

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ



Άνδρας 71 ετών με χαμηλό ανάστημα 1,30 μ
Έγγαμος, αγρότης

17OHPR >13,2 ng/ml

Δ4Α >11 ng/ml

Testo: 250 ng/dl

F 8πμ : 3,8 μg/dl

ACTH 8πμ: 653 pg/ml

U/S οσχέου: «δεν απεικονίζονται όρχεις
εντός του οσχέου»

Μυελολίπωμα ΔΕ επινεφριδίου 3εκ

Μόρφωμα ΑΡ επινεφριδίου 3 εκ

Υπεβλήθη σε χειρουργική εξαίρεση πυελικής μάζας

Ιστολογικά ευρήματα:

συνήγορητικά λειομυωματώδους σώματος μήτρας

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ



αδερφή 75 ετών με ΣΥΕ κλασικής
μορφής - αρρενοποιητική

αδερφός 66 ετών με κοντό ανάστημα και
αναφερόμενη αζωσπερμία.



Θεραπευτήριο: "Ευαγγελισμός"



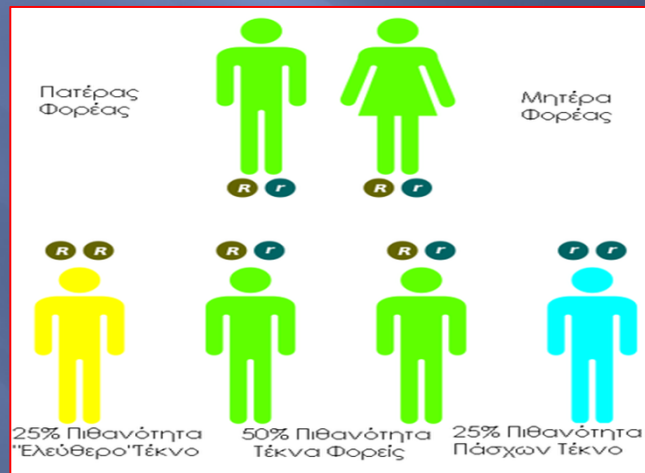
ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΤΙΛΑΣΙΑ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ (Σ.Υ.Ε)

Θεοδώρα Στρατηγού
Ενδοκρινολόγος
Επιμελήτρια Β' Ε.Σ.Υ
Τμήμα Ενδοκρινολογίας & Διαβητολογικό Κέντρο
Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΤΛΑΣΙΑ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

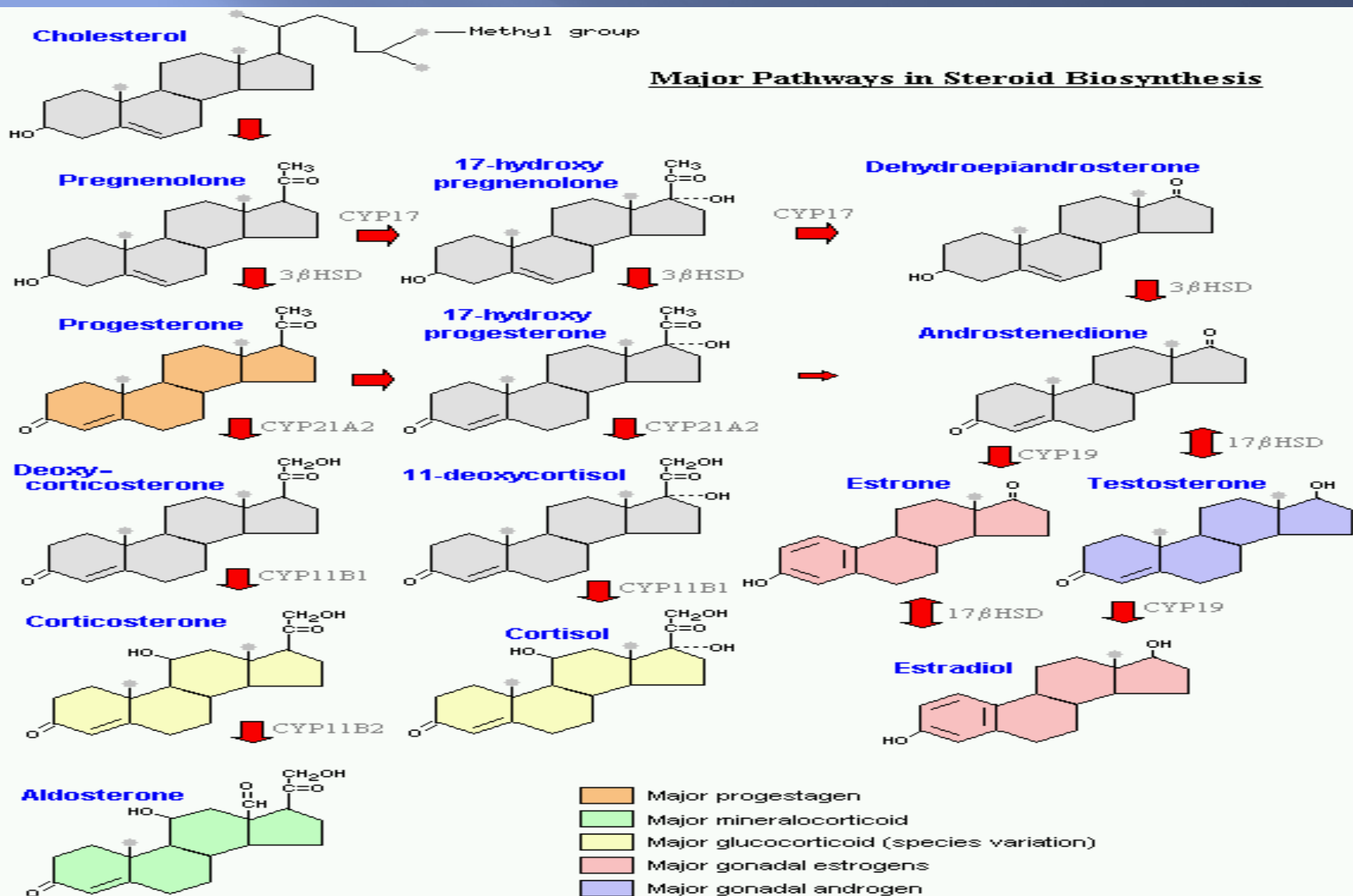
ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο όρος Σ.Υ.Ε χαρακτηρίζει μια οικογένεια νοσημάτων που κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα.

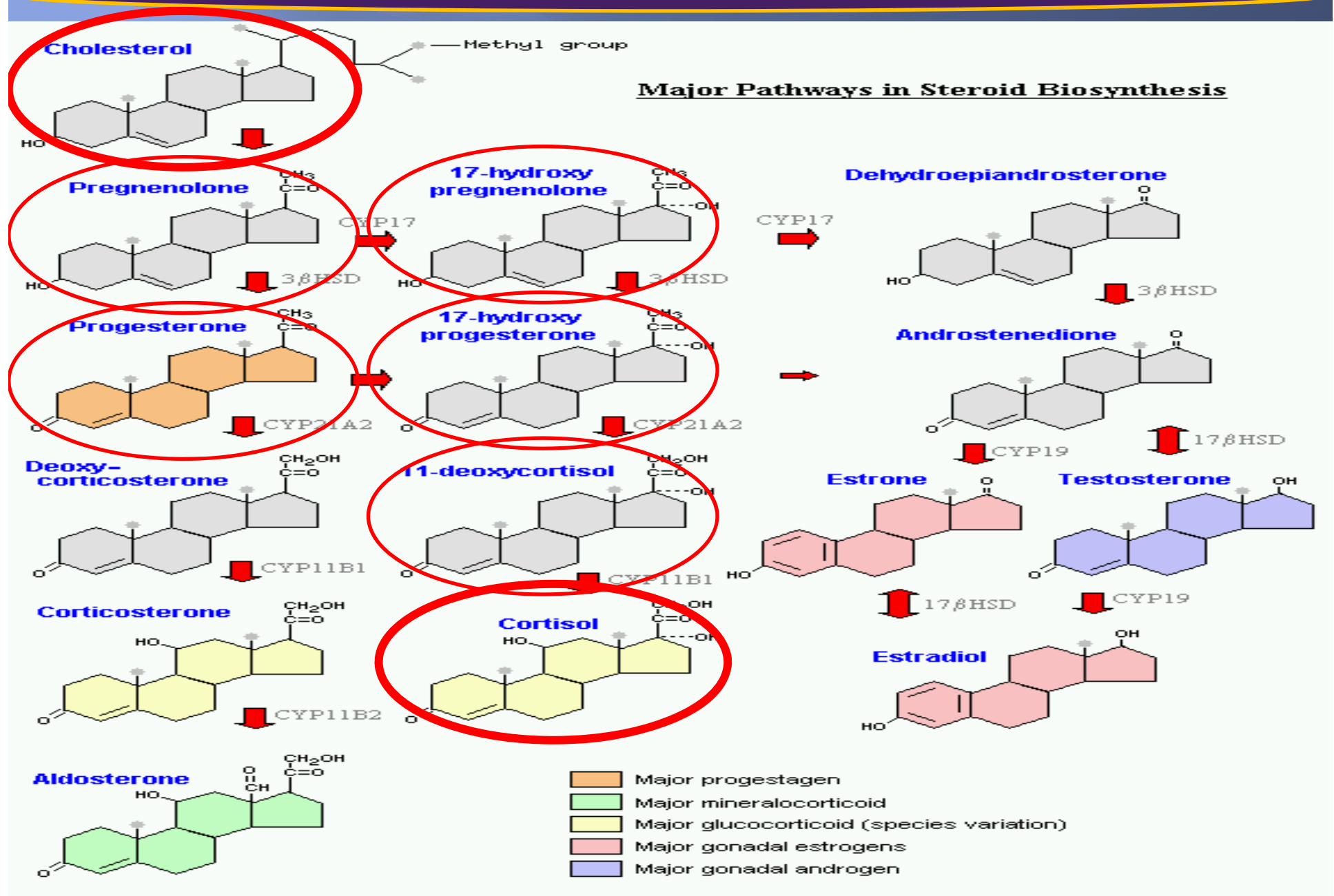


Φαινοτυπικά εκφράζεται με την έλλειψη και άρα την ανεπαρκή δράση κάποιου ενζύμου που ενέχεται στην βιοσύνθεση της κορτιζόλης στον επινεφριδιακό φλοιό.

Οδός βιοσύνθεσης των στεροειδών (επινεφρίδια/γονάδες)



«Μονοπάτι» βιοσύνθεσης της κορτιζόλης



Η Οδός βιοσύνθεσης των στεροειδών

Και ιδιαίτερα

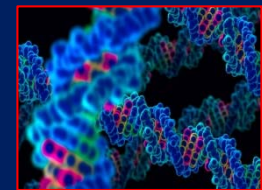
Το «Μονοπάτι» βιοσύνθεσης της κορτιζόλης

Δομούνται από ένα σύνολο
διαδοχικών χημικών αντιδράσεων

Οι οποίες καταλύονται από διάφορα ένζυμα τα οποία
ανήκουν κυρίως στο σύστημα του κυτοχρώματος P 450



Η παραγωγή αυτών των ενζύμων
κωδικοποιείται σε συγκεκριμένα γονίδια



ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΝΖΥΜΑ ΤΗΣ ΣΤΕΡΟΕΙΔΟΓΕΝΕΣΗΣ

ΧΡΟ

ΕΝΖΥΜΟ

StAR

P450_{scc}

P450_{c17}

3βHSDII

P450_{c21}

P450_{c11}

P450

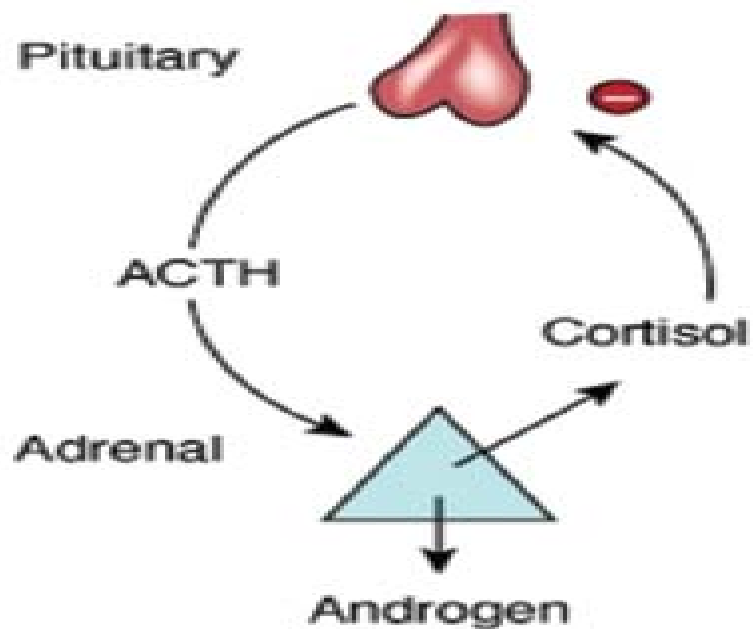
οξειδοαναγωγή
(POR)

Διαταραχές στην δράση
κάποιου εξ αυτών των ενζύμων
μπορεί να οδηγήσει
σε μειωμένη σύνθεση κορτιζόλης

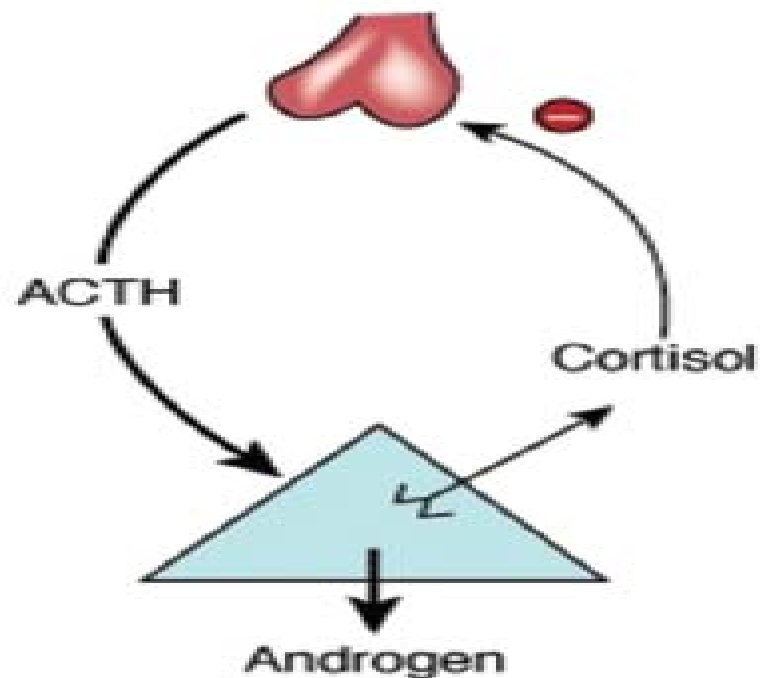
Η ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΟΡΤΙΖΟΛΗΣ

Έχει ως αποτέλεσμα

υπερέκκριση CRH & ACTH που ευθύνονται για την υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων



Normal
HPA axis



CAH
HPA axis

ΕΝΖΥΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ Σ.Υ.Ε

Table 1. Enzyme Deficiencies Resulting in CAH

Deficient Enzyme	Substrate	Product	Androgen	Mineralo-corticoid	% of CAH
21-hydroxylase	Progesterone	Deoxycorticosterone (DOC)	↑	↓	>90%
	17-hydroxy progesterone	11-deoxycortisol			
11β-hydroxylase	Deoxycorticosterone	11-deoxycortisol		↑	XrW1
Steroid acute regulatory protein (STAR)					Rare
3β-hydroxysteroid dehydrogenase (3β-HSD)	Preg-17-OH pregnenolone, DHEA	17-OHP, Δ ⁴ -androstenedione			Rare
17α-hydroxylase	Pregnenolone	17-OH pregnenolone	↓	↑	Rare
	Progesterone	17-OH (17-OHP)			

Συχνότερη
ενζυμική διαταραχή

Διαφάνεια 10

ΧτW1

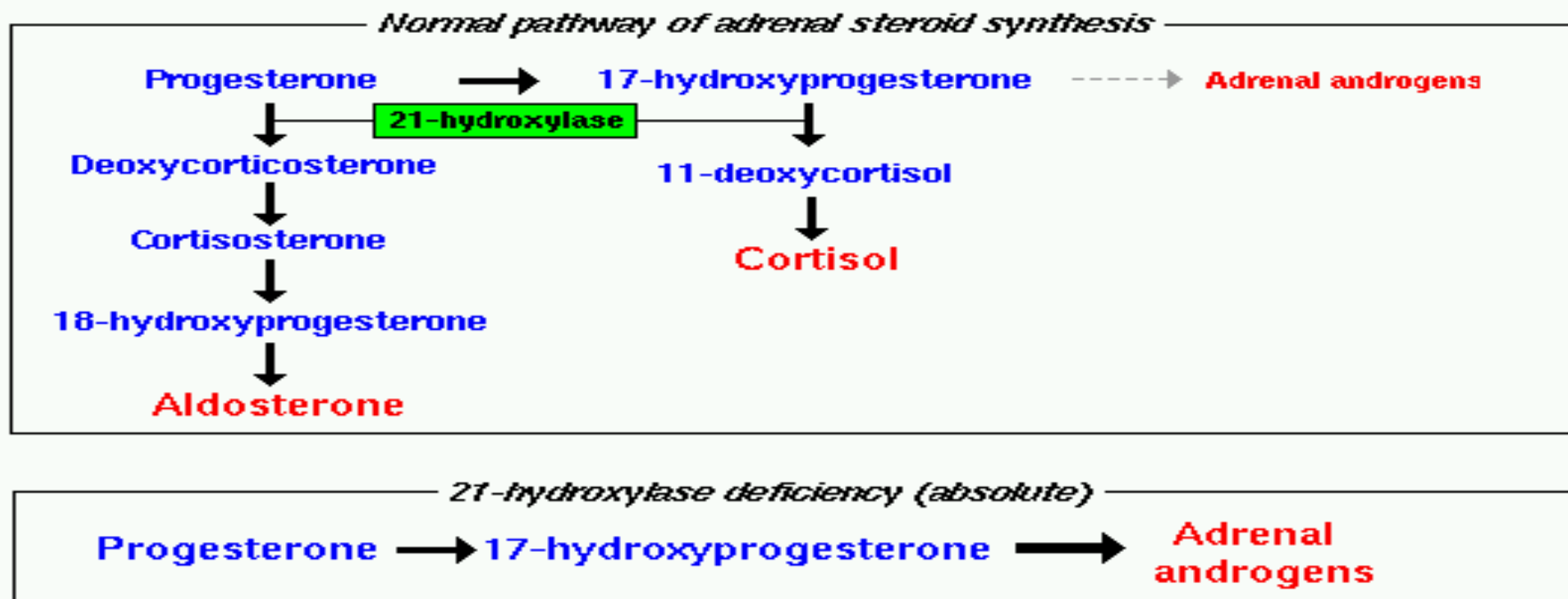
χνότερη

Χρήστης των Windows; 9/12/2017

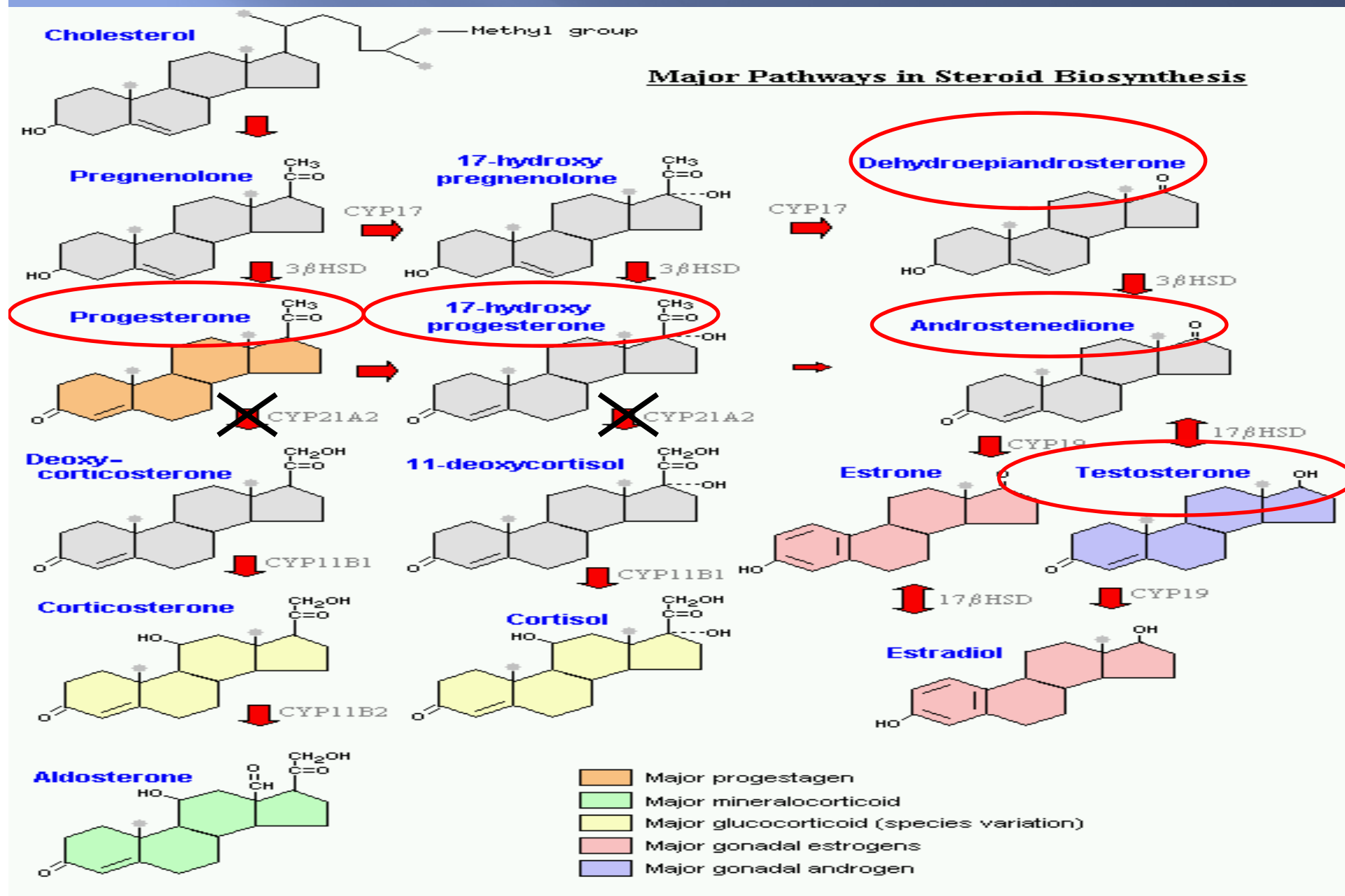
Η ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΕΝΖΥΜΟΥ 21 ΥΔΡΟΞΥΛΑΣΗ (P450c21)

Αποτελεί την συχνότερη διαταραχή
και ανευρίσκεται στο 90-95% των περιπτώσεων Σ.Υ.Ε

Υδροξυλιώνει στην θέση 21 την προγεστερόνη και την 17ΟΗΡ
σε Deoxycorticosterone & 11-Deoxycortisol



Οδός βιοσύνθεσης των στεροειδών (επινεφρίδια/γονάδες)



DIFFERENT FORMS OF 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY			
Phenotype	Classical Salt Wasting	Simple Virilizing	Non-classical
Age at diagnosis	Neonatal	Infancy to adult	Infancy to adult
Gender	Both	Both	Both
21-Hydroxylase activity	<1% of normal	1-10% of normal	>10% of normal
Hypotension	Present	Absent	Absent
Aldosterone deficiency	Present	Absent	Absent
Renin	High	Low	Low
Corr. 17-OH	High	Low	Low
Testosterone	Low	High	Variable, increased

Υπάρχει «ευρύ κλινικό φάσμα»
στην ανεπάρκεια του ενζύμου 21-υδροξυλάση

↓

«διαφορετικοί φαινότυποι»

μεγάλη σημασία
έχει το φύλο του ατόμου
στο οποίο αναφερόμαστε

**Υπάρχει «ευρύ κλινικό φάσμα»
στην ανεπάρκεια του ενζύμου 21-υδροξυλάση**



«διαφορετικοί φαινότυποι»



μεγάλη σημασία
έχει το φύλο του ατόμου
στο οποίο αναφερόμαστε



Κλινικό φάσμα ανεπάρκειας 21-υδροξυλάσης

Σοβαρή μορφή
(κλασική)

Ήπια μορφή
(μη κλασική)

Αναλόγως της ενζυμικής δραστηριότητας



~1 / 16.000 γεννήσεις



Ποικίλλει ανάλογα με την εθνικότητα
0,2% στον λευκό πληθυσμό

ΚΛΑΣΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΣΥΕ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

με σύνδρομο
απώλειας άλατος



Τα νεογνά (θήλεα ή άρρενα) "salt wasters" συνήθως μεταξύ 2ης και 3ης εβδομάδας ζωής εμφανίζουν:

- Εμετούς, ανορεξία, νωθρότητα
- Απώλεια βάρους ή στασιμότητα
- Αφυδάτωση, υπονατριαιμία, υπερκαλιαιμία
- Καταπληξία - Θάνατο

ΚΛΑΣΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΣΥΕ

(χωρίς σύνδρομο απώλειας άλατος)



Αρρενοποίηση
κατά την εμβρυική ζωή

Υπερανδρογοναιμία
στην εξωμήτριο ζωή



Χωρίς εμφανή σημεία
εκτός από
ποικίλου βαθμού
υπέρχρωση του οσχέου
και παρουσία πέους
αυξημένου μεγέθους.

ΚΛΑΣΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΣΥΕ

(χωρίς σύνδρομο απώλειας άλατος)



Αρρενοποίηση
κατά την
εμβρυική ζωή

αμφίβολα γεννητικά όργανα
(από την 7η εβδομάδα της κύησης)

- Υπερτροφία κλειτορίδας
- Ρυτίδωση και εν μέρει σύμφυση των μεγάλων χειλέων του αιδοίου
- Κοινό ουρογεννητικό κόλπο
- Φυσιολογικό σχηματισμό μήτρας σαλπίνγων και ωοθηκών

ΚΛΑΣΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΣΥΕ

(χωρίς σύνδρομο απώλειας άλατος)



**Υπερανδρογοναιμία
στην
εξωμήτριο ζωή**

Επιτάχυνση ρυθμού σωματικής ανάπτυξης

Προχωρημένη οστική ηλικία

Πρώιμη σύγκλειση επιφύσεων-χαμηλό
τελικό ανάστημα

Πρώιμη εμφάνιση τριχοφυΐας στο εφήβαιο
και την μασχάλη, βαθιά φωνή.

Προοδευτική αύξηση του μεγέθους της
κλειτορίδας

Ακμή, υπερτρίχωση, διαταραχές
εμμηνορρυσίας σε έφηβες

Κεντρική πρώιμη ήβη

ΜΗ ΚΛΑΣΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΣΥΕ



ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Ασυμπτωματικοί στην παιδική ηλικία

Ταχύς ρυθμός ανάπτυξης

Προχωρημένη οστική ηλικία

Πρώιμη τρίχωση στο εφήβαιο και τις μασχάλες.

Στις συμπτωματικές γυναίκες η συχνότερη συμπτωματολογία είναι:

1) Δασυτριχισμός (60%)

2) Ολιγομηνόρροια (54%)

3) Ακμή (33%)

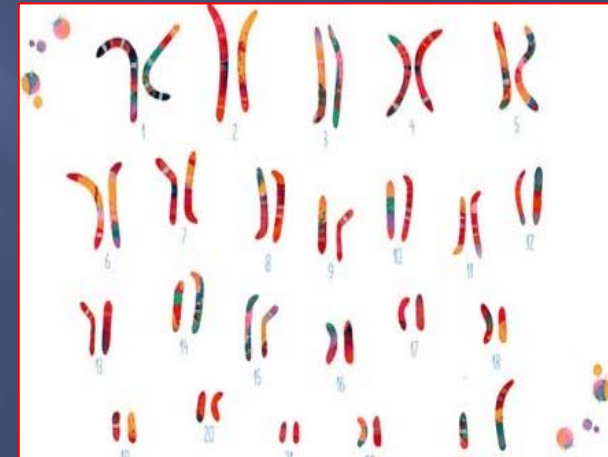
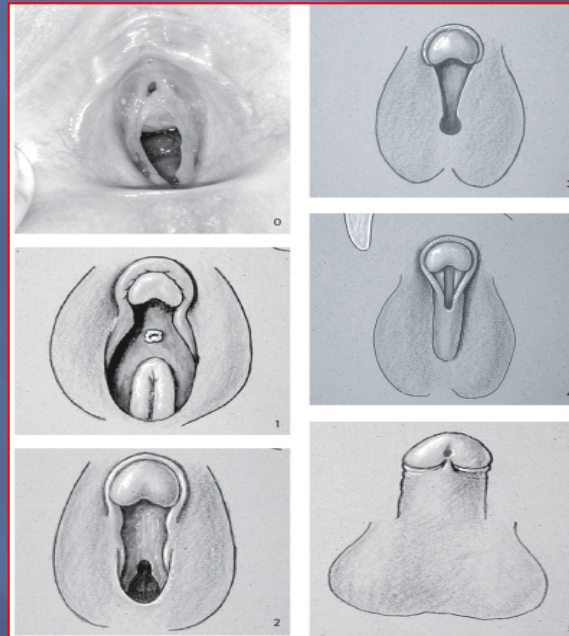
4) Στειρότητα (13%)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΛΑΣΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ Σ.Υ.Ε

Αξιολόγηση έξω γεννητικών οργάνων

Βιοχημικός - ορμονολογικός έλεγχος

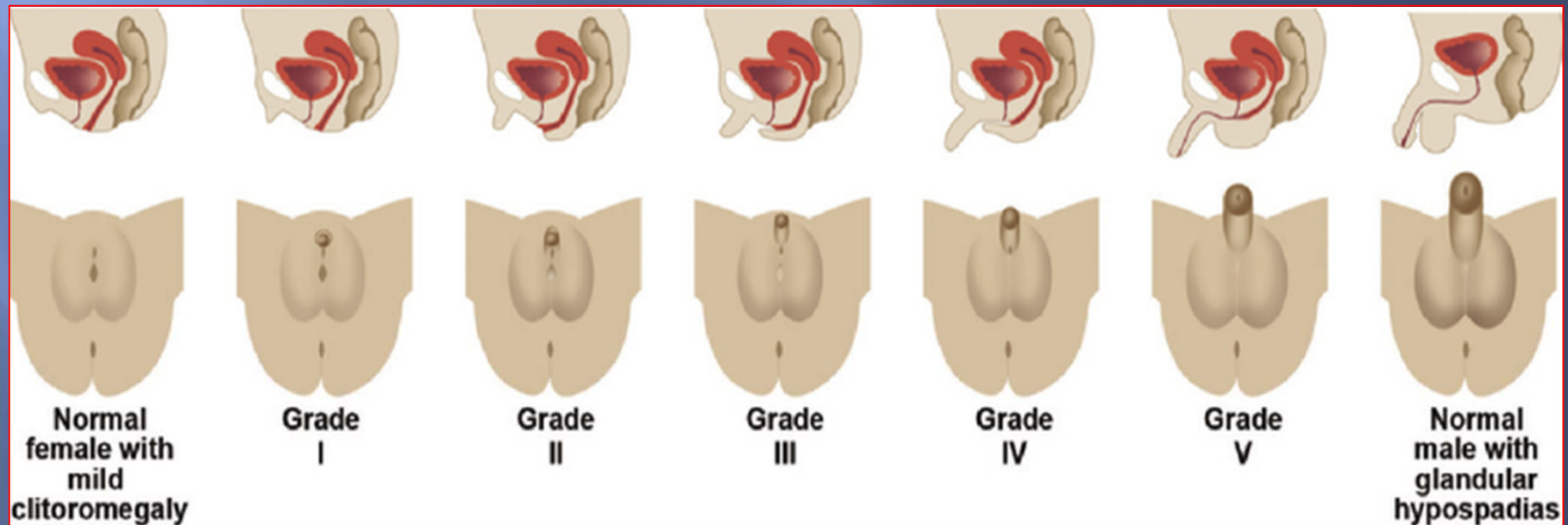
Γενετικός έλεγχος



ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΛΑΣΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ Σ.Υ.Ε

Αξιολόγηση έξω γεννητικών οργάνων

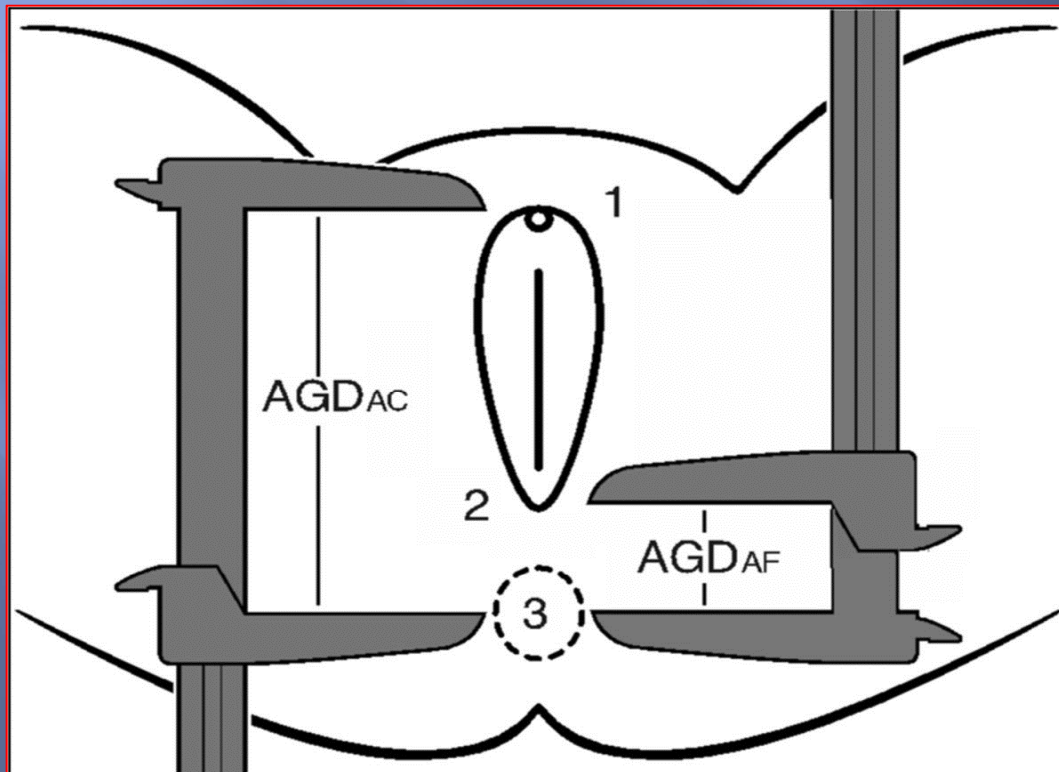
Prader score



ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΛΑΣΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ Σ.Υ.Ε

Αξιολόγηση έξω γεννητικών οργάνων

Anogenital Ratio



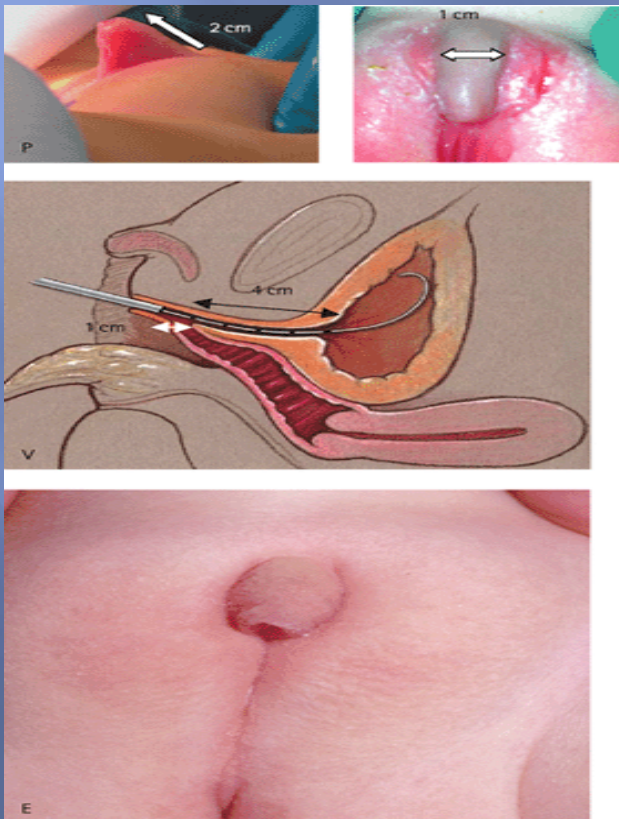
$$AF / AC > 0.5$$

αρρενοποίηση

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΛΑΣΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ Σ.Υ.Ε

Αξιολόγηση έξω γεννητικών οργάνων

P V E score



P μήκος και πλάτος φαλλού

V απόσταση του κόλπου
από την ουροδόχο κύστη
και την ουρήθρα

E Prader score

Richard C. Rink, J.BJU Int 2005;95(4)638-642

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΛΑΣΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ Σ.Υ.Ε

Βιοχημικός - ορμονολογικός έλεγχος

17OHP τ.α: 3-6 nmol/L ή 100-200ng/dl

<5nmol/L = ΚΦ

>15nmol/L = ΣΥΕ

5-15nmol/L = synachten test

Η ACTH είναι γενικά αυξημένη στους πρωτοδιαγνωσθέντες ασθενείς
με την κλασσική μορφή της νόσου
ενώ σε ασθενείς με την μη κλασσική μορφή της νόσου
ανευρίσκεται σε φυσιολογικά επίπεδα

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΛΑΣΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ Σ.Υ.Ε

Βιοχημικός - ορμονολογικός έλεγχος

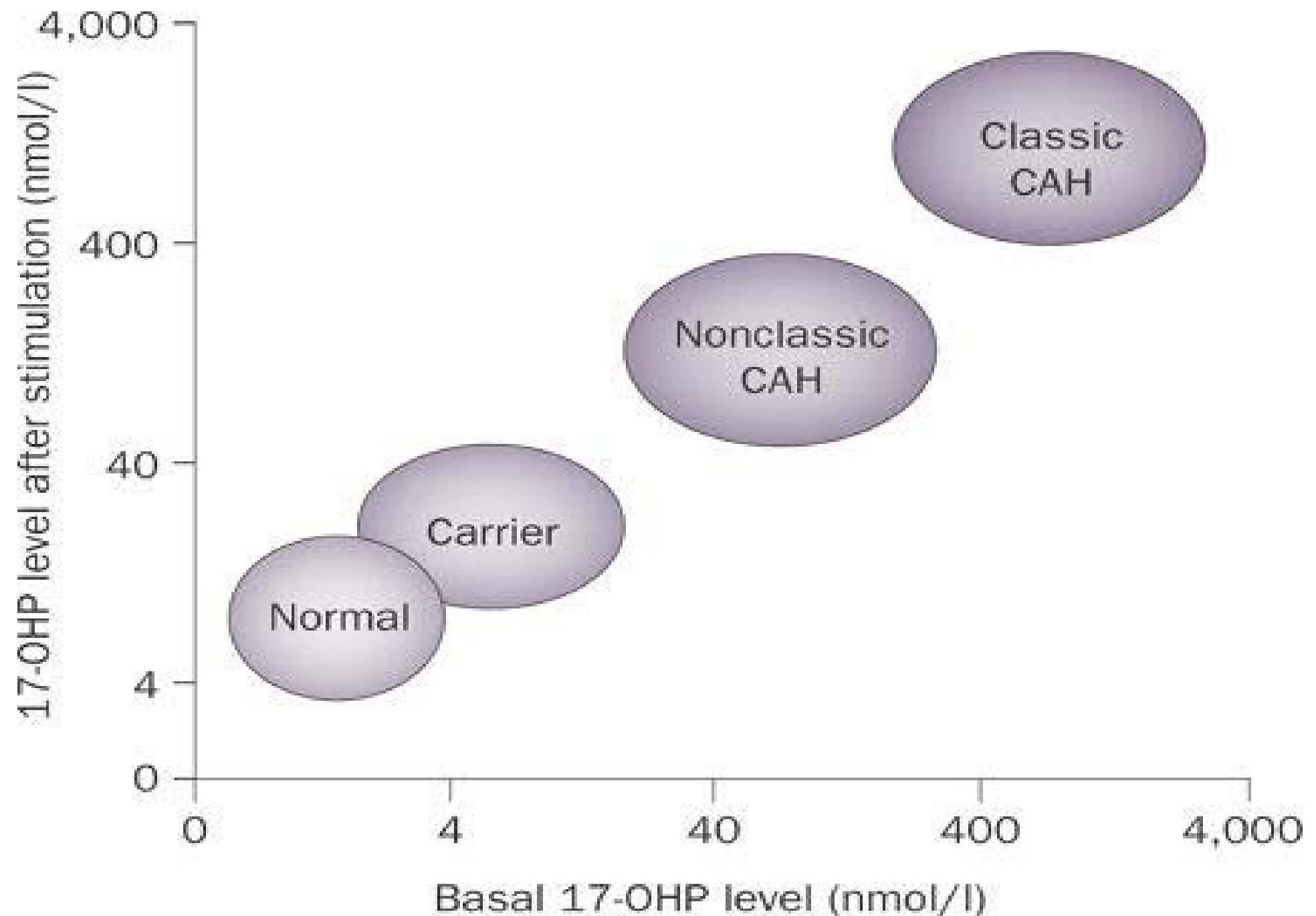
Synachten test (17OHP στα 60')

17OHP < 30 nmol/L = αποκλεισμός διάγνωσης

17OHP > 45 nmol/L = ΣΥΕ

17OHP: 30-45 nmol/L = ετεροζυγωτία

Η κορτιζόλη στη δοκιμασία αυτή είναι συνήθως χαμηλή ή φυσιολογική

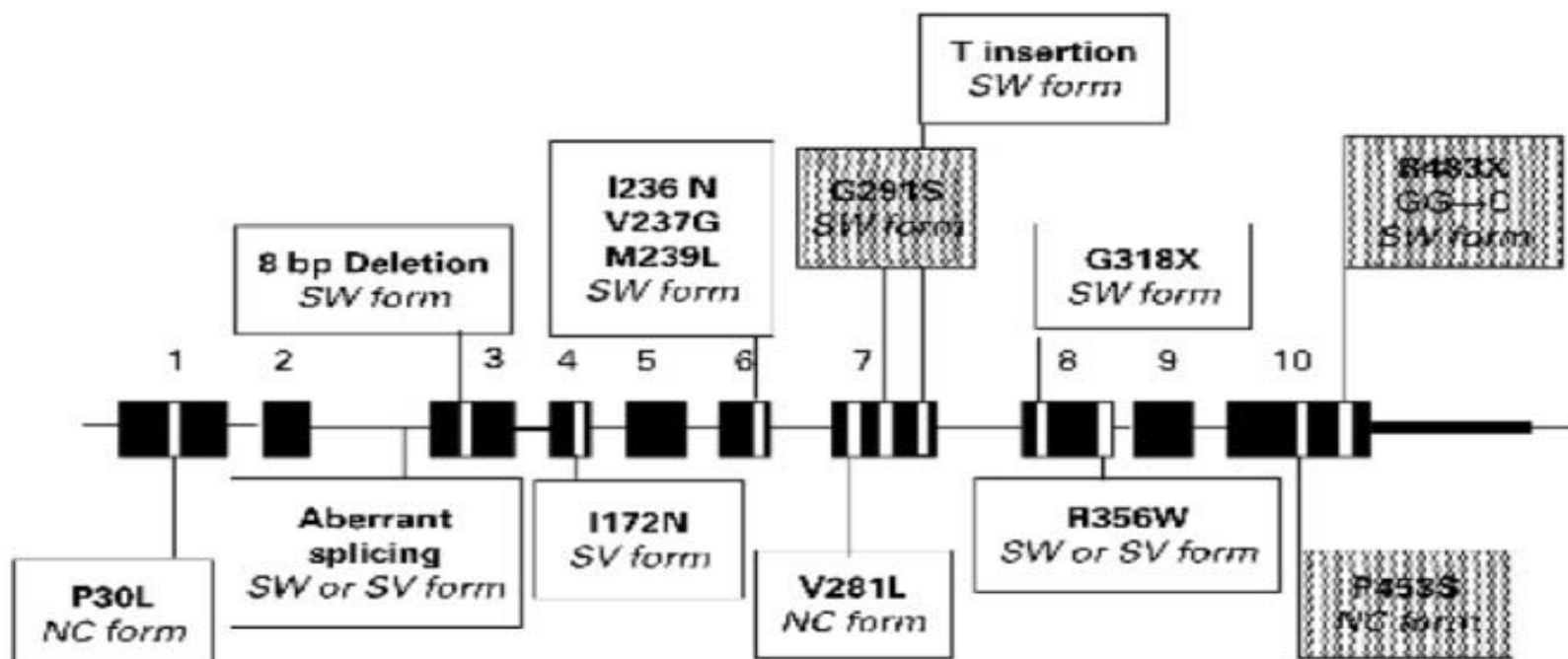


17-OH Prog levels before and 60 min after a 0,25 mg bolus of cosyntropin

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΛΑΣΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ Σ.Υ.Ε

Γενετικός έλεγχος

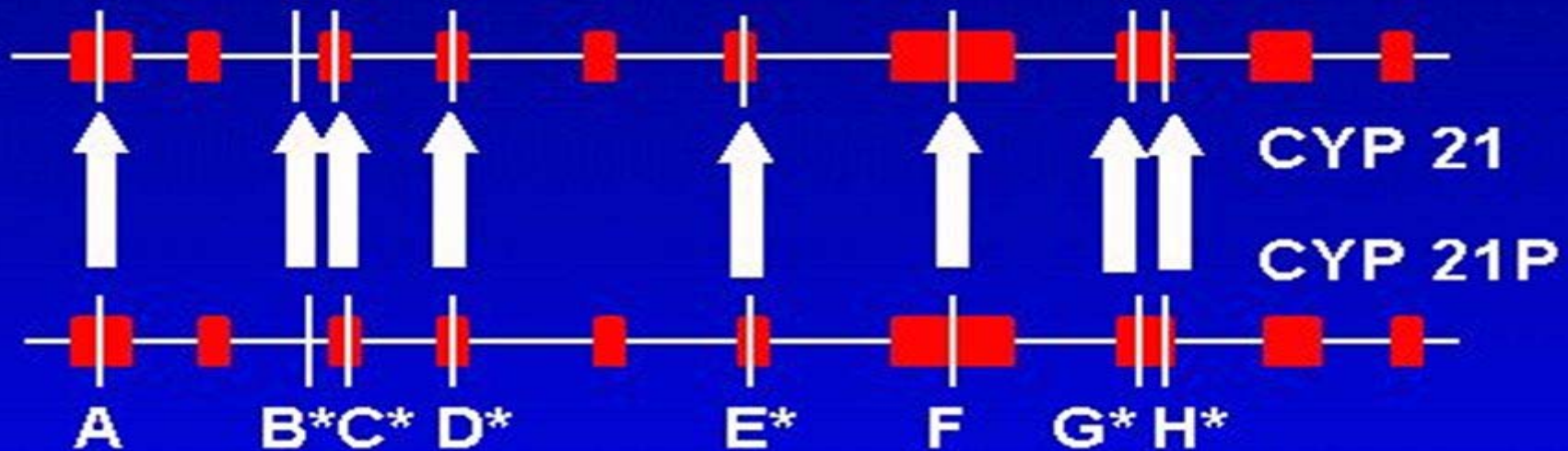
Mutations in the CYP21 gene causing 21-hydroxylase deficiency.



ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΛΑΣΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ Σ.Υ.Ε

Γενετικός έλεγχος

COMMON MUTATIONS OF CYP21



ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΛΑΣΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ Σ.Υ.Ε

ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Frequency (percentage) of molecular defects in the different forms of 21-hydroxylase deficiency in the Hellenic population

Clinical forms	Chromosomes (n)	D and C	P30L	I ₂ splice	8bpΔE ₃	I172N	cluster E ₆	V281L	G291S	Q318s †	Q318s † + R356W	R356W	F306 T	+ P453S	UD
SW	98	24.5	0.0	42.9	5.1	2.0	0.0	0.0	0.0	14.3	1.0	1.0	0.0	0.0	9.2
SV	68	5.9	19.1	29.4	0.0	35.3	0.0	1.5	0.0	5.9	0.0	0.0	0.0	0.0	2.9
NC	56	3.6	21.4	5.4	0.0	7.1	0.0	41.1	0.0	1.8	0.0	0.0	0.0	14.3	5.4
All forms	222	13.5	11.3	29.3	2.25	13.5	0.0	10.8	0.0	8.6	0.45	0.45	0.0	3.6	6.3

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΛΑΣΙΚΗΣ Σ.Υ.Ε

- Φαρμακευτική αγωγή
- Αντιμετώπιση αμφίβολων έξω γεννητικών οργάνων
- Ψυχολογική υποστήριξη
- Προγεννητική διάγνωση και θεραπεία

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΛΑΣΙΚΗΣ Σ.Υ.Ε

Φαρμακευτική αγωγή - Θεραπεία υποκατάστασης

Στόχοι:

- Καταστολή υπερέκκρισης CRH, ACTH,
- Υπερανδρογοναιμία

Σε μορφές με απώλεια άλατος:

- Αποκατάσταση ισορροπίας υγρών - ηλεκτρολυτών

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΛΑΣΙΚΗΣ Σ.Υ.Ε

Φαρμακευτική αγωγή - Θεραπεία υποκατάστασης

ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

ΑΝΤΙΑΝΔΡΟΓΟΝΑ (ΦΛΟΥΤΑΜΪΔΗ)
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΡΩΜΑΤΑΣΗΣ (ΤΕΣΤΟΛΑΚΤΟΝΗ)

Νεαρή υπερλειτουργία

HC 10-15 mg/m²/24h.

Πρεδνιζολόνη ή δεξαμεθαζόνη (σπάνια λόγω ιατρογενούς Cushing) (<20 mg/m²/24h of HC equivalent).

Άνδρες με testicular adrenal rests χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις.

Αύξηση σε περιόδους stress: Χειρουργείο, εμπύρετα επεισόδια

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΛΑΣΙΚΗΣ Σ.Υ.Ε

Φαρμακευτική αγωγή - Θεραπεία υποκατάστασης

Θεραπεία υποκατάστασης με αλατοκορτικοειδή

Σε ασθενείς με απώλεια άλατος:

χορηγείται επιπρόσθετα

και φθοριουδροκορτιζόνη (0,1-0,2 mg έως 0,4 mg /24h)

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΛΑΣΙΚΗΣ Σ.Υ.Ε

Φαρμακευτική αγωγή - Θεραπεία υποκατάστασης

Ιδιαιτερότητες (περιορισμοί) Θεραπείας υποκατάστασης

Α. Ανεπαρκής Θεραπεία υποκατάστασης → υπερέκκριση ACTH →
υπερέκκριση ανδρογόνων

Η έντονη επιτάχυνση της οστικής ηλικίας μπορεί να επιφέρει δευτερογενώς κεντρική πρόωμη ήβη και χαμηλό τελικό ανάστημα.

Εκδηλώσεις υπερανδρογοναιμίας, διαταραχές γονιμότητας

Υπερπλασία έκτοπου επινεφριδιακού ιστού στους όρχεις

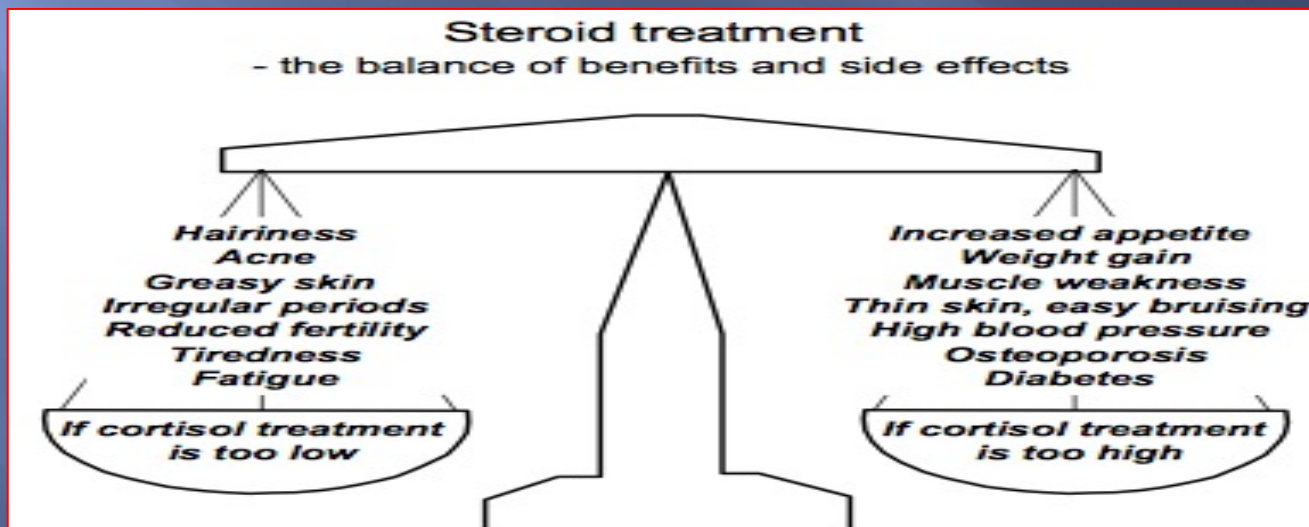
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΛΑΣΙΚΗΣ Σ.Υ.Ε

Φαρμακευτική αγωγή - Θεραπεία υποκατάστασης

Ιδιαιτερότητες (περιορισμοί) Θεραπείας υποκατάστασης

Β.Υπερδοσολογία Θεραπείας υποκατάστασης

Ιατρογενές σύνδρομο Cushing



Analyte	Physiology	Goals & Comments
Men and Women		
Plasma renin	Volume status	Low to normal unless hypertension; spironolactone raises renin, hydrocortisone lowers renin
Potassium	Mineralocorticoid sufficiency	Should be normal
Sodium	Mineralocorticoid sufficiency	Should be normal
Testosterone	Total androgen production	Combined adrenal & gonadal
Androstenedione	Reflects adrenal androgen excess	Assess with testosterone
SHBG	Testosterone binding protein	Raised by estrogen therapy
DHEAS	Major adrenal 19-carbon steroid	Should be low or suppressed
17OHP	Highly variable	Should not be low or normal 17-OHP αποδεκτή τιμή 100-1200 ng/dl
Men.		
Gonadotropins	Gonadal axis integrity	Low if adrenal androgen excess
Semen analysis	Fertility	Normal result means appropriate control
Women		
Progesterone	Adrenal and corpus luteum	Normalize for fertility (<2 nmol/L) during follicular phase

Table 5. Laboratory monitoring for the adult with CAH due to classic 21OHD
(J Clin Endocrinol Metab 98: 2645-2655, 2013)

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΜΦΙΒΟΛΩΝ ΕΞΩ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

Το φύλο το οποίο θα αποδοθεί μετά την γέννηση και με το οποίο θα μεγαλώσει ο ασθενής να είναι συμβατό με το γενετικό φύλο

Πλαστική χειρουργική επέμβαση των έξω γεννητικών οργάνων στην βρεφική ηλικία - στάδιο ένα (2-6 μήνες)

Η χειρουργική αποκατάσταση του κόλπου πρέπει να αναβάλλεται μέχρι το τέλος της εφηβείας και πριν την έναρξη της σεξουαλικής ζωής

Αδρεναλεκτομή σε σπάνιες πολύ σοβαρές περιπτώσεις

ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η προγεννητική διάγνωση και πιθανή θεραπεία πρέπει να προσφέρεται σε όλες τις οικογένειες με παιδί προσβεβλημένο με ΣΥΕ.

Ανάλυση DNA πάσχουσας μητέρας.

Ανάλυση DNA υποψήφιου πατέρα αν η μητέρα φέρει μη κλασσική μετάλλαξη (μικτός ετεροζυγώτης).

ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στόχος να αποφευχθεί η αρρενοποίηση των έξω γεννητικών οργάνων του πάσχοντος θήλεος εμβρύου καθώς και η πιθανή αρρενοποίηση του εγκεφάλου τους.

Σε ασθενείς με κλασσική μορφή σύσταση για χορήγηση δεξαμεθαζόνης ($20\mu\text{g/kg}$ βάρους γέννησης προ εγκυμοσύνης / ημέρα) από την επιβεβαίωση της κύησης.

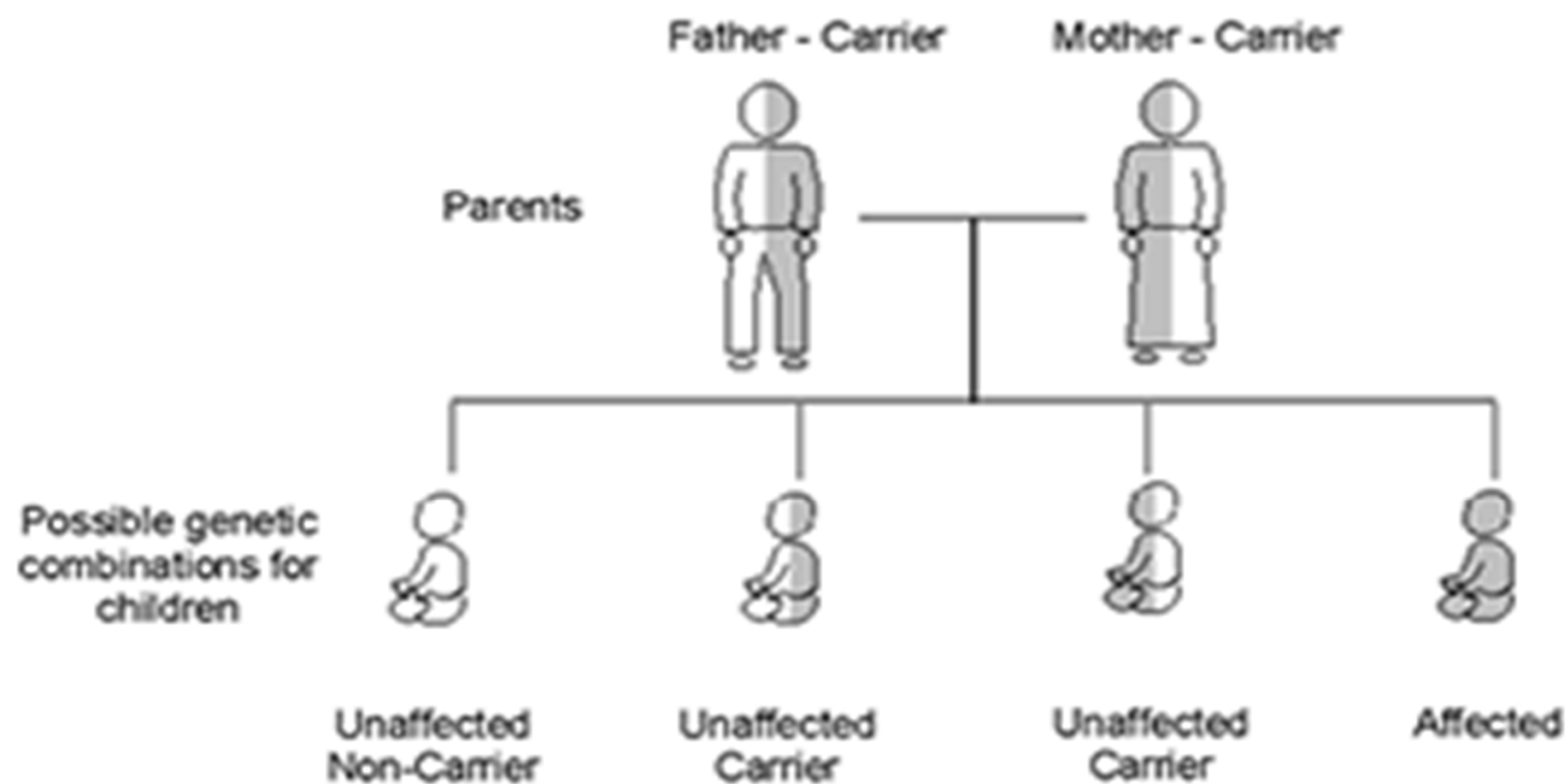
Την 9η-11η εβδομάδα: DNA ανάλυση χοριονικών λαχνών ή στο 2ο τρίμηνο: κύτταρα αμνιακού υγρού.

Σε περίπτωση γονέων φορέων:πιθανότητα προσβεβλημένου θήλεος 1:8.

Αν πρόκειται για άρρεν τέκνο ή φυσιολογικό θήλυ σταματά η θεραπεία.

Σε περίπτωση προσβεβλημένου τέκνου η θεραπεία συνεχίζεται σε όλη την εγκυμοσύνη.

Inheritance of Congenital Adrenal Hyperplasia



ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- Ύψος
- Τυχαιώματα επινεφριδίων
- Ψυχοσεξουαλικά θέματα
- Γονιμότητα

ΟΓΚΟΙ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΜΕ ΣΥΕ

Αυξημένη επίπτωση επινεφριδιακών όγκων (μυελολιπώματα)

TARTS (σε όρχεις)

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

ΣΥΝΟΔΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

- Υπερινσουλιναιμία
- Αντίσταση στην ινσουλίνη
- Αρτηριακή υπέρταση
- Πιθανή προδιάθεση σε αθηροσκλήρυνση/καρδιαγγειακή νόσο



or



ΣΑΣ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

