

**KONGENITALNA ADRENALNA HIPERPLAZIJA**KATJA DUMIĆ KUBAT<sup>1</sup>, DUJE BRAOVAC<sup>2</sup>, MAJA VINKOVIĆ<sup>2</sup>

*Kongenitalna adrenalna hiperplazija zbog manjka 21-hidroksilaze najčešći je nasljedni poremećaj u adrenalnoj steroidogenezi i najčešći uzrok adrenalne insuficijencije u dojenčadi, djece i adolescenata. Prikazana su današnja saznanja i smjernice vezane za dijagnostiku i liječenje kongenitalne adrenalne hiperplazije zbog manjka 21-hidroksilaze.*

Deskriptori: KONGENITALNA ADRENALNA HIPERPLAZIJA, PRIMARNA ADRENALNA INSUFICIJENCIJA, MANJAK 21-HIDROKSILAZE, MUTACIJE GENA CYP21A2

## UVOD

Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) je autosomno recesivno nasljedna bolest, ili točnije, riječ je o skupini bolesti uzrokovanih nedostatkom nekog od enzima potrebnih za sintezu steroidnih hormona u kori nadbubrežnih žlijezda. Mnogobrojni enzimi sudjeluju u sintezi kortizola od kolesterola koji je preteča za sintezu svih steroida, što objašnjava veliku šarolikost kliničkih slika ovih bolesti (Slika 1).

Najveći broj ovih enzima iz grupe je citokrom P450 oksidaza. Enzim P450<sub>sc7</sub> ranije nazivan 20,22 dezmolaza odgovoran je za pretvorbu kolesterola u pregnenolon. Dva različita izoenzima P450<sub>c11</sub> posrednici su u aktivnosti 11-hidroksilacije, 18-hidroksilacije i 18-metiloksidacije. Enzim P450<sub>c17</sub> posrednik je u aktivnostima 17-hidroksilacije i 17,20-liaze. Enzim P450<sub>c21</sub> posrednik je u aktivnosti

21-hidroksilacije u glukokortikoidnom putu u kojem, kao konačni produkt, sintetizira kortizol te u mineralokortikoidnom putu u kojem se, kao konačan produkt, sintetizira aldosteron. Drugu grupu enzima neophodnih u steroidogenezi predstavljaju hidroksisteroid dehidrogenaze: 3-alfa i beta-hidroksisteroid dehidrogenaza, 17-ketosteroid reduktaza i 11-hidroksisteroid dehidrogenaza.

U svakom slučaju, pri nedostatku nekog od navedenih enzima, dolazi do bloka u sintezi kortizola, što je osnovni razlog nastanka KAH-a. Kako je kortizol glavni regulator izlučivanja ACTH, smanjene koncentracije kortizola potiču povećano izlučivanje CRF-a (engl. "corticotropin releasing factor") iz hipotalamusa i ACTH iz prednje hipofize. Hipersekrecija ACTH uzrokuje hiperplaziju kore nadbubrežnih žlijezda, potiče sintezu i nagomilavanje intermedijarnih produkata u steroidogenezi prije specifičnog enzimskog bloka te steroida za čiju sintezu nije potreban enzim koji nedostaje. Primjerice, enzim 21-hidroksilaza (21-OH) ne sudjeluje u sintezi adrenalnih androgena pa se u slučaju njegovoga nedostatka oni sintetiziraju u povećanim količinama.

Ovisno o tome koji se od intermedijarnih i krajnjih produkata sinteze steroida nađu u povećanim ili smanjenim količinama, svaki od enzimskih defekata očituju se i odgovarajućim kliničkim

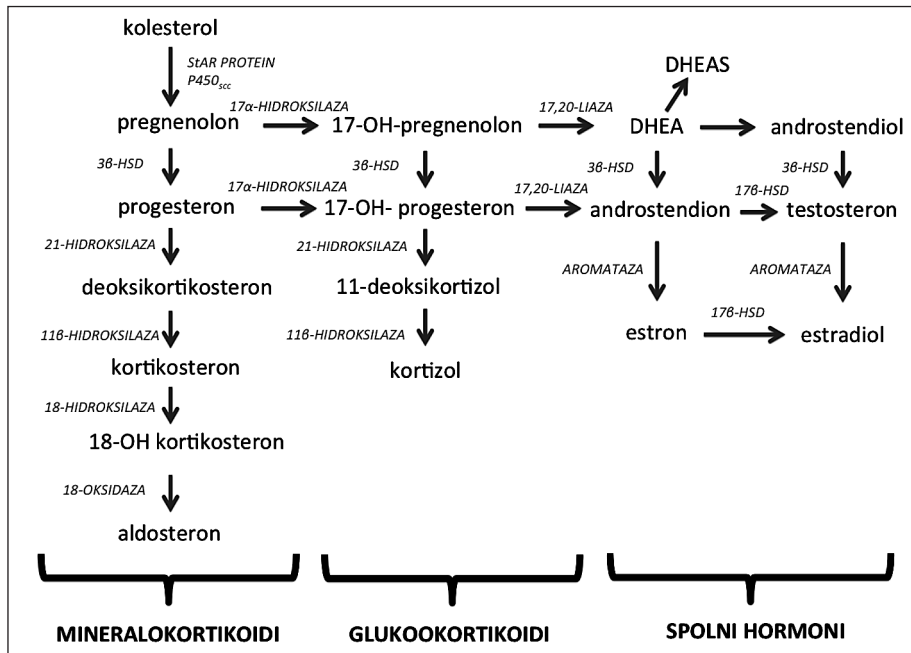
slikama: virilizacijom ženske djece, ali s druge strane i manjkavom maskulinizacijom muške djece. Mogu se očitovati i hipoglikemijom, potom povećanim renalnim gubitkom soli i hipotenzijom, no, s druge strane, i hipernatremijom i hipertenzijom, s tim da se bilo koji od ovih simptoma može javiti pojedinačno ili u raznim međusobnim kombinacijama. U svakom slučaju, najčešće se radi o nedostatku enzima 21-OH, koji se nađe u preko 95% svih bolesnika s KAH-om, a uzrokovan je mutacijom gena CYP21A2 smještenog na kratkom kraku 6. kromosoma (1, 2).

KLINIČKA SLIKA KAH-a ZBOG  
MANJKA 21-OH

Kada se radi o najtežem, tzv. kompletnom obliku bolesti u kojem je blok ne samo u sintezi kortizola, već i aldosterona, govorimo o gubiocima soli (engl. "salt wasting" SW oblik), a kada je aktivnost enzima 21-OH u mineralokortikoidnom putu uredna i stvara se dovoljno aldosterona, radi se o jednostavno virilizirajućem obliku (engl. "simple virilizing" SV oblik) KAH-a zbog manjka 21-OH. Ova dva oblika bolesti nazivaju se "klasičnima". "Neklasičan", blagi oblik bolesti karakteriziran je simptomima koji su odraz postnatalnog viška androgena i to uglavnom u djevojčica i žena, dok je u dječaka i odraslih muškaraca ovaj oblik bolesti uglavnom asimptomatski. Učestalost klasičnoga oblika KAH-a zbog manjka

<sup>1</sup>Zavod za pedijatrijsku endokrinologiju i dijabetes Referentni centar Ministarstva zdravstva za pedijatrijsku endokrinologiju i dijabetes  
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb  
<sup>2</sup>Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb

Adresa za dopisivanje:  
Dr. sc. Katja Dumić Kubat, dr. med.  
Zavod za pedijatrijsku endokrinologiju i dijabetes  
Referentni centar Ministarstva zdravstva za  
pedijatrijsku endokrinologiju i dijabetes  
Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb  
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12  
E-mail: katja.dumic@gmail.com



Slika 1. Adrenalna steroidogeneza

21-OH je oko 1:15.000 novorođene djece (1). U Hrvatskoj je učestalost 1:14.400 novorođenačadi, što znači da se godišnje prosječno rodi oko tri nova bolesnika s klasičnim KAH-om (3). Učestalost "neklasičnoga" oblika u općoj populaciji bijelaca je veća i iznosi oko 0,2%-0,3% (4).

Kompletni oblik KAH zbog manjka 21-OH (gubioci soli, engl. "salt wasting" - SW)

Na ovaj oblik bolesti, karakteriziran manjkom kortizola i aldosterona, otpada oko 3/4 "klasičnih" bolesnika. Zbog nedostatka aldosterona smanjena je resorpcija natrija, pojačan je gubitak natrija urinom što uzrokuje hipovolemiju i hiperreninemiju. Smanjeno izlučivanje kalija urinom dovodi do hiperkalemije koja je posebno izražena u dojenčadi. Nedostatne količine kortizola doprinose slabijoj srčanoj funkciji, slabijem kateholaminskom odgovoru, padu glomerularne filtracije i pojačanom izlučivanju vazopresina. Na taj način nedostatak kortizola i aldosterona sinergističkim djelovanjem mogu dovesti do hiponatremijske dehidracije, hipovolemije, hipotenzije, šoka i smrtnog ishoda u neliječenih bolesnika. Obzirom da su razvoj srži nadbubrežnih žlijezda i stvaranje kateholamina jednim dijelom ovisni o glukokortikoidima,

smanjene koncentracije kateholamina mogu u bolesnika s gubitkom soli pogoršati stanje šoka. U djevojčica se u pravilu posumnja na bolest već u novorođenačkoj dobi obzirom da je vidljivo dvosmisleno spolovilo koje se formiralo kao rezultat intrauterine virilizacije vanjskog spolovila.

Jednostavni virilizirajući oblik KAH-a zbog manjka 21-OH (engl. "simple virilizing" - SV)

U bolesnika s jednostavnim, SV oblikom bolesti nedostatna je samo sinteza kortizola, dok se aldosteron stvara u dovoljnim količinama i održava normalne koncentracije natrija u krvi. U novorođenih djevojčica sumnju na bolest pobudit će dvosmisleno vanjsko spolovilo. Što se tiče dječaka ako se ne provodi novorođenački probir mjerenjem koncentracije 17-OHP, dijagnoza se postavlja obično tek nakon nekoliko godina kada se počinju uočavati znaci hipersekrecije androgena. Zakašnjela dijagnoza i nepravovremeno uvođenje glukokortikoidne terapije u vrijeme kada je koštana zrelost nerijetko bitno uznapredovala, aktiviranjem hipotalamo-hipofiznom osovine dovode do pravog preuranjenog puberteta, što za posljedicu ima malu konačno dostignutu visinu.

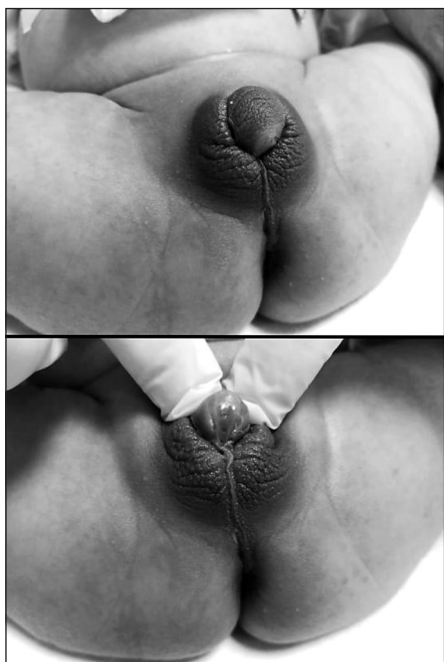
"Neklasični" oblik KAH-a zbog manjka 21-OH (engl. "non-classical" - NC)

Bolesnici s blagim "neklasičnim" oblikom KAH-a u pravilu stvaraju dovoljno kortizola (osim u stanjima teškog stresa), no istovremeno stvaraju povećane količine adrenalnih androgena. U ovom blagom obliku bolesti ne dolazi do intrauterine virilizacije vanjskog spolovila ženskih fetusa i spolovilo novorođene ženske djece ima uredan izgled. Kako se i izuzetno mali broj bolesnika s ovim oblikom bolesti otkrije novorođenačkim probirom oni u pravilu ostaju nedijagnosticirani. Nema podataka o tome u koliko bi se od malog broja bolesnika otkrivenih novorođenačkim probirom ikada javili simptomi bolesti i postavila dijagnoza bolesti, jer su obiteljske studije pokazale da se u mnogih od njih, posebno u dječaka, klinički znaci bolesti nikada i ne uoče. U ostalih, i to uglavnom djevojčica, može se vidjeti ubrzan rast i koštano dozrijevanje, ranija pojava pubične i aksilarne dlakavosti, poremećaj menstrualnog ciklusa i akne (4).

INTRAUTERINA VIRILIZACIJA VANJSKOG SPOLOVILA ŽENSKJE DJECE S "KLASIČNIM" OBLIKOM KAH ZBOG MANJKA 21-OH

Nadbubrežne žlijezde bolesnika s KAH-om zbog manjka 21-OH stvaraju povećane količine 17-hidroksiprogesterona (17-OHP), 17-OH-pregnenolona i progesterona koji se metaboliziraju u adrenalne androgene - dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS) i androstendion, a oni dalje u aktivne androgene testosteron i dihidrotestosteron (DHT).

Septiranje urogenitalnog sinusa u kromosomski ženskih fetusa započinje oko 7 tjedna gestacije, kada i nadbubrežne žlijezde fetusa s KAH-om počinju pojačano stvarati androgene. Hiperprodukcija androgena inhibira razdvajanje vaginalnog i uretralnog kanala, dovodi do povećanja klitoris, fuzije labija i rostralne migracije uretralno/vaginalnog perinealnog otvora. Što se tiče prostate, epididimisa, vas deferensa i vesiculae seminales koje potječu iz Wolffovih kanala, oni u bolesnika s KAH involviraju, obzirom da je za njihov razvoj potrebna značajno veća lokalna koncentracija testosterona kojeg luče fetalni testisi



Slika 2.  
Žensko novorođenče sa SW KAH-om;  
virilizacija vanjskog spolovila - fuzija labija i  
klitoromegalija

(jedine postojeće gonade u djevojčica s KAH-om su jajnici). Vanjsko spolovilo novorođene ženske djece ima, zbog svega navedenog, dvosmislen izgled ili čak izgleda kao muško s perinealnom hipospadijom i kordom (Slika 2). Međutim, njihovi unutrašnji spolni organi koji potječu od Müllerovih kanala (jajnici, tube i uterus) su nedvojbeno ženski jer nema AMH koji se izlučuje isključivo iz fetalnih testisa i dovodi do involucije Müllerovih kanala. Povećane količine adrenalnih androgena nemaju većeg utjecaja na razvoj spolovila muških fetusa.

#### KORELACIJA GENOTIPA I FENOTIPA

U ovisnosti od razine enzimске aktivnosti određene in vitro istraživanjima, mutacije CYP21A2 gena razvrstane su u četiri gupe: "null", A, B i C. Obzirom da se KAH zbog manjka 21-OH nasljeđuje autosomno recesivno, bolesnici mogu biti homozigoti (nose dvije iste mutacije), no češće se radi o složenim heterozigotima (engl. "compound heterozygots") koji na svojim alelima nose dvije različite mutacije gena CYP21A2. Fenotip u pravilu odgovara blažoj od dvije mutacije koje bolesnik nosi. U "null" grupi su mutacije koje se očituju potpunim

manjkom enzimске aktivnosti (delecije i konverzije gena, E3 del 8pb, Ex6 klastera, Ex8 Q318X i Ex8 R356W). U grupi A su homozigoti za intron 2 splice mutaciju (I2G) i složeni heterozigoti koji uz mutaciju I2G imaju i neku od "null" mutacija. Mutacija I2G može biti i blaža s još malo ostatne enzimске aktivnosti. U grupi B su homozigoti za blažu Ex4 I172N mutaciju kao i složeni heterozigoti u kombinaciji s nekom od "null" mutacija ili I2G. U bolesnika koji nose Ex4 I172N mutaciji nađe se oko 2% ostatne enzimске aktivnosti.

U grupi C su bolesnici koji su homozigoti za najblaže mutacije Ex7 V281L, Ex10 P453S i Ex1 P30L (bolesnici koji ih nose imaju 20-40% ostatne aktivnosti) ili su složeni heterozigoti u kombinaciji s nekom od mutacija iz "null", A ili B grupe.

Ako bolesnici nose dvije mutacije iz gupe "null" ili A za očekivati je da su gubioci soli, za one iz grupe B da imaju SV oblik bolesti, a za one iz grupe C "neklasični" ili rjeđe SV oblik bolesti. Podudarnost genotipa i fenotipa najbolja je u gubilača soli, a iznosi skoro 100%. U bolesnika s "neklasičnim" oblikom podudarnost genotipa i fenotipa iznosi preko 95%, dok najveću je fenotipsku varijabilnost nalazimo među bolesnicima koji nose mutaciju Ex4 I172N (korelacija genotipa i fenotipa je 75-80%), pa to treba uvijek uzimati u obzir u genetskom savjetovanju (5-7).

#### LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

U bolesnika s KAH zbog manjka 21-OH, koncentracije kortizola mogu biti tek neznatno snižene. Istovremeno je mehanizmom negativne povratne sprege stimulirana hipersekrecija ACTH, što rezultira pojačanim stvaranjem intermedijarnih produkata u sintezi kortizola i adrenalnih androgena.

Dijagnoza se zbog toga zasniva na povišenim koncentracijama 17-OHP u krvi (glavnog supstrata enzima 21-hidroksilaze) i povišenim koncentracijama androgena (u prvom redu androstendiona). U potpunom obliku bolesti uz snižen aldosteron i Na<sup>+</sup> te povišen K<sup>+</sup> u plazmi, povišena je i reninska aktivnost

plazme (RAP). Za potvrdu dijagnoze i provođenje pouzdanog genetskog savjetovanja treba provesti molekularno genetičku analizu mutacija gena CYP21A2 odgovornog za sintezu enzima 21-OH.

#### NOVOROĐENAČKI PROBIR NA KAH ZBOG MANJKA 21-OH

Novorođenačkim probirom otkriva ju se bolesnici sa kompletnim oblikom KAH-a zbog manjka 21-OH, manje je pouzdano otkrivanje bolesnika s jednostavnim SV oblikom, dok se bolesnici s "neklasičnim" oblikom bolesti otkrivaju rijetko. Novorođenački probir provodi se mjerenjem koncentracije 17-OHP iz kapi krvi osušene na filter papiru uzete 2.-7. dana života iz pete. Uzorci se mogu se držati pohranjeni na sobnoj temperaturi i do tri tjedna prije provođenja analize.

Kad god se izmjere povišene koncentracije 17-OHP, obzirom na mogućnost da se radi o lažno pozitivnom rezultatu, dijagnozu bi trebalo potvrditi još jednim mjerenjem 17-OHP (po mogućnosti i iz venske krvi). Lažno pozitivni rezultati najčešće se nađu u nedonoščadi i teže bolesne novorođenčadi (1).

#### LIJEČENJE

##### Glukokortikoidna terapija

Od trenutka postavljanja dijagnoze bolesnici s "klasičnim" oblikom KAH-a zbog manjka 21-OH moraju redovito uzimati supstitucijsku terapiju glukokortikoidima jer im je neophodna za život i supresiju hipersekrecije CRF-a i ACTH s posljedičnom hiperprodukcijom adrenalnih androgena. Hidrokortizon je lijek izbora koji se daje u dozi od 10-15 mg/m<sup>2</sup>/dan podijeljen u tri doze. Kako je poluživot hidrokortizona kratak (oko 90 minuta) rjeđe se javljaju nuspojave (posebno supresija rasta), nego kada se daje neki od dugodjelujućih glukokortikoida. U stresnim situacijama može se dati i do 100 mg/m<sup>2</sup>/dan hidrokortizona.

U svakodnevnom nadomjesnom liječenju treba nastojati primijeniti najmanju dozu hidrokortizona kojom se uspijeva suprimirati hipersekreciju adrenalnih androgena, održati normalnu brzinu rasta i košanog dozrijevanja i pri-

rast na težini. Osim u najranijoj životnoj dobi, kada je potrebno obično nešto više hidrokortizona, ukupna dnevna doza koja je ne prelazi 12 mg/m<sup>2</sup>/dan najčešće bi trebala biti dovoljna. Koncentracije 17-OHP ne treba dovoditi u normalne granice, jer to obično zahtijeva davanje suprafizioloških doza glukokortikoida (poželjne koncentracije 17-OHP u plazmi su 3-30 mmol/L), dok koncentracije androstendiona i testosterona treba održavati u rasponima odgovarajućim za dob i spol bolesnika (1, 2). S višim dozama glukokortikoida može se pokušati u bolesnika u kojih se razvio tzv. "tesicular adrenal rest tumor" (TART) kako bi se supresijom ACTH eventualno reducirala veličina tumora. Učinak kirurške resekcije TART-a posebno u cilju poboljšanja fertiliteta vrlo je upitan (8).

#### Mineralokortikoidna terapija

Uz hidrokortizon u dojenčadi sa "klasičnim" oblikom bolesti koji su gubioci soli treba davati i 0,1-0,3 mg/dan fluorohidrokortizon acetata (u jednoj ili podijeljeno u dvije doze) i NaCl uz obroke u ukupnoj količini od 1-2 g/dan. Izlaskom iz dojenačke dobi postupno se smanjuje i ukida davanje NaCl, a i doza fluorohidrokortizon acetata najčešće se reducira. Bolesnici s jednostavnim SV oblikom bolesti u pravilu imaju dovoljno aldosterona, no nekima od njih (posebno ako imaju viši RAP-a) daje se također i fluorohidrokortizon acetat. To je zbog toga jer se pokazalo da se na taj način može smanjiti doza hidrokortizona potrebna za održavanje zadovoljavajuće koncentracije 17-OHP. Za procjenu učinka terapije i određivanje doze fluorohidrokortizona koriste se: potreba za uzimanjem soli koju iskazuju bolesnici, krvni tlak, elektroliti i RAP kao najosjetljiviji pokazatelj (1).

Doza mineralokortikoida koju primaju odrasli bolesnici najčešće je manja od one koja se daje dojenčadi. To se objašnjava pojačanom osjetljivošću mineralokortikoidnih receptora u starijoj životnoj dobi, povećanim unosom NaCl hranom i pojačanom aktivnošću ekstrarenalnih enzima odgovornih za 21-hidroksilaciju progesterona (1, 2).

Kirurške korekcije dvosmislenog spolovila ženske djece s klasičnim oblikom KAH zbog manjka 21-OH

Stavovi o tome u kojoj životnoj dobi i na koji način bi trebalo provoditi kirurške zahvate na spolovilu djevojčica s KAH-om zbog manjka 21-OH još uvijek su daleko od usuglašanih. Ipak, prevladava mišljenje da se to po mogućnosti provede u jednom aktu prije navršene prve godine života kada je tkivo još uvijek elastično i prilagodljivo, a psihološke posljedice za dijete svedene na minimum. U svakom slučaju, ovakve zahvate trebaju raditi isključivo za to područje educirani kirurzi. Valja međutim voditi računa i o tome da udruženja bolesnika s poremećajima diferencijacije spola traže da se pažljivo procijeni treba li u djece s dvosmislenim spolovilom uopće pristupiti korekcijama. Među njima prevladava stav da bi odluku o kirurškom zahvatu trebalo prepustiti bolesnicima kada postanu punoljetni. Kao razlog navode činjenicu da je dio njih nezadovoljan odlukama vezanim za određivanje spola i u skladu s tim učinjenim kirurškim korekcijama koje su roditelji u dogovoru s liječnicima donosili u njihovo ime. U svakom slučaju, ovim bolesnicima i njihovim obiteljima trebalo bi osigurati trajnu psihološku potporu, a preglede spolovila u djevojčica i adolescentica trebalo bi nastojati svesti na minimum (9).

#### POSTNATALNA VIRILIZACIJA

U loše reguliranih bolesnika s "klasičnim" oblikom KAH-a zbog manjka 21-OH, trajno prisutne visoke koncentracije androgena ubrzavaju rast i koštanu zrelost uzrokujući ranije zatvaranje epifiznih pukotina što u konačnici rezultira manjom konačnom visinom (u prvom redu to je odraz ekstragonadnalne aromatizacije androgena u estrogene). S vremenom dolazi i do preuranjenog razvoja spolne dlakavosti i daljeg povećanja klitorisa u djevojčica, dok se u dječaka povećava penis (10).

#### UČINCI HIPERSEKRECIJE ANDROGENA NA SREDIŠNJI ŽIVČANI SUSTAV BOLESNICA S "KLASIČNIM" OBLIKOM KAH-A ZBOG MANJKA 21-OH

U bolesnika s "klasičnim" oblikom KAH-a zbog manjka 21-OH središnji živčani sustav izložen je prenatalno, a

ako ne prima redovito supstitucijsku terapiju i postnatalno, hiperserkreciji androgena. U nekih od njih već se u najmlađoj životnoj dobi uočava kako češće biraju društvo dječaka, rjeđe se igraju s lutkama, želja za bavljenjem s djecom i osjećaj majčinstva manje su im izraženi. Njihova se maskuliniziranost očituje i u pokretima tijela, izboru sportskih aktivnosti i zanimanja, veća je učestalost homo i biseksualnosti, a sve navedeno u većoj je mjeri uočljivo u bolesnicima s težim oblicima bolesti.

Najveći broj bolesnika s "klasičnim" oblikom KAH-a zbog manjka 21-OH osjećaju se i funkcioniraju kao žene, no oko 5% njih želi identitet mijenjati u muški. Posljedice su to kasnog određivanja spola i nedovoljne supresije androgena, a pokazalo se da je to dobrim dijelom odraz postnatalnog, a ne samo prenatalnog utjecaja hiperserkrecije androgena (1, 2, 11).

#### FERTILNOST

Fertilnost djevojaka i žena s klasičnim oblikom KAH-a zbog manjka 21-OH je smanjena i to u prvom redu u onih s kompletnim oblikom bolesti (gubioci soli). Razlozi su: poteškoće u spolnom funkcioniranju zbog loše korekcije vagine i hipertrofičnog klitorisa, nezadovoljstva općim izgledom i izgledom spolovila, anovulacijskih ciklusa zbog prevelike koncentracije androgena ili glukokortikoida, te povećane koncentracije progesterona u folikularnoj fazi ciklusa (1, 2).

Smanjena fertilnost u muškaraca uzrokovana je subdoziranjem glukokortikoidima i mineralokortikoidima koje za posljedicu ima hiperserkreciju adrenalnih androgena i razvoj TART-a. Radi se o benignim tumorima testisa podrijetlom od ostatnog adrenalnog tkiva koje se nalazi unutar testisa, a češće se otkrivaju u lošije reguliranih bolesnika s "klasičnim" oblicima KAH-a zbog manjka 21-OH, prvenstveno gubilaca soli (12). Potiskujući seminiferne tubule oni dovode do opstruktivne azoospermije i trajnog oštećenje okolnog tkiva testisa. Tumori se u pravilu otkrivaju ultrazvučnim pregledom testisa ili magnetskom rezonancijom, vrlo rijetko palpacijom. U tkivu TART-a dokazana je ekspresija ne samo

o ACTH ovisnog puta steroidogeneze, već su nađeni i receptori za angiotenzin II i enzimi odgovorni za sintezu mineralokortikoida, što ukazuje da na razvoj TART utječe ne samo hipersekrecija ACTH već i renina (8).

#### LJEČENJE U TRUDNOĆI

U trudnoći bolesnice ne smiju koristiti deksametazon koji prolazi transplacentalnu barijeru i djeluje na fetus, već glukokortikoide koji ne prelaze transplacentarnu barijeru jer ih inaktivira 11-beta hidrosisteroid dehidrogenaza tip 2 u placenti (hidrokortizon, pronizon i prednizolon). Ukupna dnevna doza glukokortikoida ponekad se mora povećati, a uz praćenje tjelesne mase, krvnog tlaka i glukoze u krvi, određuju se androgeni i RAP dok 17-OHP nije pouzdan parametar kontrole bolesti u trudnica.

Neposredno prije, za vrijeme i nakon poroda trudnici treba dati 2-3 puta veću ukupnu dnevnu dozu glukokortikoida. Bolesnice s "klasičnim" oblikom KAH zbog manjka 21-OH rađaju uglavnom carskim rezom, jer je porod vaginalnim putem najčešće otežan nakon korekcije dvosmislenog spolovila.

Prenatalna dijagnostika i terapija KAH-a zbog manjka 21-OH provodi se u rizičnim obiteljima s već jednom bolesnim djetetom. Ako se roditelji odluče i za prenatalnu terapiju majka će nakon 5. tjedna gestacije početi uzimati deksametazon (ne inaktivira ga placentna 11-beta-hidrosisteroid dehidrogenaza), koji suprimira sintezu steroida u fetalnim nadbubrežnim žlijezdama i sprječava intrauterinu virilizaciju vanjskog spolovila bolesnih ženskih fetusa. Između 10. i 11. tjedna trudnoće određuje se kariotip i provede genotipizacija gena CYP21A2 iz biopsijom dobivenog uzorka korionskih resica. Samo u slučaju kada se dokaže da se radi o bolesnom ženskom fetusu, provodi se terapija do kraja trudnoće (kako se radi o autosomno recesivnom načinu nasljeđivanja vjerojatnost za to je 12,5%). Zahvaljujući prenatalnoj terapiji deksametazonom novorođeno žensko djeteta s KAH-om nema virilizirano vanjsko spolovilo pa nema potrebe za kirurškim korekcijama, već se uvodi samo hormonska supstitucijska terapija (1, 2).

Danas postoji mogućnost izolacije fetalne DNA iz majčine krvi iz koje se može odrediti spol djeteta i provesti genotipizacija gena CYP21A2 već od 5. tjedna gestacije. Na taj način rano postavljenom prenatalnom dijagnozom izbjegava se nepotrebno davanje deksametazona trudnicama koje nose muško ili zdravo žensko dijete i terapija se uvodi samo onima za koje se dokaže da nose bolesno žensko dijete (13). Prenatalna dijagnostika i terapija KAH-a zbog manjka 21-OH provodi se isključivo u specijaliziranim centrima (1, 2).

Bolesnici s KAH-om zbog manjka 21-OH i njihovi partneri moraju imati mogućnost prekonceptijskog savjetovanja i genetskog testiranja partnera, kako bi se ustanovilo nose li neku od "teških" mutacija gena CYP21A2, radi donošenja odluke o prenatalnoj dijagnostici i terapiji. Učestalost nosilaca jedne "teške" mutacije gena CYP21A2 (klinički zdravi nosioci) u općoj populaciji procijenjena je na 1,6%, pa sukladno tome bolesnici s "klasičnim" oblikom KAH-a zbog manjka 21-OH imaju šansu od 0,8% (1/120) da dobiju dijete s tim oblikom bolesti. Što se tiče bolesnika s "neklasičnim" oblikom bolesti, oko 2/3 ih uz jednu "blagu" ima jednu "tešku" mutaciju gena CYP21A2. Prema tome ako se ne zna genski statusa partnera vjerojatnost da dobiju dijete s "klasičnim" oblikom KAH-a zbog manjka 21-OH je oko  $0,66 \times 0,016 \times 25 = 0,0025 = 0,25\% = 1/400$  (14).

#### ZAKLJUČAK

KAH zbog manjka 21-OH je autosomno recesivno nasljedna bolest čija je učestalost oko 1:14.000-15.000 novorođenčadi, a uzrokovana je nedostatkom nekog od enzima neophodnih za sintezu kortizola u kori nadbubrežnih žlijezda. U preko 95% svih bolesnika nedostaje enzim 21-OH za čiju je sintezu odgovoran gen CYP21A2. Novorođenački probir mjerenjem koncentracije 17-OHP iz osušene kapi krvi na filter papiru omogućava rano otkrivanje bolesti, pa se na taj način može spriječiti letalan ishod i razvoj niza kliničkih simptoma. Nadomjesna terapija glukokortikoidima i mineralokortikoidima te genitoplastika viriliziranog vanjskog spolovila ženske djece omogućavaju bolesnicima oba spo-

la kvalitetan život. Izoliranjem fetalne DNA iz majčine krvi omogućena je prenatalna dijagnostika KAH-a zbog manjka 21-OH već iza 5. tjedna gestacije pa se prenatalna terapija deksametazonom uvodi samo kada se dokaže da majka nosi bolesno žensko dijete.

#### Kratice:

17-OHP - 17-hidroksiprogesteron  
21-OH - 21-hidroksilaza  
ACTH - adrenokortikotropni hormon  
AMH - anti-Müllerov hormon  
CRF - engl. corticotropin releasing factor  
DHEAS - dehidroepiandrosteron  
DHT - dihidrotestosteron  
I2G - splice mutacija u intronu 2 gena CYP21A2  
KAH - kongenitalna adrenalna hiperplazija  
NC - engl. non-classical  
RAP - reninska aktivnost u plazmi  
SV - engl. simple virilizing  
SW - engl. salt wasting  
TART - engl. testicular adrenal rest tumor

#### NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

#### ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

#### SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na [www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf) (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi\_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

#### LITERATURA

- Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103: 4043-88.
- White PC. Update on diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018; 25: 178-84.
- Dumić K, Krnić N, Skrabić V et al. Classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Croatia between 1995 and 2006. *Horm Res.* 2009; 72: 310-4.

4. Nordenstrom A, Falhammar H. Management of endocrine disease: Diagnosis and management of the patient with non-classic CAH due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2018. (Epub ahead of print) doi: 10.1530/EJE-18-0712.
5. Wilson RC, Nimkarn S, Dumic M et al. Ethnic-specific distribution of mutations in 716 patients with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Mol Genet Metab*. 2007; 90: 414-21.
6. Dumic KK, Grubic Z, Yuen T et al. Molecular genetic analysis in 93 patients and 193 family members with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Croatia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017; 165: 51-6.
7. New MI, Abraham M, Gonzalez B et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110: 2611-6.
8. Engels M, Gehrman K, Falhammar H et al. Gonadal function in adult male patients with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2018; 178: 285-94.
9. Harris RM1, Chan YM. Ethical issues with early genitoplasty in children with disorders of sex development. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019; 26: 49-53.
10. Tahirovic H, Toromanovic A, Grubic M, Grubic Z, Dumic K. Untreated congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr*. 2009; 168: 847-9.
11. Gondim R, Teles F, Barroso U Jr. Sexual orientation of 46, XX patients with congenital adrenal hyperplasia: a descriptive review. *J Pediatr Urol*. 2018; 14: 486-93.
12. Dumic M, Duspara V, Grubic Z, Oguic SK, Skrabac V, Kusec V. Testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia-cross-sectional study of 51 Croatian male patients. *Eur J Pediatr*. 2017; 176: 1393-404.
13. New MI, Tong YK, Yuen T et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 1022-30.
14. Rama Chandran S, Loh LM. The importance and implications of preconception genetic testing for accurate fetal risk estimation in 21-hydroxylase congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Gynecol Endocrinol*. 2018; 25: 1-4.

### Summary

#### CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

Katja Dumić Kubat, Duje Braovac, Maja Vinković

*Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency is the most common inborn error of the adrenal steroidogenesis and the most common cause of adrenal insufficiency in infants, children and adolescents. The goals of this review are to present basic information, define congenital adrenal hyperplasia, and to highlight actual knowledge in diagnosis and therapy.*

Descriptors: CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA, PRIMARY ADRENAL INSUFFICIENCY, 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY, CYP21A2 GENE MUTATIONS

Primljeno/Received: 5. 2. 2019.  
Prihvaćeno/Accepted: 2. 3. 2019.