

CYP21A2 Geninde Homozigot p.Q318X Mutasyonuna Bağlı Konjenital Adrenal Hiperplazili Bir Olgu

A Case of Congenital Adrenal Hyperplasia with A Homozygous p.Q318X Mutation of the CYP21A2 Gene

Erdal KURNAZ,^a
Elvan BAYRAMOĞLU,^a
Melikşah KESKİN,^a
Nursel MURATOĞLU ŞAHİN,^a
Şenay SAVAŞ ERDEVE^a

^aÇocuk Endokrinoloji Kliniği,
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara

Yazışma Adresi/Correspondence:
Erdal KURNAZ
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
erdalkurnaz44@gmail.com

ÖZET Konjenital adrenal hiperplazi (KAH)'li olguların %90-95'ni 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı olan KAH tipi oluşturur. Bu yazıda 21-hidroksilaz eksik KAH'li bir olgunun klinik ve laboratuvar özellikleri verilecek ve saptanılan mutasyon eşliğinde olgu tartışılacaktır. Gözde akıntı şikayetiyle genel pediatri polikliniğine başvuran beş günlük erkek hasta fizik muayenede gonadın palpe edilememesi sebebiyle polikliniğimize yönlendirildi. Olgunun genital muayenesinde fallus 2,5 cm olup fallus ucunda tek açıklık vardı ve skrotum hipoplazik yapıdaydı ve gonad palpe edilemiyordu. Laboratuvar tetkiklerinde glukoz: 55 mg/dl, sodyum: 126 mEq/L, K: 9,2 mEq/L olan ve pelvik ultrasonografide uterus ve over görünümü saptanan hastaya tanısal testler alındıktan sonra KAH ön tanısı ile hidrokortizon, florinef ve oral tuz tedavileri başlandı. Tedavi başlamadan önce yapılan hormonal değerlendirmesinde serum 17OH progesteron, testosteron ve ACTH düzeyleri yüksek, aldosteron ve kortizol düzeyleri düşük bulunması tanıyı destekledi. Karyotipi 46,XX olan olgunun CYP21A2 geninde homozigot p.Q318X mutasyonu tespit edildi. 21 hidroksilaz enziminde tam ya da tama yakın eksikliğe neden olan homozigot mutasyonlarda %85-100 oranında genotip fenotip korelasyonu saptanmaktadır. Olgumuzda tespit edilen homozigot Q318X mutasyonunda enzim aktivitesi hiç bulunmamakta ve bu tür olgular genotiple korele şekilde ciddi tuz kaybı ve şiddetli virilizasyon ile tanı almaktadır. Olgumuzda olduğu gibi dış genital yapının ağır virilizasyonu kriptorşidizmler erkek bebek olarak düşünülebilir, ve tanıda gecikme yada tanı atlanmasına neden olabilir. Yenidoğan döneminde bileteral gonadın palpe edilememesi, kuşkulu genital yapı ve tuz kaybı varlığında öncelikle 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH akla gelmelidir.

Anahtar Kelimeler: 21-hidroksilaz eksikliği; konjenital adrenal hiperplazi

ABSTRACT Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency (21OHD) makes up 90-95% of CAH cases. We present a CAH case due to 21OHD with the clinical and laboratory features and the detected mutation. A 5-day-old male was brought to the pediatrics outpatients because of ocular discharge and then referred to our clinic when the gonads could not be palpated. There was a 2.5 cm phallus with a single opening at the tip on genital examination. The scrotum was hypoplastic and the gonads could not be palpated. Laboratory tests revealed glucose 55 mg/dl, Na 126 mEq/L, and K 9.2 mEq/L. Pelvic ultrasonography showed a uterus and ovaries. The preliminary diagnosis was CAH and the patient was started hydrocortisone, fludrocortisone and oral salt treatment. Hormonal evaluation revealed high serum 17OH progesterone, testosterone and ACTH levels together with low aldosterone and cortisol levels, supporting the diagnosis. The karyotype was 46,XX and the homozygous p.Q318X mutation was found in the CYP21A2 gene. These homozygous mutations cause complete or almost complete deficiency in the 21-hydroxylase enzyme and there is a genotype-phenotype correlation of 85-100%. The homozygous Q318X mutation in our case causes complete deficiency of enzyme activity and such cases are diagnosed with severe salt loss and significant virilization in correlation with the phenotype. Significant virilization of the external genital structures can lead to the appearance of a male baby with cryptorchidism as in our case, causing delayed or missed diagnosis. The inability to palpate the gonads in the neonatal period, a suspect genital structure and salt loss should indicate CAH due to 21OHD.

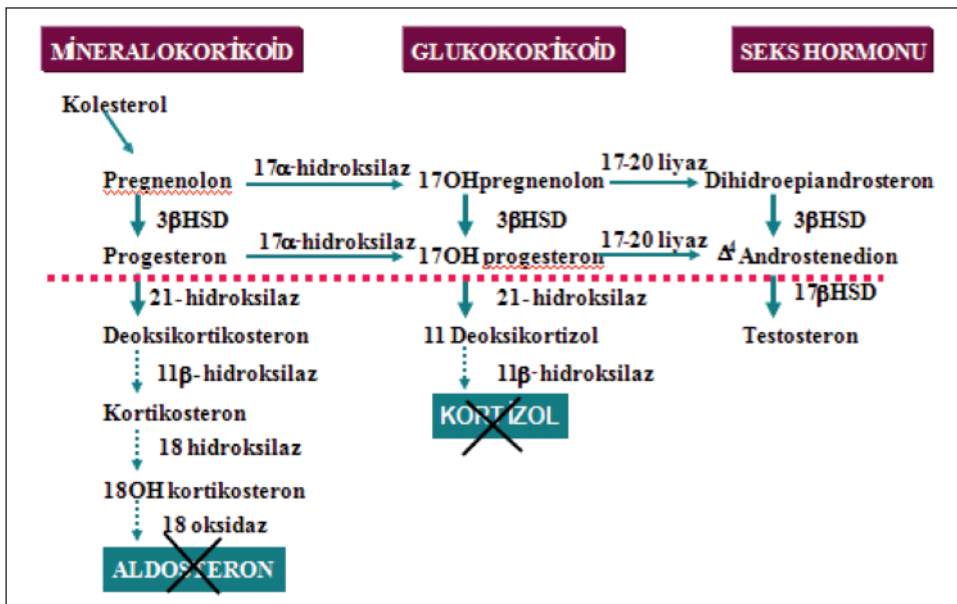
Key Words: 21-hydroxylase deficiency; congenital adrenal hyperplasia

Konjenital adrenal hiperplazili (KAH) kortizol sentez basamaklarından sorumlu enzimlerden birisinin fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan ve otozomal resesif kalıtılan bir grup hastalıktır (Şekil 1).¹ Konjenital adrenal hiperplazi insidansı ülkeler arasında farklılık göstermekte olup sıklık 1: 10000 ile 1: 15000 arasında değişmektedir.^{2,3} Konjenital adrenal hiperplaziye neden olan enzimdeki eksikliğin şiddetine bağlı olarak klasik tuz kaybettiren tip, basit virilizan tip ve geç başlangıçlı (non-klasik) tip olarak üç farklı klinik formda karşımıza çıkabilir. Bu olguların yaklaşık %90-95'inde 21-hidroksilaz enzim (21-OHE) eksikliği görülmektedir.^{2,3} Bu enzim 6. kromozomun kısa kolu üzerinde (6p21.3) yer alan CYP21 geni tarafından kodlanmaktadır.³ Bu yazıda 21-OHE eksikliğine bağlı KAH'lı bir olgu sunulacak ve olguda saptanan Q318X mutasyonunda genotip fenotip korelasyonuna değinilecek ve olgunun tedavisindeki deneyimlerimiz paylaşılacaktır.

OLGU SUNUMU

Gözünde akıntı nedeniyle 5 günlükken hastanemize başvuran olgunun, 29 yaşındaki annenin 4. gebeliğinden 2. canlı doğum (2 abortus) olarak 34. haftada annede polihidroamniyoz ve diabetes mellitus olmasından dolayı C/S ile 2100 gr ağırlığında

doğduğu öğrenildi. Başvurudaki fizik muayenesinde boy: 43 cm (10-25p), va: 1820 g (10p), baş çevresi: 30 cm (10-25p) olup erkek dominant dış genital yapıya sahip olan olguya erkek kimlik verildiği öğrenildi. Genital muayenesinde fallus: 2,5 cm, skrotum hipoplazik, fallus ucunda tek açıklık olup bilateral ele gelen gonad yapısı yoktu. Laboratuvar değerlendirmesinde glukoz: 55 mg/dl, sodyum: 126 mEq/L (132-147), potasyum: 9,2 mEq/L (3,6-6,1) saptandı. Suprapubik USG'de uterus 11x7x26 mm, endometrium 0,5 mm kalınlığında, over parankimi ile uyumlu görünüm mevcuttu. Olguya KAH ön tanısı ile tanısal testler için kan örnekleri alındıktan sonra 30 mg/m²/gün'den hidrokortizon, 2x1 florinef tb ve 2 g/günden oral tuz tedavileri başlandı. Tedavi öncesi alınan serum ACTH: 150 pg/ml (0-46), kortizol: 8,78 µg/dl (9-50), 17-OH progesteron: 27,5 ng/ml (0-6,3) aldosteron: 165 ng/dl (5-175), total testosteron: >1500 ng/dl (0-40), DHEAS: 149 µg/dl (1-45), 1,4 androstenedion: 10,49 ng/mL (0,1-4) bulundu. Kromozom analizi 46 XX olan olguda CYP21A2 geninde homozigot p.Q318X mutasyonu tespit edildi. Beş aylıkken çocuk cerrahisi tarafından düzeltici operasyonu yapıldı. Klinik takibinde idame hidrokortizon dozu 13-15 mg/m²/gün şeklinde sürdürüldü. Son kontrolde takvim yaşı 2 yıl 7 ay iken boy: 84,3 cm (-1,92),



ŞEKİL 1: 21-hidroksilaz eksikliğinde enzimatik blokajın düzeyi.

vücut ağırlığı: 12,9 kg (-0,09 sds), büyüme hızı: 6 cm/yıl, kemik yaşı: 2 yaş 6 ay ve psikomotor gelişimi normal olarak değerlendirildi. 2 yaşından sonra oral tuz alımı kesilen olgunun tedavisi 13 mg/m²/gün hidrokortizon ve fludrokortizon (1/2 tablet/gün) şeklinde devam etmektedir.

Hastanın ailesinden aydınlanmış onam belgesi alınmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsanlarda 21-hidroksilaz enzimini kodlayan 2 adet CYP21A geni bulunmaktadır. Aktif olan gen CYP21A2 olarak adlandırılırken, fonksiyonsuz psödogen ise CYP21A1 ya da CYP21P olarak adlandırılır.⁴ Enzimdeki total yada totale yakın eksiklikler CYP21A2 genindeki delesyon, büyük gen konversiyonları, duplikasyon ve nokta mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Tam ya da tama yakın enzim eksikliğine neden olan homozigot mutasyonlarda %85-100 oranında genotip fenotip korelasyonu saptanmıştır.⁵ Benzer şekilde 21-OHE eksikliğinde genotip fenotip korelasyonunu araştıran bir çalışmada ise enzimde tam ya da tama yakın eksikliği saptanan 30 olgunun tamamında genotiple uyumlu şekilde fenotipik özellikler tanımlanmış ancak bu durum şiddetli enzim eksikliğine sahip olgularda ya da enzim aktivitesinin kısmen korunduğu olgularda ise daha düşük oranda bulunmuştur.⁶ Olgumuzda tespit edilen homozigot Q318X mutasyonunda enzim aktivitesi %0'dır ve genotiple korele olarak olgumuz ciddi tuz kaybı ve şiddetli virilizasyon ile tanı almıştır. Tam ya da tama yakın enzim eksikliğine neden olan mutasyonlarda olgular genotiple korele olarak kuşkulu genital yapı nedeniyle yenidoğan döneminde tanı alırken, erkek olgularda ise tuz kaybı krizi hastalığın ilk belirtisi olabilmektedir.⁶ Şiddetli virilizasyona bağlı erkek bebek sanılan olgularda kuşkulu genital yapıdan şüphe duyulmaz ise tanı gecikebilmekte ve hayati tehlikeye sokan tuz krizi ile prezentasyon olabilmekte, hatta hastalar kaybedilebilmektedir.

21-hidroksilaz enzim eksikliğinde enzimatik blokaj düzeyinde bulunan öncül moleküllerdeki artışa bağlı olarak gelişen tanısal laboratuvar bulguları önem arz etmektedir. Bu öncül moleküllerden 17-OH progesteron (17-OHP) tanısal değerlendir-

mede ve tarama testi olarak kullanılabilen en iyi gösterici laboratuvar testidir. Yapılan araştırmalarda genetik olarak tanısı kesinleşen olgularda bazal 17-OHP düzeyinin 20 ng/ml'nin üzerinde olduğu ortaya konmuştur.^{7,8} Olgumuzda da bazal 17-OHP düzeyi 27,5 ng/ml ile yüksekti. Ancak bu tür olguları değerlendirilirken 17-OHP ölçümlerinin doğumu takiben ilk günlerde yapıldığı durumlarda normal yada beklenen düzeylerin altında bulunabileceği unutulmamalıdır. Yine benzer şekilde hasta, prematürite veya düşük doğum ağırlıklı olgularda tanısal değerlerin çok daha yüksek olduğu akılda tutulmalıdır.⁸ Şüpheli durumlarda gerekirse ACTH testi ile değerlendirme yapılması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Konjenital adrenal hiperplazide tedavi glukokortikoid ve mineralokortikoid yerine koyma prensibine dayanmaktadır. Olgumuza yenidoğan dönemindeki immatür reseptör afinitesine bağlı aldosteron direnci nedeniyle yüksek doz mineralokortikoid ve glukokortikoid tedavisi başlandı. Anne sütündeki yetersiz tuz içeriği nedeniyle oral tuz takviyeside yapıldı. Ancak izlemde ilaç dozları azaltıldı ve 2 yaşında oral tuzu kesildi. Literatürde de olguların 3 aylık periyotlar halinde izlenip ilaç dozunun klinik ve laboratuvar bulgularına göre ayarlanması önerilmektedir.⁸ Son kontrolünde takvim yaşı 2 yaş 7 ay olan olgumuzun hidrokortizon dozu günde 13 mg/m², tansiyon arterial ve elektrolit ve renin düzeylerine göre mineralokortikoid dozu sabah 1/4, akşam 1/4 tablete azaltıldı. Olgumuzun ileri düzeyde virilize olmasına karşın erken tanı alması nedeniyle, literatürde de önerildiği şekilde dişi cinsiyette yetiştirilmesine karar verildi ve gerekli düzeltici ameliyatlara yapıldı.

Bizim olgumuzda da olduğu gibi dış genital yapının ağır virilize olduğu kriptorşidizmi olan olgular erkek bebek olarak düşünülebilir ve hastaların tanısı gecikebilir ya da atlanabilir. Yenidoğan döneminde bilateral gonadı palpe edilemeyen, kuşkulu genital yapı ve tuz kaybı olan olgularda öncelikle 21-OHE eksikliğine bağlı KAH akla gelmelidir. Erkek bebeklerde ise skrotal hiperpigmentasyon ve tuz kaybı önemli bir bulgu olabilmektedir. Erkek olguların mortalite riski nedeniyle erken tanı önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(5):405-13.
2. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005;365(9477):2125-36.
3. Krone N, Arit W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(2):181-92.
4. Higashi Y, Yoshioka H, Yamane M, Gotoh O, Fujii-Kuriyama Y. Complete nucleotide sequence of two steroid 21-hydroxylase genes tandemly arranged in human chromosome: a pseudogene and a genuine gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83(9):2841-5.
5. Özer D, Ergün GU. [Genetics of congenital adrenal hyperplasia]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24(1):68-77.
6. Jääskeläinen J, Levo A, Voutilainen R, Partanen J. Population-wide evaluation of disease manifestation in relation to molecular genotype in steroid 21-hydroxylase (CYP21) deficiency: good correlation in a welldefined population. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(10):3293-7.
7. Witche SF, Nayak S, Suda-Hartman M, Lee PA. Newborn screening for 21-hydroxylase deficiency: results of CYP21 molecular genetic analysis. *J Pediatr* 1997;131(2):328-31.
8. Miller WL, Acherman JC, Flück CE. The adrenal cortex and its disorder. In: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology*. 3thed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc; 2008. p.444-511.