

Klinika za pedijatriju KB »Sestre milosrdnice«, u Zagreb

ADRENALNA KRIZA U ŽENSKOG NOVOROĐENČETA S NEPREPOZNATOM KONGENITALNOM ADRENALNOM HIPERPLAZIJOM – PRIKAZ BOLESNICE

ADRENAL CRISIS IN FEMALE NEWBORN WITH UNRECOGNIZED CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA – CASE REPORT

Mirta Starčević, Lavinia La Grasta Sabolić

Prikaz bolesnice

Ključne riječi: kongenitalna adrenalna hiperplazija, dvosmisleno spolovilo

SAŽETAK. Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) zbog deficita 21-hidroksilaze je najčešći uzrok dvosmislenog spolovila u ženske novorođenčadi. Nedostatak ovog enzima dovodi do poremetnje biosinteze kortizola u kori nadbubrežne žlijezde i ekscesivne produkcije adrenalnih androgena s posljedičnom virilizacijom ženskih fetusa. U klasičnom obliku bolest se javlja pojavnošću od 1:10000–15000 živorođenih. Kod ¾ oboljelih postoji i poremećaj biosinteze aldosterona, uslijed kojeg se javljaju potencijalno letalne krize gubitka soli u prvim tjednima života. Prikazujemo slučaj neprepoznate virilizacije ženskog novorođenčeta koje je hospitalizirano u adrenalnoj krizi dvanaestog dana života. Nadoknada glukokortikoida (hidrokortizon), te mineralokortikoida (fludrokortizon) uz dodatak soli dovela je do brzog oporavka i zadovoljavajuće kontrole bolesti tijekom 40 dana hospitalizacije. Djevojčica je otpuštena kući s dobrom prognozom za budući rast i razvoj uz preporuku trajne nadoknadne terapije pod kontrolom endokrinologa.

Case report

Key words: congenital adrenal hyperplasia, genital ambiguity

SUMMARY. Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency is the most frequent cause of genital ambiguity in female newborns. Enzyme deficiency causes a disorder of cortisol synthesis by the adrenal cortex and leads to excessive androgen production resulting in subsequent genital virilization of female fetuses. The incidence of the classical form is 1:10000–15000 live births. About ¾ of affected infants also suffer from a disorder of aldosterone biosynthesis, which can lead to potentially lethal salt-losing crises within the first weeks of life. Here, we report of the case of an unrecognized virilization of a female newborn, who was hospitalized after an adrenal crisis at the twelfth day of life. Supplementary glucocorticoid (hydrocortisone) and mineralocorticoid (fludrocortisone) treatment with the addition of salt led to a fast recovery and satisfactory control of disease during 40 days of hospitalization. The girl was released from the hospital with good prognosis for the future growth and development with the recommended ongoing supplementary treatment under the supervision of an endocrinologist.

Uvod

Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) je autosomno recesivno nasljedna metabolička bolest uzrokovana deficitom jednog od enzima nužnih za sintezu kortizola u kori nadbubrežne žlijezde. U oko 90–95% slučajeva uzrok je deficit 21-hidroksilaze (21-OH) za čiju sintezu je odgovoran gen CYP 21 smješten na kratkom kraku 6. kromosoma (6p21.3).¹ Nedostatak ovog enzima dovodi do poremetnje biosinteze kortizola zbog nemogućnosti konverzije 17-hidroksiprogesterona (17-OHP) u 11-deoksikortizol. U 60–75% slučajeva prisutan je i deficit mineralokortikoida zbog nedostatne pretvorbe progesterona u deoksikortikosteron. Deficit kortizola dovodi do povećanog lučenja adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i kronične hiperstimulacije kore nadbubrežne žlijezde, rezultirajući njenom hiperplazijom te do posljedično povećane produkcije adrenalnih androgena.²

Budući da stupanj aktivnosti 21-hidroksilaze ovisi o genskoj mutaciji, bolest se može klinički prezentirati u rasponu od teških, »klasičnih« formi s gubitkom soli, do jednostavnih virilizirajućih oblika, odnosno nekla-

sičnih formi s kliničkom pojavnošću tijekom rane adolescencije.³ U klasičnom obliku bolest se pojavljuje u 1:10 000–15 000 živorođene djece. Prenatalna izloženost visokim koncentracijama androgena dovodi u ženskih fetusa do virilizacije vanjskog spolovila koja se kreće u spektru od izolirane klitoromegalije do fuzije labija i razvoja urogenitalnog sinusa.⁴ Budući da je KAH uslijed deficita 21-OH najčešći uzrok dvosmislenog spolovila u ženske novorođenčadi, ovakve promjene zahtijevaju što hitniju dijagnostiku i liječenje. Naime, oko ¾ zahvaćenih klasičnom formom pati i od nedostatne biosinteze aldosterona s rizikom razvoja potencijalno letalnih kriza gubitka soli i hipotenzije u prvim tjednima života.⁵ Zbog posebne vulnerabilnosti na hipovolemiju, te na elektrolitske i metaboličke disbalanse, liječenje novorođenčeta s KAH-om predstavlja poseban izazov.

Prikaz bolesnice

Djevojčica je prvo dijete mladih i zdravih roditelja. Trudnoća je bila urednog tijeka sve do 32. tjedna kada je zbog prijetjećeg prijevremenog poroda provedena stimulacija sazrijevanja fetalnih pluća deksametazonom

(12 mg dnevno, tijekom dva dana). Tada je započeta i peroralna tokolitička terapija uz mirovanje, sve do poroda u 38. tjednu trudnoće. Djevojčica porodne težine 2950g i duljine 49 cm je po rođenju vitalna (Apgar indeks 10, 10) i neupadljivog kliničkog statusa. Boravak u rodilištu protječe bez osobitosti. Otpušta se uobičajeno kući trećeg dana života, bez posebnih naputaka. Ipak, u otpusnom listu novorođenčeta kao osobitost u kliničkom statusu navedena je parcijalna fuzija velikih labija, s napomenom o eventualnom (kasnijem) upućivanju na pregled dječjem kirurgu.

Tijekom boravka kod kuće roditelji ne uočavaju zabrinjavajuće promjene na djetetu. Navode probleme oko podoja zbog stalne pospanosti djeteta i teškog razbuđivanja za obroke, praćene učestalim i obilnim bljućkanjem. U našu Kliniku dolazi u dobi od 12 dana, izrazito narušenog općeg stanja s povišenom tjelesnom temperaturom od 38,5° C, somnolentna, dehidrirana, septičnog aspekta. Težina kod primitka je 2580 g (–13% porodne težine). U statusu se ističe virilizirano žensko spolovilo, s hipertrofičnim klitorisom i tamnije pigmentiranim, djelomično sraslim velikim labijama. Ušće uretre je uredno smješteno.

Početni laboratorijski nalazi ukazuju na stanje teške dehidracije (povišeni urea i kreatinin), s ozbiljnim elektrolitskim disbalansom (kalij 7,0 mmol/L, natrij 119 mmol/L, kloridi 90 mmol/L) te metaboličkom acidozom, uz urednu razinu glikemije. Sumnja na sepsu je potvrđena izrazito patološkim upalnim parametrima: (CRP 216,5 mg/L, SE 71, leukopenija od 5,4x10⁹/L s 10% nesegmentiranih granulocita u razmazu, te nalazom urina (proteinurija, pozitivni nitriti, bakterije u sedimentu 3+). Biokemijski nalaz likvora je bio uredan. U urinkulturi je porasla *E.coli* 10⁶/L, dok su hemokultura i kultura likvora ostale sterilne.

Kako je bilo očito da se radi o vitalno ugroženom, septičnom novorođenčetu, u adrenalnoj krizi uslijed vjerojatne kongenitalne adrenalne hiperplazije, započeto je liječenje hidrokortizonom u bolusnoj dozi od 2 mg/kg tjelesne težine. Uz infuziju fiziološke otopine i 10%-tne glukoze u omjeru 1:1 (120ml/kg/24 sata) nastavljena je terapija hidrokortizonom u dozi od 100mg/m²/dan, uz postupno smanjivanje doze. Sedmog dana boravka djevojčica je klinički stabilna, elektrolitski kompenzirana, te se prelazi na peroralnu nadoknadnu terapiju (hidrokortizon, fludrokortizon, NaCl). Rezultati prvih hormonalnih pretraga potvrđuju dijagnozu klasične forme KAH-a s gubitkom soli uslijed deficita 21-hidroksilaze (17-OHP 730 nmol/L, testosteron 22,8 nmol/L, renin 272,5 pg/mL). Naknadno pristigli nalaz kariotipa je uredan, ženski (46,XX).

Započeta empirijska antibiotska terapija (ampicilin, gentamicin) korigirana je trećeg dana liječenja u ceftriakson (prema antibiogramu urinokulture). Antibiotsko liječenje je provedeno tijekom tri tjedna, uz normalizaciju svih patoloških nalaza nakon desetak dana terapije. Nefrološkom obradom je otklonjena sumnja na vezikoureteralni refluks. Tijekom 40 dana hospitalizacije

postignut je optimalan rast i razvoj djeteta (težina kod otpusta 4550g) uz dobru kontrolu bolesti prema laboratorijskim parametrima. Preporučeno je daljnje trajno nadoknadno liječenje uz redovite endokrinološke kontrole.

Rasprava

Prikazani slučaj KAH u ženskog novorođenčeta upućuje na važnost ranog prepoznavanja karakterističnih kliničkih obilježja bolesti zbog velike vjerojatnosti razvoja vitalno ugrožavajućih adrenalnih kriza. Promijenjena obilježja vanjskog spolovila u ženske novorođenčadi zahtijevaju brzo određivanje 17-OHP te što ranije liječenje u cilju prevencije akutnih kriza.

Neposredni terapijski ciljevi su višestruki i zahtjevni. Nužna je nadoknada glukokortikoida (hidrokortizon) i mineralokortikoida (fludrokortizon) kako bi se spriječile krize gubitka soli, uz istovremeno adekvatnu supresiju sekrecije adrenalnih androgena. Nužno je pažljivo titriranje terapije koja mora biti individualizirana i klinički nadzirana, praćenjem brzine rasta, prirasta tjelesne težine i progresije koštane dobi te laboratorijski (17-OHP, testosteron). Terapijski cilj je pronaći najnižu dozu glukokortikoida kojom se postiže prihvatljiva razina adrenokortikalnih hormona uz zadovoljavajući linearni rast djeteta.⁶ U novorođenačkoj dobi doza hidrokortizona ne bi trebala biti veća od 25mg/m² dnevno. Nadomjesna terapija fludrokortizonom određuje se prema vrijednostima elektrolita i renina, odnosno krvnog tlaka. Dnevne potrebe se kreću u rasponu od 100–200 µg, neovisno o tjelesnoj površini, s često potrebnim i višim dozama u ranom djetinjstvu. Mala djeca s klasičnim oblikom bolesti obično tijekom prvih 6–12 mjeseci života trebaju i nadoknadu soli (NaCl 1–2 g dnevno).⁷ Nakon toga razdoblja rutinska nadoknada obično nije potrebna zbog mogućnosti poticanja djeteta na slobodno konzumiranje soli u prehrani. Nerijetko je u ženske djece potrebna i operativna korekcija vanjskog spolovila.

Prenatalna dijagnostika i terapija se primjenjuju unazad više od 20 godina.⁸ U slučajevima pozitivne obiteljske anamneze i postojanja probanda rana prenatalna dijagnoza bolesti je moguća već u prvom tromjesečju trudnoće molekularnom genetskom analizom fetalne DNA.⁹ Na temelju analize uzorka fetalnih stanica iz korionskih resica ili kulture amnijskih stanica moguće je već in utero postaviti genetski specifičnu dijagnozu KAH-e prema kojoj se dalje usmjerava liječenje ženskih fetusa.¹⁰ Dosadašnji rezultati velikih studija na ljudima ukazuju u klasičnoj formi bolesti na sigurnost i dobrobit prenatalne terapije deksametazonom, ponajviše na stupanj virilizacije spolovila, a dugoročno na cjelokupni tjelesni, kognitivni i emocionalni razvoj djeteta. Kontroverze oko prenatalnog liječenja ipak postoje. Naime, neke studije na životinjama su ukazale na negativni utjecaj prenatalne izloženosti deksametazonu, poglavito na somatski rast, razvoj mozga i na regulaciju krvnog tlaka.¹¹

U slučajevima kada nemamo pozitivnu obiteljsku anamnezu ultrazvučni nalaz povećane nadbubrežne žlijezde u drugom tromjesečju trudnoće može biti indikacija za prenatalnu dijagnostiku na KAH.¹² Isto tako treba uzeti u obzir i moguću važnost ultrazvučnog nalaza zadebljanog nuhalnog nabora fetusa u prvom tromjesečju jer su opisani sporadični slučajevi povezanosti ovog znaka s klasičnim oblikom bolesti.¹³

Neonatalni probir se temelji na određivanju 17-OHP metodom imunološkog testa,¹⁴ s relativno visokim udjelom lažno pozitivnih rezultata. Ovo se može pripisati kako fiziološkim razlozima tako i križnoj reakciji s drugim steroidnim prekursorima, posebice u preterminske ili teško bolesne novorođenčadi. U takvim slučajevima se kao dodatna metoda preporuča tekućinska kromatografija i masena spektrometrija.¹⁵ Opisuju se i slučajevi lažno negativnog probira, tako da klinička sumnja ne isključuje bolest čak i ako je neonatalni probir uredan.¹⁶ U tom smislu posebice obvezuju rezultati pojedinih istraživanja, koja ukazuju na moguću povezanost neprepoznate KAH-e i sindroma iznenadne dojenačke smrti.¹⁷ Stoga nije nikada dovoljno naglašavati važnost detaljnog kliničkog pregleda novorođenčeta i ranog prepoznavanja znakova virilizacije, kao osnove pravovremene dijagnoze i liječenja, a time i prevencije po život opasnih adrenalnih kriza.

Literatura

1. Dumić M. Kongenitalna adrenalna hiperplazija uslijed deficiencija 21-hidroksilaze. *Liječ Vjesn* 1996;118(Suppl 1):13–6.
2. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:776–88.
3. 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(4):414–21.
4. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005;365(9477):2125–36.
5. 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.

6. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Sippell WG, Speiser PW. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 2002;58:188–95.

7. Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis, treatment and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8(4):349–63.

8. David M, Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1984;105:799–803.

9. Dumić M, Brkljačić L, Plavšić V et al. Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Croatia. *Am J Med Genet* 1997;72(3):302–6.

10. Torresani T, Biason-Lauber A. Congenital adrenal hyperplasia: diagnostic advances. *J Inher Metab Dis* 2007;30(4):563–75.

11. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res* 2007;67(2):53–60.

12. Saada J, Grebielle AG, Aubry MC, Rafii A, Dumez Y, Benachi A. Sonography in prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *Prenat Diagn* 2004;24(8):627–30.

13. Finchman J, Pandya PP, Yuksei B, Loong YM, Shah J. Increased first-trimester nuchal translucency as a prenatal manifestation of salt-wasting congenital adrenal hyperplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(4):392–4.

14. Gruneiro-Papendieck L, Chiesa A, Mendez V, Prieto L. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: experience and results in Argentina. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21(1):73–8.

15. Janzen N, Peter M, Sander S, Stenerwald U, Ferhardt M, Holtkamp U, Sander J. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(7):2581–9.

16. Schreiner F, Brack C, Salzgeber K, Vorhoff W, Woelfle J, Gohlke B. False negative 17-hydroxyprogesterone screening in children with classical congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Pediatr* 2008;167(4):479–81.

17. Strnadova KA, Votava F, Lebl J et al. Prevalence of congenital adrenal hyperplasia among sudden infant deaths in the Czech Republic and Austria. *Eur J Pediatr* 2007;166(8):1–4.

Članak primljen: 04. 06. 2008.; prihvaćen: 24. 09. 2008.

Adresa autorice: Mirta Starčević, dr. med., Bleiweisova 19, 10000 Zagreb, e-mail: mirta_ps@yahoo.com