

СИНДРОМ НА ЗГОЛЕМЕНА АДРЕНАЛНА АНДРОГЕНА ПРОДУКЦИЈА

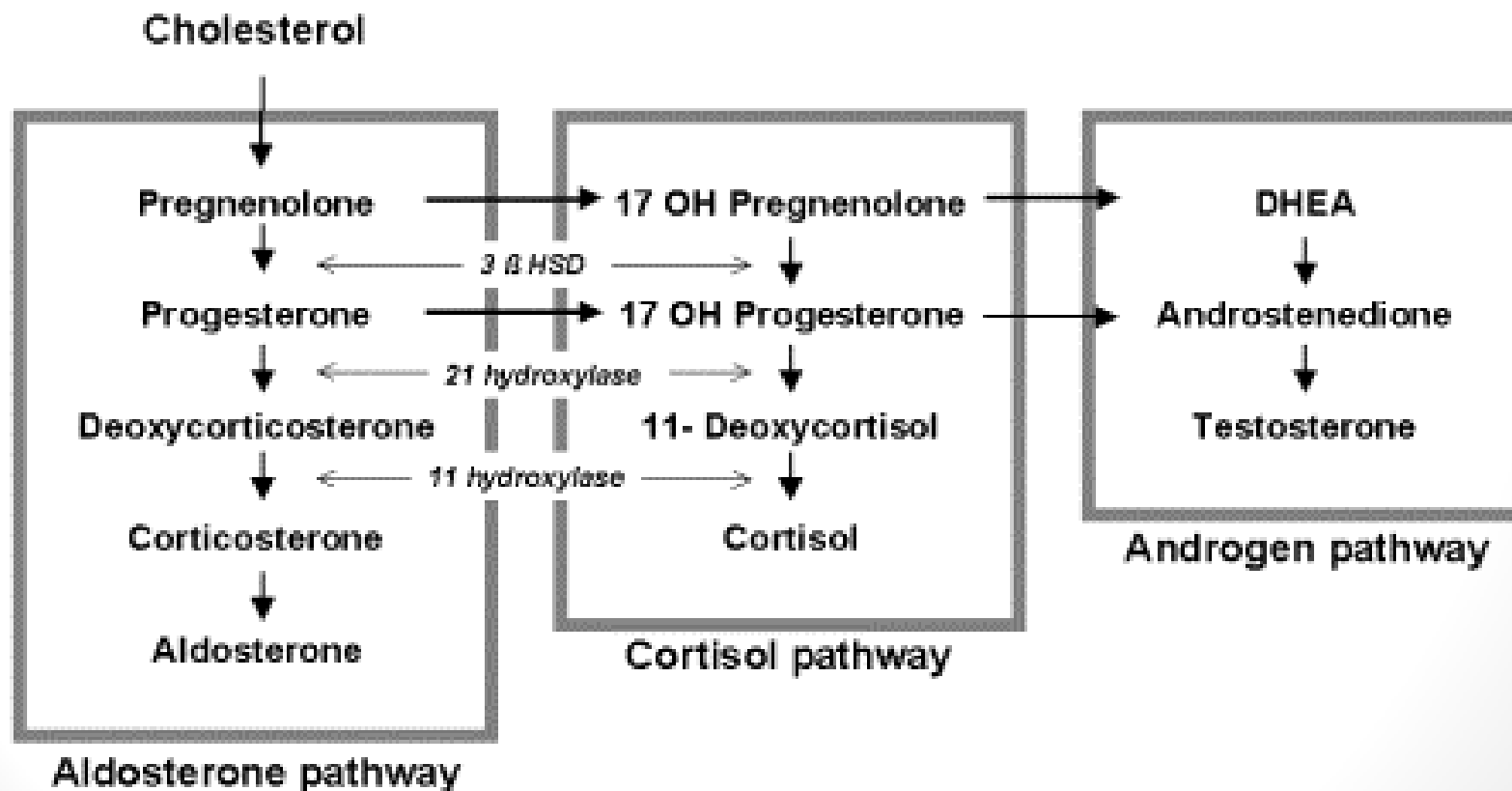
Проф. Д-р Славица Шубеска Стратрова

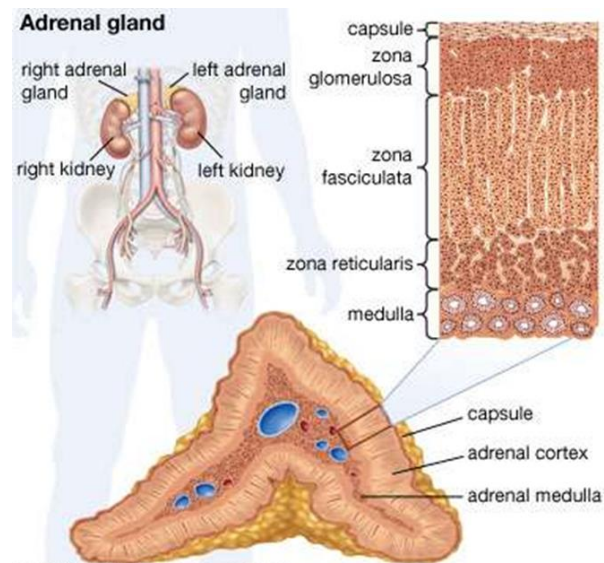
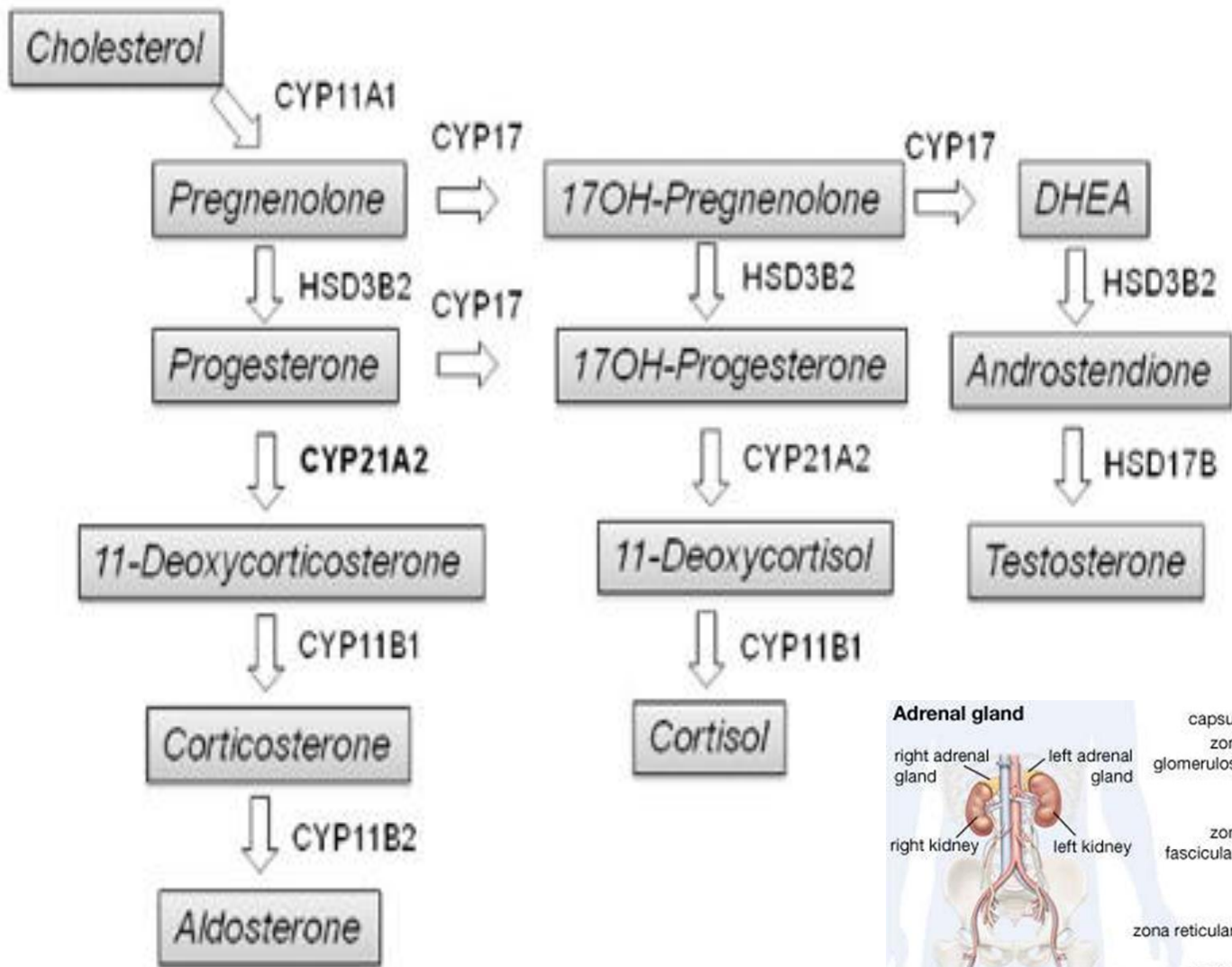
Клиника за ендокринологија, дијабетес и метаболички нарушувања

Адренален хиперандрогенизам

- Тумори на надбубрежните жлезди:
Аденоми, карциноми
- Конгенитална адренална хиперплазија, ензимски дефекти:
 - 21 хидроксилаза
 - 11 β хидроксилаза
 - 17 α хидроксилаза
 - 3 β HSD
- Доцна појава на конгенитална адренална хиперплазија (21 хидроксилаза)
- Кушингов синдром

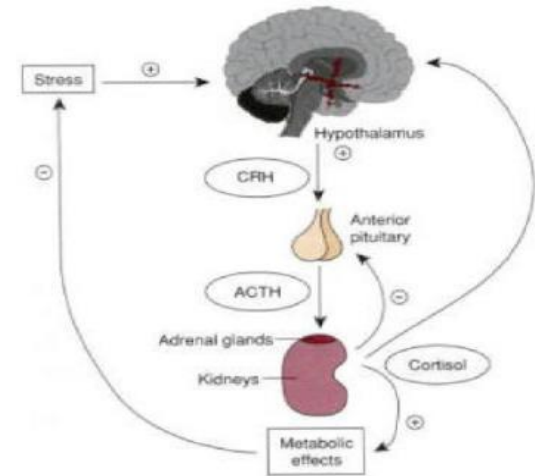
The pathways of steroid production in the adrenal gland. Cholesterol is taken up by the gland and three main groups of steroid are made - aldosterone, cortisol and androgens. Some of the enzymes which make the chemical changes are shown in italics - 21 hydroxylase is the most common enzyme to be affected in CAH. The steroid, 17 OH progesterone is just above this enzyme and therefore a useful marker of how the adrenal gland is working in CAH.





Конгенитална адренална хиперплазија (КАХ)

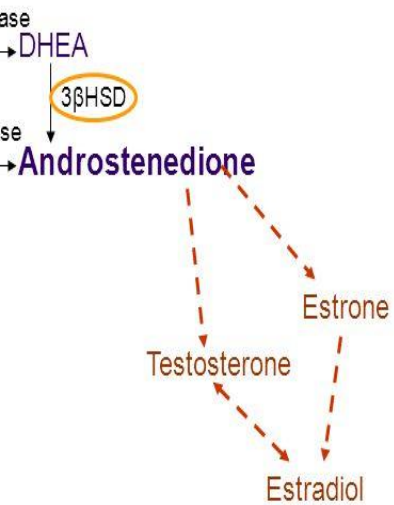
- Кортизол - основен адренален стероид регулиран од АСТН.
- Кортизолот е главниот адренален стероид што ја регулира елаборацијата на АСТН. АСТН го стимулира растот и функционирањето на адреналните жлезди.
- Формирањето на адренални андрогени е контролирано од од АСТН, а не од гонадотропин.
- Блок во кортизолска секретиска синтеза, води до зголемена секреција на адренални андрогени и/или минералокортикоиди (под дејство на АСТН), во зависност од местото на блокирање на ензимот.
- Кај сериозната конгенитална адренална хиперплазија што предизвикува развивање на секундарни машки полови карактеристики кај припаднички на женскиот пол, адреналната продукција на кортизол може да биде до толку компромитирана што може да предизвика адренален недостаток и покрај адреналната хиперплазија.
- КАХ е последица на ензимски дефект кој води до:
 - намалена продукција на гликокортикоиди
 - зголемена или намалена секреција на минералокортикоиди
 - зголемена продукција на андрогени,



- Меѓу најбитните адренални андрогени се DHEA, андростендионот и 11-хидроксиандростендионот. DHEA и андростендионот се слаби андрогени и ги манифестираат нивните дејства преку нивно конвертирање во моќниот андроген-тестостерон во екстрагландуларните ткива.



- Адреналните андрогени имаат минимален ефект кај машките, чии полови карактеристики се воглавно детерминирани од стероидите на гонадните жлезди (тестостерон).

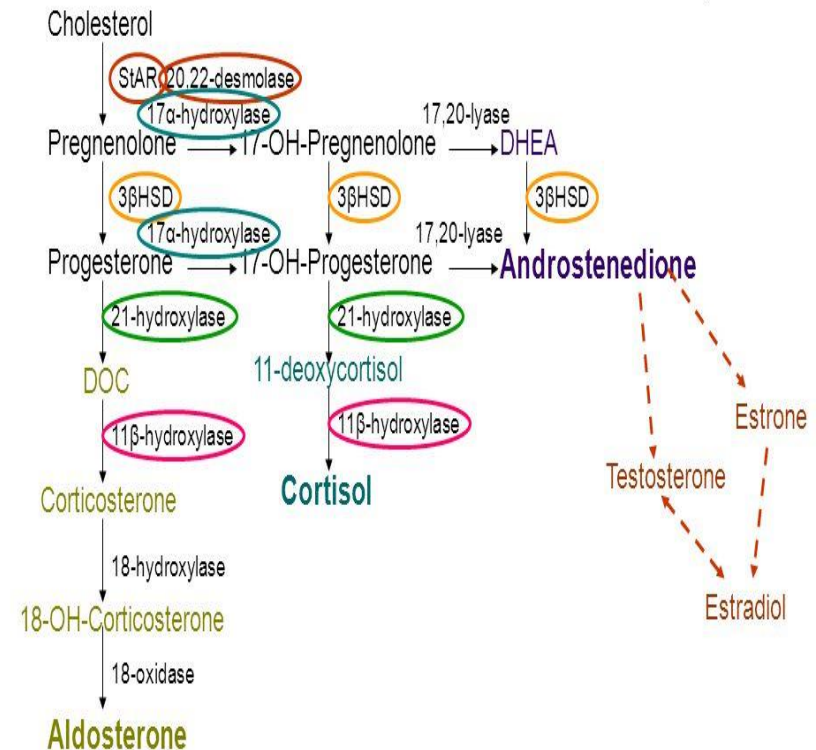


- Адреналните андрогени можат да предизвикаат појава на машки полови карактеристики кај припадничките на женскиот пол како на пример машки тип на длакавост.
- Адреналните андрогени се супримираат со примање на егзогени гликокортикоиди.
- DHEA (дневна секреција 15-30mg) е главниот прекурсор на уринарните 17-КС. Две третини од уринарните 17-КТ кај машките се добиваат од адреналните метаболити, а останатата една третина доаѓа од тестикуларните андрогени.
- Кај жените, речиси целокупните 17-кетостероиди се добиваат од адреналните жлезди.

Конгенитална адренална хиперплазија (КАХ) 21-хидроксилаза (CYP21A2) дефицит

- Најчеста форма на САХ (95%).
- Застапеност 1 во 10000 - 15000.
- Дефициенцијата на CYP21A2 е тесно поврзана со локусот HLA-B од хромозомот 6 (фамилијарно наследно).
- Оваа мутација предизвикува блокарање на синтезата на адреналните гликокортикоиди и минералокортикоиди.
- Недостиг на кортизол, намалена секреција на алдостерон кај околу 1/3 од пациентите.
- ↑ 17-хидроксипрогестеронот (17ОН-Progesteron), затворајќи ги прекурсорите на стероидите во патеката на андрогена синтеза.

CAH: Pathophysiology



Конгенитална адренална хиперплазија (КАХ) 21-хидроксилаза (CYP21A2) дефицит

Комбиниран дефицит на гликокортикоиди и минералокортикоиди (облик на 21-ОНД дефицит кој троши сол)

- Криза од потрошување на сол обично се манифестира меѓу првите 7 и 12 денови од животот, потенцијално смртоносен
- Итна реанимација со течности и стероиден третман
- Бебе со двојни гениталии со билатерални неопипливи гонадни жлезди
- Машките немаат гонадни аномалии за време на раѓањето, но се еднакво подложни на адреналната инсуфициенција и кризи од загубена сол.

Класична едноставна вирилизирачка форма на 21-ОНД, генитална двојност.

- Нарушена биосинтеза на кортизол, не развива губење на сол.

Некласична форма на 21-ОНД дефицит

- е едно од најчестите рецесивни нарушувања кај луѓето, 1 на 100-500 луѓе
- Произведуваат нормална количина на кортизол и алдостерон, на сметка на прекумерно произведување на андрогени.
- Хирзутизам (60%), олигоменореја (50%) и акни (30%), се најчести карактеристики што ја претставуваат оваа форма.

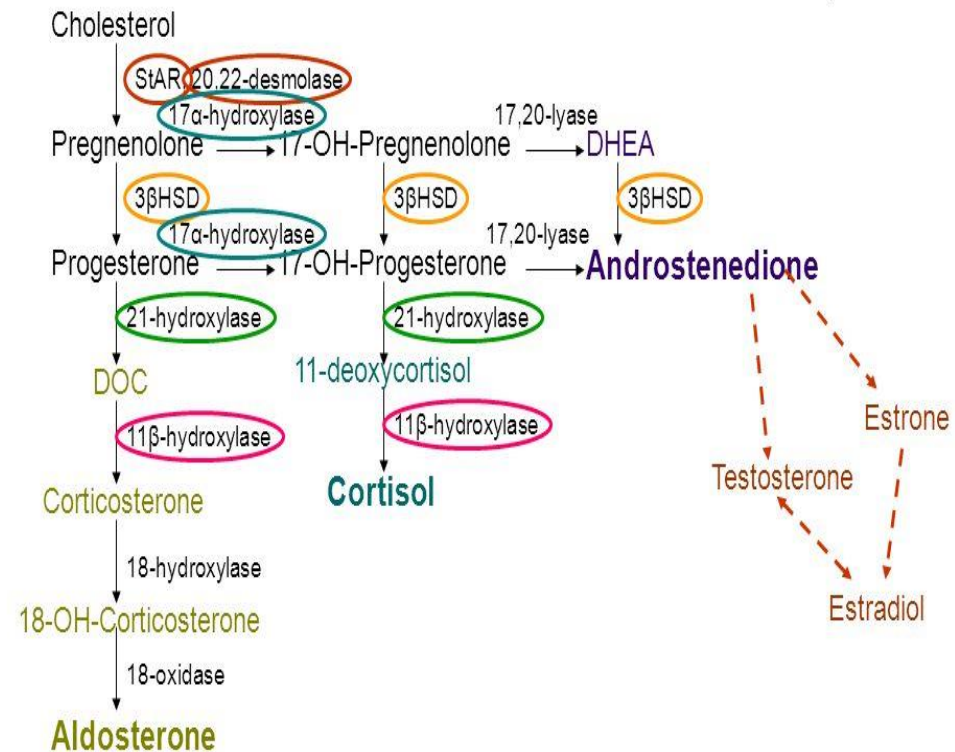
Акутен 21-ОНД што троши сол

- хипогликемија, хиперкалемија, низок кортизол и алдостерон и покачен 17-хидроксипрогестерон, АСТН и ренинска активност во плазмата.

11 β – хидроксилаза СYP11 β 1 дефицит

- Ензимски дефект кај САН, хипертензивна варијанта:
- 11 β – хидроксилаза СYP11 β 1 недостиг
- Нарушена конверзија на 11-деоксикортикостерон во кортикостерон
- Акумулирање на 11-деоксикортикостерон - моќен минералокортикоид
- Хипертензија - варијабилен степен
- ХипоК.

САН: Pathophysiology

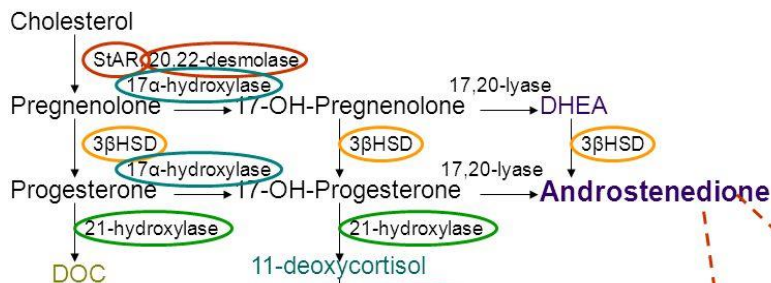


17 α – хидроксилаза СYP17 дефицит

Дефицит на СYP17 (17 α -хидроксилаза)

- Намалена продукција на кортизол.
- Нарушена продукција (биосинтеза) на адренални андрогени и на тестостерон и естрогени во гонадите → полова незрелост, високи нивоа на гонадотропин и ↓17КС.
- Преместување на прекурзорите во минаралокортикоидната низа на реакции, ↑ продукција на 11-деоксикортикостерон.
- Хипогонадизам, хипоК (хипоК алкалоза), хипертензија, супримирана активност на ренин во плазмата.

CAH: Pathophysiology



Женски пациенти

- примарна аменореја,
- недостиг на развивање на секундарни полови карактеристики

Машки пациенти

- недостаток на продукција на андрогени
- двовидни надворешни гениталии или
- женски фенотип
- егзоген внес на гликокортикоиди -го корегира хиперсензитивниот синдром
- лекување со гонадни хормони- полово созревање.

Конгенитална адренална хиперплазија (КАХ)

Клиничка слика

- Хирзутизам - кај женски пол, зголемена влакнавоост со дистрибуција од машки тип
- Хипертрихоза - раст на влакнавоост, кај жени и мажи, каде било по телото
- Вирилизам - маскулинизација на телесниот хабитус кај жена, хирзутизам, темпорална и окципитална алопеција, атрофија на дојки, зголемена мускулатура и клиторомегалија, покачени нивои на андрогени
- Хирзутизам и аменореја - можна зголемена андрогена продукција
- Степенот на изразеност на вирилизмот ја одразува должината и степенот на вишокот андрогена секреција.

Конгенитална адренална хиперплазија (КАХ) дијагноза

Хормонска проценка

- Тестостерон (тотален/слободен) (Т)
- Андростендион (А)
- ДНЕА-S
- Критични серумски нивои се:
 - Т тотален $> 200\text{ng/dl}$, Т слободен $>40\text{ng/dl}$
 - Андростендион (А) $>1000\text{ng/dl}$
- Ваквите високи нивои или брза појава на вирилизам →
- Сомнение за оваријална (почесто) или адренална неоплазма (поретко).
- Брз дексаметазонски тест - при сомнение за CS
- Супресивен тест со орални контрацептиви 3 недели
 - супресија на андрогените - РСО
 - сомнение за неоплазма

Конгенитална адренална хиперплазија (КАХ) дијагноза

- Супресивен тест со орални контрацептиви негативен
- Базални нивоа на 17 хидрокси прогестерон (17 ОНР)
- Уринарни 17 кетостероиди (17КС)
- ДНЕА-S
- АСТН тест
- Дексаметазонски супресивен тест (5-7 дневен) (0.5mg/6h)

ДОЦЕН ПОЧЕТОК НА КАХ

Парцијален дефицит на 21-хидроксилаза

- 17КС и ДНЕА-S нормален или благо ↑
- Базален 17 ОНР (прекурзор на кортизол) благо ↑ и стимулација со АСТН тест - 17 ОНР ≥ 30 nmol/L (60мин)
- Стандарден нискодозен дексаметазонски тест → супресија на адреналните андрогени.

ДИЈАГНОСТИКА

Диференцијална дијагноза

АДРЕНАЛЕН АДЕНОМ И КАРЦИНОМ

- Тумори >6cm
- Предизвикуваат чист или мешан вирилизирачки синдром:
- Уринарни 17KS ↑
- DHEA-S многу ↑>700μg/dL.
- Cortisol нормален или благо ↑
- Дексаметазонски супресивен тест 2 дена - (орално 0.5mg/6h) – отсутна супресија на DHEA-S и 17KS.

АДРЕНАЛЕН ТУМОР

- Базален DHEA-S >700μg/dL.
- Дексаметазонски супресивен тест (5 дневен) (0.5mg/6h):
- Позитивен тест DHEA-S >170μg/dL (6-тиот ден по супресијата).
- Средно покачени андрогени помалку упатуваат на адrenalна или оваријална неоплазма.
- КТ на надбубрежните жлезди за локализација на надбубрежните жлезди.

ДИЈАГНОСТИКА

ОВАРИЈАЛЕН ТУМОР

- Аденобластом, адренален рест тумор, granulosa cell tumor, hilus cell тумор, Brenner - овиот тумор.
- Тестостерон ↑
- DHEA-S и 17KS нормални
- 17KS >170μmol/d
 - адренален рест тумор
- Оваријалните тумори не се АСТН зависни.
- Оваријална хипертекоза, полицистичен оваријален синдром (PCOS)
- PCOS – помалку изразена вирилизација, влакнавоста е многу честа.
- Дебели, олиго/аменореја,
- Хиперинсулинемија,
- Гликозна интолеранција,
- acantosis nigricans.
- Дексаметазонски супресивен тест - делумна супресија на 17KS
- Androstendion и testosterone ↑
- FSH ↓, LH ↑, LH/FSH 2.5.

Диференцијална дијагноза

Причини за хирзутизам:

- Фамилијарен и идиопатски:
не се асоцирани со други знаци за андроген екцес (акни, олигоменореја или вирилизација).
- Лекови - хирзутизам не придружен со други симптоми и знаци на андроген екцес.
Лекови → ↑ зголемена телесна влакнавоост: phenotiazin, minoxidil, phenytoin.
Minoxidil → генерализирана зголемена влакнавоост, не од машки тип.
- Андроген екцес - зголемена продукција на андрогени од овариумите и од адреналните жлезди (адренална и оваријална етиологија)

ТЕРАПИЈА

АДРЕНАЛЕН ВИРИЛИЗИРАЧКИ ТУМОР

- Хируршки, екцизија на неоплазмата.

ДОЦЕН ПОЧЕТОК НА КАХ

- Постари адолесценти и возрасни → поединечна доза на гликокортикоиди пред спиење (покомплетна супресија на АСТН):
- Дози - приспособени кон индивидуалните потреби
- 5mg преднизон (средноделувачки) или 0.5mg дексаметазон (долгоделувачки) →
- Нормализирање на МНЗ
- Постигнување на овулација и фертилност
- Побавен ефект на влакnavоста.

ХИРЗУТИЗАМ

- Орални комбинирани контрацептиви,
- Spironolactone (Aldactone) 100-200mg/ден,
- Ciproteron acetat (Androcur) 10, 50, 100 mg,
- Diane 35 - поединечно или во комбинација.

ТЕРАПИЈА

- Гликокортикоиди (инсуфициенција на кортизол)
- Зголемени дози на стероиди за време на болест
- Се потиснува стимулацијата на АСТН и адренално андрогено производство.
- Се спречува понатамошна вирилизација и развивање на РСО
- Брзо скелетни развивање
- Предозирање - обезност, ХТА, коскен метаболизам
- Hydrocortison (10-20mg/m²) на ден во 3 поделени дози
- Потиснување на 17-хидроксипрогестеронот
- При загуба на сол - замена на минералокортикоиди
- Кај возрасните дозите треба да се намалат, да се избегне ХТА.
- Додавање на сол на новороденчињата до првата година