

# Konjenital Adrenal Hiperplazi

## CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA: MEDICAL EDUCATION

Dr. Ayşe Nur İZOL TORUN,<sup>a</sup> Dr. Mustafa KULAKSIZOĞLU,<sup>a</sup> Dr. Neslihan BAŞÇİL TÛTÛNCÜ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Endokrinoloji BD, Başkent Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, ANKARA

### Özet

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal kortekste kortizol sentezi için gerekli olan 5 enzimden birinin eksikliğine bağlı olarak gelişen, otozomal resesif bir hastalık grubudur. En sık görülen tip 21-Hidroksilaz eksikliğidir. Klinik tablo oldukça değişkendir. Kortizol eksikliğiyle birlikte androjen fazlalığı vardır, aldosteron eksikliği eşlik edebilir. Klinik tablonun çeşitliliğini belirleyen faktör enzim eksikliğinin derecesidir. Klinik olarak klasik ve klasik olmayan şekilde sınıflandırılır. Klasik KAH, aldosteron eksikliğinin derecesine göre; tuz kaybettiren ve tuz kaybettirmeyen tip olarak sınıflandırılır. Klasik KAH için insidans, bazı etnik grup ve coğrafi bölgelerde değişmekle birlikte, 15 bin doğumda 1'dir. Klasik KAH olan kadın olgularda, doğum sonrası genital organda karmaşıklık izlenir. Erkek olgular genelde doğumdan hemen sonra fark edilmez. Ancak postpartum 1. haftadan sonra; kilo kaybı, kusma, letarji, hiponatremi, hiperkalemi ve dehidratasyon gelişince tanı alır. Klasik KAH olup, tuz kaybettirmeyen olgularda ise erken çocuklukta virilizasyon görülür. Klasik 21-hidroksilaz eksikliğinde, herhangi bir zamanda alınmış kan örneğinde, 17-Hidroksiprogesteron düzeyinin çok yüksek saptanması tanısaldir. Tanı açısından şüpheli olgularda ACTH uyarı testi yardımcı olabilir. Tanıyı desteklemek açısından genetik çalışma yararlı olabilir. Tedavi için, adrenal kortekste androjen yapımını baskılamak için yüksek doz glukokortikoid kullanılır. Mineralokortikoid replasmanı ise fludrokortizon ile yapılır. Genital bozukluğu olan olgulara cerrahi düzeltme önerilmektedir. Etkilendiği bilinen tüm ailelere ise genetik danışma önerilmektedir. Gen tedavisi gibi yeni birtakım deneysel yaklaşımlar, standart tedavi olarak önerilmekten çok uzak olsa da, gelecek için umut vermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Konjenital adrenal hiperplazi; tüylenme; prenatal tanı

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:261-271**

### Abstract

Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disorder in which one of the five enzymes of cortisol production pathway is deficient. 21-Hydroxylase deficiency is the most frequent type. Because the degree of enzyme deficiency is variable, clinical picture also varies. Androgen overproduction accompanies cortisol deficiency; concomitant aldosterone deficiency is not a rule. It is classified as classical and nonclassical forms. The degree of aldosterone deficiency determines the subtypes of the classical form whether salt wasting or not. Although there are differences among special populations or geographical areas, the incidence is reported to be one in every 15.000 births. Ambiguity of the genitalia is the typical presentation among girls with classical CAH. The clinical picture among boys with classical CAH may be insignificant at birth; they may not be recognized until the first week, when vomiting, weight loss, lethargy, hyponatremia, hyperkalemia and dehydration occur. Classical non-salt wasting cases show virilization at early childhood. Random high 17-hydroxyprogesterone levels are diagnostic for classical cases. Cosyntropin stimulation test may be helpful in suspected cases and genetic testing supports the diagnosis. Supraphysiologic doses of glucocorticoids are needed to suppress the excess androgen secretion. In the classical salt wasting form, fludrocortisone is the treatment of choice for mineralocorticoid replacement. Surgical correction of ambiguous genitalia is advised at early ages of childhood. Genetic consultation is advised for all affected families. Although it is not in routine practice, current advances in gene therapy are promising.

**Key Words:** Adrenal hyperplasia, congenital; hirsutism; prenatal diagnosis

**K**onjenital adrenal hiperplazi adrenal kortekste kortizol sentezi için gerekli olan 5 enzimden birinin eksikliğine bağlı olarak

gelişen, otozomal resesif geçişli bir hastalık grubudur. En sık görülen formu 21-Hidroksilaz eksikliği olup, olguların %95'inden sorumludur. Genel olarak 21-Hidroksilaz eksikliğinden bahsedilecek, ancak makalenin sonunda diğer nadir formlara da kısaca değinilecektir.

**Geliş Tarihi/Received:** 03.05.2006

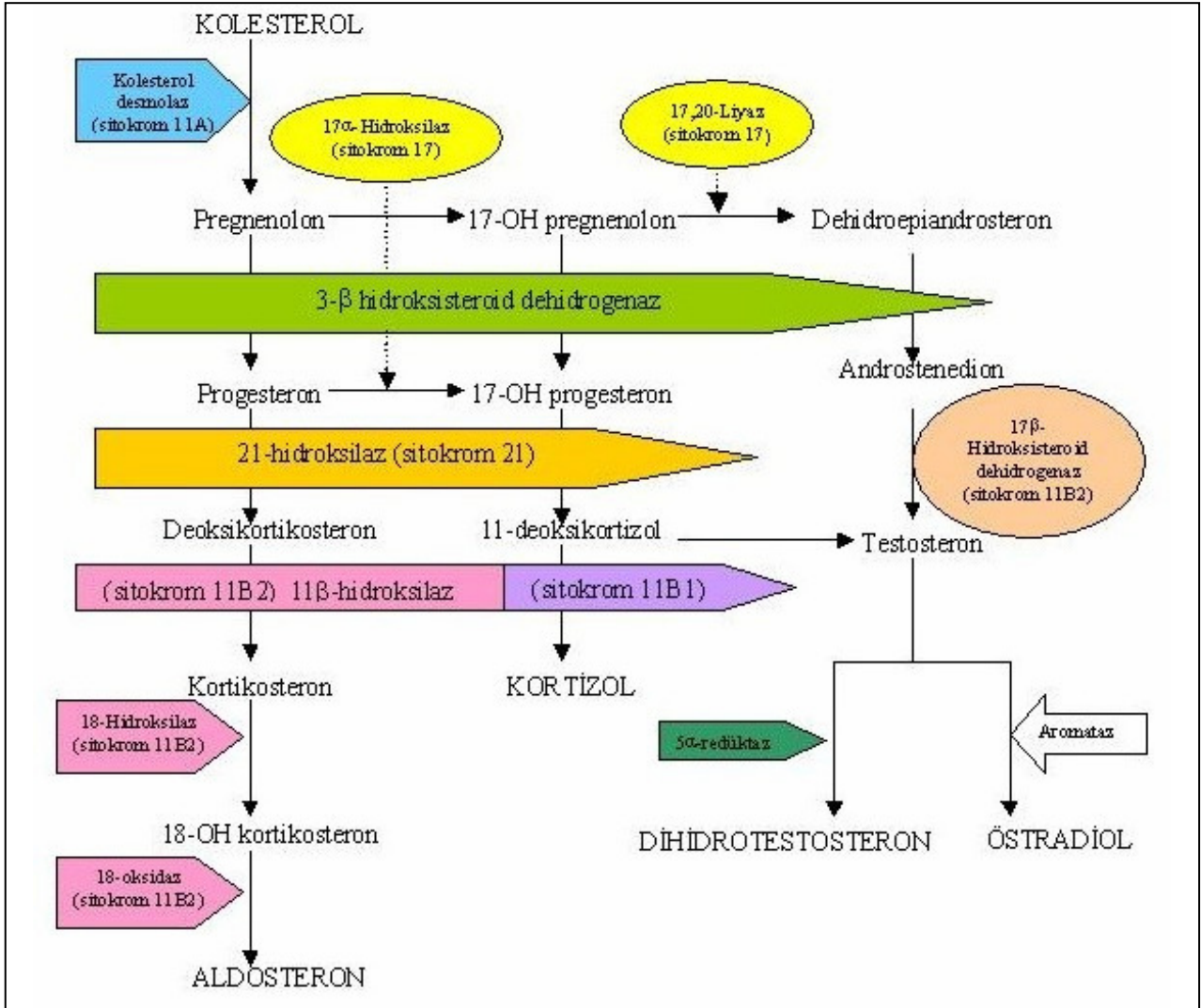
**Kabul Tarihi/Accepted:** 11.07.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Ayşe Nur İZOL TORUN  
Başkent Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Endokrinoloji BD, ANKARA  
aysenurizol@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27

21-Hidroksilaz, progesteronun bir aldosteron öncülü olan deoksikortikosterona, 17-Hidroksi-progesteronun ise bir kortizol öncülü olan 11-Deoksikortizole dönüşümünü sağlar. Adrenal kor-



Şekil 1. Adrenal steroid sentezi.

tekste yer alan steroid sentezinin özeti şekilde verilmiştir (Şekil 1). En sık görülen tip 21-Hidroksilaz eksikliği olsa da diğer enzim eksikliklerinin kliniği de benzerdir.

Klinik tablo oldukça değişkendir ve kortizol eksikliğiyle birlikte androjen fazlalığı vardır. Tabloya aldosteron eksikliğinin eşlik edip etmemesi enzim eksikliğinin derecesine bağlıdır. Klinik olarak klasik (ciddi) ve klasik olmayan (hafif veya geç başlangıçlı) KAH şeklinde sınıflandırılır. Klasik KAH ise varolan aldosteron eksikliğinin derecesine göre, tuz kaybettiren ve tuz kaybettirmeyen (basit virilizan) tip olarak ayrılır.<sup>1</sup>

KAH olgularında yalnızca adrenokortikal bozukluk olmayıp, tabloya adrenomeduller fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci gibi diğer endokrinolojik sorunlar da eşlik edebilir. Bunların dışında, yüksek dozda kullanılan glukokortikoidlere bağlı olarak iyatrojenik Cushing sendromu gelişebilir. Androjen fazlalığı ve infertilitenin varlığı kliniği daha da karmaşık bir tablo haline getirebilir.

### Epidemiyoloji

Klasik KAH için insidans 15 bin doğumda 1 olarak bildirilmiştir.<sup>2,3</sup> İnsidansı bazı etnik gruplarda ve coğrafik bölgelerde değişmektedir.<sup>3</sup> Klasik

olmayan KAH olgularının belirlenmesinde yenidoğanın taranması yetersiz kaldığından, gerçek insidansı bilinmemektedir.

### Genetik

21-Hidroksilaz geni 6p21.3 kromozomunda yer almaktadır. İki homolog 21-Hidroksilaz geni vardır; bunlardan biri aktif olan CYP21A2, diğeri ise aktif olmayan CYP21A1p, yani yalancı genidir.<sup>4</sup> Aktif gen normal enzimi kodlar. Bu iki gen arasındaki gen dizisi değişiklikleriyle, değişik derecelerde 21-Hidroksilaz eksikliği görülür.

Hastaların çoğu bu gen açısından heterozigottur ve kliniğin ciddiyeti daha az etkilenen gene, yani bir anlamda geride kalan 21-Hidroksilaz aktivitesine bağlıdır.<sup>5</sup> Bazı çalışmalarda ciddi hastalığı olan olguların genotip ile fenotipleri arasında ilişki saptanırken, benzer ilişki hafif olgularda saptanmamıştır.<sup>6-8</sup>

### Patofizyoloji

Klinik tablonun patofizyolojisini belirleyen en önemli faktör, enzim eksikliğinin derecesidir. Klasik olgularda kortizol sentezinin azalması, hipofizer adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve hipotalamik kortikotropik hormon salıverici hormon (CRH) salgısını artırır. Bu salıverici hormonların artışı, daha fazla kortizol ve aldosteron öncülünün salınmasına neden olur. Bu öncüller de seks steroidlerinin üretim yolağına kaydığından, androjen fazlalığı ve buna ait klinik tablo ortaya çıkar. KAH olgularında adrenokortikal tümör sıklığının normal popülasyona oranla daha fazla görülmesi, kronik ACTH uyarısına bağlanmaktadır.<sup>9</sup>

Klasik KAH olgularında adrenal androjen sentezini baskılamak için yüksek dozlarda glukokortikoid gerektiğinden, iyatrojenik Cushing sendromu, insülin direnci ve metabolik sendrom gelişir.

Glukokortikoidler adrenal medulla gelişimi sırasında kritik rol oynar ve fonksiyonel bir adrenal medulla için mutlak gereklidir. Glukokortikoidler noradrenalin-adrenalin dönüşümünde rol oynar, normal bir adrenomedullar organ gelişimi için şarttır. Ciddi KAH olgularında adrenomedullar sistemin etkilendiği ve özellikle tuz kaybettiren KAH'ta adrenal medullada gelişimsel bozukluklar

olduğu gösterilmiştir.<sup>10-13</sup> Adrenomedullar fonksiyon bozukluğu glukoz metabolizmasında bozukluklara yol açar ve özellikle genç yaştaki çocuklarda yoğun egzersizlerde glukoz yanıtı azalır.<sup>13,14</sup> Egzersize kan glukoz yanıtı, egzersiz öncesi yüksek doz glukokortikoid uygulaması ile bile düzelmez.<sup>14</sup> Bu olgularda araya giren bir stres durumunda gözlenen hipoglisemide de epinefrin eksikliği rol oynar.<sup>15,16</sup> Bir çalışmada KAH olgularının moleküler genotipi ile epinefrinin metaboliti olan metanefrinin serbest plazma düzeyinin sıkı bir paralellik gösterdiği, klinik fenotipi moleküler genotip ile benzer doğrulukta öngörebildiği gösterilmiştir.<sup>17</sup>

Berberinde aldosteron eksikliği olan olgularda böbrekten sodyum tutulumu ve potasyum atılımı bozulduğundan hipovolemi, hiponatremi ve hiperkalemi görülür. Kortizol eksikliği glomerüler filtrasyon hızını azaltırken, damarların katekolaminlere yanıtını da azaltır. Aldosteron eksikliğinin eşlik ediyor olması hiponatremiye katkıda bulunur.<sup>18</sup>

Normal koşullarda leptin üretimi ve etkisi muhtemelen epinefrin tarafından inhibe edilmektedir ve KAH'ta epinefrin eksikliği olduğundan serum leptin düzeylerinin arttığı ve insülin direnci olduğu gösterilmiştir.<sup>17</sup> Hiperinsülinemi klasik olmayan KAH'ta da görülür ve bundan androjen fazlalığı sorumlu tutulmaktadır.<sup>19</sup> Hiperinsülinemi ve androjen fazlalığı KAH hastalarında görülen polikistik over gelişiminde rol oynayabilir.<sup>20</sup>

Sadece klasik olgularda değil, taşıyıcılarda da birtakım endokrinolojik bozukluklar olduğu gösterilmiştir. Örneğin taşıyıcıların %50-80'inde ACTH stimülasyonu sonrası kortizol öncüllerinin düzeyi, normal bireylere oranla yüksek bulunmuştur.<sup>21</sup> Yine taşıyıcı olguların idrar serbest kortizolü daha düşük saptanmış, adrenal insidentaloma gelişimi açısından risk taşıdıkları belirlenmiştir.<sup>22</sup>

### Klinik Bulgular

Klinik bulguların ciddiyeti enzim eksikliğinin derecesine bağlıdır. Klinik çeşitliliğin nedeni, farklı mutasyonların farklı derecelerde enzim eksikliğine neden olmasıdır.<sup>23-26</sup>

Ciddi olgularda kortizol öncülleri ve adrenal androjenler arttığından erken çocukluk döneminde kolaylıkla tanınabilirler. Çok daha ciddi olgularda aldosteron da eksiktir. Daha hafif formlarda ise yeterli kortizol ve aldosteron sentezi olsa bile androjen sentezi fazladır.

Klasik KAH kadın olgularda, doğumda tipik olarak genital karışıklık görülür. Bunun sebebi intrauterin dönemdeki androjen fazlalığıdır. Klasik tablo; klitoromegali, kısmen ayrılmamış labia majora, birbirinden ayrılmamış vajen ve uretradır. İç genitaler ise normaldir. Klasik erkek KAH olguları doğumda tanınamayabilirler, ancak silik bir hiperpigmentasyon ve peniste büyüme izlenebilir.

Klasik tuz kaybettiren erkek KAH olgularında tanı postpartum 7-14. günlerde kilo kaybı, kusma, letarji, hiponatremi, hiperkalemi ve dehidratasyon, ve bazen şok tablosu ile konulur. Klasik KAH kadın olgularda da aynı tablo görülebilir de, genital yapı bozukluğu sayesinde erken tanı ve tedavi mümkün olabilir. Klasik KAH olup, tuz kaybettirmeyen olgular ise 2-4 yaşında erken virilizasyon ile tanınabilirler.

KAH olan çocuklarda boy uzaması yavaştır. Yapılan bir çalışmada bu olguların erişkin boylarının, normal toplum ortalamasından düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>27</sup> Bunun sebebi; yetersiz tedavi edilen olgularda androjen fazlalığına bağlı olarak epifiz hatlarının erken kapanması, aşırı doz steroidle tedavi edilen olgularda ise büyüme döngüsünün bozulmasıdır.<sup>7,28</sup> Uzun süreli yüksek androjen düzeyleri hipotalamik-hipofizer-gonadal aksı etkileyerek, santral etkiyle erken puberteye neden olabilir. Başta tuz kaybettiren form olmak üzere KAH olgularında kemik mineral yoğunluğu azalmıştır.<sup>29</sup> Yapılan çalışmalar erişkin kadın KAH olgularında, özellikle de tuz kaybettiren tipinde bilişsel fonksiyonların da etkilendiği gösterilmiştir.<sup>30,31</sup>

Klasik olmayan KAH olgularında kortizol eksikliği yoktur, ancak geç çocukluk ya da erken adolesan dönemde androjen fazlalığına bağlı değişiklikler görülmeye başlanır.<sup>32,33</sup> Bu olgularda erken pubarş veya erken adolesan dönemde tüylenme artışı (%60), oligo ya da amenore ile beraber polikistik overler (%54) ve akne (%33) görülebilir ve hastalar yanlışlıkla polikistik over sendromu

tanısı ile izlenebilir.<sup>34,35</sup> Klasik olmayan KAH kadın olgularının bir kısmı ve erkek olguların büyük çoğunluğunda hiçbir bulgu görülmeyebilir.<sup>36,37</sup> Bazı kadınlarda ise yaşamın geç dönemlerinde bile androjen fazlalığına ait klinik gelişebilir.<sup>38</sup>

### Tanı

Klasik 21-hidroksilaz eksikliğinde, rastgele alınmış kan örneğinde çok yüksek (>242 nmol/L; 3 günlük yenidoğanda normal değer <3 nmol/L) 17-Hidroksiprogesteron düzeyi saptanması tanısaldır.<sup>33</sup> Tuz kaybettiren formda 17-Hidroksiprogesteron düzeyleri tipik olarak daha yüksektir. 31 haftadan daha küçük doğan bebeklerde ve eğer kan örneği doğumdan sonraki ilk 3 gün içerisinde alınmışsa yanlış pozitif sonuç elde edilebilir.<sup>38,39</sup> Tanı açısından şüpheli olgularda ACTH uyarı testi (250 µg cosinotropin) yardımcı olabilir. Tanıyı desteklemek için genetik çalışma yararlı olabilir.<sup>35</sup>

Klasik olmayan olgularda rastgele alınan kandaki 17-Hidroksiprogesteron düzeyleri normal olabilir. Bu durumda altın standart ACTH uyarı testidir. Bolus tarzında 250 µg cosinotropin öncesi ve 1 saat sonrasında 17-Hidroksiprogesteron düzeyi ölçülür. 17-Hidroksiprogesteron düzeyi 45 nmol/L üzerine çıkarsa tanı kesinleştirilebilir. Taşıyıcı olgularda hafif yükselme izlenebilir (30 nmol/L'den daha düşük).<sup>37</sup> ACTH uyarı testi adet döneminin herhangi bir zamanında, günün herhangi bir saatinde uygulanabilen kolay bir testtir. Sabahın erken saatlerinde ölçülen 17-Hidroksiprogesteron düzeyi de tarama testi olarak kullanılabilir, ancak ACTH uyarı testine göre daha az duyarlı ve özgül bir testtir. Ancak çocuklarda 2.5 nmol/L, erişkin kadında ise 6 nmol/L'den düşük değerler tanıyı dışlarsa da, daha yüksek değerlerde ACTH uyarı testi yapmak gerekir.<sup>40</sup>

### Tedavi

Adrenal kortekste androjen yapımını baskılamak için fizyolojik dozda glukokortikoid tedavisi yetersiz kaldığından, supra-fizyolojik dozlar kullanmak gerekir. Günlük fizyolojik kortizol sekresyonu 6 mg/m<sup>2</sup> dir. KAH'ta ise androjen yapımının yeterince baskılanması için 12-18 mg/m<sup>2</sup> hidrokortizon, günde 2 ya da 3 bölünmüş dozda gerekir.<sup>37-39</sup> Tedavi hedefine ulaşıp ulaşılmadığı,

hasta ilaç almadan önce, sabah erken bakılan 17-Hidroksiprogesteron düzeyine göre belirlenir. Uygun şartlarda bakılan 17-Hidroksiprogesteron düzeyi 12-36 nmol/L ise, hedef doz yakalanmış demektir. Daha fazla baskılama iyatrojenik Cushing sendromuna neden olabileceğinden, önerilmemektedir.

Çocukluk çağında glukokortikoid seçeneği hidrokortizon olmalıdır. Prednizon (5-7.5 mg, günde 2 doz olarak) ve deksametazon (0.25-5.0 mg yatarken ya da 2 doz olarak) gibi uzun etki süreli glukokortikoidler erişkinde kullanılabilir. Büyüme geriliğine yol açtığından çocuklarda uzun etkili glukokortikoidler tercih edilmemelidir. Çocuklar boy uzaması açısından yakından takip edilmeli ve kemik yaşı için yılda bir radyografik inceleme yapılmalıdır. Tedavi hedefi, yeterli androjen supresyonu yapacak minimal glukokortikoid dozudur.<sup>40-44</sup>

Mineralokortikoid replasmanı ise fludrokortizon ile yapılır. Hedef, renin düzeyini normal aralığın ortasında tutmaktır. Günlük doz genelde 100-200 µg kadardır. Erken yenidoğan döneminde daha yüksek dozlar gerekse de, günlük doz vücut yüzey alanına göre değişmemektedir. Tuz kaybettirmeyen klasik KAH olgularında da glukokortikoid ihtiyacını azalttığından fludrokortizon replasmanı önerilmektedir.<sup>10,45,46</sup> Ancak fludrokortizonun da yüksek dozlarının büyüme engelleyebileceği unutulmamalıdır.

Yenidoğan döneminde tuz kaybettiren klasik KAH olgularında günlük 1-2 g sodyum klorür gereksinimi olurken, yaşamın ilk 6-12 ayı geçtikten sonra tuza ihtiyaç kalmaz. Sıcak havalarda ve yorucu egzersizlerde tuz ihtiyacı artabileceğinden tedaviye eklemek gerekebilir.

Genital yapısı bozuk olgularda cerrahi düzeltme çocuk 2-6 aylıkken önerilmektedir.<sup>45,47</sup> Bunun sebebi; bu aylarda hem cerrahi tekniğin daha kolay uygulanabilmesi hem de psikolojik travma olasılığının düşük olmasıdır. Cerrahi girişimin, teknik bazı zorlukları nedeniyle çok deneyimli cerrahlar tarafından uygulanması önerilmektedir.

Klasik olmayan olguların çoğunda ise tedaviye gerek yoktur. Yalnızca androjen fazlalığı olan ol-

guların tedavi edilmesi önerilmektedir.<sup>45,46,48</sup> Çocukluk çağında androjen fazlalığı olan olgulara glukokortikoid verilebilir. Erişkin kadında ise antiandrojen tedavi gerekebilir. Ancak bu 2 grup ilaç da plasentayı geçebileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. İnfertilite söz konusu ise, ovulasyon indüksiyonu yapılabilir ve plasentayı geçemeyen glukokortikoidler (prednizon ya da prednizon) kullanılabilir.<sup>48</sup>

Anti-epileptik ilaçlar gibi hepatik sitokrom P450 inhibitörleri, glukokortikoid metabolizmasını etkileyebilir.<sup>49-51</sup> Sitokrom sistemi üzerine etkisi olan bir tedavi başlanması durumunda, olgular klinik olarak yakından izlenmelidir. Gerekliyse, başlanan yeni tedaviden 4-6 hafta sonra laboratuvar incelemesi yapılmalıdır.

Klasik KAH olguları, stres koşullarında yeterli kortizol yanıtı veremezler. Bu nedenle hastalar ateşli hastalıklar, cerrahi ve travma koşullarında glukokortikoid doz artışı konusunda uyarılmalıdır. Bu hastalarda epinefrin de eksik olduğundan, stres koşullarında hipoglisemiye eğilim daha da artar. Bu nedenle ek karbonhidrat tüketimi, özellikle çocuklar başta olmak üzere kan şekeri takibi önerilmektedir. Duygusal stres koşullarında, stres dozu uygulamasının gerekip gerekmediği konusunda yeterli veri yoktur. Yine egzersiz koşullarında da doz artışı gerekmez, ancak ek karbonhidrat tüketimi önerilebilir.<sup>14</sup> Klasik olmayan olgularda ise stres dozunda glukokortikoid ihtiyacı yoktur.

### Prenatal Tanı ve Tedavi

Etkilendiği bilinen tüm ailelere genetik danışma önerilmektedir.<sup>52</sup> Etkilenmiş kız fetusu olan annelere verilen deksametazonun, genital karmaşıklığı önlediği gösterilmiştir.<sup>53-55</sup> Deksametazon, plasental 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz tarafından inaktive edilmediğinden tercih edilir ve günlük doz 3'e bölünmüş halde, gebelik kilosuna göre 20 µg/kg dozda önerilir. Her iki ebeveyn taşıyıcı olsa bile, doğacak çocuğun hasta bir dişi olma ihtimali 1/8 gibi düşük bir olasılıktır. Bu nedenle de gereksiz tedavileri önlemek için doğru bir genetik tanı şarttır.

Gebelikte glukokortikoid tedavisi verilen tüm gebeler değerlendirildiğinde iyatrojenik Cushing sendromu, hipertansiyon, fazla kilo alımı oranları %1 olarak bildirilmiştir.<sup>53,54</sup> Tedaviye bağlı doğumsal bir anomali ve fetal ölüm bildirilmemiş olsa da, glukokortikoidlerin silik olan etkileri yaşamın erken dönemlerinde fark edilmiyor olabilir.<sup>53,54</sup>

### Yeni Tedavi Alternatifleri

Henüz devam etmekte olan bir çalışmada, yüksek doz hidrokortizon ve beraberinde kullanılan fludrokortizon tedavisi ile içinde düşük doz hidrokortizon, flutamid, fludrokortizon ve testolakton bulunan 4'lü rejim karşılaştırılmıştır. Çalışmanın ilk sonuçlarına göre bu yeni 4 ilaçlı tedavi ile standart tedavi karşılaştırıldığında, kemik gelişim oranlarının daha düşük, boy ve kilo artışı ivmesinin daha yavaş olduğu gösterilmiştir.<sup>56</sup> İki yıllık takip sonuçlarına göre 4'lü tedavi alan grupta, santral orijinli erken puberte oranı yüksek bulunmuştur.

Diğer bir deneysel tedavi ise adrenal uyarının baskılanması ve biyolojik olarak aktif kortizol düzeyini arttırmak için kullanılan CRH antagonisti karbeneksolondur.<sup>57</sup> Bir diğer çalışmada, erişkin boyu arttırmak amacıyla büyüme hormonu ve gonadotropin salıverici hormon agonisti beraber kullanılmış ve kısmen yararlı bulunmuştur.<sup>58</sup>

Standart medikal tedaviye alternatif olarak laparoskopik adrenalectomi ve düşük doz steroid tedavisi de denenmiştir.<sup>59-62</sup> Bu tedaviyi savunanlar Addison hastalığının daha kolay tedavi edilebilir olduğunu sebep gösterirken, tedavinin karşısında olanlar medikal olarak tedavi edilebilir bir hastalık varken, hastayı ölüm riski olan bir koşula mahkum etmenin doğru olmayacağını öne sürmektedir.

Genetik olarak bu kadar iyi analiz edilmiş bir hastalığın, kökten çözümünün gen tedavisi olduğunu düşünen araştırmacıların yaptığı fare modelinde adrenal gen transferi çalışması, geçici gen ekspresyonu ve erken ölümlerle sonuçlanmıştır.<sup>63</sup>

Tüm bu söz konusu tedaviler standart tedavi olarak önerilmekten çok uzak olsa da, gelecek için umut vermektedir.

## Diğer Nadir Enzim Eksiklikleri

### 11 Beta-Hidroksilaz Eksikliği

KAH olgularının %5'inden azında saptanır ve insidansı 100 bin doğumda bir olarak bildirilmiştir.<sup>64-67</sup> 21-hidroksilaz eksikliğinde olduğu gibi 17-hidroksiprogesteron birikir, ancak esas biriken moleküller kortizol öncülü olan 11-deoksikortizol ve 11-deoksikortikosterondur. Klinik tablo 21-hidroksilaza benzer, ancak özellikle 11-deoksikortikosteron fazlalığına bağlı olarak, değişik derecelerde hipokalemi ve hipertansiyon gözlenir. KAH taramasında yalnızca 17-hidroksiprogesteron bakıldığı ve beraberinde 11-deoksikortizol bakılmadığı için, hastaların büyük oranda gözden kaçtığı ya da 21-hidroksilaz eksikliği tanısı aldıkları düşünülmektedir.<sup>68-71</sup> 11-beta hidroksilaz eksikliğine sebep olan 30'dan fazla mutasyon olduğu bildirilmiştir.<sup>72-78</sup>

21-hidroksilaz eksikliğinde olduğu gibi, kortizolün ACTH üzerine olan negatif etkisi ortadan kalktığı için, ACTH aşırı derecede artar. ACTH, başta androjenler olmak üzere diğer steroid hormonların yapım ve salınımını arttıracığından, bilinen basit virilizan KAH kliniği ortaya çıkar. 21-hidroksilaz eksikliğinden en önemli klinik farklılık, 11-beta-hidroksilaz eksikliğinde hipertansiyon bulunmasıdır. Hipertansiyonun nedeni mineralokortikoid etkinliği olan 11-deoksikortizolün birikmesidir. Ancak deoksikortizol sentez miktarı ile hipertansiyon derecesi arasında bir ilişki yoktur.

Tanı artmış ACTH ile beraber 11-deoksikortizolün de artmış olduğunun gösterilmesi ile konular. Kısmi enzim eksikliklerinde 11-deoksikortizolde anlamlı bir artış görülemeyebilir. Bu nedenle de ACTH uyarı testi tanıda yardımcı olabilir. Ancak heterozigot olgularda ACTH ile yüksek 11-deoksikortikosteron yanıtı alınamayacağı da akılda tutulmalıdır.<sup>79</sup>

21-hidroksilaz olgularında olduğu gibi artmış androjen sentezi, yüksek doz steroid ile baskılanabilir. Tedavide kullanılan yüksek doz steroide bağlı istenmeyen etkiler bu olgular için de geçerlidir.

### 17 Alfa-Hidroksilaz Eksikliği

İnsidansı 50 binde bir olarak bildirilen, nadir bir KAH nedenidir.<sup>80</sup> Brezilyalı ve Japonlar gibi

bazı etnik gruplarda daha sık olarak bildirilmiştir.<sup>81,82</sup> Sitokrom p17 geninde mutasyon sonucu hem 17-alfa-hidroksilaz hem de 17,20-liyaz enzimlerinde eksiklik görülür. Bu nedenle hem kortizol hem de gonadal steroid sentezinde bozukluk vardır. Ancak çok nadiren, bu enzimlerden sadece birinde eksiklik olan olgular da vardır. Günümüze dek, bu enzim genine ait 50'den fazla mutasyon bildirilmiştir.<sup>82</sup>

İlk kez 1966 yılında, genotipi kadın, hipokalemi, hipertansiyon ve gecikmiş pubertesi olan bir 17-alfa hidroksilaz eksikliği olgusu bildirilmiştir.<sup>83</sup> Kortizol sentez bozukluğu diğer enzim eksikliklerinde olduğu gibi ACTH salgısının artışına neden olur. Olgularda 11-deoksikortizol artışına bağlı olarak hipertansiyon ve hipokalemi görülür. Ayrıca gonadal seks steroidlerinin sentezi de bozuktur ve sonuçta bu olgularda gonadotropinler artmıştır.<sup>84</sup> Kadın (46, XX) olgularda primer amenore izlenirken, erkek olgularda (46, XY) uterus ve fallop tüpleri izlenmeksizin, kadın dış genital organları vardır.<sup>85</sup> Testisler karın içinde, inguinal kanalda ya da labio-skrotal katlantıda bulunabilir.<sup>80</sup>

Tanıda serum deoksikortizol, kortikosteron, 18-hidroksikortikosteron ile beraber ACTH'nin artmış olması yardımcıdır. Ancak 17-alfa hidroksilazın substratı olan progesteronun artışı da tanıda kullanılabilir.<sup>86</sup> En kesin tanı ise sitokrom p17 için yapılan genetik testle konur.

Steroid tedavisi ile hipertansiyon genelde düzelir.<sup>87</sup> Steroide rağmen ısrar eden hipertansiyonda spironolakton gibi mineralokortikoid reseptör antagonistleri kullanılabilir.<sup>88</sup> Tüm bu tedavilere rağmen hipertansiyon kontrol edilememişse kalsiyum kanal blokerlerinin tedaviye eklenmesinin yararlı olabileceği gösterilmiştir.<sup>89,90</sup> Kadın olgularda sekonder seks karakterlerinin gelişimi için östrojen replasmanı verilebilir.<sup>91</sup> Testisleri karın içinde olan olgularda testislerin alınması önerilmektedir ve bu olgular yaşamlarını genelde dişi olarak sürdürür.

### 3 Beta-Hidroksisteroid Dehidrogenaz Eksikliği

Çok nadir görülen bir enzim eksikliği olup, otozomal resesif geçiş gösterir. HSD3B2 geninde

oluşan mutasyonlara bağlı olarak, hem adrenal hem de gonadal steroid sentezi bozuktur.<sup>91</sup>

Klinik oldukça büyük farklılıklar gösterir.<sup>92-95</sup> Ciddi tuz kaybettiren formu ile beraber genital karışıklık olabileceği gibi, hiçbir genital anormallik bulunmayabilir. Bunun dışında tuz kaybettirmeyen forma genital bozukluk eşlik edebileceği gibi, genital bozukluk olmaksızın erken çocukluk döneminde erken pubarş, daha ileri yaşlarda tüylenme artışı ve adet düzensizliği görülebilir.

Normal şartlarda 3-beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi,  $\Delta^5$  steroidleri (pregnenolon, 17-Hidroksipregnenolon, dehidroepiandrosteron)  $\Delta^4$  steroidlere (progesteron, 17-alfa hidroksiprogesteron, androstenedion) çevirir. Tanıda ACTH ile uyarılmış  $\Delta^5$  steroidlerin ya da  $\Delta^5/\Delta^4$  steroid oranının yüksek olması yardımcıdır.<sup>96-102</sup> Kesin tanı genetik çalışma ile konur.

Tedavide glukokortikoidler, gerekiyorsa mineralokortikoid yerine koyma tedavisi ve seks steroidleri kullanılır.

### Steroidojenik Akut Düzenleyici Protein Eksikliği

Steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR) gen mutasyonları, steroid sentezi yapan hücrelerde kolesterolün mitokondri zarı boyunca taşınmasının bozulmasına neden olur. Sonuçta tüm adrenal ve gonadal steroid sentezi bozuktur.<sup>103,104</sup> Adrenal bez sıklıkla aşırı derecede büyümüştür ve lipidle doludur. Bu nedenle klinik tablo önceleri lipid KAH olarak adlandırılmıştır.<sup>103-105</sup> En ciddi KAH tipidir. Yenidoğan döneminde ciddi adrenal yetmezlik tablosu, erkek bebeklik döneminde yalancı çift cinsiyet kliniği görülür. Olguların çoğu yenidoğan döneminde ölümcül seyreder.

### KAYNAKLAR

1. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;21:245-91.
2. Pang S, Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. *Screening* 1993;2:105-39.
3. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:15-30.

4. Kawaguchi H, O'hUigin C, Klein J. Evolutionary origin of mutations in the primate cytochrome P450c21 gene. *Am J Hum Genet* 1992;50:766-80.
5. Krone N, Braun A, Roscher AA, Knorr D, Schwarz HP. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1059-65.
6. Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2322-9.
7. Jaaskelainen J, Levo A, Voutilainen R, Partanen J. Population-wide evaluation of disease manifestation in relation to molecular genotype in steroid 21-hydroxylase (CYP21) deficiency: good correlation in a well defined population. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3293-7.
8. Krone N, Braun A, Roscher AA, Knorr D, Schwarz HP. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1059-65.
9. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:685-9.
10. Tajima T, Ma XM, Bornstein SR, Aguilera G. Prenatal dexamethasone treatment does not prevent alterations of the hypothalamic pituitary adrenal axis in steroid 21-hydroxylase deficient mice. *Endocrinology* 1999;140:3354-62.
11. Gotoh H, Sagai T, Hata J, Shiroishi T, Moriwaki K. Steroid 21-hydroxylase deficiency in mice. *Endocrinology* 1988;123:1923-7.
12. Bornstein SR, Tajima T, Eisenhofer G, Haidan A, Aguilera G. Adrenomedullary function is severely impaired in 21-hydroxylase-deficient mice. *FASEB J* 1999;13:1185-94.
13. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, et al. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 2000;343:1362-8.
14. Weise M, Mehlinger SL, Drinkard B, et al. Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glucose elevation in response to high-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:591-7.
15. Hinde FR, Johnston DI. Hypoglycaemia during illness in children with congenital adrenal hyperplasia. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1603-4.
16. Donaldson MD, Thomas PH, Love JG, Murray GD, McNinch AW, Savage DC. Presentation, acute illness, and learning difficulties in salt wasting 21-hydroxylase deficiency. *Arch Dis Child* 1994;70:214-8.
17. Charmandari E, Eisenhofer G, Mehlinger SL, et al. Adrenomedullary function may predict phenotype and genotype in classic 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3031-7.
18. Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285-92.
19. Speiser PW, Serrat J, New MI, Gertner JM. Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1421-4.
20. Golden SH, Ding J, Szklo M, Schmidt MI, Duncan BB, Dobs A. Glucose and insulin components of the metabolic syndrome are associated with hyperandrogenism in postmenopausal women: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2004;160:540-8.
21. Peter M, Sippell WG, Lorenzen F, Willig RP, Westphal E, Grosse-Wilde H. Improved test to identify heterozygotes for congenital adrenal hyperplasia without index case examination. *Lancet* 1990;335:1296-9.
22. Charmandari E, Merke DP, Negro PJ, et al. Endocrinologic and psychologic evaluation of 21-hydroxylase deficiency carriers and matched normal subjects: evidence for physical and/or psychologic vulnerability to stress. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2228-36.
23. Higashi Y, Hiromasa T, Tanae A, et al. Effects of individual mutations in the P-450(C21) pseudogene on the P-450(C21) activity and their distribution in the patient genomes of congenital steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Biochem (Tokyo)* 1991;109:638-44.
24. Higashi Y, Tanae A, Inoue H, Hiromasa T, Fujii-Kuriyama Y. Aberrant splicing and missense mutations cause steroid 21-hydroxylase [P-450(C21)] deficiency in humans: possible gene conversion products. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:7486-90.
25. Tusie-Luna MT, Traktman P, White PC. Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus. *J Biol Chem* 1990;265:20916-22.
26. Tusie-Luna MT, Speiser PW, Dumez M, New MI, White PC. A mutation (Pro-30 to Leu) in CYP21 represents a potential nonclassic steroid 21-hydroxylase deficiency allele. *Mol Endocrinol* 1991;5:685-92.
27. Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr* 2001;138:26-32.
28. Yu AC, Grant DB. Adult height in women with early-treated congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase type): relation to body mass index in earlier childhood. *Acta Paediatr* 1995;84:899-903.
29. King JA, Wisniewski AB, Bankowski BJ, Carson KA, Zacur HA, Migeon CJ. Long-term corticosteroid replacement and bone mineral density in adult women with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:865-9.
30. Helleday J, Bartfai A, Ritzen EM, Forsman M. General intelligence and cognitive profile in women with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Psychoneuroendocrinology* 1994;19:343-56.
31. Johannsen TH, Ripa CP, Reinisch JM, Schwartz M, Mortensen EL, Main KM. Impaired cognitive function in women with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1376-81.
32. Lebovitz RM, Pauli RM, Laxova R. Delayed diagnosis in congenital adrenal hyperplasia. Need for newborn screening. *Am J Dis Child* 1984;138:571-3.



33. Chrousos GP, Loriaux DL, Mann D, Cutler GB Jr. Late-onset 21-hydroxylase deficiency is an allelic variant of congenital adrenal hyperplasia characterized by attenuated clinical expression and different HLA haplotype associations. *Horm Res* 1982;16:193-200.
34. Moran C, Azziz R, Carmina E, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1468-74.
35. Yarman S, Dursun A, Oguz F, Alagol F. The prevalence, molecular analysis and HLA typing of late-onset 21-hydroxylase deficiency in Turkish woman with hirsutism and polycystic ovary. *Endocr J* 2004;51:31-6.
36. Levine LS, Dupont B, Lorenzen F, et al. Genetic and hormonal characterization of cryptic 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:1193-8.
37. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:320-6.
38. Fitness J, Dixit N, Webster D, et al. Genotyping of CYP21, linked chromosome 6p markers, and a sex-specific gene in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:960-6.
39. Nordenstrom A, Thilen A, Hagenfeldt L, Larsson A, Wedell A. Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1503-4.
40. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999;72:915-25.
41. Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, Iranmanesh A, Rogol AD. Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1505-10.
42. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr* 1990;117:892-6.
43. Metzger DL, Wright NM, Veldhuis JD, Rogol AD, Kerrigan JR. Characterization of pulsatile secretion and clearance of plasma cortisol in premature and term neonates using deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:458-63.
44. Migeon CJ, Wisniewski AB. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Growth, development, and therapeutic considerations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:193-206.
45. Schnitzer JJ, Donahoe PK. Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:137-54.
46. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 2002;58:188-95.
47. Stikkelbroeck NM, Beerendonk CCM, Willemsen WNP, et al. 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. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2003;16:289-96.
48. Joint LWPE/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4048-53.
49. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:810-5.
50. Young MC, Hughes IA. Loss of therapeutic control in congenital adrenal hyperplasia due to interaction between dexamethasone and primidone. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:120-4.
51. Charmandari E, Calis KA, Keil MF, Mohassel MR, Remaley A, Merke DP. Flutamide decreases cortisol clearance in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3197-200.
52. New MI, Carlson A, Obeid J, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5651-7.
53. Seckl JR, Miller WL. How safe is long-term prenatal glucocorticoid treatment? *JAMA* 1997;277:1077-9.
54. Newnham JP. Is prenatal glucocorticoid administration another origin of adult disease? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:957-61.
55. Lajic S, Nordenstrom A, Ritzen EM, Wedell A. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2004;151 (Suppl 3):U63-9.
56. Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler GB Jr. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1114-20.
57. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med* 2002;136:320-34.
58. Quintos JB, Vogiatzi MG, Harbison MD, New MI. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1511-7.
59. Gunther DF, Bukowski TP, Ritzen EM, Wedell A, Van Wyk JJ. Prophylactic adrenalectomy of a three-year-old girl with congenital adrenal hyperplasia: pre- and postoperative studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3324-7.
60. Gmyrek GA, New MI, Sosa RE, Poppas DP. Bilateral laparoscopic adrenalectomy as a treatment for classic congenital adrenal hyperplasia attributable to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 2002;109:E28.
61. Meyers RL, Grua JR. Bilateral laparoscopic adrenalectomy: a new treatment for difficult cases of congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Sur* 2000;35:1586-90.
62. Warinner SA, Zimmerman D, Thompson GB, Grant CS. Study of three patients with congenital adrenal hyperplasia treated by bilateral adrenalectomy. *World J Surg* 2000;24:1347-52.

63. Tajima T, Okada T, Ma XM, Ramsey W, Bornstein S, Aguilera G. Restoration of adrenal steroidogenesis by adenovirus-mediated transfer of human cytochrome P450 21-hydroxylase into the adrenal gland of 21-hydroxylase-deficient mice. *Gene Ther* 1999;6:1898-903.
64. 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.
65. White PC. Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:61-79.
66. Peter M, Dubuis JM, Sippell WG. Disorders of the aldosterone synthase and steroid 11beta-hydroxylase deficiencies. *Horm Res* 1999;51:211-22.
67. New MI. Inborn errors of adrenal steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2003;211:75-83.
68. Kelestimur F, Sahin Y, Ayata D, Tutus A. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency among hirsute women in a Turkish population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:381-4.
69. Sahin Y, Kelestimur F. The frequency of late-onset 21-hydroxylase and 11 beta-hydroxylase deficiency in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1997;137:670-4.
70. Grigorescu Sido A, Weber MM, Grigorescu Sido P, Clausmeyer S, Heinrich U, Schulze E. 21-Hydroxylase and 11beta-hydroxylase mutations in Romanian patients with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5769-73.
71. Tonetto-Fernandes V, Lemos-Marini SH, Kuperman H, Ribeiro-Neto LM, Verreschi IT, Kater CE. Serum 21-Deoxycortisol, 17-Hydroxyprogesterone, and 11-deoxycortisol in classic congenital adrenal hyperplasia: clinical and hormonal correlations and identification of patients with 11beta-hydroxylase deficiency among a large group with alleged 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2179-84.
72. Curnow KM, Slutsker L, Vitek J, et al. Mutations in the CYP11B1 gene causing congenital adrenal hyperplasia and hypertension cluster in exons 6, 7, and 8. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:4552-6.
73. Geley S, Kapelari K, Johrer K, et al. CYP11B1 mutations causing congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2896-901.
74. Skinner CA, Rumsby G, Honour JW. Single strand conformation polymorphism (SSCP) analysis for the detection of mutations in the CYP11B1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2389-93.
75. Merke DP, Tajima T, Chhabra A, et al. Novel CYP11B1 mutations in congenital adrenal hyperplasia due to steroid 11 beta-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:270-3.
76. Chabre O, Portrat-Doyen S, Vivier J, Morel Y, Defaye G. Two novel mutations in splice donor sites of CYP11B1 in congenital adrenal hyperplasia due to 11beta-hydroxylase deficiency. *Endocr Res* 2000;26:797-801.
77. Kuribayashi I, Massa G, van den Tooren-de Groot HK, Oostdijk W, Wit JM, Shizuta Y. A novel nonsense mutation in the Cyp11B1 gene from a subject with the steroid 11beta-hydroxylase form of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Res* 2003;29:377-81.
78. Zhu YS, Cordero JJ, Can S, et al. Mutations in CYP11B1 gene: phenotype-genotype correlations. *Am J Med Genet A* 2003;122:193-200.
79. Pang S, Levine LS, Lorenzen F, et al. Hormonal studies in obligate heterozygotes and siblings of patients with 11 beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:586-9.
80. Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA. Disorder of sex differentiation. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p.842-1002.
81. Yamakita N, Murase H, Yasuda K, Noritake N, Mercado-Asis LB, Miura K. Possible hyperaldosteronism and discrepancy in enzyme activity deficiency in adrenal and gonadal glands in Japanese patients with 17 alpha-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Jpn* 1989;36:515-36.
82. Costa-Santos M, Kater CE, Auchus RJ; Brazilian Congenital Adrenal Hyperplasia Multicenter Study Group. Two prevalent CYP17 mutations and genotype-phenotype correlations in 24 Brazilian patients with 17-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:49-60.
83. Biglieri EG, Herron MA, Brust N. 17-hydroxylation deficiency in man. *J Clin Invest* 1966;45:1946-54.
84. Chung BC, Picado-Leonard J, Haniu M, et al. Cytochrome P450c17 (steroid 17 alpha-hydroxylase/17,20 lyase): cloning of human adrenal and testis cDNAs indicates the same gene is expressed in both tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:407-11.
85. Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. *Endocr Rev* 1991;12:91-108.
86. Martin RM, Lin CJ, Costa EM, et al. P450c17 deficiency in Brazilian patients: biochemical diagnosis through progesterone levels confirmed by CYP17 genotyping. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5739-46.
87. Peter M, Sippell WG, Wernze H. Diagnosis and treatment of 17-hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;45:107-16.
88. Mantero F, Opocher G, Rocco S, Carpena G, Armanini D. Long-term treatment of mineralocorticoid excess syndromes. *Steroids* 1995;60:81-6.
89. Kater CE, Biglieri EG. Disorders of steroid 17 alpha-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:341-57.
90. Mantero F, Opocher G, Rocco S, Carpena G, Armanini D. Long-term treatment of mineralocorticoid excess syndromes. *Steroids* 1995;60:81-6.
91. Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen: Consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4677-94.
92. Rheaume E, Simard J, Morel Y, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to point mutations in the type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene. *Nat Genet* 1992;1:239-45.

93. Simard J, Rheaume E, Sanchez R, et al. Molecular basis of congenital adrenal hyperplasia due to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Mol Endocrinol* 1993;7:716-28.
94. Russell AJ, Wallace AM, Forest MG, Donaldson MD, Edwards CR, Sutcliffe RG. Mutation in the human gene for 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II leading to male pseudohermaphroditism without salt loss. *J Mol Endocrinol* 1994;12:225-37.
95. Pang S. The molecular and clinical spectrum of 3-beta hydroxysteroid dehydrogenase deficiency disorder. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9:82-6.
96. Temeck JW, Pang S, Nelson C, New MI. Genetic defects of steroidogenesis in premature pubarche. Genetic defects of steroidogenesis in premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:609-17.
97. Hawkins LA, Chasalow FI, Blethen SL. The role of adrenocorticotropin testing in evaluating girls with premature adrenarche and hirsutism/oligomenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:248-53.
98. Gibson M, Lackritz R, Schiff I, Tulchinsky D. Abnormal adrenal responses to adrenocorticotropin hormone in hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 1980;33:43-8.
99. Lobo RA, Goebelsmann U. Evidence for reduced 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in some hirsute women thought to have polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:394-400.
100. Pang SY, Lerner AJ, Stoner E, et al. Late-onset adrenal steroid 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. I. A cause of hirsutism in pubertal and postpubertal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:428-39.
101. Siegel SF, Finegold DN, Lanes R, Lee PA. ACTH stimulation tests and plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in women with hirsutism. *N Engl J Med* 1990;323:849-54.
102. Eldar-Geva T, Hurwitz A, Vecsei P, Palti Z, Milwidsky A, Rosler A. Secondary biosynthetic defects in women with late-onset congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1990;323:855-63.
103. Lin D, Sugawara T, Strauss JF 3rd, et al. Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. *Science* 1995;267:1828-31.
104. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF 3rd, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. International Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia Consortium. *N Engl J Med* 1996;335:1870-8.
105. Tee MK, Lin D, Sugawara T, et al. T-A transversion 11 bp from a splice acceptor site in the human gene for steroidogenic acute regulatory protein causes congenital lipoid adrenal hyperplasia. *Hum Mol Genet* 1995;4:2299-305.