

## PET BOLESNIKA S KONGENITALNOM ADRENALNOM HIPERPLAZIJOM U TRI GENERACIJE JEDNE OBITELJI

VESELIN ŠKRABIĆ\*

*Ispitivanjem članova obitelji bolesnika s klasičnim oblikom kongenitalne adrenalne hiperplazije otkrivena je obitelj u kojoj brat bolesnika, oba roditelja i očeva majka boluju od neklasičnog oblika. Ovo je prvi opis obitelji u kojoj su 5 članova u 3 uzastopne generacije bolesnici s KAH-om. Bolesnici s neklasičnim oblikom kongenitalne adrenalne hiperplazije su većinom "složeni heterozigoti" koji nose dvije različite mutacije CYP21 gena za enzim 21-hidroksilazu. Klinička slika, odnosno oblik bolesti ovise o težini mutacija, a u "složenih heterozigota" u pravilu odgovara blažoj od dvije mutacije. Opisan je nesklad između genotipa i fenotipa. Klinička slika u propositusa odgovara klasičnom "jednostavnom virilizirajućem" obliku bolesti unatoč tome što njegove koncentracije hormona odgovaraju neklasičnom obliku i što na jednom alelu nosi "blagu" P30L mutaciju. Pojava neuroblastoma u jednog od naših bolesnika podupire hipotezu razvoja tumora zbog smanjenog stvaranja glukokortikoida u nedostatku 21-hidroksilaze.*

Deskriptori: 21-HIDROKSILAZA NEDOSTATAK, KONGENITALNA ADRENALNA HIPERPLAZIJA - NEKLASIČNI OBLIK, GENOTIP-FENOTIP ODNOS, NEUROBLASTOM

### Uvod

Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) je skupina nasljednih autosomno-recesivnih bolesti u kojih je u kori nadbubrežnih žlijezda poremećena sinteza kortizola. U 90% do 95% bolesnika radi se o poremećaju funkcije enzima 21-hidroksilaze (21-OH) (1). Prema kliničkoj slici - fenotipu razlikuju se tri oblika KAH-e: 1. gubioci soli, 2. jednostavna virilizirajuća forma i 3. neklasični oblik (NKKAH). Gubioci soli i jednostavna virilizirajuća forma svrstavaju se u klasične oblike bolesti (1). NKKAH predstavlja najblaži oblik manjka 21-hidroksilaze, u kojem je očuvano 20-60% funkcije enzima 21-OH. Većina bolesnika s nedostatkom 21-OH su "složeni heterozigoti". Fenotip u pravilu odgovara blažoj od dvije mutacije na dva alela iako je opisan nesklad između genotipa i fenotipa (2).

### PRIKAZ SLUČAJA

Opisana je obitelj u kojoj su 5 članova u 3 uzastopne generacije bolesnici s KAH-om (baka, roditelji i njihovo dvoje djece). Kako je svaki od njih nosioc barem jedne blage mutacije CYP21 gena, genotip odgovara NKKAH. Propositus je stariji sin, složeni je heterozigot s blagom i umjerenom CYP21 mutacijom (P30L/R356W). Uspriko blagoj mutaciji njegova klinička slika odgovarala je klasičnom "jednostavnom virilizirajućem" obliku bolesti koja je zahtijevala nadoknadnu terapiju glukokortikoidima od četvrte godine života. Oba roditelja su složeni heterozigoti s različitim mutacijama koje su dovele do različitih oštećenja enzimske aktivnosti što objašnjava različitost genotipa i fenotipa u njihovih potomaka. Probandova majka je uz NKKAH imala neuroblastom nadbubrežne žlijezde.

ni u dobi od 2. godine. Povećanje penisa, pojava stidne dlakavosti i neugodan miris znoja javljaju se u dobi od 3 godine. Na prvom endokrinološkom pregledu u dobi od 4 godine visinom je bio na + 4,22 SD, masom na + 5,24 SD, imao je akne na čelu, nosu i u ušima. Penis je bio dug 6,5 cm, stidna dlakavost po Tanneru II-III a volumen testisa predpubertetski 2 ml po Praderu. Koštana dob je bila ubrzana na 7 godina po Greulich-Pyle metodi. Rezultati DNA analize i hormonskih pretraga odgovarali su NKKAH dok je klinička slika lažnog preuranjenog puberteta ukazivala na jednostavni virilizirajući oblik KAH-e. Započeta je terapija s hidrokortizonom u dozi 8 mg/m<sup>2</sup>. Nakon postavljanja dijagnoze izvršeno je pretraživanje ostalih članova obitelji.

### Brat III-2

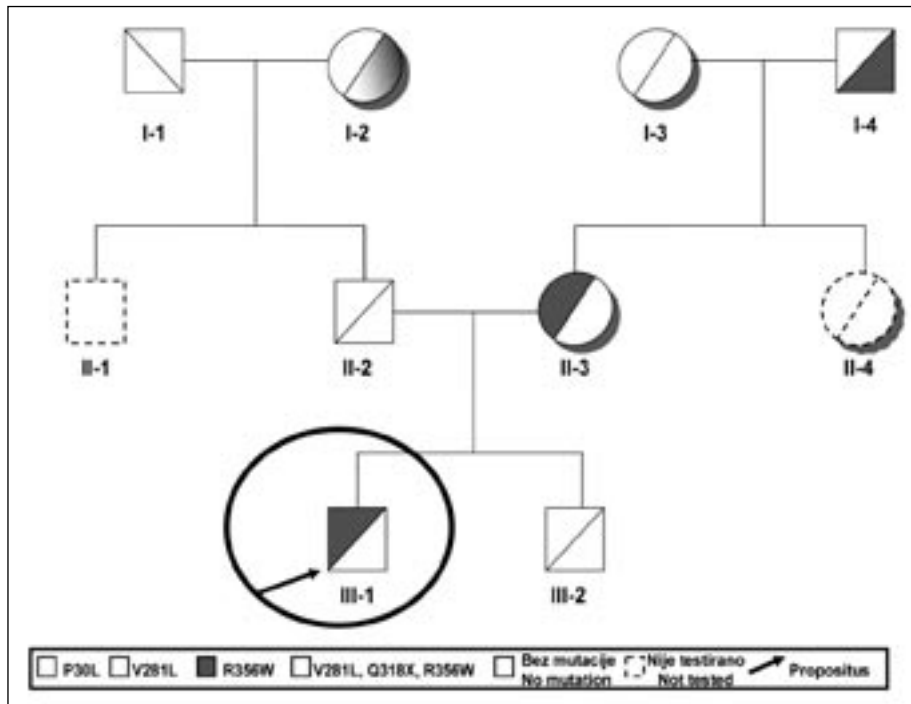
Drugo dijete u obitelji rođeno mjesec dana prije termina a nakon uredne trudnoće, RM 3,200 g, PD 49 cm. U dobi od 4,5 mjeseca je dužinom od 67 cm bio na 90 centili a masom na 75 centili. Spolovilo mu je bilo uredno. Rezultati DNA analize i hormonalnih pretraga odgovarali su NKKAH.

\*KBC Split  
Klinika za dječje bolesti

Adresa za dopisivanje:  
Doc. dr. sc. Veselin Škrabić  
Klinika za dječje bolesti  
KBC Split  
21000 Split, Spinčićeva 1  
E-mail: vskrabic@kbsplit.hr

### Propositus III-1

Bolesnik je muško dijete, stariji sin roditelja koji nisu u krvnom srodstvu, iz dalmatinske populacije. Rođen na termin nakon uredne trudnoće, RM 3,250 g, PD 50 cm. Ubrzani linearni rast i akne uoče-



Slika1.  
Obiteljsko stablo propositusa

Figure1  
The family tree of the propositus

#### Otac II-2

Anamnestički doznajemo da je imao preuranjeni spolni razvoj (dob 9,5 godina) i ranu pojavu prekomjerne dlakavosti. Na pregledu u dobi od 32. godine, s visinom 180 i masom 90 kg, uočavamo jači oblik hirzutizma. Rezultati DNA analize i hormonskih pretraga odgovarali su NKKAH.

#### Majka II-3

U dobi od 11 mjeseci dijagnosticiran joj je neuroblastom lijeve nadbubrežne žlijezde s rasapom u koštano srž. Izvršena operacija i kemoterapija. U dobi od 7 godina primijećena stidna i aksilarna dlakavost. U dobi od 12,5 godina dobiva menarhe, ciklusi su uredni. Dojke su joj se slabo razvile. Progresija hirzutizma nastupa od dobi puberteta. Obje trudnoće, prva u 26. godini i druga u 29. godini, nastupile su nakon otežanog začeća. Pri pregledu, u dobi od 30 godina, s visinom 164 cm i masom 58,5 kg, ima akne i slabije razvijene grudi po Tanneru 3, blago povećan klitoris - dug 1,5 cm, te hirzutizam (14 bodova po Ferriman-Gallway

skali). Rezultati DNA analize i hormonskih pretraga odgovarali su NKKAH, radi znakova hiperandrogenizma preporučena je terapija s hidrokortizonom.

#### Baka I-2

Baka po tati imala je iregularne menstruacijske cikluse i probleme pri začeću dvoje djece, bila je hirzutna (12 bodova po Ferriman-Gallway skali). Rezultati DNA analize i hormonskih pretraga odgovarali su NKKAH.

#### Ostali članovi obitelji

Djed po tati (I-1) i baka po mami (I-3) heterozigotni su nosioci mutacije za NKKAH, dok je baka po mami nosioc mutacije za klasični oblik KAH-e. Tatin stariji brat (II-1) koji je hirzutna i majčina mlađa sestra (II-4) koja je bez znakova hiperandrogenizma, nisu bili dostupni za pretraživanje.

#### Diskusija

NKKAH predstavlja najblaži oblik manjka 21-hidroksilaze, u kojem je očuvano 20-60% funkcije enzima 21-OH.

U ovih bolesnika kortizol i aldosteron se stvaraju u normalnim količinama, ali na račun prekomjerne sinteze adrenalnih androgena koji određuju kliničku sliku (1, 2). NKKAH se često ne prepoznaje, posebno kod bolesnika muškog spola koji su obično asimptomatski (3, 4). Ovi se bolesnici uglavnom otkriju ispitivanjem članova obitelji u kojoj se rodilo dijete s KAH-e, kao što je slučaj u našoj obitelji (5, 6).

Bolesnici s NKKAH većinom su "složeni heterozigoti" koji nose dvije različite mutacije CYP21A2 gena. Obzirom da se radi o autosomno-recesivnoj bolesti, klinička slika odnosno oblik bolesti ovisi o težini mutacija, a u pravilu odgovara blažoj od dvije mutacije. Postoji dobra korelacija genotipa i fenotipa u više od 90% bolesnika (2, 3, 5-7).

Naš propositus je "složeni heterozigot" s blagom mutacijom (P30L) na jednom alelu ali s fenotipom klasičnog jednostavno virilizirajućeg oblika KAH-e. Istina, opisani su bolesnici čiji je genotip odgovarao klasičnom obliku KAH-e, dok su klinička slika i rezultati hormonskih pretraga odgovarali neklasičnom obliku bolesti, te bolesnici s mutacijama karakterističnim za NKKAH-u u kojih je klinička slika odgovarala klasičnom obliku bolesti bez gubitka soli (5, 8, 9). Ovaj nesklad genotipa i fenotipa objašnjava se dodatnim mutacijama u promotorskoj regiji gena CYP21A2 u kombinaciji s P30L mutacijom, koje uzrokuju jače oštećenje funkcije enzima 21-OH i posljedično težu kliničku sliku (10). Ovo saznanje kao i podatak o postojanju simptomatskih i asimptomatskih formi NKKAH unutar iste obitelji sugerira da je varijabilnost fenotipa ovisna o drugim mehanizmima prije nego o genetskoj heterogenosti CYP21 lokusa.

Utjecaj modifikacijskih gena, razlike u perifernom metabolizmu androgena i broju androgenih receptora, metabolizmu 17-OHP u nadbubrežnim žlijezdama i ekstraadrenalnom tkivu, individualnim potrebama za kortizolom, kao i različita periferna osjetljivost na djelovanje androgena neka su od mogućih objašnjenja (5, 11-13). Zanimljivo je, i do sada neopisano, da oba roditelja imaju NKKAH i posljedično da oba djeteta imaju KAH, kao

Tablica 1.  
Rezultati hormonskih pretraga i DNA analize u 5 bolesnika s nedostatkom 21-hidroksilaze

Table 1  
The laboratory data and the DNA analysis results of 5 patients with 21-hydroxylase deficiency

Bolesnik Patient	Spol Seks	Dob Age	17-OHP-bazalni 17-OHP-basal	Stimulirani Stimulated	Androstendion Androstendion	Testosteron Testosteron	Mutacija Mutation
III-1	M	4 god	74,0 (do 3,0)	113,0	28,2 (do 2,0)	4,8 (do 28)	P30L/R356W
III-2	M	4,5 mj	35,2 (do 3,0)	-	7,2 (do 2,0)	2,1 (do 28)	P30L/V281L
II-1	M	32 god	61,6 (do 7,0)	177,0	24,0 (do 8)	18,2 (do 28)	V281L/P30L
II-2	Ž	30 god	64,8 (do 15)	74,7	29,0 (do 12)	4,1 (do 2,6)	V281L/R356W
I-2	Ž	55 god	9,6 (do 3,0)	87,4	-	-	V281L/V281L Q318X,R356W

U zagradi su normalne vrijednosti prema dobi i spolu; = nije testirano  
In parenthesis are normal values according to age and sex; = not tested

što je slučaj u našoj obitelji. Oba roditelja su "složeni heterozigoti" s različitim stupnjem enzimatske aktivnosti 21-OH, što objašnjava različite genotip i fenotip kod propositusa i njegovog brata.

Baka po mami također ima NKKAH, s neobičnom kombinacijom mutacija CYP21 gena, na jednom alelu ima 3 mutacije (V28L/Q318X/R356W), do sada opisanu samo kod 2 bolesnika (14). Propositus III-1, "složeni heterozigot" s kombinacijom blage P30L i teške R356W mutacije, zahtjeva nadoknadnu terapiju s glukokortikoidom obzirom na kliničku sliku klasične jednostavno virilizirajućeg oblika KAH-e (ubrzani linearni rast, ubrzano koštano dozrijevanje, progresivna virilizacija). U ostala 4 bolesnika, blaga mutacija na jednom CYP21 alelu je V281L. Samo je majci (nosioc blage V281L i teške R356W mutacije) preporučena glukokortikoidna terapija zbog znakova hiperandrogenizma.

Otac propositusa (II-2), nosioci dvije blage CYP21 mutacije (V281L/P30L) osim hirzutizma nema druge znakove hiperandrogenizma i ne zahtjeva nadoknadnu terapiju. Baka po tati (I-2) je izraženo hirzutna i nije prihvatila preporučenu nadoknadnu terapiju. Brat propositusa (III-2), nosioci istog genotipa kao i otac, za sada je očekivano bez simptoma jer se ubrzani rast i androgenizacija obično javljaju poslije 18 mjeseca života (15). Ako se glukokortikoidna terapija ipak uvede bolesnicima s blagim CYP21 mutacijama, preporučuje se minimalna doza

tijekom prvih godina života. Brižljiv klinički nadzor koji uključuje mjerenje visine, brzine linearnog rasta, procjenu koštane dobi i nivo steroidnih hormona mora se periodično provoditi.

Kod majke propositusa (II-3) u djetinjstvu je uspiješno izliječen neuroblastom nadbubrežne žlijezde. Već prije opisan je pacijent s neuroblastomom i klasičnim jednostavno virilizirajućim oblikom KAH-e (21 po članku). Pošto su glukokortikoidi važni u razvoju i aktivnosti srži nadbubrežne žlijezde, vjeruje se da razvoju neuroblastoma pridonosi smanjeno stvaranje glukokortikoida u nedostatku 21-hidroksilaze (16, 17).

Ispitivanjem članova obitelji bolesnika s klasičnim oblikom KAH-e, otkrivena je obitelj u kojoj brat bolesnika, oba roditelja i očeva majka boluju od NKKAH-e. Ovo je prvi opis obitelji u kojoj su 5 članova u 3 uzastopne generacije bolesnici s KAH-om. Klinička slika u propositusa odgovara klasičnom "jednostavnom virilizirajućem" obliku bolesti, unatoč tome što njegove koncentracije hormona odgovaraju NKKAH-i i što na jednom alelu nosi "blagu" mutaciju P30L.

Naša studija i opisane spoznaje naglašavaju potrebu obavljanja hormonalnih pretraga i genetske analize CYP21 mutacija i u članova obitelji oboljelog od KAH-e. Prikazali smo da neki bolesnici s blagim oblikom bolesti nemaju prepo-

znatljivih znakova bolesti dok drugi imaju kliničku sliku klasičnog oblika KAH-e koja se mora liječiti glukokortikoidnom terapijom od rane životne dobi. Nesklad između genotipa i fenotipa mora se uzeti u obzir tijekom genetskog savjetovanja, posebno u slučaju obavljanja prenatalne dijagnostike.

#### LITERATURA

- Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365 (9477): 2125-36.
- New MI. Extensive clinical experience: non-classical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (11): 4205-14.
- Speiser PW, Knochenhauer ES, Dewilly D, Fruzzetti F, Marcondes JA, Azziz R. A multicenter study of women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia: relationship between genotype and phenotype. *Mol Genet Metab* 2000; 71: 27-534.
- Lin-Su K, Nimkarn S, New MI. Congenital adrenal hyperplasia in adolescents: diagnosis and management. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1135: 95-8.
- Deneuve C, Tardy V, Dib A, Mornet E, Billaud L, Charron D, Morel Y, Kuttann F. Phenotype-genotype correlation in 56 women with non-classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 207-13.
- Dumić M, Ille J, Zuneć R, Plavšić V, Francetić I, Škrabić V, Janjanin N, Šepić A, Wei J, Wilson RC, New MI. Nonclassical 21-Hydroxylase Deficiency in Croatia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17 (2): 157-64.
- Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 776-88.

8. Bormann M, Kochlan L, Knorr D, Bidlingmaier F, Olek K, Clinical heterogeneity of 21-hydroxylase deficiency of sibs with identical 21-hydroxylase genes. Acta Endocrinol (Copenh) 1992; 126: 7-9.
9. Janjanin N, Dumic M, Škrabić V, Kusec V, Grubić Z, Spehar Uroic A. Five patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency (one with associated neuroblastoma) discovered in three generations of one family. Horm Res 2007; 67 (3): 111-6.
10. Araújo RS, Billerbeck AE, Madureira G, Mendonça BB, Bachega TA. Substitution in the CYP21A2 promoter explain the simple-virilizing form of 21-hydroxylase deficiency in patients harbouring a P30L mutation. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 62: 132-6.
11. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen J, Tusie-Luna MT et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Invest 1992; 90: 584-95.
12. Zhou Z, Agarwal VR, Dixit N, White PC, Speiser PW. Steroid 21-hydroxylase expression and activity in human lymphocytes. Mol Cell Endocrinol 1997; 127: 11-8.
13. Kuttann F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucek-Kine C et al. Late-onset adrenal hyperplasia un hirsutism. N Engl J Med 1985; 313: 224-31.
14. Ferreczi A, Garami M, Kiss E, Pek M, Sasvar-Szekely M, Barta C et al. Screening for mutation of 21-hydroxylase gene in Hungarian patients with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2369-72.
15. Thilen A, Larsson A. Congenital adrenal hyperplasia in Sweden 1969-1986. Prevalence, symptoms and age at diagnosis. Acta Paediatr Scand 1990; 79: 168-75.
16. Blatt J, Lee PA, Taylor SR. Neuroblastoma associated with adrenocortical defects. Pediatrics 1988; 82: 790-2.
17. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP: NH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Ann Intern Med 2001; 136: 320-34.

### Summary

#### FIVE PATIENTS WITH CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA DUE TO 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY DISCOVERED IN THREE GENERATIONS OF ONE FAMILY

V. Škrabić

*Questioning family members of a patient with congenital classical adrenal hyperplasia we discovered that the patient's brother, both parents and the father's mother all suffer from nonclassical form. This is the first report of 5 family members over 3 consecutive generations who suffer from congenital adrenal hyperplasia. Most nonclassical 21-hydroxylase-deficient patients are "compound heterozygous" and their phenotype reflects a less severe CYP21 allelic mutation. Discordance between genotype and phenotype have been observed. Patients carrying a mild CYP21 mutation on one allele and having hormonal levels corresponding to nonclassical congenital adrenal hyperplasia may present as a simple virilizing form of the disease, as seen in our propositus. The occurrence of neuroblastoma in 1 of our patients might support the hypothesis that neuroblastoma may have developed due to reduced secretion of glucocorticoids in patients with 21-hydroxylase-deficiency.*

Descriptors: 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY, CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA-NONCLASSICAL, GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATION, NEUROBLASTOMA