

PRENATALNA DIJAGNOSTIKA KONGENITALNE ADRENALNE HIPERPLAZIJE ZBOG MANJKA ENZIMA 21-HIDROKSILAZE

JASENKA ILLE*

Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) je autosomno recesivno nasljedna bolest uzrokovana manjkom nekog od enzima koji sudjeluju u steroidogenezi. Najčešći oblik bolesti uzrokovan je manjkom enzima 21-hidroksilaze (21-OH) koji u svom teškom obliku uzrokuje intrauterino virilizaciju vanjskog genitala u ženskog djeteta. Bolest se može dijagnosticirati in utero molekularno genskom analizom fetalne DNA. Prenatalna terapija deksametazonom majki s već jednim bolesnim djetetom sprječava virilizaciju vanjskog genitala u bolesnog ženskog fetusa, te nema potrebe za kirurškom korekcijom. Podaci velikog broja studija do sada pokazali su, da su prenatalna dijagnostika i terapija neškodljive za majku i dijete. Do sada analizirani podaci iz prospektivnih studija to potvrđuju. U nas su od 1985. godine uspješno provedene 52. prenatalne dijagnostike KAH zbog manjka 21-OH. Prvih 27 provedeno je određivanjem koncentracije 17-hidroksiprogesterona i androstendiona iz amnijske tekućine i tipizacijom HLA fetalnih stanica iz amnijske tekućine, a ostale genskom analizom mutacija iz stanica korion frondoza. U 10 majki provedena je i terapija deksametazonom koja je prekinuta nakon 10-16 tjedana gestacije, jer se radilo o muškom fetusu, ili zdravom ženskom fetusu.

Deskriptori: KONGENITALNA ADRENALNA HIPERPLAZIJA, MANJAK ENZIMA 21-HIDROKSILAZE, PRENATALNA DIJAGNOSTIKA, PRENATALNA TERAPIJA

Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) je autosomno recesivno nasljedna bolest adrenalne steroidogeneze, uzrokovana manjkom nekog od enzima koji sudjeluju u konverziji kolesterola u kortizol. U više od 90% bolesnika radi se o manjku enzima 21-hidroksilaze (21-OH). Bolest sa javlja u dva oblika: teži ili klasični i blaži ili neklasični. Klasični oblik može biti s gubitkom soli (salt wasting - SW) i jednostavni virilizirajući (simple virilizing - SV). Incidencija klasičnog oblika KAH zbog manjka 21-OH je 1:13000 - 1:15000 (1). U nas je incidencija 1:14403 (2).

Zbog manjka enzima 21-OH u kori nadbubrežnih žlijezda i posljedično smanjene sinteze kortizola dolazi do pojačane sekrecije adrenokortikotropnog hormona

(ACTH), prekomjerne sinteze adrenalnih androgena iz preteča i intrauterine virilizacije vanjskog genitala u ženske djece. Ženska djeca s klasičnim oblikom manjka 21-OH rađaju se s dvosmislenim vanjskim spolovilom. U muške djece vanjsko spolovilo nije ambiguožno jer su glavni izvor androgena u njih testisi u kojima, za razliku od nadbubrežnih žlijezda, nije potreban enzim 21-OH za sintezu testosterona.

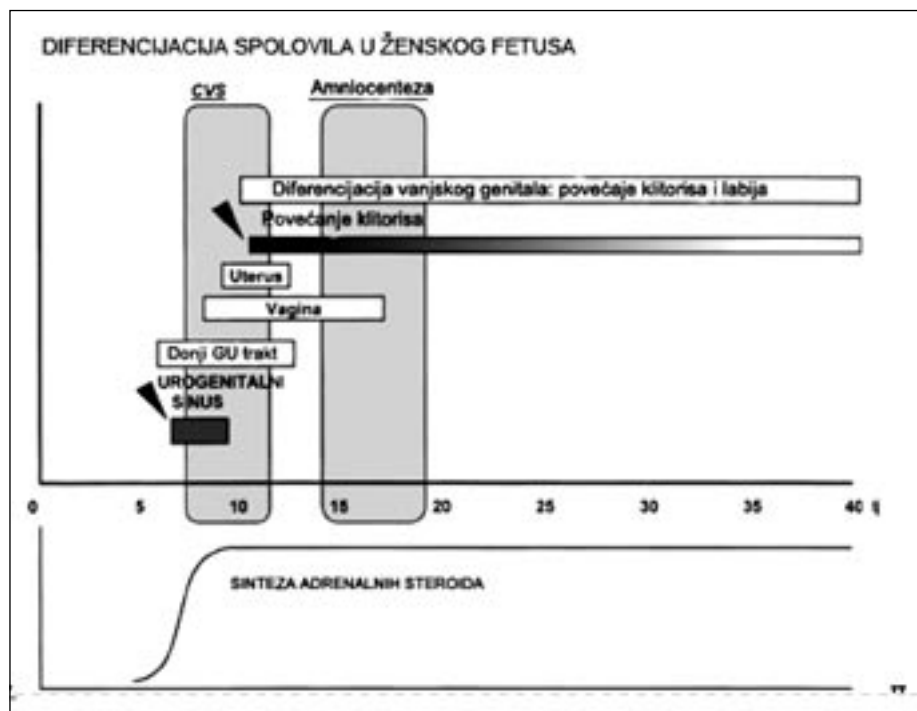
Stupanj maskulinizacije vanjskog spolovila u ženske djece varira od blagog povećanja klitorisa preko različitih stupnjeva labioskrotalne fuzije do formiranja penilne uretre. Stupanj virilizacije klasificira se prema Praderovoj skali od 1-5 (1, 3). Kako se u ženske djece ne stvara faktor koji inhibira Müllerove strukture (MIF), i ona s ekstremnom virilizacijom vanjskog spolovila imaju normalni razvoj unutarnjih reproduktivnih struktura. U dvije trećine do tri četvrtine bolesnika s KAH zbog manjka 21-OH dolazi i do gubitka soli, koji se posebno u muške novorođenčadi teško prepoznaje i može dovesti do adrenalne krize opasne

po život u prvim danima života. Ovisno o stupnju hiperprodukcije adrenalnih androgena u postnatalnom razdoblju u ženske i muške djece dolazi do progresivne virilizacije, ubrzanog rasta, ubrzanog koštanog dozrijevanja i znakova lažnog preuranjenog puberteta.

U neklasičnim oblicima bolesti prenatalna koncentracija adrenalnih androgena u ženskih fetusa nije dovoljno visoka da bi virilizirala vanjski genital i prilikom poroda njihovo spolovilo je ambiguožno. U postnatalnom razdoblju mogu se javiti simptomi prekomjerne produkcije adrenalnih androgena. U djevojčica u pubertetu kasni nastup menarhe, česta je i sekundarna amenoreja, a u žena se nađe hirzutizam, oligomenoreja ili amenoreja i sindrom policističnih ovarija. U oba spola, ukoliko nije provedena terapija, krajnje dosegnuta visina je niža od genetskog potencijala i smanjen je fertilitet. U bolesnika s klasičnim oblikom bolesti povećane su koncentracije 17-hidroksiprogesterona (17-OHP), androstendiona (A) i testosterona (T) u serumu, a u oblicima s gubitkom soli

*Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. Jasenka Ille, prim. dr. med.
Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za pedijatriju
10000 Zagreb, Kišpatićeva 12
E-mail: jasenka.ille@gmail.com



Modificirano prema: New MI et al. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86: 5651-7. CVS (chorionic villus sampling) - biopsija korionskih resica

Modified from: New MI et al. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86: 5651-7. CVS - chorionic villus sampling

Slika 1.

Diferencijacija spolovila u ženskog djeteta

Figure 1

Female sexual differentiation

povišena je i reninska aktivnost plazme (RAP) (3-6). Za razlikovanje različitih oblika KAH od koristi je određivanje koncentracija 17-OHP prije i nakon stimulacije s ACTH i klasifikacija na osnovu unošenja dobivenih vrijednosti na nomogram za dijagnozu KAH zbog manjka 21-OH (1, 3, 4).

Molekularna genetika KAH

Gen koji kodira enzim 21-hidroksilazu (CYP21A2) smješten je na kratkom kraku kromosoma 6 (6p21.3) unutar HLA kompleksa. Opisano je više od 100 mutacija, uključujući točkaste mutacije, male delecije, male insercije i kompleksne rearanžmane gena (3-5).

Povezanost genotipa i fenotipa

U KAH-u zbog manjka 21-OH, genotip određuje težinu bolesti i fenotip odgovara blažoj od dviju mutacija. Težina svake mutacije određena je postotkom

preostale enzimске aktivnosti utvrđene studijama in vitro. Bolesnici s klasičnim oblikom bolesti imaju teške mutacije (ili delecije), a oni s neklasičnim oblikom bolesti imaju najmanje jednu blažu mutaciju (3-5). Nesklad u korelaciji genotipa i fenotipa, iako rijetko, javlja se uglavnom u bolesnika s blažim mutacijama (3-5).

Prenatalni razvoj

Kora nadbubrežnih žlijezda formira se u 4. tjednu gestacije iz celomskog epitelijalnog mezoderma, a nakon 6. tjedna počinje sa steroidogenezom. Kritični period za spolnu diferencijaciju vanjskog genitala je između 7. i 12. tjedna gestacije. Tijekom tog razdoblja izloženost ženskog fetusa povećanim koncentracijama androgena dovodi do maskulinizacije genitala vidljive na porodu (5, 6). U ženskih fetusa s klasičnim oblikom KAH (SW i SV) izloženost povećanim koncentracijama adrenalnih androgena uzrokuje različite stupnjeve virilizacije vanjskog spolovila, koja se manifestira

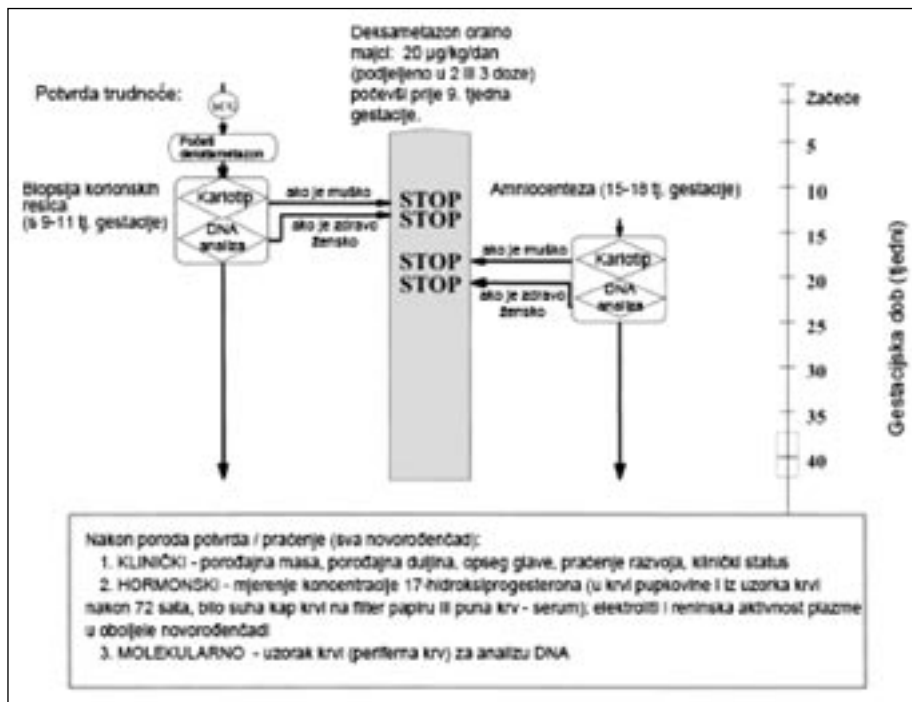
kao povećanje klitorisa, fuzija labijalnih nabora i rostralna migracija vaginalnog perinelnog orificija (Slika 1) (6).

Prenatalna dijagnostika KAH zbog manjka 21-OH

Prva uspješna prenatalna dijagnostika provedena je 1965. godine (Jeffcoate i sur.) mjerenjem 17-ketosteroida u pregnantriola u amnijskoj tekućini dobivenoj amniocentezom. Kasnije je prenatalna dijagnostika provedena određivanjem 17-OHP i A iz amnijske tekućine u drugom trimestru gestacije, a ovaj vid dijagnostike i danas se koristi kao pomoćna metoda kad molekularna dijagnostika u ranijoj trudnoći ne uspije. Probleme u dijagnostici činile su lažno niske koncentracije 17-OHP u SV formi bolesti i terapija majki glukokortikoidima. Obzirom na dokazanu povezanost KAH s HLA sustavom i činjenicu da su svi bolesnici unutar obitelji HLA identični, za potvrdu dijagnoze koristila se i HLA tipizacija iz fetalnih stanica amnijske tekućine.

Sredinom 80-ih godina direktno određivanje mutacija CYP21A2 gena analizom tkiva dobivenog biopsijom resica korion frondosuma između 9. i 12. tjedna gestacije, postalo je metoda izbora prenatalne dijagnostike KAH zbog manjka 21-OH. Novije metode PCR (polymerase chain reaction) analize koje su danas u primjeni su: alel specifična PCR s probama specifičnim za pojedine mutacije otkrivene u probanda i alel specifična oligonukleotid hibridizacija (6). Kombinacijom tehnika molekularno genske analize moguće je otkriti 95-98% mutacija koje uzrokuju KAH zbog manjka 21-OHD, no u genotipizaciji su moguće i pogreške. Kontaminacija uzorka majčinom DNA, selektivna amplifikacija alela, greške u sekvencioniranju i poteškoće u određivanju haplotipa ako roditeljski haplotipovi nisu adekvatno određeni. Određivanje satelitskih markera povećava sigurnost molekularno genetske analize.

Prenatalna dijagnostika KAH zbog manjka 21-OH do nedavno se provodila u rizičnim obiteljima u kojima je rođeno bolesno dijete s klasičnim oblikom KAH zbog manjka 21-OH, a roditelji su zdravi heterozigoti, ili ukoliko je jedno dijete



Modificirano prema: New MI et al. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86: 5651-7.
 Modified from: New MI et al. J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86: 5651-7.

Slika 2.
 Algoritam prenatalne dijagnostike i terapije KAH zbog manjka 21-OH
 Figure 2
 Algorithm of prenatal diagnosis and treatment of CAH due to 21-OH deficiency

umrlo u ranoj novorođenačkoj dobi pod sumnjom na KAH. U novije vrijeme ona se provodi i ako je jedan od roditelja bolesnik s KAH-om, a partner heterozigot koji ima molekularnom analizom dokazanu "tešku" mutaciju CYP21A2 gena. Preduvjet za točnu prenatalnu dijagnostiku, a potom i prenatalnu terapiju je točna dijagnoza i dokazane mutacije CYP 21 gena u bolesnika. Važno je razlučiti radi li se o klasičnom ili neklasičnom obliku KAH zbog manjka 21-OH.

Ako je jedan od budućih roditelja bolesnik s klasičnim ili neklasičnim oblikom bolesti ili heterozigot i nosi najmanje jednu „tešku“ mutaciju, nužno je obraditi partnera i utvrditi ima li „tešku“ mutaciju CYP 21 gena. Dokaže li se mutacija za "teški" oblik bolesti u partnera i time rizik za rađanje djeteta s klasičnim oblikom KAH zbog manjka 21-OH, provodi se prenatalna dijagnostika. Ako se molekularnom analizom isključuje postojanje "teške" mutacije u jednog od partnera, nema indikacije za prenatalnu dijagnostiku (6-9). Cilj prenatalne dijagnostike, prvenstveno u obiteljima s već

jednim bolesnim djetetom, je omogućiti roditeljima odluku o rađanju zdravog potomstva, odnosno prekidi trudnoće ukoliko se utvrdi da je fetus bolestan, ili provođenjem prenatalne terapije smanjiti virilizaciju vanjskog genitala u bolesnog ženskog djeteta.

Prenatalna terapija KAH zbog manjka 21-OH

Prenatalna terapija deksametazonom u primjeni je od 1984. godine. Terapija deksametazonom započeta prije 8. tjedna gestacije, uspješno suprimira prekomjernu sekreciju adrenalnih androgena i sprječava maskulinizaciju vanjskog genitala ženskog djeteta. Deksametazon se minimalno veže za globulin koji veže kortizol u majčinoj krvi i za razliku od hidrokortizona ne podliježe inaktivaciji enzimom 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaza tip 2 u placenti. Stoga prolazi placentarnu barijeru, u fetusu suprimira sekreciju ACTH i sprječava povećanu sekreciju adrenalnih androgena. Algoritam prenatalne dijagnostike KAH zbog

manjka 21-OH u primjeni je od 1990. godine (Slika 2).

Terapija deksametazonom počinje se odmah nakon što je trudnoća dijagnosticirana, "na slijepo", dok još nije poznat spol fetusa i ne zna se da li je bolestan. Između 9. i 12. tjedna gestacije učini se biopsiju resica korion frondozuma, a potom se vrši kariotipizacija i genotipizacija dobivenog tkiva. Ukoliko se utvrdi da se radi o muškom fetusu ili se DNA analizom utvrdi da se radi o zdravom ženskom fetusu, terapija se prekida. Ukoliko se radi o bolesnom ženskom fetusu terapija deksametazonom nastavlja se do kraja trudnoće. Ako biopsiju resica korion frondozuma zbog položaja placente nije moguće učiniti ili ona ne uspije, vrši se amniocenteza u 2. trimestru trudnoće.

Optimalna doza deksametazona je 20 µg/kg/dan podijeljeno u 3 doze, računajući prema tjelesnoj težini majke prije trudnoće. Tijekom trudnoće potrebno je pratiti krvni tlak majke, tjelesnu težinu, glukozuriju, HbA1c, pojavu edema, strije kao moguće neželjene učinke terapije deksametazonom (6-9).

Rezultati prenatalne terapije

Dugotrajni učinci prenatalne terapije deksametazonom još uvijek nisu u potpunosti poznati i predmet su brojnih studija, no rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju na to da se radi efikasnoj i sigurnoj terapiji. Ukoliko se s terapijom deksametazonom započne prije 6. - 7. tjedna gestacije znatno je smanjena ili potpuno spriječena virilizacija vanjskog genitala u bolesnog ženskog djeteta, što je vidljivo u različitim stupnju virilizacije prema Praderu u liječene i neliječene ženske djece u obiteljima s već jednim bolesnim ženskim djetetom. Na taj je način izbjegnuta potreba za genitoplastikom, roditelji su tijekom trudnoće manje anksiozni, a smanjen je i negativni učinak androgena na razvoj mozga.

Velike studije provedene u SAD, Francuskoj i Švedskoj pokazale su da terapija potpuno sprječava virilizaciju vanjskog genitala u više od 85% bolesne ženske djece, ili je znatno smanjuje ukoliko je započeta u ranoj trudnoći i uredno

provedena. Neuspjeh terapije koji zahtijeva kiruršku korekciju vanjskog genitala pripisuje se kasno započetoj terapiji, prekidu terapije sredinom gestacije, nesuradnji majke ili subdoziranju (10-12).

Nuspojave terapije deksametazonom u majki

Rezultati analize velikog broja studija u kojima se kroz dulji vremenski period pratilo nuspojave prenatalno provedene terapije pokazali su da nema ozbiljnijih neželjenih učinaka terapije u majki. Nije uočena povećana učestalost gestacijskog dijabetesa i hipertenzije. U oko 10% majki uočene su blaže nuspojave kao edemi, strije i prirast na tjelesnoj težini, promjene raspoloženja i nesanica, glavobolja i proteinurija, koje su nestale nakon prekida terapije. Manje od 1% žena pokazalo je znakove prolaznog jatrogenog Cushingovog sindroma (10).

Učinak terapije deksametazonom na fetus

Najveća studija New i sur. na gotovo 600 prenatalno liječene novorođenčadi pokazala je da nema razlike u duljini, težini i opsegu glave u odnosu na zdravu neliječenu braću (11). Trajanje gestacije i stopa fetalne patnje se ne razlikuju. Postnatalni rast i razvoj su uredni. Rezultati švedske studije na 44 djece u koje je provedena prenatalna terapija deksametazonom ukazuju na normalni pre- i postnatalni rast u usporedbi s kontrolnom skupinom (12).

Rijetki i izolirani slučajevi teških nuspojava u djece liječene intrauterino kao što su hidrocefalus, hipertrofija srčanog septuma, intrauterini zaostatak u rastu, kriptorhizam, hipospadija, usporeni psihomotorni razvoj, povraćanje i nenapredovanje, ne mogu se sa sigurnošću pripisati terapiji deksametazonom (10-13). Incidencija intrauterine smrti u liječenih fetusa ne razlikuje se od one u općoj populaciji. Nije uočena povezanost s rascjepom nepca, insuficijencijom placente ili fetalnom smrću koja se opisuje u štakora izloženih visokim dozama glukokortikoida in utero (10, 12, 13).

Dugotrajni učinci terapije deksametazonom

Studije psihosocijalnog razvoja djece liječene intrauterino deksametazonom, kojima se nastoji rasvijetliti moguće učinke terapije glukokortikoidima koji nisu primijećeni u ranom djetinjstvu, još su u tijeku. Neke od pilot studija su pokazale da su djeca izložena terapiji deksametazonom intauterino introvertiranija, stidljivija, emocionalno osjetljivija i imaju manji interes za socijalizaciju, a druge da nema odstupanja obzirom na kognitivne, motoričke, verbalne i socijalne vještine (10, 11).

U tijeku je velika prospektivna studija u New Yorku, s ciljem utvrđivanja rezultata i posljedica prenatalne terapije, osobito obzirom na psihosocijalni i intelektualni razvoj, spolnu orijentaciju i temperament (12). U Europi je od 1995. u tijeku kontrolirana nerandomizirana PREDEX studija čiji je cilj procjena učinkovitosti i nuspojava terapije u majki i učinak na fetus (12, 13). U nas su od 1985. godine do danas provedene 52. prenatalne dijagnostike KAH zbog manjka 21-OH. U prvih 27 određivane su koncentracije 17-OHP i A iz amnijske tekućine i učinjena je tipizacija HLA fetalnih stanica iz amnijske tekućine i kariotipizacija između 14. i 16. gestacijskog tjedna, a ostale su provedene analizom genske mutacije iz stanica korion frondosuma i kariotipizacijom između 10. i 12. gestacijskog tjedna.

U 10 trudnica je odmah nakon dijagnosticiranja trudnoće započeta prenatalna terapija deksametazonom, koja je u svih prekinuta nakon 9 - 16 tjedana, jer je prenatalnom dijagnostikom utvrđeno da se radi muškom ili zdravom ženskom fetusu. Nisu primijećeni nikakvi štetni učinci terapije deksametazonom na majku i dijete (2, 14).

Novosti u prenatalnoj dijagnostici i terapiji

Otkrićem "cell free" fetalne DNA u majčinoj cirkulaciji (Lo i sur. 1997.) otvorena je mogućnost određivanja spola fetusa sa 7 tjedana gestacije. Tako je postalo moguće ranom prenatalnom dijagnozom izbjeći terapiju deksametazo-

nom u muških i zdravih ženskih fetusa i primjeniti je samo u bolesnih ženskih fetusa. Iako se samo mali broj monogenetskih bolesti može otkriti primjenom "cell free" DNA analize u majčinoj krvi, upotreba te metode moguća je u prenatalnoj dijagnostici KAH (15-17).

Zaključak

Brojni su podaci o koristi prenatalne dijagnostike i terapije KAH. Kad su pravilno i na vrijeme provedene, prenatalna dijagnoza i terapija KAH zbog manjka 21-OH deksametazonom, sprječavaju ili značajno smanjuju stupanj virilizacije vanjskog genitala u bolesnog ženskog djeteta, odnosno potrebu za kirurškom korekcijom. Time se smanjuje i mogućnost pogreške u procjeni spola po porodu. U prenatalnoj dijagnozi KAH zbog manjka 21-OH, rana i sigurna dijagnoza na osnovu genske analize je ključna u skraćivanju trajanja terapije deksametazonom, ukoliko se pokaže da ista nije potrebna. Na osnovu dosadašnjih studija, prenatalna terapija i dijagnostika KAH zbog manjka 21-OH neškodljive su za fetus i majku, a KAH je jedan od rijetkih primjera u kojima prenatalna terapija bolesti poboljšava kvalitetu života djeteta i roditelja.

LITERATURA

1. Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 776-8.
2. Dumić K, Krnić N, Škrabić V, Stipančić G, Cvijović K, Kušec V, Stingl K. Classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Croatia between 1995. and 2006. *Horm Res* 2009; 72 (5): 340-4.
3. Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia *Endocrinol Metab Clin N Am* 2009; 38: 699-718.
4. New MI. Inborn errors of adrenal steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 211: 75-83.
5. Keen-Kim D, Redman JB, Alanes RU, Eac-husMM, Wilson RC, New MI, Nakamoto JM, Ferwick RG. Validation and Clinical Application of a Locus-Specific Polymerase Chain Reaction - and Minisequencing - Based Assay for Congenital Adrenal Hyperplasia (21-Hydroxylase Deficiency) *J Mol Diagn* 2005; 7: 236-46.
6. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 300: 192-6.

7. Speiser PW. Prenatal and Neonatal Diagnosis and Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Res* 2007; 68 (5): 90-2.
8. Nimkarn S, New MI. Prenatal Diagnosis and Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm Res* 2007; 67: 53-60.
9. Lajic S, Nordenstrom A, Ritzén EM, Wedell A. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *European Journal of Endocrinology* 2004; 151: 63-9.
10. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update* 2004; 10 (6): 469-85.
11. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, Lin-Su K, Putnam AS, Qing Wil J, Wilson RC. Prenatal Diagnosis for Congenital Adrenal Hyperplasia in 532 Pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5651-7.
12. Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, Lindblat F, Ritzén EM, Wedell A, Lajic S. Cognitive Functions in Children at Risk for Congenital Adrenal Hyperplasia Treated Prenatally with Dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 542-8.
13. Lajic S, Nordenström A, Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev* 2008; 13: 82-98.
14. Dumic M, Brkljacic LJ, Plavsic V, Zunec R, Ille J, Wilson RC, Kuvacic I, Kastelan A, New MI. Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Croatia. *Am J Med Genet* 1997; 72 (3): 302-6.
15. Honda H, Miharu N, Ohashi Y, Samura O, Kinutani M, Tetsuaki H, Ohama K. Fetal gender determination in early pregnancy through qualitative and quantitative analysis of fetal DNA in maternal serum. *Hum Genet* 2002; 110: 75-9.
16. Martinhago CD, de OLiviera RM, Canas MCT, Diniz Vagnini L, Alcantara Olivera JB, Guilermi Petersen C, Concalves JF jr. Accuracy of fetal gender determination in maternal plasma at 5 and 6 weeks of pregnancy. *Prenat Diagn* 2006; 26: 1219-23.
17. Guibert J, Benachi A, Grebille AG, Ernault P, Zorn J jr, Costa JUM. Kinetics in SRY gene appearance in maternal serum: detection by real time PCR in early pregnancy after assisted reproductive technique. *Human Reproduction* 2003; 18: 1733-6.

Summary

PRENATAL DIAGNOSIS OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA DUE TO 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY

J. Ille

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an inherited autosomal recessive disorder caused by an enzyme deficiency in steroid biosynthesis. The most common form of congenital adrenal hyperplasia is 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) which in its severe form can cause genital ambiguity in females. Steroid 21-hydroxylase deficiency can be diagnosed in utero by molecular genetic analysis of fetal DNA. Prenatal treatment successfully reduces genital ambiguity, thus avoiding genitoplasty in affected females. Current data from large studies show that prenatal diagnosis and treatment are safe for both the fetus and the mother. Preliminary data from long-term studies support these results. Since 1985, in our Clinic, 52 prenatal diagnosis CAH due 21-OH deficiency have been performed. In 27 fetuses the diagnosis was made with measurements of 17-hydroxyprogesterone and androstendion in amniotic fluid, HLA typing of amniotic cells as well as karyotyping between 16 and 18 weeks. The rest of them have been performed due to chorionic villus sampling between 10 to 12 weeks and molecular genetic analysis. Prenatal therapy was started in 10 mothers, but was stopped after 9 to 16 weeks because fetuses were either males or healthy females.

Descriptori: CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA, 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY, PRENATAL DIAGNOSIS, PRENATAL TREATMENT