

17- α Hidroksilaz Eksikliği

17- α HYDROXYLASE DEFICIENCY

Dr. Özgür PİRGON,^a Dr. M. Emre ATABEK,^a Dr. İbrahim ERKUL,^a Dr. Eylem GÜZEŞ^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, KONYA

Özet

17- α hidroksilaz eksikliği, steroid sentezindeki bozukluk sonucunda kortizol, andojen ve östrojenin sentezlenemediği nadir bir hastalıktır. Burada primer amenore ve hipertansiyon nedeniyle başvuran 16 yaşındaki kız hasta sunulmuştur. ACTH, FSH ve LH yüksekliği ile kortizol, östrojen ve testosteron düşüklüğü mevcuttu. Batın görünümüne çalışmalarında overler görülemedi ve uterus rudimenteydi. Hipertansiyon için antihipertansiflere yanıt alınmaması üzerine başlanan hidrokortizon ile kan basıncı düzene girdi. Etinil estradiol 6 ay verilmesiyle de minimal göğüs gelişimi sağlandı. 17- α hidroksilaz eksikliği dünyada şu ana kadar 122 vaka rapor edilmiş ve nadir görülmesi üzerine sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: 17 alfa hidroksilaz, konjenital adrenal hiperplazi, primer amenore

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2004, 2:206-208

Abstract

17- α hydroxylase (17-OH) deficiency syndrome is a rare genetic disorder of steroid biosynthesis causing decreased production of glucocorticoids and sex steroids and increased synthesis of mineralocorticoid precursors. We report severe 17- α hydroxylase deficiency in a 16 year-old girl with 46,XX genotype. The diagnosis was suspected because of primary amenorrhoea, absence of sexual maturation, hypertension. Endocrine investigation revealed low basal levels of all steroid hormones which require 17- α hydroxylation for biosynthesis (i.e. glucocorticoids, androgens and oestrogens). Plasma concentrations of ACTH, FSH and LH were elevated. Ultrason and MRI examination confirmed the absence of gonads but showed that a small uterus was present. Treatment with hydrocortisone normalized the blood pressure. The addition of estrogen to glucocorticoid replacement produced development of the breasts six months later. There has been reported worldwide, nearly 120 cases with documented severe 17- α hydroxylase deficiency.

Key Words: 17 alpha hydroxylase, congenital adrenal hyperplasia, primary amenorrhoea

Konjenital adrenal hiperplazinin iki hipertansif formundan birisi olan 17- α hidroksilaz (17-OH) enzim eksikliği otozomal resesif geçişlidir. 17-OH eksikliği, steroid biyosentezindeki genetik bozukluk nedeniyle glukokortikoid ve seks steroidlerinin sentezinin azalması, minerokortikoid öncül moleküllerinin artmasıyla karakterize nadir bir hastalıktır.¹ 10. kromozomda lokalize olan CYP17 genindeki mutasyon sonucunda 17-OH ve 17,20 liyaz enzim aktivitesinde azalma gerçekleşir. İlk olarak

1971'de hipertansiyon ve hipogonadizmi olan hastalarda tanımlanmış ve şu ana kadar da dünyada toplam 120 civarında vaka bildirilirken ABD'de ise 14 vaka rapor edilmiştir.^{2,3}

Bu hastalıkta 46XX ve XY karyotipindeki tüm hastalar doğumda normal kız görünümünde olmakla beraber XY olanlarda nadiren ambigu genitalia fark edilebilmektedir. Hastaların puberteye kadar kız olarak yetiştirilmeleri dolayısıyla ilk geliş şikayetleri genelde menstruasyonun başlamasında gecikme, göğüslerin gelişmemesi, aksiller ve pubik kıllanmanın olmaması şeklindedir. Muayene esnasında hipertansiyon da saptanmaktadır.⁴ Burada sekonder seks karakterlerinin gelişmemesi üzerine polikliniğimize gelen ve 17-OH eksikliği tanısı alan 16 yaşında kız vaka sunulmuştur.

Geliş Tarihi/Received: 17.12.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 04.05.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Özgür PİRGON
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
KONYA

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

ug/dl (3.1-16.6). İdrarda 17 KS: 4.6 mg/g (4-16) VMA: 6.6 mg/g (1-11) metanefrin: 0.05 mg/g (0.15-1). Kromozom analizi 46 XX ve diğer laboratuvar tetkikleri normal bulundu.

Görüntüleme çalışmalarında batin ultrasonografi (USG) ve doppler USG'ü normaldi. Fakat pelvik USG ve MRI'da uterusu rudimente olup overleri görüntülenemedi (Şekil 1).

Bu bulgularla hastamız 17- α hidroksilaz eksikliği tanısı aldı ve yüksek tansiyonu nedeniyle servise yatırıldı. Değişik antihipertansiflere yanıt alınmayınca hidrokortizon 10 mg/m²/gün başlandı ve bu tedavi ile kısa sürede kan basıncı kontrol altına alındı. Düzenli olarak hidrokortizon ve sekonder seks karakterleri için etinil estradiol + siproteran asetat tedavisi başlandı. Aile maddi nedenlerden dolayı hidrokortizon temin edememesi üzerine deksametazon 0.5 mg/gün verildi. Hastanın bir ay sonraki kan basıncı da normal sınırlardaydı.

Tartışma

17-OH, steroid sentezinde temel basamak olması nedeniyle hem adrenal bezde hem de gonadlarda kortizol, androjen ve östrojen üretimi olmamaktadır. Bu hastalarda kortikosteron ve mineralokortikoidlerin artmasından dolayı kortizol üretimindeki azalmaya rağmen adrenal yetmezlik bulguları görülmemektedir. Kortizoldeki bu azalma; negatif geribildirim bozulmasına ACTH'ın ve diğer mineralokortikoid olan deoksikortikosteroidin (DOC) aşırı derecede artmasına neden olmaktadır. Hipertansiyon ve hipokalemi DOC artışı nedeniyle ortaya çıkmaktadır.⁵

Yüksek kan basıncı nedeniyle takip edilen hastamızın gonadotropin seviyeleri artmış, androjen ve östrojen seviyeleri azalmıştı. Fakat serum potasyum düzeyi normalin alt sınırında bulundu. Bir vaka raporunda 17-OH eksikliği tanısı almış üç kardeşin ikisinde hipokalemi ve metabolik alkaloz mevcut iken diğerinde olmadığı belirtilmiştir.⁶ ACTH'ın yüksek, kortizolün düşük olması ve sonucunda mevcut klinik bulgularla hastamızda 17-OH eksikliği sendromu düşünüldü. Hastalığın kesin tanısı olan CYP17 geninde mutasyon tespiti yurtdışında yapılabilmektedir fakat yayınlanan bazı vaka raporların-

Şekil 1. Hastanın pelvik MR incelemesinde; overlerin izlenmediği ve uterusun rudimenter olduğu görülmektedir.

Vaka Takdimi

16 yaşındaki hasta, puberte bulgularının gecikmesi ve zaman zaman baş ağrısının olması nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hikayesinden birinci derece akrabalığı olan sağlıklı anne-babanın 5 kız çocuğundan ikincisi olduğu, doğum öncesi ve sonrasında sorunun olmadığı, doğumda dış genital organının normal görünümde olduğu ve ailede kalıtsal bir hastalığın bulunmadığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde ağırlık: 41.5 kg (%3-10), boy: 156 cm (%25-50), aksiller ateş: 36 C°, kan basıncı: 190/140mmHg, nabız: 122/dk olup sekonder seks karakterleri gelişmemişti (Tanner evre 1). Diğer sistem bulguları normaldi.

Laboratuvar değerlendirmesinde; tiroid fonksiyonları normal, ACTH: 147 pg/ml (25-62), FSH: 43.7 IU/L (1-12.8) LH: 36.7 IU/L (1-12) progesteron: 9.57 ng/ml (0.3-1.2) E₂: 20.6 pg/ml (27-246) t.testosteron: <20 ng/dl (63-120) 17-OH prog.: 1.6 ng/ml (0.2-2.6) sabah kortizolü: 1.83

da 17-OH eksikliği tanısı almasına rağmen CYP17 geninde mutasyon gösterilememiştir.⁷

Literatürde 17-OH eksikliği sendromu, vaka takdimleri şeklinde rapor edilmiş ve büyük bir kısmı adult çağda yüksek tansiyona bağlı komplikasyonların gelişmesiyle fark edilebilmiştir. Bir vaka takdiminde quadriplejik atak kliniği ile başvuran 24 yaşındaki bir kadın hasta hipertansiyon ve primer amenore birlikteliği ile 17-OH eksikliği tanısı almış, kan basıncını düşürmek amacıyla 0.2-0.5 mg/gün deksametazon kullanılmıştır.⁸ Bizim hastamız 16 yaşında izleme alındı ve ilk gelişinde hipertansiyon nedeniyle verilen yüksek doz prozasine ve nifedipine yanıt alınamadı. 17-OH eksikliği tanısı almasını takiben hidrokortizon 10 mg/m²/gün başlandı ve kısa sürede kan basıncı normale geldi. Poliklinik takiplerinde hidrokortizon yerine deksametazon kullanıldı. 6 ay boyunca günlük tansiyon takibinde kan basıncında yükselme görülmedi. Glukoz intoleransı da olmadı.

Bu hastalarda karyotip analizinden sonra 46 XX olanlara etinil estradiol+siproteran asetat verilmesi ile sekonder seks karakterlerinin gelişimi amaçlanmaktadır. Fenotipi kız olan 46 XY tipindeki hastalarda estradiol tek başına verilmesi ve ayrıca malign dejenerasyon nedeniyle gonodektomi önerilmektedir.⁹ Hastamıza etinil estradiol + siproteran asetat başlandıktan 6 ay sonra göğüs gelişiminde minimal bir değişiklik oldu.

17-OH eksikliği diğer ülkelerde nadiren tek vaka şeklinde görülürken Türkiye ve Brezilya'dan (16 vaka) daha fazla bildirilmiştir.¹⁰ Bu nedenle

ülkemizde herhangi bir yaşta hipogonadizmi ve buna eşlik eden hipertansiyon varlığında 17-OH eksikliği düşünülmelidir. Karyotip-lendiriminin ardından multidisipliner (endokrin uzmanı, cerrah, psikiyatrist) bir yaklaşım gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kater CE, Biglieri EG. Disorders of steroid 17 alpha-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23(2):341-57.
2. Saez JM, De Peretti E, Morera AM, David M, Bertrand J. Familial male pseudohermaphroditism with gynecomastia due to a testicular 17-ketosteroid reductase defect. I. Studies in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32(5):604-10.
3. Rosado A, Alegre M, Colon G. Male pseudohermaphroditism caused by enzymatic deficiency of 17-alpha-hydroxylase. *Bol Asoc Med* 1997 ; 89(10-12):197-9.
4. Geller DH, Auchus RJ, Mendonca BB, Miller WL. The genetic and functional basis of isolated 17,20-lyase deficiency. *Nat Genet* 1997;17: 201-205.
5. Miller WL, Auchus RJ, Geller DH. The regulation of 17,20 lyase activity. *Steroids* 1997; 62(1):133-42.
6. Peter M, Sippell WG, Wernze H. Diagnosis and treatment of 17-hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1993; 45(1-3):107-16.
7. Wolthers OD, Rumsby G, Techatrasak K, Honour JW, Hindmarsh PC. 17-Hydroxylase/17,20 lyase deficiency diagnosed during childhood. *Horm Res*. 2002;57(3-4):133-617.
8. Yanase E, Nagai T, Kato M, Morimoto S. A case of male pseudohermaphroditism due to 17 alpha-hydroxylase deficiency. *Jpn J Med* 1982; 21(2):128-34.
9. Winter JS. Clinical, biochemical and molecular aspects of 17-hydroxylase deficiency. *Endocr Res* 1991;17(1-2):53-62.
10. Kandemir N, Yordam N. Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients. *Acta Paediatr* 1997; 86(1):22-5.