

Marija Miletić¹, Miloš Žarković¹, Jasmina Ćirić¹,
Biljana Nedeljković-Beleslin¹, Milina Tančić-Gajić¹,
Miloš Stojanović¹, Miomira Ivović¹, Mirjana Stojković¹,
Ranko Rajović², Tanja Nišić¹, Slavica Savić¹, Svetlana Vujović¹

Mister XX

Sažetak: Ženski pseudohermafroditizam predstavlja nesklad između kariotipskog i gonadnog pola s jedne strane, i fenotipskog i psihogenog, sa druge. Kongenitalna adrenalna hiperplazija je deo spektra ženskog pseudohermafroditizma i nastaje zbog deficita enzima puta steroidogeneze. Više od 95% obolelih ima nedostatak 21 hidroksilaze što posledično dovodi do nedostatka kortizola i hipersekrecije ACTH iz hipofize, hiperprodukcije 17 hidroksi progesterona (17OHP) i androgena i hiperplazije kore nadbubrežnih žlezda (1). Klinički fenotip KAH-a je klasifikovan kao klasični i neklasični (tzv. 'late onset' forma). Klasični oblik se deli na formu sa gubitkom soli i bez gubitka soli (virilišuća forma), u zavisnosti od stepena nedostatka aldosterona. Patofiziologija KAH-a zbog nedostatka 21 α hidroksilaze tesno je povezana sa stepenom nedostatka enzima. Hiperprodukcija androgena vodi ubrzanom virilizaciji. Klasična forma se manifestuje u detinjstvu i karakteriše se hiperprodukcijom prekursora kortizola i adrenalnih androgena. U najtežoj formi, istovremena deficijencija aldosterona vodi do gubitka soli sa svim komplikacijama. Devojčice sa klasičnim oblikom KAH tipično imaju dvopolne genitalije na rođenju zbog izloženosti visokim koncentracijama androgena in utero. KAH zbog deficijencije 21OH je najčešći razlog dvopolnih genitalija u 46XX novorođenčadi. Karakteristično se nalazi uvećan klitoris, parcijalno spojene labia maiora i zajednički urogenitalni sinus na mestu uretre i vagine. Materica, jajovodi i jajnici su prisutni i normalni, a strukture Wolfvogog kanala su odsutne. Kada se dijagnostikuje KAH u detinjstvu u 46XX osoba do sada je bilo indikovano opredeljivanje za ženski pol na osnovu 46, XX kariotipa čak i u izraženo virilizovane novorođenčadi. Ovakav dogmatski pristup zasnovan je na očuvanju fertiliteta, te ukoliko postoji barem uterus, opredeljivanje za ženski pol smatralo se opravdanim. Samo oko 5% 46 XX pacijenata sa KAH ima muški psihogeni pol

¹ Marija Miletić, Klinika za Endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd, Medicinski fakultet, maria.barac@gmail.com

² Odeljenje za fiziologiju, Univerzitet Koper, Slovenia

poput opisanog obolelog. Osim mutacija CYP21A2 i efekata visokih koncentracija androgena u KAH-u, ulogu u fenotipskoj ekspresiji ima i različita dužine CAG sekvenci androgenog receptora koja moduliraju efekat androgena na periferiji. Takođe, dok su dokumentovani slučajevi promene polnog identiteta i spoljnih genitalija iz ženskog u muški, nijedan slučaj promene muškog polnog identiteta nije zabeležen (11). U prikazanog obolelog koncentracija testosterona je na gornjoj granici za muškarce, što može biti posledica enzimskog bloka i sinteze prekursora kortizola koji se dalje metabolišu u aktivne androgene: testosteron i dihidrotestosteron. Visoke koncentracije T prenatalno i u detinjstvu dovele su do preranog srastanja epifiza i niskog rasta, a visoke koncentracije dihidrotestosterona do klitoromegalije. U LHRH testu nije bilo odgovora LH koji je najverovatnije suprimovan ovako visokim koncentracijama testosteroe, ali ipak potrebno je uraditi MNR glave kako bi se isključila druga etiologija supresije gonadotropina. Deksametazoni test sa određivanjem testosterona mogao bi dati odgovor. Osnovu terapije odraslih bolesnika sa KAH čini hidrokortizon u dozama koje obezbeđuju trajnu supstituciju kortizola i suprimuju hipersekreciju ACTH. U obolelih 46,XX pacijenata koji su fenotipski muškarci i čiji je polni identitet muški neophodne su hirurške rekonstrukcijske procedure poput faloplastike i testisnih proteza koje bi omogućile odgovarajući kvalitet života.

Ključne reči: kongenitalna adrenalna hiperplazija, polni identitet, adrenalni incidentalom

Prikaz pacijenta

Pacijent DS, 39 godina, fizički radnik iz Beograda. Glavne tegobe: nemogućnost ostvarenja seksualnog odnosa i legalni problemi vezani za matični list rođenih, u kome stoji žensko ime. Prvo je dete od petoro, majka je imala urednu trudnoću, rođen je prirodnim putem. Majka je u trudnoći pušila, nije koristila lekove. Na rođenju je proglašen ženskim detetom. Jedini je od braće i sestara niskog rasta. Kao dete igrao se sa dečacima, voleo je posebno rvanje i igre s loptom. Oko 17. godine javile su se malje po licu i telu, u 18. je počeo da se brije. Menstruacija se nikad nije javila. Oseća se kao muškarac, seksualno je orijentisan ka ženskom polu. Nije služio vojsku. Nikad do tada nije ispitivan u smislu poremećaja diferencijacije pola. Nije koristio nikakvu terapiju, niti je koristi.

Objektivno: Svestan je, orijentisan u prostoru, vremenu i prema licima, aktivno pokretan, dobro razvijene osteomuskularne građe muskog tipa, niskog rasta, TT 61.5 kg, TV 143cm, BMI 30 kg/m², raspon ruku 154 cm. Afebrilan je, eupnoičan, acija-notičan. Koža je konstitucionalno tamnije prebojena, potkožno tkivo je normalnog turgora. Dojke su muškog tipa. Nalaz na srcu, plućima i abdomenu je uredan. TA: 120/80 mmHg. Status localis genitalis: mikropenis 3.5 x 2 cm, prisutne su velike

usne, male odsutne, slepo se završavaju. Ne palpiraju se testisi. Pubično: muški tip maljavosti. Laboratorijske analize su u granici normale, osim povišene koncentracija triglicerida. Hormonske analize FSH 0.2 IU/L (2.5-15), LH 2.5 IU/L (4-20), PRL 811, ACTH 774ng/l (10-90), E2 139 (105-217) pmol/l, T 32 nmol/l (8.2-34.4 za muškarce), DHEAS 9.2 nmol/l, 17OHP 64 nmol/l, AMH 143. U naporu nađen odgovor aldosterona sa 199 na 689ng/l, PRA sa 3.2 na 19.4 ng/ml/h, Pregnilski test: E2 sa 118 na 157 pmol/l, T sa 26 na 29.2 nmol/l, LHRH test- FSH 0.18, 0.37, 0.91, LH 0.25 0.25 0.25. AFP 3,22 IU/ml, β HCG 0.1 IU/L, CEA 1.42 ng/ml. Kariotip: 46,XX. EKG: sinusni ritam, 71/min, bez promene ST i T. Rtg cor et pulmo: obostrano hilobazalno pojačan plućni crtež, senka srca uvećana. Kraniogram, profilni snimak: sela je normalne veličine. Rtg desnog ramena, desnog kuka, desne podlaktice, leve potkolenice i obe šake: b.o. Osteodenzitometrija: kuk Z score: - 0.4, kičma: - 1.4. EHO abdomena: U projekciji desnog nadbubrega zona snizene ehogenosti promera 23mm, ostali nalaz uredan. 'Multislice scan' male karlice: Obe nadbubrežne žlezde tumorski izmenjene. Desno dominiraju 2 promene promene koje se mogu smatrati bilobarnom tumorskom formacijom ukupnog promera 78 mm. Leva žlezda je multikularna, izmenjena masnim tkivom koje pokazuje iregularne zone redukovane opacifikacije, ukupnih dimenzija 119x71mm. Jetra je steatozna, pankreas, slezina, mokraćna bešika i bubrezi uredni. Posterovezikalno parasagitalno levo je solidna formacija 33x31x43 mm, koja po svojim CT karakteristikama odgovara involutivnom uterusu. Promene koje bi odgovarale testisima, ovarijumima, prostati i seminalnim vezikulama se ne diferenciraju.

Diskusija

Ženski pseudohermafroditizam predstavlja nesklad između kariotipskog i gonadnog pola s jedne strane, i fenotipskog i psihogenog, sa druge. Kongenitalna adrenalna hiperplazija je deo spektra ženskog pseudohermafroditizma i nastaje zbog deficita enzima puta steroidogeneze. Više od 95% obolelih ima nedostatak 21 hidroksilaze što posledično dovodi do nedostatka kortizola i hipersekrecije ACTH iz hipofize, hiperprodukcije 17 hidroksi progesterona (17OHP) i androgena i hiperplazije kore nadbubrežnih žlezda (1). Klinički fenotip KAH-a je klasifikovan kao klasični i neklasični (tzv. 'late onset' forma). Klasični oblik se deli na formu sa gubitkom soli i bez gubitka soli (virilišuća forma), u zavisnosti od stepena nedostatka aldosterona. Za klasični oblik bolesti incidenca u svetu je 1: 12000 (2). Oblik sa gubitkom soli javlja se u 67%, a virilisuća forma u 33% pacijenata (3). Incidenca klasične forme bolesti zavisi od etničke i geografske pripadnosti. Najveća je na Aljasci (4), među Yupic Eskimima, u Brazilu i Filipinima (3). Neonatalnim 'screeningom' teško je dijagnostikovati neklasičan oblik KAH-a, te se smatra da je on čak više zastupljen od klasične forme, sa prevalencom 1:1000 među belcima (5). Neklasična forma bolesti,

često neprepoznata, najviše je zastupljena među Aškenazi Jevrejima i na području bivše Jugoslavije, čak 3.7% (5).

Enzim 21 α hidroksilaza je mikrozomni enzim koji pripada familiji P450 citohromnih enzima i konvertuje 17 OH progesteron u 11 deoksikortizol i progesteron u deoksikortikosteron. Gen koji kodira 21 alfa hidroksilazu, *CYP21A2*, nalazi se oko 30 kb udaljen od inaktivnog, nefunkcionalnog pseudogena, *CYP21A2P* na kratkom kraku hromozoma 6 (6p21.3) u okviru 'Human Leukocyte Antigen kompleksa' (HLA) histokompatibilnosti. Geni *CYP21A2* i *CYP21A2P*, od kojih je drugi nefunkcionalan, imaju po 10 egzona i pokazuju visok stepen identičnosti nukleotidnih sekvenci (98% među egzonima i 96% među intronima) (6). Visok stepen identičnosti aktivnog gena i pseudogena omogućava konverziju koja nastaje kada sekvenca normalno prisutna u pseudogenu biva premeštena na funkcionalni gen te on gubi sposobnost fiziološke genske ekspresije i mogućnost translacije enzima (7). Većina bolesnika (65-75%) su heterozigoti (imaju 2 različite mutacije na dva alela), a klinički fenotip korelira sa alelom koji je mutiran u manjoj meri, i, posledično sa delimičnom funkcijom 21 hidroksilaze (8). Većina studija je pokazala korelaciju genotip-fenotip, ali je ona manje izražena u blažim oblicima bolesti (9). Takođe, drugi faktori osim mutacija *CYP21A2* imaju kritičnu ulogu u fenotipskoj varijabilnosti kliničkih efekata visokih koncentracija androgena u KAH-u. Ova varijabilnost mogla bi biti velikim delom uzrokovana različitim dužinom CAG sekvenci androgenog receptora koja moduliše efekat androgena na periferiji. Takođe, veza genotip-fenotip gubi na značaju kod odraslih, jer je u tom uzrastu klinički status rezultat kvaliteta i adekvatnosti primenjene terapije.

Patofiziologija KAH-a zbog nedostatka 21 α hidroksilaze tesno je povezana sa stepenom nedostatka enzima. Dolazi do hipersekrecije i akumulacije prekursora proksimalno od nivoa na kom deluje 21 hidroksilaza. Prekursori 17 hidroksi progesterona se metabolišu delovanjem 17,20 liaze u dehidroepiandrosteron (DHEAS) i 4 Δ androstenedion, a zatim i testosteron. Hiperprodukcija androgena vodi ubrzanom virilizaciji.

Klasična forma se manifestuje u detinjstvu i karakteriše se hiperprodukcijom prekursora kortizola i adrenalnih androgena. U najtežoj formi, istovremena deficijencija aldosterona vodi do gubitka soli sa svim komplikacijama. Devojčice sa klasičnim oblikom KAH tipično imaju dvopolne genitalije na rođenju zbog izloženosti visokim koncentracijama androgena in utero. KAH zbog deficijencije 21OH je najčešći razlog dvopolnih genitalija u 46XX novorodjenčadi. Karakteristično se nalazi uvećan klitoris, parcijalno spojene labia maiora i zajednički urogenitalni sinus na mestu uretre i vagine. Materica, jajovodi i jajnici su prisutni i normalni, a strukture Wolfvog kanala su odsutne. Dečaci sa klasičnim oblikom KAH ne pokazuju znake KAH na rođenju, izuzev blage hiperpigmentacije i mogućeg blagog uvećanja penisa. Bolest se kod pacijenata sa neklasičnim oblikom manifestuje preranom pubarhom, ili kod mladih devojaka hirzutizmom (60%), oligomenorejom ili amenorejom (54%) ili policističnim jajnicima (33%), kao i infertilitetom (10).

Dijagnostički kriterijum za klasični oblik nedostatka 21 hidroksilaze je visoka koncentracija 17 hidroksiprogesterona (koje su normalno manje od 3 nmol/l kod novorođenčeta 3. dana života). Osnovu terapije bolesnika sa KAH čini hidrokortizon u dozama koje obezbeđuju trajnu supstituciju nedostatka kortizola i suprimuju hipersekreciju ACTH, prekursora kortizola i adrenalnih androgena. Obzirom da glukokortikoidi u suprafiziološkim dozama supresivno deluju na rast, a androgeni ga ubrzavaju neophodno je doziranje hidrokortizona kako bi kod dece bila omogućena normalna brzina rastežanja za odgovarajući hronološki uzrast. Cilj je prevencija dugoročnih komplikacija kao što su adrenalni tumori, metabolički sindrom, osteoporoza i infertilitet. Nosioci heterozigotnih mutacija 21 OH pokazuju suptilne poremećaje funkcije HPA osovine. Takođe, imaju povišen rizik za razvoj klinički neuočljivih adrenalnih tumora (15) i pokazuju veću vulnerabilnost u odgovoru na fiziološki stres (14). Glukokortikoidi su neophodni za razvoj i dalju regulaciju funkcije adrenalne medule jer stimulišu ekspresiju feniletanolamin-N-metiltransferaze koja konvertuje noradrenalin u adrenalin (16). Adrenalna hiperplazija u loše kontrolisanoj bolesti dovodi do formacije adrenalnih tumora, koji su u većini slučajeva mijelolipomi, što bi mogao biti slučaj u našeg pacijenta. Ravichandran R. i saradnici su takođe prikazali nekoliko slučajeva masivnih adrenalnih incidentaloma u osoba sa KAH-om (15).

Zaključak:

Kongenitalna adrenalna hiperplazija spada u ženski pseudohermafroditizam. U prikazanog pacijenta postoji jasna disonanca između kariotipskog pola koji je ženski i fenotipskog pola, polnog identiteta i polne uloge koji su muški. Kada se dijagnostikuje KAH u detinjstvu u 46XX osoba do sada je bilo indikovano opredeljivanje za ženski pol na osnovu 46, XX kariotipa čak i u izraženo virilizovane novorođenčadi. Ovakav dogmatski pristup zasnovan je na očuvanju fertiliteta, ukoliko postoji barem uterus, opredeljivanje za ženski pol smatralo se opravdanim. Samo oko 5% 46 XX pacijenata sa KAH ima muški psihogeni pol, poput opisanog obolelog. Osim mutacija CYP21A2 i efekata visokih koncentracija androgena u KAH-u, ulogu u fenotipskoj ekspresiji ima i različita dužine CAG sekvenci androgenog receptora koja moduliše efekat androgena na periferiji. Takođe, dok su dokumentovani slučajevi promene polnog identiteta i spoljnih genitalija iz ženskog u muški, nijedan slučaj promene muškog polnog identiteta nije zabeležen (11). U prikazanog obolelog koncentracija testosterona je na gornjoj granici za muškarce, što može biti posledica enzimskog bloka i sinteze prekursora kortizola koji se dalje metabolišu u aktivne androgene: testosteron i dihidrotestosteron. Visoke koncentracije T prenatalno i u detinjstvu dovele su do preranog srastanja epifiza i niskog rasta, a visoke koncentracije DHT do klitoromegalije. U LHRH testu nije bilo odgovora LH koji je najverovatnije suprimovan ovako visokim koncentracijama testosterona, ali ipak potrebno je uraditi MNR glave

kako bi se isključila druga etiologija supresije gonadotropa. Deksametazonski test sa određivanjem testostosterone mogao bi dati odgovor. Osnovu terapije odraslih bolesnika sa KAH čini hidrokortizon u dozama koje obezbeđuju trajnu supstituciju kortizola i su-primuju hipersekreciju ACTH. U obolelih 46,XX pacijenata koji su fenotipski muškarci i čiji je polni identitet muški neophodne su hiruške rekonstrukcijske procedure poput faloplastike i testisnih proteza koje bi omogućile odgovarajući kvalitet života.

Reference:

1. Grumbach MM, Shaw EB. Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone: IV, effect of cortisone and compound B in infants with disturbed electrolyte metabolism. *Pediatrics* 1998; 102: 215-21.
2. Pang S, Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: newborn screening and its relationship to 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. Pang S, Murphey W, Levine LS et al. A pilot newborn screening in Alaska for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 413-20.
5. Speiser PW, Ndoupt B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 650-67.
6. Kawaguchi H, O'Huigin C, Klein J. Evolutionary origin of mutations in the primate cytochrome P450c21 gene. *Am J Hum Gen* 1992; 50: 766-80.
7. Tajima T, Fujeda K, Fujii-Kuryama Y. De novo mutation causes steroid 21-hydroxylase deficiency in one family of HLA identical affected and unaffected siblings. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 86-89.
8. Speiser PW, Dupont J, Zhu D et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1992; 90: 584-95.
9. Lee CT, Tung YC, Hsiao HP. Clinical characteristics of Taiwanese children with congenital adrenal hyperplasia caused by 21 hydroxylase deficiency in pre-screening era. *J Formos Med Assoc* 2010; 109: 148-55.
10. Moran C, Azziz R, Carmina E et al. 21-Hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicentric study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1468-74.
11. Bidet M, Bellanne-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Morel Y, Kuttan F et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 85: 1182-90.
12. Forest M. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 469-485.
13. Cutler CB, Laue L. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 1990; 323: 1806-13.

14. Charmandari E, Merke DP, Negro PJ. Endocrinologic and psychologic evaluation of 21-hydroxylase deficiency carriers and matched normal subjects; evidence for physical and psychological vulnerability to stress. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2228-36.
15. Baumgartner-Parzer SM, Pauschenwein S, Polzer K, Vierhapper H. Increased prevalence of heterozygous 21-hydroxylase deficiency germline mutations in patients with adrenal incidentalomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 811-16.