

Nadir Bir Olgu: Primer Amenore ve Hipertansiyon; 17 alfa-hidroksilaz/17,20-liyaz Eksikliği

A Rare Case: Primary Amenorrhea and Hypertension; 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase Deficiency

Cemil KOÇYİĞİT,^{a,b}
Gönül ÇATLI,^{a,b}
Bumin N. DÜNDAR^{a,b}

^aÇocuk Endokrinolojisi BD,
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,

^bÇocuk Endokrinolojisi Kliniği,
İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İzmir

Yazışma Adresi/Correspondence:
Cemil KOÇYİĞİT
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinolojisi BD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
dr.cmlkcygt@gmail.com

ÖZET 17 alfa-hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği, *CYP17A1* genindeki fonksiyon kaybettiren mutasyonlara bağlı olarak gelişen otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Steroidogeneizde, 17-alfa hidroksilaz; kortizol sentezi, 17,20-liyaz ise seks steroidlerinin sentezi için gereklidir. Mutasyonların çoğu hidroksilaz ve liyaz reaksiyonlarının ikisini birden etkiler. Etkilenmiş dişilerde dış genital yapı normal olmasına rağmen pubertede ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişimi olmaz. Erkekler ise yetersiz virilizasyona bağlı olarak dişi ya da kuşkulu genital yapı gösterirler. Kortikosteron düzeyindeki artış tipik adrenal yetmezlik kliniğinin gelişimini önlerken, deoksikortikosteron düzeylerindeki artış her iki cinsiyette de hipertansiyon ve hipokalemi gelişimine neden olur. Bu olgu raporunda primer amenore ve meme gelişiminin olmaması nedeniyle başvuran, fizik bakışında hiperpigmentasyon ve hipertansiyon saptanan 16 yaşında bir kız olgu sunuldu. Biyokimyasal tetkiklerinde hipokalemi saptanan olgunun hormonal değerlendirmesi hipergonadotropik hipogonadizm ve primer adrenal yetmezlik ile uyumlu bulundu. Hipokortizolemi, azalmış seks steroid sentezi ve artmış minerokortikoid aktivite bulguları ile 17 alfa-hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği düşünülen olgunun genetik analizinde *CYP17A1* geninde homozigot p.R440H mutasyonunun gösterilmesi ile tanısı doğrulandı.

Anahtar Kelimeler: 17 alfa-hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği; primer amenore; konjenital adrenal hiperplazi; hipertansiyon

ABSTRACT 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency is a rare autosomal recessively inherited disease due to loss of function mutations in *CYP17A1* gene. In the steroidogenesis, 17 alpha-hydroxylase and 17,20-lyase are required for the synthesis of cortisol and sex steroids, respectively. Most of the mutations in the *CYP17A1* gene affect both hydroxylase and lyase reactions. Although affected females have normal external genitalia, they have hypergonadotropic hypogonadism and present with absent secondary sex characteristics at puberty. Affected boys show female or ambiguous genitalia owing to insufficient virilization. The increase in corticosterone levels prevent the development of typical adrenal insufficiency symptoms. Increased deoxycorticosterone level causes hypertension and hypokalaemia in both sexes. We present a 16-year-old female who admitted with complaints of the lack of breast development and primary amenorrhea. The patient had hyperpigmentation and hypertension in the physical examination. Hormonal evaluation of the patient who had hypokalemia in biochemical tests revealed hypergonadotropic hypogonadism and primary adrenal insufficiency. 17 alpha -hydroxylase /17,20-lyase deficiency was suspected due to hypocortisolism, decreased sex steroid synthesis and findings of increased mineralocorticoid activity. The diagnosis was confirmed by genetic analysis showing the homozygous p.R440H mutation in the *CYP17A1* gene.

Key Words: 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency; primary amenorrhea; congenital adrenal hyperplasia; hypertension

17 alfa-hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği, 10q24-q25 kromozomu üzerinde bulunan *CYP17A1* genindeki fonksiyon kaybettiği mutasyonlara bağlı olarak gelişir. Konjenital adrenal hiperplazi vakalarının yaklaşık %1'inden sorumlu olan nadir bir hastalıktır.¹ *CYP17A1* geni 17 alfa-hidroksilaz ve 17,20-liyaz enzim aktiviteleri için gereklidir. 17 alfa-hidroksilaz enzimi steroidogenezi kortizol sentezinde, 17,20-liyaz ise seks steroidlerinin sentezinde rol alır. Mutasyonların çoğu hidroksilaz ve liyaz reaksiyonlarının her ikisini birden etkilerken az sayıda vakada sadece 17,20-liyaz eksikliği bildirilmiştir.^{1,2} 17 alfa-hidroksilaz eksikliğinde mineralokortikoid etkisi olan deoksikortikosteron (DOC) ve zayıf bir glukokortikoid olan kortikosteron gibi prekürsör hormonların düzeylerinde artış olur. DOC düzeyinin artışı başlangıç yaşı ve şiddeti değişken olabilen hipertansiyon ve hipokalemiye yol açar. Kortikosteron düzeyindeki artışa bağlı olarak bu hastalarda genellikle tipik adrenal kriz gelişmez.³ Etkilenmiş dişilerde dış genital yapı normal olmasına rağmen pubertede ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişimi olmaz. Erkekler ise yetersiz virilizasyona bağlı olarak dişi ya da kuşkulu genital yapı gösterirler. Adrenal kriz olmaması ve kuşkulu genital yapının sadece kısmi enzim yetersizliği olan 46 XY erkeklerde görülmesi nedeniyle bu hastaların tanısı genellikle gecikir.^{1,4}

Bu olgu raporunda primer amenore ile başvuran ve *CYP17A1* geninde homozigot mutasyon saptanan bir olguyu sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

On altı yaşındaki kız olgu meme gelişiminin olmaması ve adet görmeme yakınması ile başvurdu. Öyküsünde; miadında 3000 g olarak doğduğu, yenidoğan döneminde uzamış sarılık, konvülsiyon, hipoglisemi öyküsünün olmadığı ve yaşına göre normal bir nöromotor gelişim gösterdiği öğrenildi. Kronik bir hastalık ve ilaç kullanımı, ağır egzersiz, hızlı kilo kaybı ve stres öyküsünün olmadığı belirtildi. Anne ve baba arasında akrabalık olduğu ve annenin menarş yaşının 12 olduğu öğrenildi. Olgunun fizik bakışında; vücut ağırlığı: 45 kg (-1,55 SDS), beden kitle indeksi: 18,5 kg/m² (-0,89 SDS),

boy: 156 cm (-0,51 SDS) idi. Kan basıncı; 140/90 mm-Hg ölçülen olgunun meme gelişimi ve pubik kıllanması Tanner'e göre evre I, aksiller kıllanması ise yoktu. Dış genitelyası kız fenotipinde olup klineromegalisi olmayan olgunun meme uçlarında ve diş etlerinde hiperpigmentasyonu vardı. Turner sendromunu düşündürecek fenotipik özellikleri yoktu. Laboratuvar değerlendirmesinde tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, tiroit fonksiyon testleri, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri normal idi. Serum potasyum düzeyi düşük (K:3,3 mEq/L) iken diğer elektrolit düzeyleri normal sınırlarda saptandı. Hormonal değerlendirmesi hipergonadotropik hipogonadizm (yüksek FSH ve LH, düşük östradiol) ve primer adrenal yetersizlik (yüksek ACTH, düşük kortizol) ile uyumlu bulundu (Tablo 1). Prolaktin düzeyi normal saptanan hastanın, kemik yaşı Greulich-Pyle atlasına göre 13 yaş olarak değerlendirildi. Sitogenetik incelemede karyotipi 46,XX saptandı. Standart doz ACTH testinde kortizol yanıtının yetersiz (zirve kortizol düzeyi: 3,25 µg/dL) olduğu görüldü. Laboratuvar olanaklarının kısıtlı olması nedeniyle DOC, plazma renin aktivitesi (PRA) ve aldosteron düzeyleri çalışılmadı. Olgunun ultrasonografik incelemesinde; sağ over: 3,2 ml, sol over: 3,9 ml, uterus: 25*8*15 mm (1,5 ml) olarak rapor edildi. Hipertan-

TABLO 1: Hastanın bazal ve tedavi sonrası laboratuvar sonuçları.

| Hormonal Analiz | Sonuçlar | | Referans aralık |
|---------------------------|---------------|----------------|-----------------|
| | Tedavi öncesi | Tedavi sonrası | |
| FSH (mIU/mL) | 35 | --- | (N:1,0-9,2) |
| LH (mIU/mL) | 46,5 | --- | (N:0,4-11,7) |
| Estradiol (pg/mL) | <20 | --- | (N:34-170) |
| Testosteron (ng/dL) | <20 | --- | (N:20-38) |
| ACTH (pg/mL) | 933 | 15,6 | (N: 0-46) |
| Kortizol (mcg/dL) | 2,42 | 11,7 | (N: 6,7-22,6) |
| DHEA-S (ng/mL) | 0,44 | --- | (N: 65-368) |
| 17-OH-Progesteron (ng/mL) | 0,38 | --- | (N: 0,2-2,6) |
| Progesteron (ng/mL) | 3,54 | 2,4 | (N: 0,07-0,5)* |
| Prolaktin (ng/mL) | 3,34 | --- | (N: 4,7-23,3) |
| Sodyum (mEq/L) | 138 | 140 | (N: 135-145) |
| Potasyum (mEq/L) | 3,3 | 3,7 | (N: 3,5-5) |
| Klor (mEq/L) | 101 | 103 | (N: 95-109) |

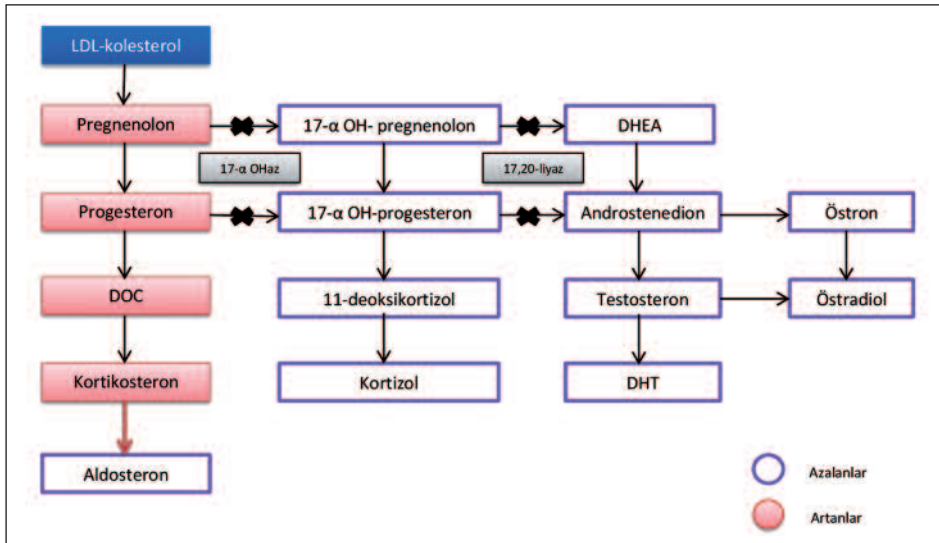
*Puberte öncesi referans aralık değeri.

siyonu olan olguda uç organ hasarı açısından gerekli incelemeler yapıldı. Göz bakışında hipertansif retinopati bulgusu saptanmadı. Ekokardiyografi ve 24 saatlik idrarda mikroalbumin düzeyi normal olarak değerlendirildi. Primer amenore ile başvuran, anne ve baba arasında akrabalık öyküsü olan olguda primer adrenal yetmezlik, hipergonadotropik hipogonadizm, hipokalemi ve hipertansiyon saptanması üzerine 17 alfa-hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği düşünülerek *CYP17A1* geninde mutasyon araştırıldı. Analiz sonucunda olguda homozigot p.R440H mutasyonu saptanırken, aynı mutasyon ebeveynlerde heterozigot olarak bulundu. Adrenal yetmezlik açısından 15 mg/m²/gün hidrokortizon ve ikincil cinsiyet karakterlerinin gelişimini sağlamak için östradiol hemihidrat (0,5 mg/gün) tedavisi başlandı. Yeterli meme gelişimi için, fizyolojiye de uygun olacak şekilde, östradiol hemihidrat dozunun 3-6 ay aralarla artırılması ve 2 mg/gün'e çıkılması planlandı. Kemik dansitometre incelemesinde azalmış kemik mineral yoğunluğu saptanan ve kırık öyküsü olmayan olguya kalsiyum ve D vitamini desteği verildi. Yeterli dozda hidrokortizon tedavisini düzenli olarak kullanmasına rağmen kan basıncı yüksekliği devam eden olguya 1 mg/kg/gün dozunda spironolakton tedavisi başlandı.

TARTIŞMA

Konjenital adrenal hiperplazinin en sık iki nedeni sırasıyla 21-alfa hidroksilaz ve 11-beta hidroksilaz enzim eksiklikleridir. Kızlarda bu enzim eksiklikleri klinik olarak adrenal yetmezlik, hiperandrojenizm ve heteroseksüel puberte prekoks ile karakterizedir. Ancak, 17 alfa-hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği diğer sık görülen enzim eksikliklerinden farklı olarak seksüel infantilizm ile karakterize olup, konjenital adrenal hiperplazinin nadir bir nedenidir. Adrenal beze özgü enzim eksiklikleri içerisinde sıklığı %1 olarak bildirilmektedir. Kalıtsal geçiş diğer adrenal enzim eksikliklerinde olduğu gibi otozomal resesifdir.^{5,6} Şimdiye kadar literatürde yaklaşık 120 vaka bildirilmiştir.⁷ 17-alfa hidroksilaz ve 17,20-liyaz enzim aktivite için fonksiyonel bir *CYP17A1* geni gereklidir. Bu gende şimdiye kadar yaklaşık 50 farklı

mutasyon (delesyon, çerçeve kayması, nokta mutasyonu, duplikasyon vs.) tanımlanmıştır. Mutasyonların çoğu hidroksilaz ve liyaz reaksiyonlarının her ikisini birden etkilerken az sayıda vakada sadece 17,20-liyaz eksikliği bildirilmiştir.⁸ 17-alfa hidroksilaz enziminin eksikliği, mineralokortikoid sentez yolağının aşırı çalışmasına yol açarken, seks steroidleri ve kortizolün üretimini azaltır. Mineralokortikoid yolakta özellikle DOC'un artmış düzeyleri her iki cinsiyette de sodyum ve sıvının retansiyonuna ve potasyumun atılımına yol açar. Bu durum bizim hastamızda da olduğu gibi 17 alfa-hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği olan hastalarda görülen hipertansiyon ve hipokaleminin alta yatan nedenidir.⁹ Etkilenmiş olan erkeklerde enzim eksikliğinin derecesine göre, dış genital yapı androjen üretimindeki yetersizliğe bağlı olarak kuşku ya da tamamen dişi fenotipinde olabilir. Kızlarda ise dış genital yapı doğumda normal olmasına rağmen, pubertede adrenal androjenlerin ve östrojenin eksikliğine bağlı olarak ikincil seks karakterlerinin gelişiminde yetersizlik ve immatür seksüel gelişim olur.^{1,10} Bizim hastamızda olduğu gibi tanı almamış adölesan yaştaki kızlarda primer amenore ve gecikmiş puberte hastaneye ilk başvuru nedeni olabilir. Tanı klinik özellikler, laboratuvar değerlendirmesi ve moleküler çalışmalar temelinde konur. Enzim eksikliğinin olduğu basamağın önceindeki hormon düzeylerinde artış, sonrasındaki hormon düzeylerinde azalma ve bu hormonal düzensizliğin klinik ve laboratuvar yansımaları tanı için önemli ipuçları sağlar. Progesteron, DOC ve ACTH düzeyleri artarken, dehidroepiandrosteron sülfat, androstenedion, testosteron, östradiol, PRA, aldosteron ve kortizol düzeyleri düşük saptanır (Şekil 1).^{11,12} Biz hastamızda DOC ve PRA düzeyini çalışmadık ancak hipokalemi ve hipertansiyon olması artmış DOC düzeyinin bir göstergesi olarak düşünüldü. Bu hastalıkta hipokalemi ve hipertansiyonun şiddeti ve başlangıcı değişken olup, aynı mutasyonu taşıyan bireyler arasında bile farklılıklar olabilir. Literatürde normotansif ve normokalemik olgular da bildirilmiştir. Bu klinik heterojenite ise enzim eksikliğinin derecesi, hipertansiyona genetik yatkınlık ve çevresel faktörler ile açıklanmaktadır.² Azalmış seks steroidlerinin sentezi, hipofiz bezi üzerindeki negatif geri bildirim



ŞEKİL 1: 17 alfa-hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliğinde etkilenen enzimatik basamaklar.
DOC: Deoksikortikosteron, DHEA: Dehidroepiandrosteron, DHT: Dihidrotestosteron.

kaybolmasına yol açarak FSH ve LH düzeylerinde artışa neden olur (hipergonadotropik hipogonadizm). Gonadotropinler ile overlerin aşırı uyarılması nedeniyle bu hastalarda genellikle normalden büyük ve kistik yapıda overler görüntülenir.¹³ Ancak bizim hastamızda yüksek gonadotropin düzeylerine rağmen ultrasonografide overler non-kistik yapıda ve normal boyutlarda rapor edildi. *CYP17A1* geninde fonksiyon kaybettiren mutasyonun gösterilmesi tanı için altın standart olduğundan hastamızın da genetik analizi yapıldı. Analiz sonucunda bu gende daha önce de tanımlanmış olan homozigot p.R440H mutasyonu saptandı. 17 alfa-hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliğinde tedavide esas olarak glukokortikoid ve seks steroidi replasmanı yapılır. Glukokortikoid tedavisi hem stres durumlarında ortaya çıkabilecek adrenal yetmezlik kliniğini önler hem de negatif geri bildirimle yüksek ACTH düzeylerini düşürür. ACTH düzeylerinin normal sınırlara gerilemesi; aşırı mineralokortikoid aktivitenin azalmasını, hipertansiyon ve hipokaleminin düzelmesini sağlar.^{10,12} Seks steroid replasmanı ise uterus ve meme gelişimini sağlamasının yanı sıra osteoporoz gelişimini de önler. Ancak yeterli meme gelişimi sağlandıktan ya da ara kanama görüldükten

sonra, endometriyum üzerindeki potansiyel yan etkileri (hiperplazi, kanser) nedeniyle östrojen tedavisinin yerine siklik kombine östrojen-progestin tedavisi kullanılmalıdır.^{1,12} Geç tanı almış olan hastalarda kronik hipertansiyona ikincil gelişen renovasküler değişikliklerin, hidrokortizon tedavisi ile ACTH düzeyi yeterince baskılanarak DOC düzeyi normal sınırlara getirilse bile persistan hipertansiyona yol açabileceği ve bu hastalarda spironolakton ve kalsiyum kanal blokerlerinin antihipertansif tedavide kullanılabileceği belirtilmektedir.⁴ Bizim hastamızda da uygun tedaviye rağmen kan basıncı yüksekliği devam ettiği için antihipertansif tedavi başlandı.

SONUÇ

Sonuç olarak; 17 alfa-hidroksilaz/17,20-liyaz eksikliği konjenital adrenal hiperplazinin nadir bir tipi olup, seksüel infantilizm ve gecikmiş puberte olgularında özellikle de eşlik eden hipertansiyon ve hipokalemi durumunda akılda tutulması gereken bir tanıdır. Adrenal steroid profilinin analizi tanıya yönelik önemli ipuçları sağlarken, moleküler genetik çalışmalar tanının doğrulanmasında altın standarttır.

KAYNAKLAR

1. Kim SM, Rhee JH. A case of 17 alpha-hydroxylase deficiency. *Clin Exp Reprod Med* 2015;42(2):72-6.
2. Keskin M, Uğurlu AK, Savaş-Erdeve Ş, Sağsak E, Akyüz SG, Çetinkaya S, et al. 17 α -Hydroxylase/17,20-lyase deficiency related to P.Y27*(c.81C>A) mutation in CYP17A1 gene. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28(7-8):919-21.
3. Costenaro F, Rodrigues TC, Kater CE, Auchus RJ, Papari-Zareei M, Czepielewski MA. Combined 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency due to p.R96W mutation in the CYP17 gene in a Brazilian patient. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54(8):744-8.
4. Küçükemre-Aydın B, Öğrendil-Yanar Ö, Bilge I, Baş F, Poyrazoğlu Ş, Yılmaz A, et al. An easily missed diagnosis: 17-alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency. *Turk J Pediatr* 2015;57(3):277-81.
5. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 2011;32(1):81-151.
6. Lee MH, Won Park S, Yoon TK, Shim SH. Homozygous CYP17A1 mutation (H373L) identified in a 46,XX female with combined 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(7):573-6.
7. Miller WL, Achermann JC, Flück CE. The adrenal cortex and its disorders. In: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology*. 3thed. Philadelphia: Saunders; 2008. p.444-511.
8. Yao F, Huang S, Kang X, Zhang W, Wang P, Tian Q. CYP17A1 mutations identified in 17 Chinese patients with 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(1):10-5.
9. Biason-Lauber A, Boscaro M, Mantero F, Balercia G. Defects of steroidogenesis. *J Endocrinol Invest* 2010;33(10):756-66.
10. Auchus RJ. The genetics, pathophysiology, and management of human deficiencies of P450c17. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30(1):101-19.
11. Honour JW. Diagnosis of diseases of steroid hormone production, metabolism and action. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1(5):209-26.
12. Mula-Abed WA, Pambinezhuth FB, Al-Kindi MK, Al-Busaidi NB, Al-Muslahi HN, Al-Lamki MA. Congenital adrenal hyperplasia due to 17-alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency presenting with hypertension and pseudohermaphroditism: first case report from Oman. *Oman Med J* 2014;29(1):55-9.
13. ten Kate-Booij MJ, Cobbaert C, Koper JW, de Jong FH. Deficiency of 17,20-lyase causing giant ovarian cysts in a girl and a female phenotype in her 46,XY sister: case report. *Hum Reprod* 2004;19(2):456-9.