



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Endokrinoloji Polikliniği Olgu Sunumu

6 Kasım 2018 Salı

Dr. Orkun Dinç



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

Endokrinoloji Bilim Dalı
Olgu Sunumu

06 Kasım 2018

Dr.Orkun Dinç

Olgu



- PN 0. saat bebek
- 3340 gr olarak 39+3 mükerrer C/S Apgar 8/9
- Doğum sonrası kuşkulu genital yapısı farkedilen hasta YDYBÜ'ye yatırıldı.

Fizik Muayene

- Boy:48 cm (50-90 p)
- Doğum ağırlığı:3340 gram (50-90 p)
- Baş çevresi: 35 cm (50-90 p)
- İnleme + , akciğer dinlemekle ral yok, ronküs yok.
- S1 +S2 + ritmik. TA: 60/30 mmhg
- Nöromusküler sistem olağan. YDR canlı aktif .
- Gastrointestinal sistem olağan. Batın rahat. Göbek temiz.

Genitoüriner Sistem

- * Genital hiperpigmentasyon
- * İnkomplet posterior füzyon,
- * Tek ürogenital sinüs açıklığı, fallus tabanında perineye açılıyor.
- * Scrotalize labium majuslar, altında gonad palpe edilmiyor.
- * Fallus dorsalde 2,4 cm, ventral 1,5 cm olarak ölçüldü.



Soygeçmiş



- Anne 29 yaşında sağ sağlıklı ev hanımı
- Baba 29 yaşında sağ sağlıklı işçi
- 1. kardeş: 2 yaş erkek. (21 hidroksilaz eksikliği KAH tanılı , PN 19 günlük iken tuz kaybı ile ilk başvurusu)
- 2. kardeş: Hastamız

LABORATUAR

TAM KAN SAYIMI	PN: 2.GÜN
HGB	16,8 g/dl
HCT	% 50,5
WBC	16700/uI
NEU	11100/uI
LYM	4300/uI
MCV	106,2/fL
PLT	301000/uI

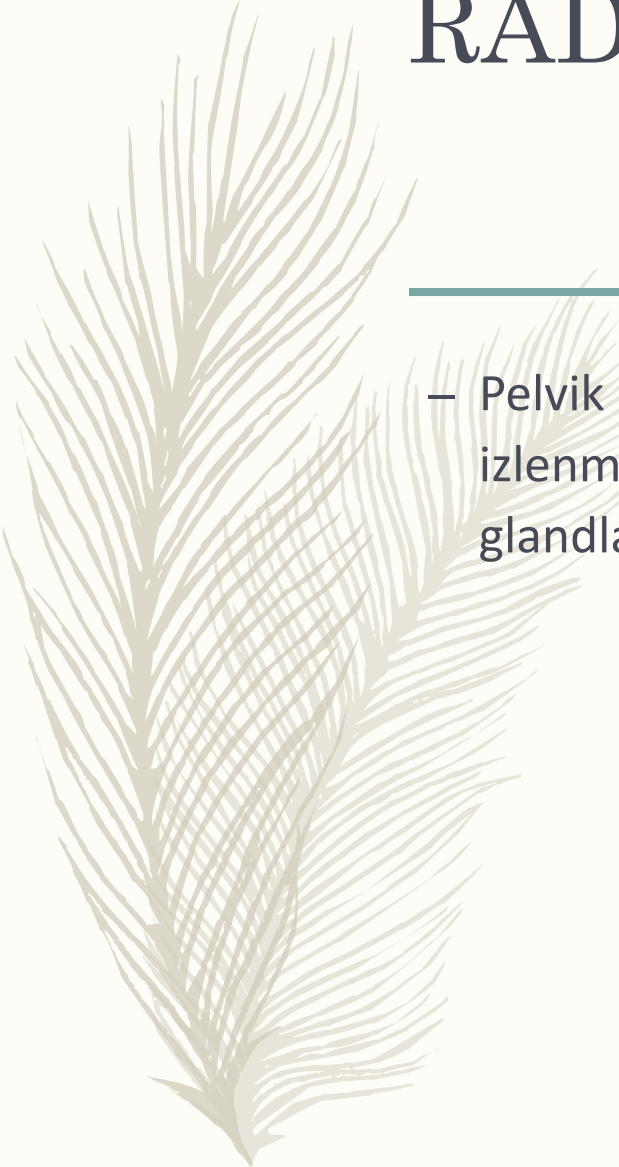
LABORATUAR

Elektrolitleri	PN: 2.GÜN
SODYUM	131 mmol/l
POTASYUM	6,41 mmol/l
KLOR	108 mmol/l
MAGNEZYUM	1,8 mg/dl
KALSIYUM	8,38 mg/dl
ÜRİK ASİT	5,93 mg/dl
FOSFOR	5,06 mg/dl
Kan Şekeri	85 mg/dl

LABORATUAR

HORMON PROFİLİ	PN:5.GÜN
KORTİZOL	15,39 ug/dl (1,7-22,6 ug/dl)
ACTH	775 pg/ml(0-45 pg/ml)
DHEAS	3133 ug/dl (88-356 ug/dl)
1,4 DELTA ANDROSTENEDİON	>10 ng/ml (0,3-3,3 ng/ml)
TOTAL TESTOSTERON	8,43 ng/ml (0,2-0,64 ng/ml)
ALDOSTERON	Sonuç bekleniyor
RENIN	Sonuç bekleniyor
17 OH PROGESTERON (Ekstraksiyonlu)	> 100 ng/ml (0,07-0,77ng/ml)

RADYOLOJİ



- Pelvik USG: Mesane dolumu suboptimaldır. Uterus izlenmektedir. Bilateral overler seçilemedi. Bilateral adrenal glandlar belirgin hiperplazik görünümündedir.

Ön Tanılar ?



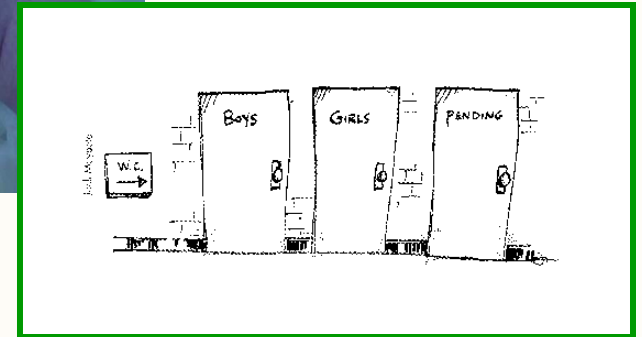
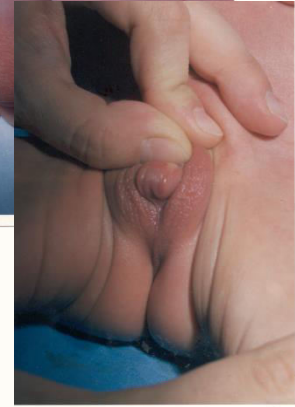


Cinsiyet gelişim bozuklukları (CGB):Ambigius genitale/Intersex

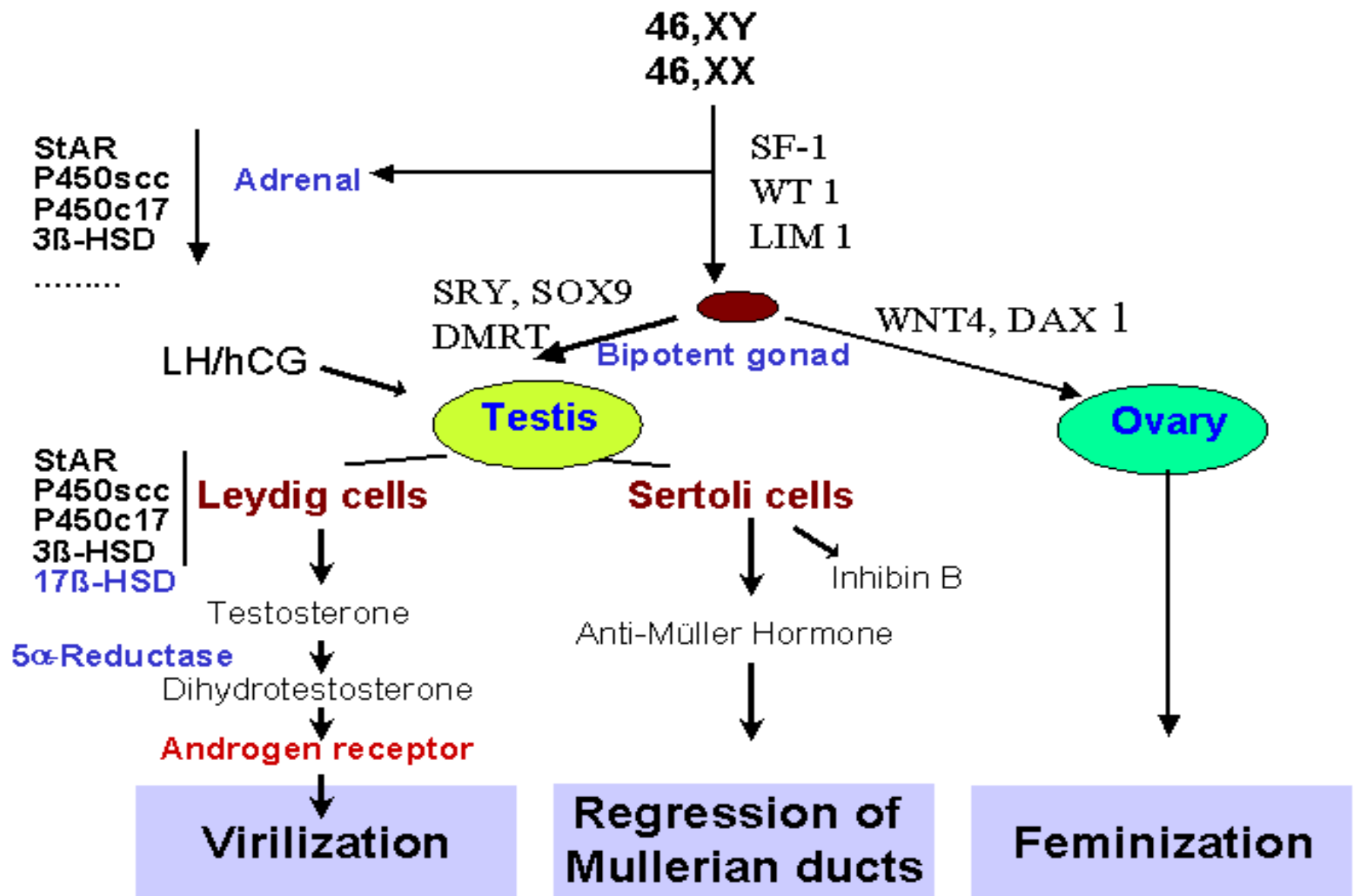
- ✓ Günümüzde cinsiyet gelişim bozukluğu-CGB (**Disorder of sex development -DSD**) olarak isimlendirilmektedir.
- **Ambigius genitale (kuşkulu genital)**, Fetus kromozom cinsiyetinden bağımsız olarak cinsel farklılaşmasının kritik zamanında (8-13.haftalar arası) androjenlere maruz kalırsa *dış genital organlarında* virilizasyon meydana gelir.
- DHT fetusta etkin hormondur, labioskrotal füzyon ve fallusun büyümesinden sorumludur.

CGB düşündüren klinik durumlar

- **Belirgin kuşkulu genital** (Kloakal ekstrofi gibi)
- **Belirgin Dişi Görünümle birlikte**
 - Büyük klitoris
 - Posterior labial füzyon
 - İnguinal/labial kitle (gonad)
- **Belirgin Erkek görünümle birlikte**
 - Çift taraflı inmemiş testis
 - Mikropenis
 - İzole perianal hipospadyas
 - Hafif hipospadyas+inmemiş testis
- **Komplet androjen duyarsızlığı sendromu gibi ailesel CGB öyküsü**
- **Prenatal karyotip ile genital görünüm arasında uyumsuzluk**



Cinsel farklılaşma adımları:



Cinsiyet Gelişim Bozuklukları



–46,XX CGB

–46, XY CGB

–Cins kromozom CGB

– Sex kromozom CGB

- (A) 45,X (Turner sendromu ve varyantları)
- (B) 47,XXY(Klinefelter sendromu ve varyantları)
- (C) 45, X/46,XY(miksgonadal disgenezi , ovotestiküler CGB)
- (D) 46, XX/46, XY (Kimerizm , ovotestiküler CGB)

46, XY CGB

İç genital yapı: Müller kanal artıkları var veya yok , Wolf kanalları gelişimi normal veya kusurlu

Dış genital yapı: Kuşkulu genital yapı → Dişi görünümü

(A) Gonadal gelişim bozuklukları

- 1.Komplet gonadal disgenezi (Swyer send)
- 2.Parsiyel gonadal disgenezi
- 3.Gonadal regresyon
- 4.Ovotestiküler CGB

(B) Androjen sentez veya etkisindeki bozukluklar

- 1.Androjen biyosentez defektleri (Adrenal hormon kusuru ile birlikte ya da Yalnızca androjen yapım kusuru)
- 2.Androjen etkisinde defekt (Komplet/Parsiyel Androjen duyarsızlık sendromu)
3. HCG/LH reseptör defekti (Leydig hücre aplazi/hipoplazisi)
- 4.AMH, AMH reseptör defekti (Parsiyel müllerian kanal sendromu)

(C) Diğer (Şiddetli hipospadyas, kloakal ekstrofi)

46, XX CGB

İç genital yapı: Dişi

Dış genital yapı: Kuşkulu genital yapı → Erkek görünümü

(A) Gonadal gelişim bozuklukları

- 1.Ovotestiküler CGB
- 2.Testiküler CGB
- 3.Gonadal disgenezi

(B) Androjen fazlalığı

1. Fetal

Konjenital adrenal hiperplazi (en sık neden)

*21 hidroksilaz eksikliği(%90-95)

*11 beta hidroksilaz eksikliği

*3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği

2. Fetoplasental

*Aromataz eksikliği

*POR eksikliği

3.Maternal

*gebelik luteması, adrenal veya over tümörleri ,gebelikte androjen , progesteron kullanımı

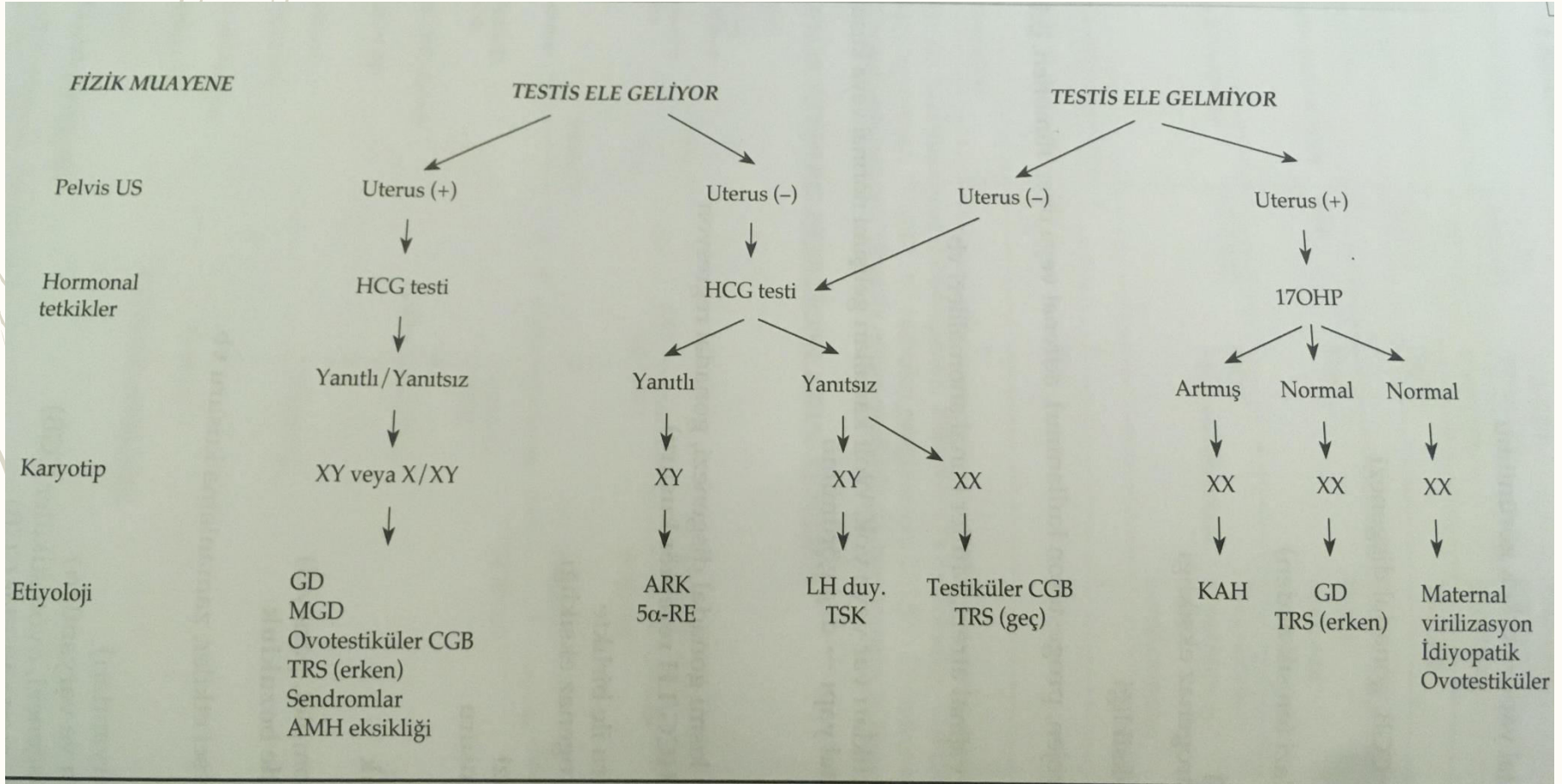
(C) Diğer

(kloakal ekstrofi, vaginal atrezi, müller kanal anomalileri)

Kuşkulu genitalyası olan bebeğe yaklaşım

- Yenidoğanda kuşkulu genitalyaya en kısa sürede ve psikososyal bağlamda gerekli olan bilinçli duyarlılık ile yaklaşılmalıdır.
- Yenidoğan döneminde serum Na , K, Cl, glikoz düzeyleri tayini ile tuz kaybı , pelvik US ile uterus varlığı değerlendirilir.
- Ana hedef, hayatı tehdit edici bozukluğun , konjenital adrenal hiperplazinin tuz kaybettiren formunun neden olduğu elektrolit dengesizliği ve şok tablosunun hızlı tanımlanmasıdır.

Kuşkulu Genitalya Yapı



MGD : Mikst gonadal disgenezi
GD : Gonadal disgenezi
KAH : Kongenital adrenal hiperplazi
TRS : Testiküler regresyon sendromu
TSK : Testosteron sentez kusuru

ARK: Androjen Reseptör kusuru
5α-RE : 5 α redüktaz eksikliği
17OHP : 17 - hidroksiprogesteron
PRA : Plazma renin aktivitesi

Konjenital Adrenal Hiperplazi (KAH)

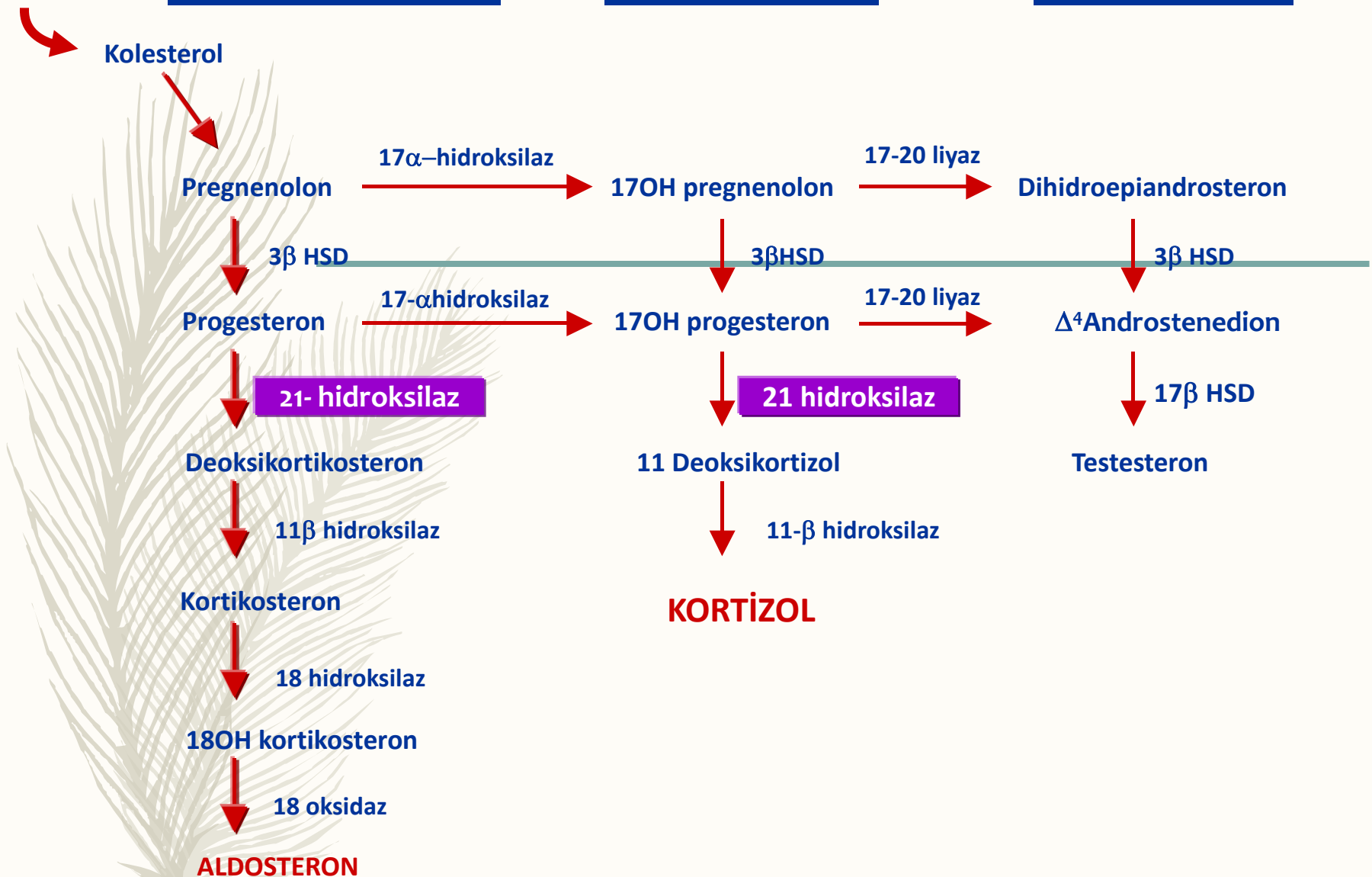
- Adrenal kortekste steroid hormon sentez basamaklarında yer alan enzim/kofaktörleri kodlayan genlerde genetik defekt
- Otozomal resesif
- İnsidans $1/10.000 - 1/20.000$ ($1/280 - 1/43.000$)
- Erken tanı hayat kurtarıcı
- En sık 21 Hidroksilaz eksikliği

ACTH

MİNERALOKORTİKÖİD

GLUKOKORTİKÖİD

SEKS HORMONU



Adrenal Korteksdeki Steroidogenez Basamakları

ACTH

MİNERALOKORTİKÖİD

GLUKOKORTİKÖİD

SEKS HORMONU

Kolesterol

Pregnenol

17 α -hidroksilaz

17-20 liyaz

Androstano

- * 46XX CGB da virilizasyon çoğunlukla KAH den kaynaklanmaktadır.
- * 21-hidroksilaz eksikliği KAH ın en sık nedenidir (%90-95).

Progesteron

Deoksikortikosteron

Kortikosteron

18OH kortikosteron

ALDOSTERON

KORTİZOL

3 β HSD

Androstenedion

17 β HSD

Testosteron

Adrenal Korteksdeki Steroidogenez Basamakları

KAH

Klasik tip

Non klasik tip

Tuz kaybettiren

Basit virilizan



%75



Yenidoğan

- Kuşkulu dış genital
- Adrenal kriz

Çocukluk

- Prematür pubarş
- İleri kemik yaşı
- Periferik erken ergenlik

Puberte

- Asemptomatik / Akne
- Hirsutizm ± kliteromegali
- Siklus dzensizliği
- Primer amenore
- İnfertilite



KAH-21 hidroksilaz eksikliği

– Klinik formlar:

P450c21 genindeki mutasyonun tipine göre değişir.

- Tuz kaybettiren tip: enz. Aktivitesinde tam defekt. Hem glukokortikoid hem mineralokortikoid sentezi etkilenir.
- Basit virilizan tip: enz. Aktivitesinde kısmi azalma. Kızlar doğumda virilize, erkeklerin tanı alması 3-7 yaşına kadar gecikebilir. Erken pubik, aksillar kıllanma, prepubertal testis volümüne rağmen penis boyunda artış gibi bulgularla gelirler.

Ülkemizde KAH İnsidansı

- 21 Hidroksilaz eksikliği (%85.7), n 234
- Basit virilizan (%57), n 134, F 110 M 24
- Tuz kaybettiren (%35) (n 85, F 71 M14)
- Tanı yaşı ortalaması 12 ay (1 gün ile 16.6 y)

Kandemir N et al. Acta Peadiatr. 1997

Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: a review of 273 patients.

KAH-21 hidroksilaz eksikliği tanısı:

- Plazma 17-OH-progesteron düzeyinde artış (klasik tipte > 10000 ng/dl veya >100 ng/ml)
- Standard doz ACTH uyarı testi (250 mcg) ile alınan yanıt tanı ve tiplendirme için yararlı
- Progesteron, androstenedion ve testosteron da artar
- Tuz kaybettiren tipte aldosteron, 11-deoksikortikosteron düşük, plazma renin aktivitesi artmış olarak saptanır.

21-hidroksilaz eksikliği(P-450_{c21} eksikliği)

- Klasik formun 2 alt tipi vardır. Tuz kaybettiren tipi %75; basit virilizan tipi %25 sıklıkta görülür.
- Çeşitli beyaz toplumlardaki insidansı yaklaşık 15000 de birdir.
- 21-hidroksilaz geni 6. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır.Bir sonraki gebelikte prenatal tanı yapılmasına imkan verecek genotip indeks vakada tanımlanabilir.
- Primer klinik bulgu etkilenen dişi fetüste dış genitalyanın virilizasyonudur.
- Uterus , overler ve fallop tüplerinin gelişimi androjenlerden etkilenmez.
- Virilizasyon derecesi hafif kliteromegaliden fallusa benzeyen ciddi kliteromegali ile labioskrotal katlantıların tam füzyonuna kadar değişebilir.

21-hidroksilaz eksikliği (P-450c21 eksikliği)

- Eksik 21 hidroksilaz aktivitesi 17-OH progesteronun 11-Deoksikortizole ve tuz kaybettiren formda progesteronun aldosteron üretim yolağında öncü mineralokortikoid olan deoksikortikosterona dönüşümünü bozar.
- Hastalarda kortizol ve aldosteron eksikliğine, hiponatremi, hiperkalemi, hipoglisemi ,hipotansiyon ve dehidratasyon ile giden adrenal krize neden olur.
- Azalmış kortizol üretimi ACTH'nın aşırı salınımına neden olur.
- Defektif 21 hidroksilaz aktivitesinin substratı olan 17 OH progesteron yüksek saptanır. Testosteron düzeyleri 17 OH Progesteron dan köken aldığı için yüksek saptanır.
- 17OHP fetal hayatta etkin arka yolak sayesinde DHT dönüşerek 46XX fetusta CGB na neden olur.

21-hidroksilaz eksikliği(P-450c21 eksikliği)

- Tedavisi tuz kaybettiren formunda hidrokortizon ve fludrokortizonu gerektirir. Çocukluk dönemi boyunca tedavi düzenli aralıklar ile ayarlanmalıdır. Yetersiz tedavi erken puberte ; fazla tedavi ise büyümenin engellenmesi ve kilo alımına (cushingoid görünüm/özellikler) neden olur.
- Tedavinin hedefleri normal hızda büyüme ve kemik yaşı ilerlemesini sağlamaktır.
- Tedavi yaklaşımı yaklaşık 10-25 mg/m²/gün oral hidrokortizonun 3 doza bölünerek veya eş değeri glukokortikoidin sağlanmasını içerir. Tedavinin yeterliliği 17-OH progesteron ve androstenedion kapsayan adrenal öncüllerin serum konsantrasyonları ile takip edilir. Kemik yaşı da büyüme ve gelişme , tedavi yeterliliğinde takip edilmelidir.

21-hidroksilaz eksikliği(P-450c21 eksikliği)

- Tuz kaybı olanlarda mineralokortikoid tedavisi bebekte ve erken çocukluk çağında 0,1-0,2 mg/24 saat fludrokortizondan oluşur.Serum sodyum , potasyum , plazma renin aktivitesi düzeyleri ile takip edilir.
- Ateşli hastalıklar ve cerrahi gibi stres durum sırasında adrenal yetmezliği önlemek için glukortikoidler üç kat daha yüksek dozlarda verilir. İntramusküler/Intravenöz hidrokortizon ciddi aciller veya kusmayla seyreden hastalıklarda kullanılır.

KAH-21 hidroksilaz eksikliği

Cerrahi tedavi

- Kız çocuklarında kliteroplasti ve vajinoplasti
- Süt çocukluğu döneminde yapılmalı
- Revizyon gerekirse adolesan dönemden sonra yapılması tercih edilmeli.
- Cerrahi yöntem: total ürogenital mobilizasyon

Bilinen KAH'lı çocukları olan
Tekrar çocuk sahibi olmak isteyen
heterozigot taşıyıcı aileler



Dexamethasone

ProX

Fetal endocrine therapy for congenital adrenal hyperplasia should not be done.

Miller WL. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015

Anneye
Deksametazon, $20\mu/\text{kg/g}$

CVS
↓
CYP21 genotyping

Male ya da etkilenmemiş female
tedavi stop!(10.-12. hf)

Etkilenmiş female
tedavi devam (doğum)

GW

1 w

7 w

12 w

24 w

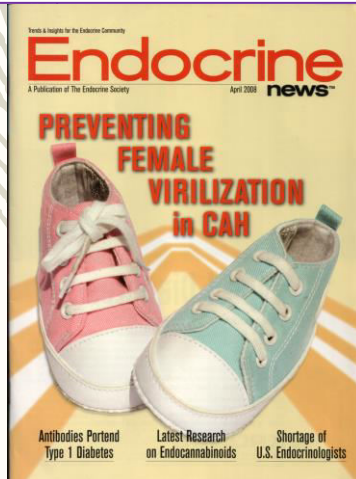
40 w

Androjenik etki (6-12 w)

Labioskrotal füzyon
Vajinal açıklığın şekillenmesi
Male tipi üretra

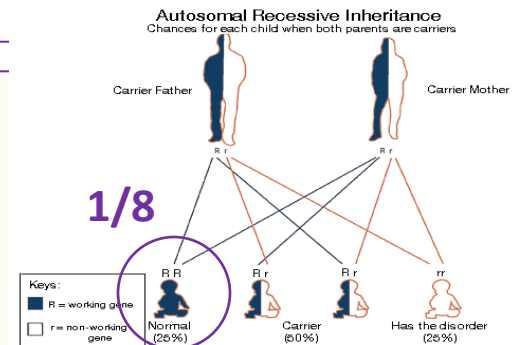
*Giderek androjen reseptörleri azalır.
Aromatizasyon artmıştır.*

Klitorisin androjen duyarlılığı sürer.



Sorunlar

- _Effektif doz
- Tedavi süresi
- Yan etkiler



Neonatal Tarama KAH



**‘Newborn screening for CAH is beneficial and is recommended’
(LWPES / ESPE Consensus 2002: JCEM 87: 4048-53)**

- Dünyada 13 ülke (1977 den beri)
- KAH göreceli olarak sık
- Erken tanı mortalite ve morbiditeyi önlemede kritik
- Tuz kaybı olan erkek bebekler ve Prader evre 5 kız bebeklerin ölmesini önler!!!
- Kapiller 17OH Progesteron
- Test performans & Teknik (DELFI / LC-MS/MS)

Congenital adrenal hyperplasia: an update in children.

Christine M. Trapp Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011 June ; 18(3): 166–170

Hastamızın Klinik seyri

- Hastaya adrenal yetersizlik protokolü başlandı. 100 mg/m²/gün hidrokortizon başlandı. Kan şekeri takibi günde 4 sefer ve elektrolit takibi günde 2 sefer yapıldı.
- İv hidrokortizon tedavisi her gün % 25 azaltılarak kesildi.
- 25 mg/m²/gün oral hidrokortizon 3 doza geçildi.

Teşekkürler.

