Deficiency in a 46,XX Case with Complete Virilization

Hamdi Cihan Emeksiz¹, Hakan Altın², Şenol Çitli³

¹Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Polikliniği, Trabzon, Türkiye

²Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Polikliniği, Trabzon, Türkiye

³Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Polikliniği, Trabzon, Türkiye

ÖZET

11-β hidroksilaz eksikliği (11 OHD), 21-hidroksilaz (21 OHD) eksikliğinden sonra ikinci en sık görülen konjenital adrenal hiperplazi nedenidir. Her iki enzim eksikliği de 46,XX olgularda komplet virilizasyona (Prader evre 5) yol açabilir. 11 OHD vakalarının büyük kısmında görülen hipertansiyon, bu enzim eksikliğini klinik olarak 21 hidroksilaz eksikliğinden ayırır. Bu makalede boy kısalığı nedeniyle çocuk endokrin polikliniğine başvuran; hipertansiyonu, yaygın hiperpigmentasyonu ve yüzünde akneleri bulunan, genital muayenesinde dış genitaliyasının erkek görünümünde olmasına rağmen gonadları palpe edilemeyen ve bu bulgular ışığında yapılan ileri değerlendirmesi sonucunda 11 OHD tanısı alan 16 yaşında komplet virilize bir 46,XX olgusu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: 11-β hidroksilaz eksikliği, geç tanı, komplet virilizasyon

Geliş Tarihi: 08.04.2016

Kabul Tarihi: 24.04.2016

ABSTRACT

11-β hydroxylase deficiency (11 OHD) is the second most frequent type of congenital adrenal hyperplasia other than 21-hydroxylase deficiency. Both type of enzyme deficiencies may lead to complete virilization (prader stage 5) in 46,XX individuals. Majority of the cases with 11 OHD manifest hypertension which distinguish this disorder from the more common 21-hydroxylase deficiency. Herein we reported a 16-year old boy who presented to the pediatric endocrinology outpatient clinic with the complaint of short stature and was found to have hypertension, hyperpigmented skin, facial acne and nonpalpable gonads despite his male-appearing external genitalia. Based on these findings, further evaluation revealed the diagnosis of 11 OHD, resulting in complete virilization in a 46,XX patient.

Key Words: 11-β hydroxylase deficiency, late diagnosis, complete virilization

Received: 04.08.2016

Accepted: 04.24.2016

GİRİŞ

11-β hidroksilaz eksikliği (11 OHD) adrenal steroid sentez bozukluklarının %5'ini oluşturur ve görülme sıklığı 1/100.000'dir (1). 21 hidroksilaz eksikliğinden (21 OHD) sonra ikinci sıklıkta görülen konjenital adrenal hiperplazi nedenidir. Hastalık, konjenital adrenal hiperplaziye (KAH) neden olan diğer enzim eksikliklerinde olduğu gibi otozomal resesif kalıttır (2). 11 OHD'ye bağlı klinik bulgular, androjen öncülü olan dehidroepiandrosteron sülfatın (DHEAS) ve bir mineralokortikoid olan 11-deoksikortikosteronun (DOC) adrenal bezlerden fazla miktarda üretilmesine bağlı olarak gelişir (3). Dişi fetüste artmış DHEAS üretimi, klitoral büyüme ve labiyoskrotal füzyon ile karakterize ambigus genitalya gelişimine neden olur. Erkek yenidoğanda ise penis büyüklüğü görülebilir (4). Aile öyküsü bulunmayan 11 OHD'si olan erkek yenidoğanlar genellikle doğumda tanı almazlar. Tanı almamış veya tedavi edilmemiş erkek çocuklarda izoseksüel, kız çocuklarda ise heteroseksüel puberte prekoks gelişir (5). 11 OHD'ye bağlı gelişen bir diğer klinik bulgu ise genellikle hipokaleminin eşlik ettiği hipertansiyondur. Hipertansiyon vakaların yaklaşık üçte ikisinde görülür ve erken yaşta ortaya çıkar (1). 11 OHD'si olan hastalarda kortizol eksikliğine rağmen adrenal kriz nadiren görülür. Zayıf glukokortikoid etkisi olan DOC'un fazla miktarda üretilmesi bu hastaları adrenal krize karşı büyük ölçüde korur (6). Bu yazıda boy kısalığı nedeniyle çocuk endokrin polikliniğine başvuru 11 OHD tanısı alan 16 yaşında bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On altı yaşında erkek hasta çocuk endokrinoloji polikliniğine boy kısalığı şikayetiyle başvurdu. Öyküsünden, 1 hafta önce baş ağrısı ve baş dönmesi şikayetleriyle acil polikliniğe başvurusu sonrası saptanan hipertansiyon ve boy kısalığı etiyojisine yönelik ileri tetkik ve tedavi amacıyla hastanemize yönlendirildiği öğrenildi.

Hastanın aralarında akrabalık olmayan anne-babanın beşinci çocuğu olarak normal spontan doğumla 3000 gr olarak doğduğu belirtildi. Üç buçuk yaşta pubik kıllanma ve penis büyüklüğü şikayetleri ile doktora başvurduğu ancak takibe gitmediği öğrenildi. Soy geçmişte kayda değer tıbbi hastalık öyküsü yoktu.

Hastanın fizik muayenesinde; yüzünde çok sayıda akne, cilt renginin koyu ve vücudunda yaygın kıllanmasının olduğu görüldü (Resim 1). Başvurudaki boyu 146 cm (standard deviasyon skoru: -2,5), vücut ağırlığı 56 kilogram (<3p) olarak ölçüldü. Genital muayenede skrotal hiperpigmentasyon, Tanner evre 5 pubik kıllanma ve 9 cm gergin fallus uzunluğu saptandı. Her iki gonad skrotumda ele gelmiyordu. Nabız 88/dk, sistolik/diastolik kan basıncı 170/100 mmHg (>95p) olarak ölçüldü. Mezokardiyak odakta I/VI sistolik üfürüm duyuldu. Göz dibi incelemesinde evre 3 hipertansif retinopati saptandı. Ekokardiyografide sol ventrikül ve interventriküler septum hipertrofi tesbit edildi.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr.Hamdi Cihan Emeksiz, Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi 1. Kat Çocuk Endokrin Polikliniği, 61290, Kaşüstü, Trabzon, Türkiye E-posta: hcemeksiz@gmail.com

©Telif Hakkı 2016 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2016.54>



Resim 1. Vücutunda yaygın kıllanma

Laboratuvar incelemede, bazal serum 17 hidroksiprogesteron (17OHP): 18,2 ng/ml (<2 ng/ml), bazal kortizol: 14,8 µg/dl (4,3-22,4 µg/dl), bazal DHEAS: 645 µg/dl (80-560 µg/dl), bazal 11 deoksikortizol: 179 ng/ml (<1,05 ng/ml), ACTH: 1073 pg/ml, renin: 6,1 (5,41-34,53 pg/ml), aldosteron: 200 pg/ml (30-400 pg/ml), total testosteron: 830,46 ng/dl (241-827 ng/dl) olarak saptandı. Hastanın sodyum düzeyi 145 meq/L (132-146 meq/L), potasyum düzeyi 3 meq/L (3,1-5,5 meq/L) olarak ölçüldü. Hastanın hipokalemi dışındaki diğer biyokimyasal parametreleri, tiroid fonksiyon testleri ve tam kan sayımı normaldi. Tam idrar tahlilinde eser miktarda proteinüri saptandı. Hastanın gonadlarının ele gelmemesi nedeniyle yapılan pelvik ultrasonografide; 27x17x17 mm boyutunda sağ over, 20x19x14 mm boyutunda sol over, 41x13x17 mm boyutunda rudimente uterus tesbit edildi. Her iki inguinal kanalda ve skrotal kese içerisinde testis dokusuna ait görünüm saptanmadı. Hastanın her iki adrenal bezinin hipertrofik olduğu görüldü. Hastanın gönderilen karyotip analizi 46,XX olarak geldi. Boy kısalığı bulunan ve hipertansiyonu saptanan komplet virilize 46,XX olguya mevcut klinik ve patognomik laboratuvar bulgularıyla 11 OHD tanısı konuldu. Hastanın 11 OHD'ye yönelik genetik analizinde, daha önce 11 OHD olgularında tanımlanmış olan p.Leu299Pro(c.896T>C) homozigot mutasyonu saptandı.

Hastaya 12 mg/m²/gün hidrokortizon tedavisi ve 5mg/gün amlodipin tedavisi başlandı. Cinsel kimlik algısından çocuk ruh sağlığına yapılan konsültasyon sonucunda hastanın tümüyle erkek cinsiyet ile uyumlu kişilik özelliklerine ve davranış yapısına sahip olduğu tesbit edildi.

Hastanın 2 ay sonraki takibinde plazma ACTH: 24 pg/ml, bazal 11 deoksikortizol: 64 ng/ml, bazal 17OHP: 5 ng/ml, bazal DHEAS: 147 µg/dl, total testosteron: 88 ng/dl, sodyum: 141 meq/L ve potasyum: 4,1 meq/L olarak saptandı. Akne yoğunluğu azaldı. Sistolik/diastolik kan basıncı 125/80 mmHg (93p/91p) olarak ölçüldü. Sekonder erkek seks karakterlerinin devamını sağlamak amacıyla tedavi ile düşen androjen düzeylerini desteklemek için hastaya 3 haftada bir parenteral 250 mg testosteron propiyonat başlandı ve histerosalpingo-ooferektomi planlandı.

TARTIŞMA

11-β hidroksilaz enzimi kodlayan CYP11B1 geni kromozom 8q21-22'de yer alır (6). Bu gendeki bir mutasyon sonucu 11 OHD gelişirse; aldosteron sentez yolağında yer alan DOC, kortikosterona; kortizol sentez yolağında yer alan 11-deoksikortizol de, kortizole dönüşmez. Bu iki yolda son ürün olan aldosteron ve kortizolün adrenallerden yeteri kadar sentezlenmemesi, negatif geribeslemenin kaybı ile hipofizden fazla miktarda ACTH salgılanmasına, artan bu ACTH uyarısı da enzimatik bloktan hemen önceki ara ürünler olan DOC'un ve 11-deoksikortizolün artmasına yol açar (7). Enzimatik bloktan iki basamak önce oluşan 17 OHP düzeyinde de orta dereceli bir artış görülür (8). Ara öncül hormonların bir diğer yolak olan androjen sentez basamaklarına doğru kayması, kızlarda prenatal ve postnatal virilizasyona, erkeklerde ise erken ergenliğe neden olur (5). Erken yaşta tanı almamış veya tedavi edilmemiş olgularda yüksek serum androjen düzeyleri, erken çocukluk döneminden itibaren hızlı bir somatik büyümeye; ancak kemik epifiz hatlarında hızlı bir kapanmaya neden olduğu için de final boyun her iki cinste kısa kalmasına yol açar (9). Adrenal yetmezlik nedeniyle hipofizden artmış ACTH salgısı ile birlikte eş zamanlı salınan melanosit uyarıcı hormon düzeyindeki (MSH) dolaylı artış da, bu olgularda hiperpigmentasyon gelişimine neden olur (3). Bu enzim eksikliğinde görülen bir diğer önemli klinik bulgu ise zayıf mineralokortikoid etkisi olan DOC'un birikmesi sonucunda gelişen hipertansiyondur. Artmış serum DOC düzeyine paralel olarak bu hastalarda artmış su-sodyum tutulumu ve potasyum atılımı görülür, plazma renin düzeyi baskılanır (9).

11-β hidroksilaz eksikliğine sahip kız olgularda (46,XX) dış genitalyanın virilizasyonu, artmış fetal androjenlere bağlı olarak intrauterin dönemde başlar. Bu kız olguların büyük kısmı, yenidoğan veya erken çocukluk döneminde ambigus genitalya nedeniyle yapılan ileri değerlendirmeleri sonrasında 11 OHD tanısı alırlar (1). Bu enzim eksikliğine sahip bazı kız olguların dış genitalyaları doğumda tamamen virilizedir ve erkek görünümündedir (Prader evre 5). Yüksek androjen seviyeleri nedeniyle hipertrofiye uğramış klitoris, penis; birleşmiş labioskrotal kıvrımlar ise skrotumu andırır (4). Diğer yandan iç genital yapıları tamamen dişidir (uterus ve overler) ve yüksek androjen seviyelerinden etkilenmezler. Bu nedenle dış genitalyası tamamen virilize olmuş 11 OHD'si olan 46,XX olguda, skrotum içinde testislerin doğumda palpe edilememesi önemli bir tanısallı ipucudur (5). Eğer bu olgular yenidoğan veya erken çocukluk döneminde 11 OHD tanısı almazlarsa tamamen erkek görünümündeki dış genitalya nedeniyle ebeveynleri tarafından erkek olarak büyütülürler (10). Dış genitalyaları tamamen virilize olmuş bu olguların intrauterin dönemden itibaren maruz kaldıkları yüksek androjen seviyeleri, beyinlerinin de virilize olmasına yol açarak cinsel kimlik algısının geliştiği yaşlarda erkek kimliği benimsemelerine ve buna uygun davranışlar geliştirmelerine yol açar. Genetik olarak dişi olmalarına rağmen ilerleyen yaşlarda kız cinse karşı ilgi duyarlar (5). Hastamızın da cinsel kimlik algısının hangi yönde olduğunun belirlenmesi açısından çocuk ruh sağlığı bölümüne yapılan değerlendirmesinde, kendisinin tümüyle erkek cinsiyet ile uyumlu kişilik özelliklerine sahip olduğu ve buna uygun davranışlar geliştirdiği belirtildi.

Hastamızda erken ergenlik öyküsü, boy kısalığına ve tansiyon yüksekliğine hiperpigmentasyonunun eşlik etmesi ve yapılan genital muayenesinde, dış genitalyasının erkek görünümüne sahip olmasına rağmen gonadlarının kese içerisinde palpe edilememesi; 46,XX olguda komplet virilizasyona neden olmuş 11 OHD açısından şüphe uyandırdı. Laboratuvar değerlendirmede 11 OHD'ye bağlı KAH ile uyumlu olarak hastamızın serum ACTH, androjen, 11-deoksikortizol ve 17 OHP düzeyleri yüksek, potasyum düzeyi ise düşük olarak tesbit edildi. Çekilen pelvik USG'de, iç genital yapılarının tamamen dişi olması ve karyotip analizinin 46,XX ile uyumlu gelmesi tanışı destekledi. 11 OHD'ye yönelik yapılan genetik analiz sonucunun daha önce 11 OHD olgularında tanımlanmış p.Leu299Pro(c.896T>C) homozigot mutasyonu ile uyumlu gelmesi, hastamızın 11 OHD tanısını kesinleştirdi.

11 OHD'de primer tedavi, diğer KAH formlarında olduğu gibi, glukokortikoid replasman tedavisidir (10-25 mg/m²/gün) (1, 9). Bu tedavi ile negatif geribeslemenin kaybı nedeniyle hipofizden artmış ACTH salgısına paralel olarak yapımı artan mineralokortikoid ve adrenal androjen öncüllerinin birikimi azaltılarak; hipertansiyon, hipokalemi ve adrenal yetmezlik riski ve androjen fazlalığına bağlı gelişen klinik bulgular düzelir (11). Ancak; bizim olgumuzda olduğu gibi ileri yaşlarda tanı almış komplet virilize 46,XX 11 OHD olgularında, glukokortikoid replasman tedavisi ile DOC düzeyi baskılanırken aynı zamanda yüksek adrenal androjen ve testosteron düzeylerinin de baskılanması, cinsel kimlik algısı genellikle erkek yönünde olan bu hastalarda sekonder erkek seks karakterlerinin gerilemesine (erkek tipi yüz ve vücut tüylerinde azalma, seste değişiklik gibi) ve kadın seks karakterlerinin ortaya çıkmasına (memelerde büyüme, vücut kompozisyonunda değişiklik, üretral kanama şeklinde kendini gösteren menstrüel kanamalar) neden olabilir. Bu nedenlerden dolayı, erkek kimliği benimseyen komplet virilize olgularda, başlanılan kortikosteroid tedavisine ikincil düşen serum testosteron düzeylerini desteklemek için bu hastalara düzenli parenteral testosteron verilmesi ve müllerian yapıların çıkarılması gerekir (10). Glukokortikoid replasman tedavisi ile 11 OHD'de görülen hipertansiyon genellikle kontrol altına alınabilirken; bazı hastalarda, özellikle geç yaşta tanı alanlarda, tek başına steroid tedavisi, hipertansiyonu kontrol altına almakta yeterli olmayabilir (12). Bu durumda kalsiyum kanal blokörleri (nifedipin/amlodipin) ve/veya potasyum tutucu diüretikler (spironolakton) gibi antihipertansifler, glukokortikoid replasman tedavisine eklenebilir (13). Spironolaktonun, antihipertansif etkisinden başka antiandrojenik etkiye de sahip olması seçilmiş 11OHD vakalarında daha etkin bir tedavi sağlayabilir.

Hastamıza tanı sonrası 12 mg/m²/gün dozunda hidrokortizon tedavisi başlandı. Geç yaşta tanı almış olması, göz muayenesinde evre III hipertansif retinopatisi ve çekilen ekokardiyografisinde sol ventrikül ve interventriküler septum hipertrofisi saptanması nedeniyle hastamızın glukokortikoid tedavisine, 5mg/gün amlodipin tedavisi eklendi. Amlodipin, spironolaktondan farklı olarak ek antiandrojenik etkiye sahip olmaması nedeni ile tercih edildi. Hidrokortizon ve amlodipin tedavisi başladıktan 2 ay sonra hastamızın hipertansiyonunun ve hipokaleminin düzeldiği; bazal ACTH, 11 deoksikortizol, 17OHP, DHEAS ve total testosteron düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı şekilde düştüğü ve akne sıklığının azaldığı görüldü. Sekonder erkek seks karakterlerinin devamını sağlamak amacıyla parenteral testosteron başlandı ve histerosalpingo-ooferektomi planlandı.

Bu makalede, 46,XX bir olguda gecikmiş 11 OHD tanısının yol açtığı ağır genital ve somatik anormallikler ve bunun psikososyal boyutu anlatıldı. Bu olgu sunumu ile yenidoğan döneminden itibaren tüm çocukluk çağı boyunca, fizik muayenenin önemli bir parçası olan genital muayenenin rutin olarak yapılmasının endokrin ile ilgili hastalıkların tanısı açısından ne kadar önemli olduğu vurgulanmak istendi.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

- 1- White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 beta-hydroxylase isozymes. *Endocr Rev.* 1994;15:421-38.
- 2- Nasir J, Royston C, Walton C, White MC. 11 beta-hydroxylase deficiency: management of a difficult case by laparoscopic bilateral adrenalectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45:225-8.
- 3- White PC. Congenital adrenal hyperplasia and related disorders. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW III, Schor N, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016:bölüm 576.
- 4- Rösler A, Leiber E, Cohen T. High frequency of congenital adrenal hyperplasia (classic 11 beta-hydroxylase deficiency) among Jews from Morocco. *Am J Med Genet* 1992; 42: 827-34.
- 5- Zachmann M, Tassinari D, Prader A. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. A study of 25 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 222-9.
- 6- White PC. Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001 ;30: 61-79.
- 7- New MI. Inborn errors of adrenal steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2003 ;211: 75-83.
- 8- Peter M. Congenital adrenal hyperplasia: 11beta-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 249-54.
- 9- Cerame BI, New MI. Hormonal hypertension in children: 11beta-hydroxylase deficiency and apparent mineralocorticoid excess. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000; 13: 1537-47.
- 10- SA Abhayaratna, NP Somasundaram. A young patient with severe virilization, hypertension and bilateral adrenal hyperplasia. *Sri Lanka Journal of Diabetes Endocrinology Metabolism* 2013; 3: 91-4.
- 11- German A, Suraiya S, Tenenbaum-Rakover Y, et al. Control of childhood congenital adrenal hyperplasia and sleep activity and quality with morning or evening glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4707-10.
- 12- Mantero F, Opocher G, Rocco S. Long-term treatment of mineralocorticoid excess syndromes. *Steroids.* 1995; 60: 81-6.
- 13- Loechner KJ, McLaughlin JT, Calikoglu AS. Alternative strategies for the treatment of classical congenital adrenal hyperplasia: pitfalls and promises. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:670960.