

Hirsutizm ile gelen geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi

Late onset congenital adrenal hyperplasia with incoming hirsutism

Engin Eren Kavak¹, Serkan Tursun², Şenay Arıkan Durmaz³, Aydın Çıfci¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

²Yaşam Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

³Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi: 31.03.2016

Kabul Tarihi: 04.04.2016

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.293211

Öz

Konjenital adrenal hiperplazi adolesan dönemden sonra daha az görülmektedir ve bu geç başlangıçlı olan vakalar daha çok oligomenore ve hirsutizm nedeniyle araştırılırken tanı almaktadırlar. Özellikle polikistik over sendromu nedeniyle poliklinikte araştırılan kadın hastalarda bu tanının da göz önünde bulundurulmasına dikkat edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital adrenal hiperplazi, hirsutizm, polikistik over sendromu

Abstract

Congenital adrenal hyperplasia are less frequent after the adolescent period and late-onset cases that are mostly diagnosed in the course of investigating for oligomenorhea and hirsutism. Female patients who evaluated in the clinics for especially polycystic ovary syndrome should be taken into account this diagnosis in with consideration.

Keywords: Congenital adrenal hyperplasia, hirsutism, polycystic ovary syndrome

Giriş

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) genetik mutasyonlar sonucu kortizol biyosentezindeki enzim eksikliklerine bağlı ortaya çıkan bir durumdur. KAH bebeklik ve çocukluk döneminin en yaygın adrenal hastalığıdır. Kısmi enzim eksiklikleri adolesan dönemden sonra özellikle hirsutizm ve oligomenore olan fakat hafif virilizasyonu olan kadınlarda belirgin olarak görülebilir. Adolesan dönemden sonra çok daha az görülmektedir ve bu geç başlangıçlı kadınlar oligomenore ve hirsutizm vakalarının %5-25 sebebidir [1]. Hirsutizm kadınlarda normalde terminal kılların bulunmadığı, androjenlere hassas bölgelerde vellöz kılların terminal kıllara aşırı dönüşmesi ile karakterize erkek tipi kıl gelişimidir. Üreme çağındaki kadınların %5-10'u etkilenir ve en sık sebep PCOS dur. Prolaktin hormonunun fazla olması, adrenal bezin hiperfonksiyonu adrenokortikal yada over kanserleri ve kullanılan bazı ilaçlar da hirsutizm yapabilir.

Hirsutizm ayırıcı tanısında geç başlangıçlı non-klasik KAH'nin göz ardı edilmemesi amacıyla polikliniğimizde aşırı kıllanma nedeniyle araştırılan ve geç başlangıçlı KAH tanısı alan bir olgu sunuldu.

Olgu

Bizim olgumuz 22 yaşında bayan hastaydı ve aşırı kıllanma, sekonder amenore şikayeti ile endokrinoloji polikliniğine başvurdu. Daha önceden bilinen herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Hastanın ergenlik döneminden itibaren başlayan kıllanmada artış şikayeti son zamanlarda daha belirgin hale gelmiş, ilk dönemlerinden beri düzenli adet görememiş ve sekonder amenoresi vardı. Fizik muayenesinde yüz, boyun, göbük, bacak ve kollarında daha belirgin olan aşırı kıllanması mevcuttu. Modifiye Ferriman Galwey skoru > 12 idi. Yapılan ultrasonografik incelemesinde overlerinde yaygın boyutları 1 cm'nin altında kistik oluşumlar mevcuttu ve bu durum

polikistik over sendromu ile uyumlu idi. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı normal, biyokimyasal parametreleri normaldi. Mensurasyonun üçüncü günü sabah bakılan bazal 17 hidroksi progesteron değeri 8,65 ng/ml ile yüksekti bu nedenle synacthen testine gerek görülmedi. Sabah bazal kortizol değeri 10,83 mcg/dl (6,2-19,4) idi ve 1 mg deksametazon supresyon testi sonrası kortizol değeri 0,59 mcg/dl olup baskılandığı için Cushing sendromundan uzaklaşıldı. Diğer hormonal parametreler ve biyokimyasal değerleri (DHEAS, androstenedion, insülin) normaldi.

Tartışma

Hirsutizm genç kadınlarda sık karşılaşılan patolojik durumlardan biridir. Olgumuzda geç başlangıçlı KAH saptanmış olup hirsutizm ayırıcı tanısında dikkat edilmesi gerekir. Çoğu kez hirsutizm, sekonder amenore, polikistik over görüntüsü nedeniyle PKOS ile karıştırılmaktadır. PKOS en sık 30 yaş altı kadınlarda görülen ve overde kalın bir over dokusu içinde iyi huylu birçok kist ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Akdeniz ülkeleri ve ortadoğuda hirsutizm sık görülmektedir. Bu kuşakta yer alan Türkiye’de Orta Anadolu’da yapılan önemli bir epidemiyolojik çalışmada özellikle PKOS tanısı ile izlenen kadınlarda non-klasik 11 beta hidroksilaz sıklığı %8,4 olarak bildirilmiştir [6,7].

Diğer bir çalışmada PKOS ve hirsutizm semptomları olan hastaların %33’ünde 21-hidroksilaz eksikliği bulunmuştur [8,9]. Androjen salgılayan tümörler, prolaktinoma, akromegali, tiroid hormon bozuklukları, androjen içeren ilaç kullanımı gibi pek çok durumun da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. KAH’lı hastalarda adrenal insidentoloma sıklığı normal popülasyona göre fazla olduğundan dolayı adrenal insidentoloma ile karşılaşılan durumlarda pratikte geç başlangıçlı KAH da düşünülmesi gerekir [10,11].

Ambiguous genitalya ile genelde neonatal dönemde tanı konulan klasik KAH’nin aksine non-klasik KAH olguları çoğu kez puberte çağına kadar tanı almamaktadır. Non-klasik KAH’da 21-alfa hidroksilaz enziminin aktivitesi %20-50 oranında korunur. Klasik KAH’da virilizan tipte ise enzim aktivitesi %1’dir. Otozomal resesif olarak geçen bu hastalık hiperandrojenemi sendromlarının %1-2’sinde görülür. Klinik kişiden kişiye değişmekle birlikte genellikle menstruasyon bozuklukları ve infertilitenin yanısıra hirsutizm, frontal/temporal alopesi, akne, ciltte yağlanma gibi hiperandrojenemi bulguları ya da kliteromegali, erkek

tipi kas yapısı, ses kalınlaşması ve meme atrofisi gibi virilizm bulguları ile puberte çağında dikkat çeker [1,12].

Bizim hastamızda ise hirsutizm gibi hiperandrojenemi bulgusu olmasına rağmen virilizm saptanmadı. Virilizm eşlik eden olgularda non-klasik KAH tanısı konulmadan önce mutlaka androjen sekrete eden adrenokortikal karsinomanın ve over kanserlerinin ekarte edilmesi gerekir.

Hastalık en çok kadınlarda puberte çağında tanı aldığından reproduktif çağ boyunca en sık karşılaşılan polikistik over sendromundan ayırt etmek gereklidir. Klinik bulguların çakışması ve radyolojik görüntülemeye her iki hastalıkta da polikistik overlerin saptanması bu iki klinik antitenin ayrımını zorlaştırmaktadır. Non-klasik KAH olanlardaki PKOS sıklığı %1-19 olarak rapor edilmiştir [11,12]. Üstelik Rotterdam tanı kriterlerine göre polikistik over tanısı konulmadan önce mutlaka non-klasik KAH olgularının ekarte edilmesi gerekmektedir. Ayırıcı tanıda altın standart olarak kullanılan 17-OH progesteron değerleri non-klasik KAH’lı olgularda bazalde ölçümlerde normal sınırlarda bulunabilir. Bu nedenle dinamik bir test olan 250 mcg ACTH uyarı testinin (synacthen) yapılması bir gerekliliktir. Test sırasında 17-OH progesteron değerinin 800 ng/dl üzerine çıkması non-klasik KAH olduğunu gösterir. Erkeklerde ise non-klasik KAH tanısı koymak zordur. Androjen düzeyleri yardımcı olmaz. Genellikle testiste tesadüfen rastlanan adrenal rest tümörleri ile tanı alırlar [1,8].

Erdoğan ve ark. [7], 7 yıl boyunca PCOS tanısı ile tedavi almış bir 25 yaşındaki bir bayanda geç başlangıçlı non-klasik KAH ile birlikte adrenalde lokalize olan bir adenom nedeniyle gelişen Cushing sendromu olgusunu yakın zamanda bildirdiler. Bu nedenle hirsutizmle giden hastalıklar arasında overlap olabileceği unutulmamalıdır. Bizim hastamızda 1 mg deksametazon supresyon testi ile Cushing sendromu ekarte edilmiştir.

Tanı konulan hastalarda mutasyon analizlerinin de yapılması gerekir. KAH vakalarında çok sayıda farklı delesyonlar ve missense mutasyonlar vardır. CYP21A2 yetersizliği 6. kromozomun HLA-B lokusu ile yakın ilişkilidir ve HLA tipleri ve/veya DNA polimorfizmi heterozigot taşıyıcıları meydana çıkarmak ve bazı ailelerde etkilenmiş bireyleri teşhis etmek için kullanılabilir. Farklı hastalarda klinik görünüm değişkendir, kadının virilizasyonundan (CYP21A2) erkeğin feminizasyonuna kadar değişebilir. Ancak bizim olgumuzda teknik yetersizliklerden ve hastanın sosyoe-

konomik durumu yeterli olmadığından mutasyon analizi yapılamamıştır. Ancak hastamızda hipertansiyonun eşlik etmemesi 11 beta hidroksilaz eksikliğinin eşlik etmediğini düşündürmektedir. 11 beta hidroksilaz eksikliğine bağlı (CYP11B1) non-klasik KAH olgularında virilizasyon görülmez, bizim hastamızda da virilizasyon yoktu [1,12].

Tedavide çoğu kez adrenal kortizol sentezi yeterli olduğu için steroid replasman tedavisine gereksinim olmaz. Oral kontraseptifler yada antiandrojen tedavi birlikte verilmesi yeterli olur. Ancak synacthen testi sırasında kortizol düzeyleri yeterli değilse steroid replasmanı gerekebilir. Olgumuzda synacthen testi ile kortizol aksında eksiklik saptanmadığından steroid replasman tedavisi verilmemiştir. Ayrıca henüz fertilizasyon istemediğinden oral kontraseptif tedavi başlanılmıştır [1,12].

Sonuç olarak; ülkemizde polikistik over sendromu tanısı koymadan önce non-klasik geç başlangıçlı KAH tanısının ekarte edilmesi ve gereklilik halinde genetik danışmanlık verilmesi uygun olacaktır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2013.
2. Yılmaz-Ağladioğlu S, Savaş-Erdeve Ş, Boduroğlu E, Önder A, Karaman İ, Çetinkaya S, Aycan Z. A Girl with Steroid Cell Ovarian Tumor Misdiagnosed as Non-Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. The Turkish Journal of Pediatrics 2013; 55: 443-6.
3. Salim S, Shantha GP, Patel AD, et al. Virilizing ovarian steroid cell tumor in a 40 year old South Indian female: a case report. Cases J 2009; 2: 7521.

4. Stephens JW, Katz JR, McDermott N, et al. An unusual steroid-producing ovarian tumour: case report. Hum Repro 2002; 17: 1468-71.
5. Erdogan E, Pabuccu R, Ertek S, Israel S, Yılmaz B, Yılmaz H, Caglar G. Late-onset Congenital Adrenal Hyperplasia with Cushing Syndrome. Intern Med 53: 1955-1959, 2014 (DOI: 10.2169/internalmedicine. 53.0654).
6. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26: 853-91.
7. Chrousos GP, Loriaux DL, Mann DL, Cutler GB Jr. Late-onset 21-hydroxylase deficiency mimicking idiopathic hirsutism or polycystic ovarian disease. Ann Intern Med 1982; 96: 143-8.
8. Yarman S, Dursun A, Oguz F, Alagol F. 2004 The prevalence, molecular analysis and HLA typing of late-onset 21-hydroxylase deficiency in Turkish woman with hirsutism and polycystic ovary. Endocr J 2004; 51: 31-6.
9. Unluhizarci K, Kula M, Dundar M. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia among Turkish women with hyperandrogenism. Gynecol Endocrinol 2010; 26: 139-43.
10. Gupta P, Goyal S, Gonzalez-Mendoza LE, et al. Corticotropin independent Cushing syndrome in a child with an ovarian tumor misdiagnosed as nonclassic congenital adrenal hyperplasia. Endocr Pract 2008; 14: 875-9.
11. Loh V, Krishnan B, Prentice M, Panahloo A, Seal L. Late onset congenital adrenal hyperplasia masquerading as subclinical Cushing's syndrome. Endocrine Abstracts 2009;19: 72.
12. Patel Y. Lange Internal Medicine. Fifth ed. Canada: McGraw Hill;2011.

Sorumlu Yazar: Serkan Tursun

Ankara Çankaya Yaşam Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

E-mail: drtursun @ hotmail.com