

A SZTEROID PROFIL VIZSGÁLAT SZEREPE CONGENITALIS ADRENALIS HYPERPLASIÁBAN

Dr. Török Dóra
egyetemi docens

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekklinika





PLEASE, FASTEN SEAT BELTS!

Congenitalis adrenalis hyperplasia

21-hidroxiáz

11 β -hidroxiáz

17 α -hidroxiáz/17,20 liáz

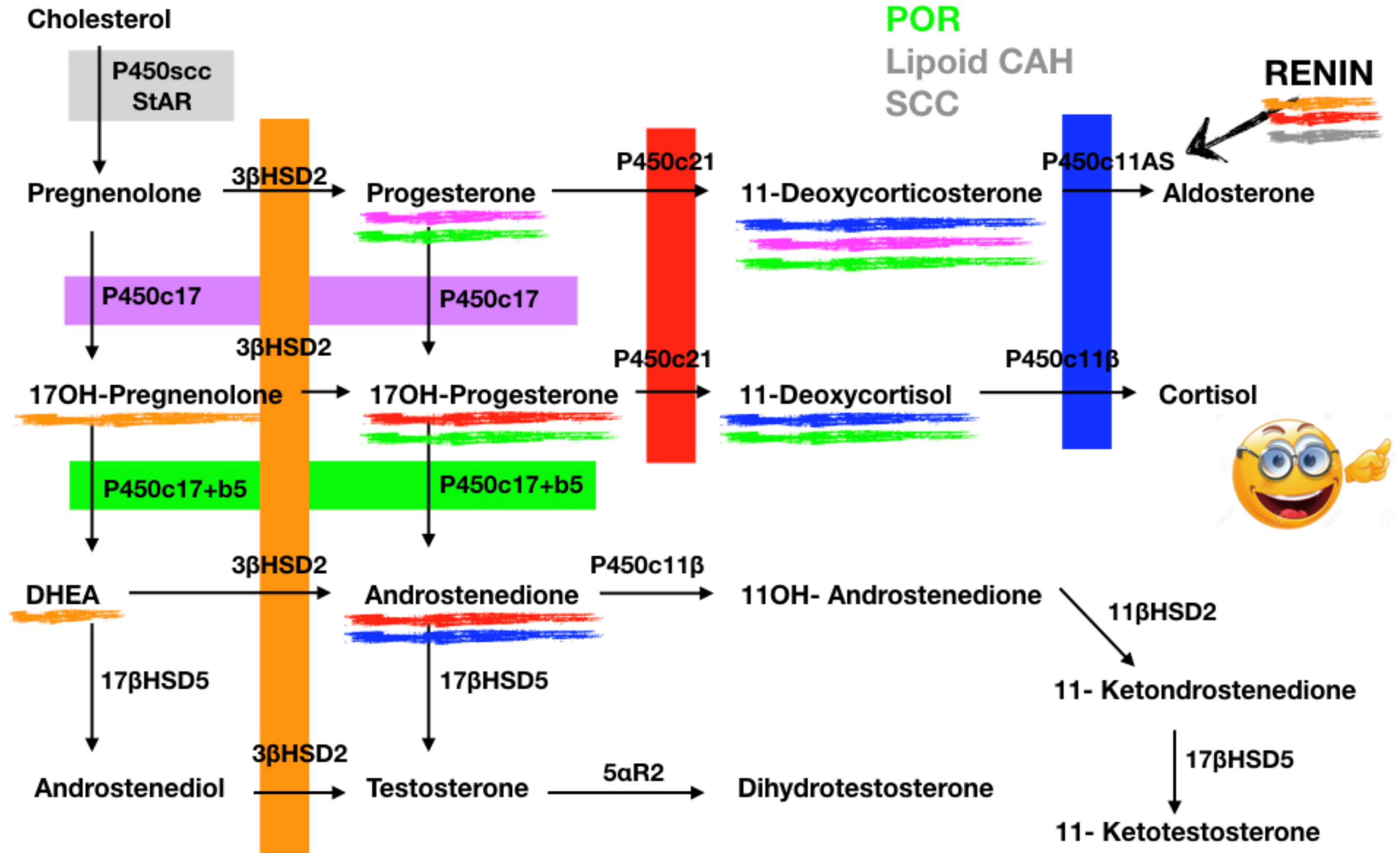
3 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz

POR

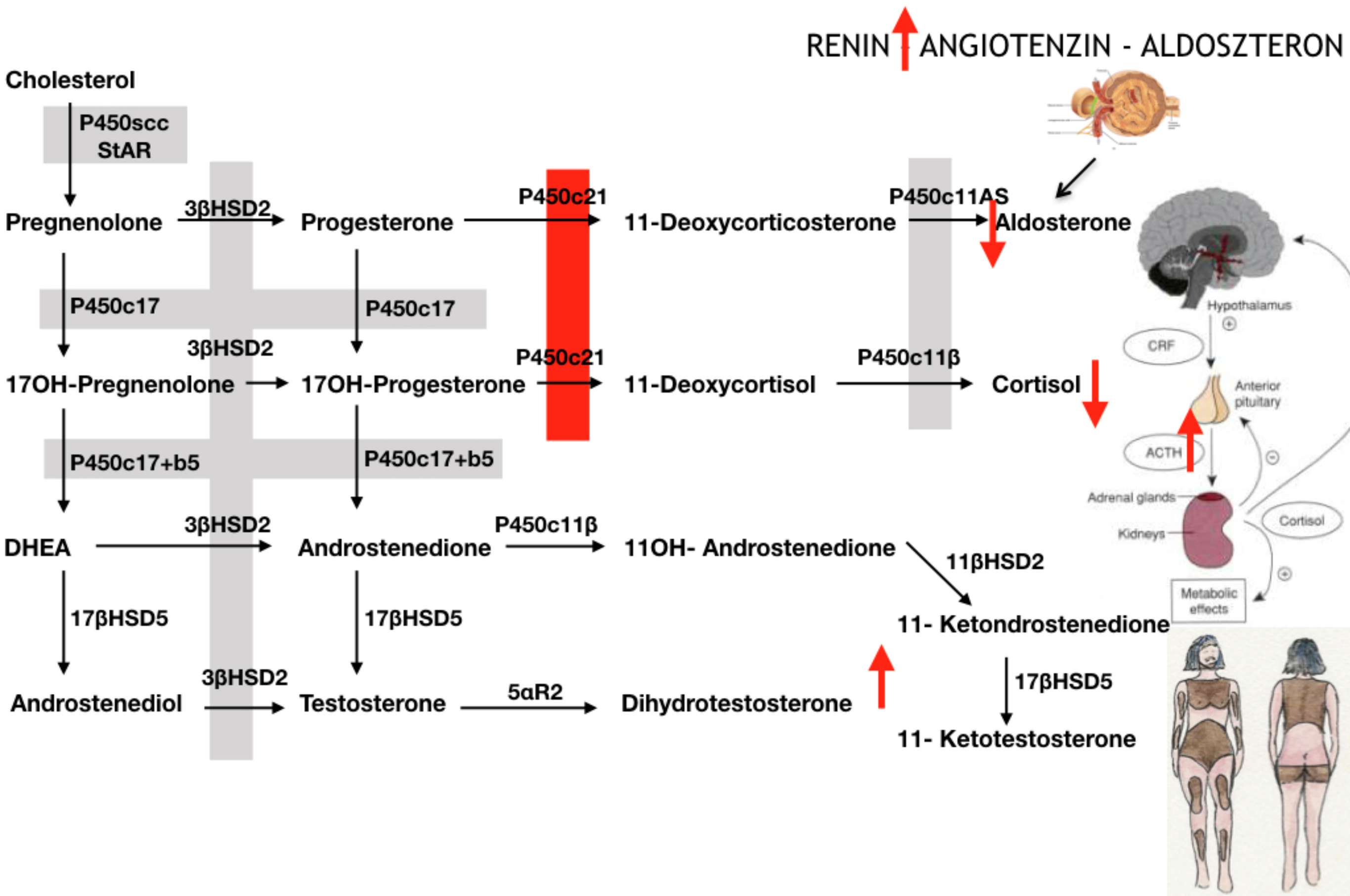
Lipoid CAH

SCC

RENIN



CAH - 21-HYDROXYLÁZ HIÁNY (95%)



	<u>KLASSZIKUS CAH</u>		<u>NEM KLASSZIKUS CAH</u>
	<u>SW</u>	<u>SV</u>	<u>LO</u>
	sóvesztő krízis	genitalis tünetek	pubarche praecox,
hirsutismus			
Aldo	↓	OK	OK
Cort	↓	↓	OK
Te	↑	↑	↑
ACTH	↑	↑	↑



ENZIMAKTIVITÁS

0% 1-2% 50-60%

Aldoszteron: ng/dl

< 1000x

Kortizol: µg/dl

DIAGNOSZTIKA:

17-hidroxiprogoszteron
szérum
vérfolt - újszülöttkori tömegszűrés

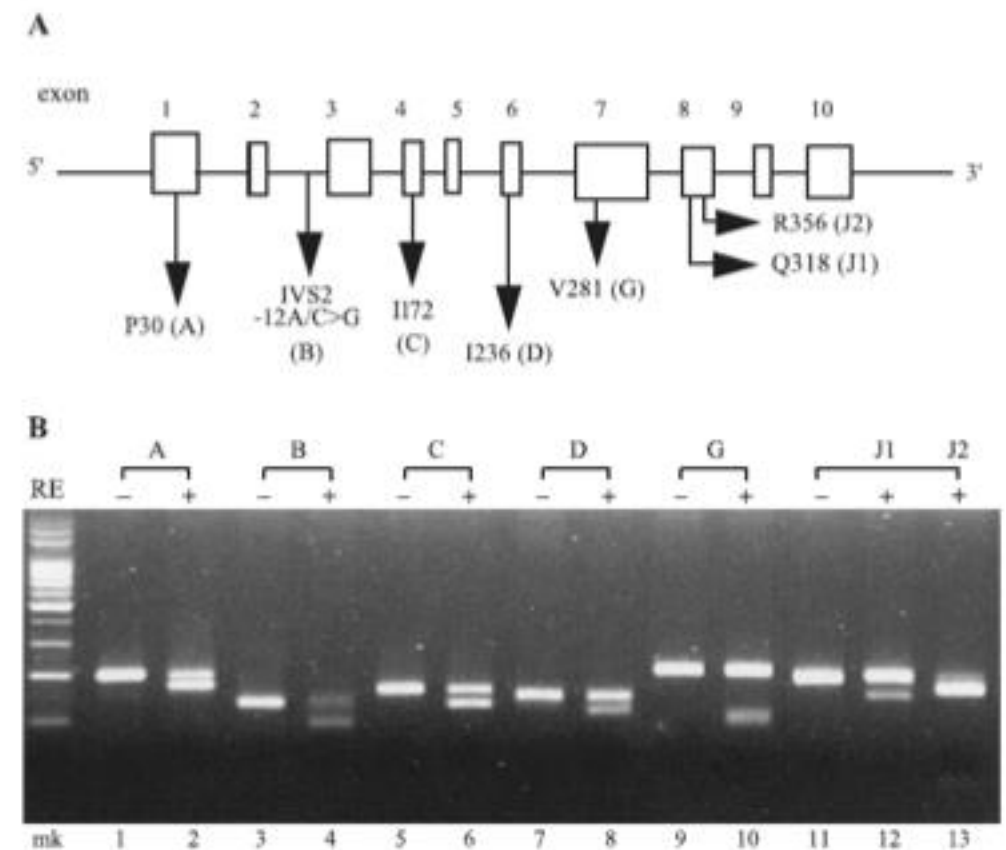
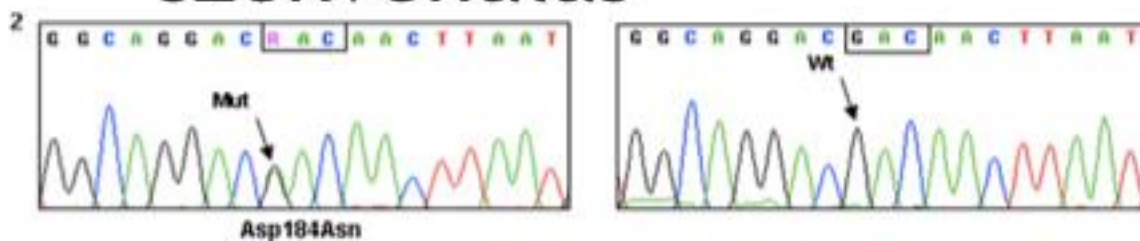
VERIFIKÁCIÓ:



szteroid profil
(szérum vagy vizelet)

ACTH stimuláció
iv 250 ug, 0' 60'

Genetika
allél specifikus PCR
szekvenálás



Lee et al. Genomics 83(5):944-50 · June 2004





ÚJSZÜLÖTTKOR

- Klasszikus CAH (SW/SV)
 - Lányok: akár már a szülőszobán - Prader
 - Fiúk: nagyobb pénisz, ráncos herezacskó lehet
 - A bizonytalan külső nemiszervekkel született újszülött **endokrin sürgősségi állapot!** Pszichés vonatkozások!
- CENTRUM**
- Sóvesztő krízis veszélye!



Sóvesztő krízis

Aldoszteron hiány

- hypotenzió
- volumenhiány
- nátriumvesztés
- hyperkalémia
- hyperreninémia

Kortizol hiány

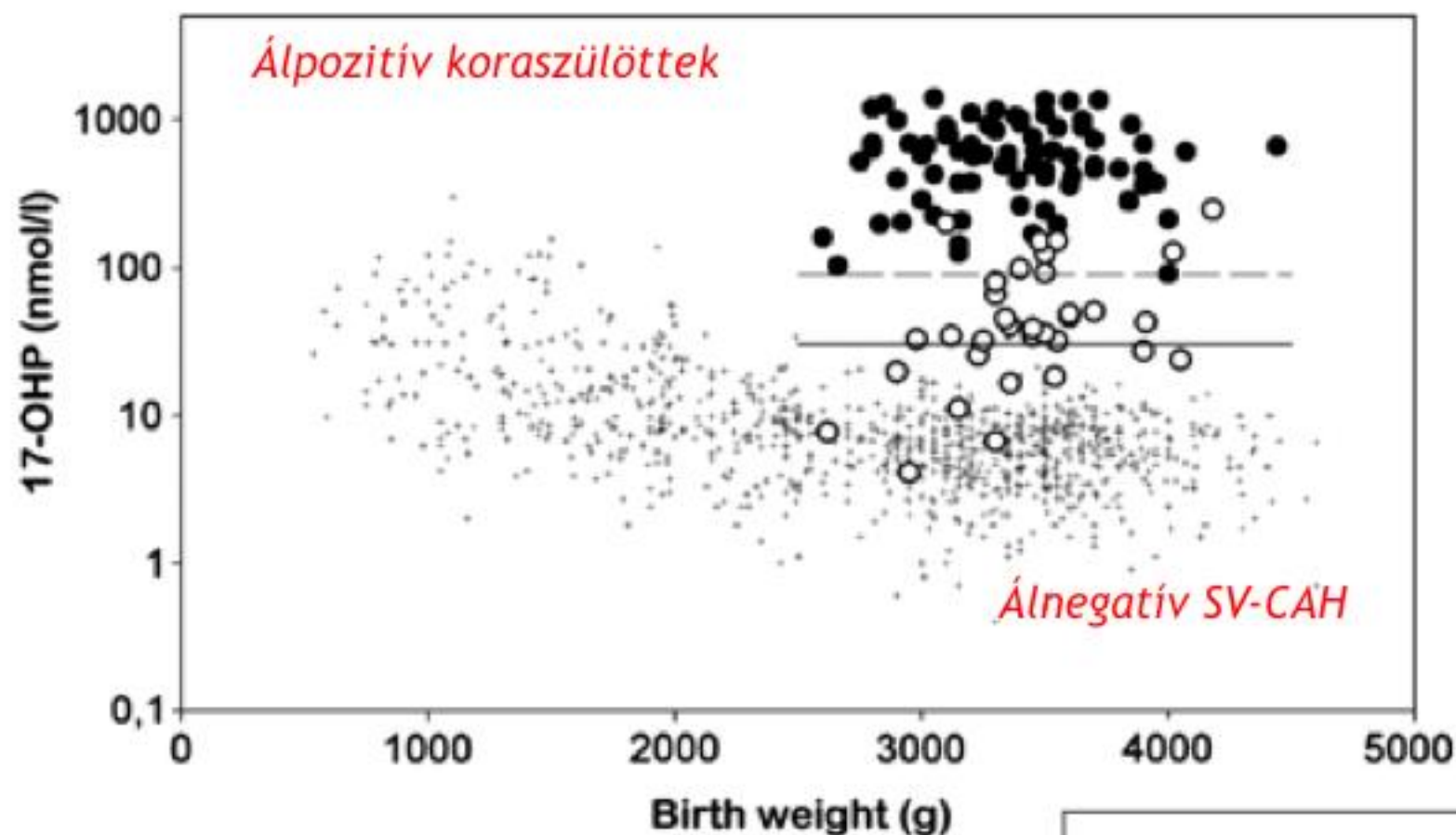
- kardiális funkció romlik
- katekolaminra adott érválasz romlik
 - GFR csökken
- hypoglikémia
 - ADH emelkedik

→ hyponatrémia
dehidráció
sokk

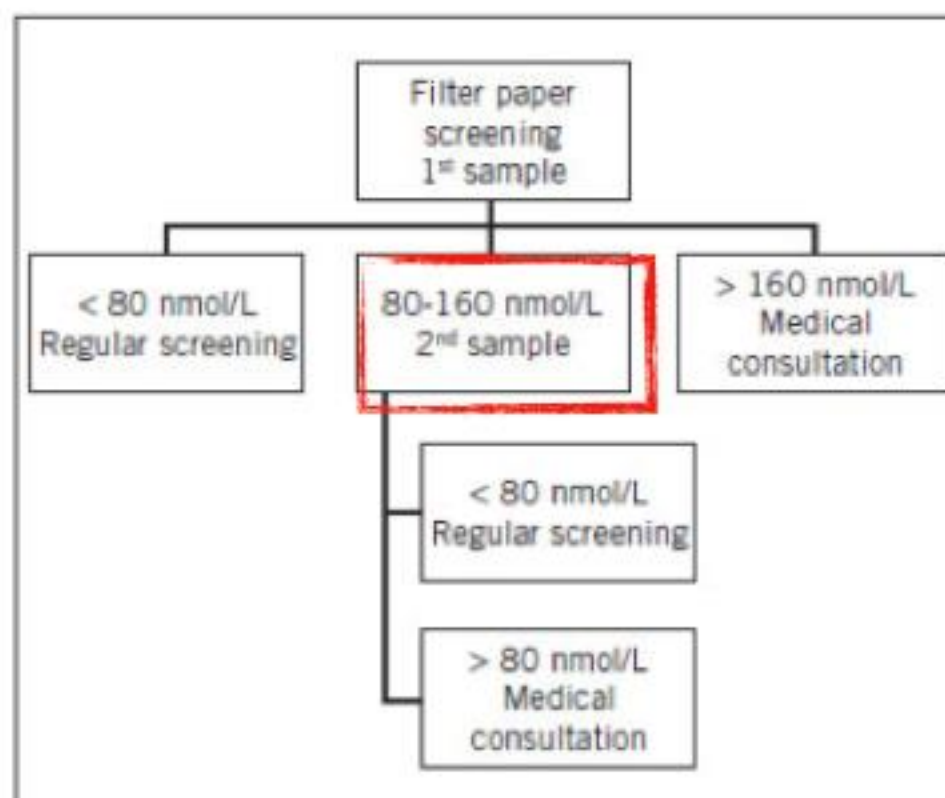
Stressz dózis szteroid
Volumen rendezése
Ionok rendezése
Cukor rendezése

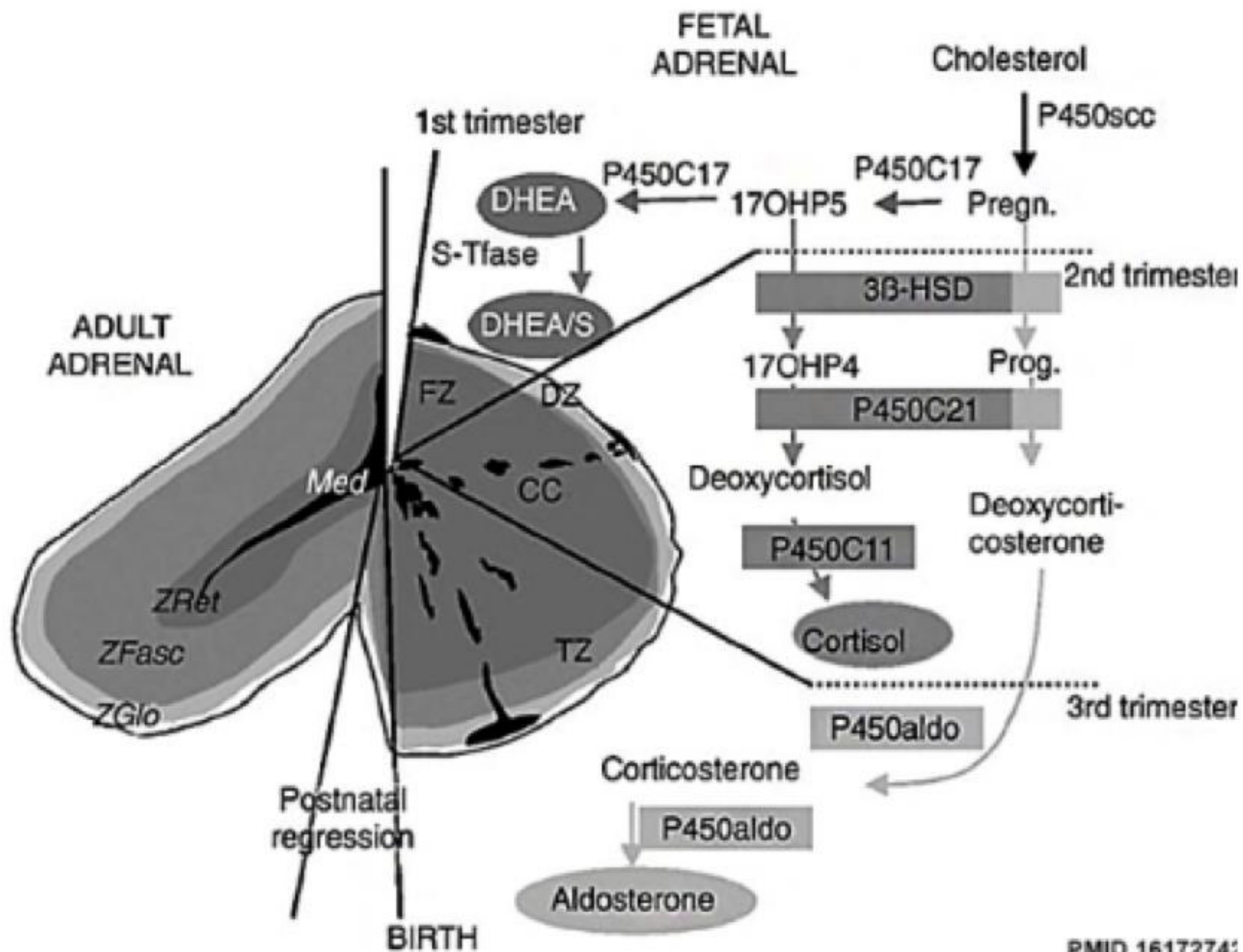
Újszülöttkori tömegszűrés

Magyarországi incidencia: 1:12-14 000



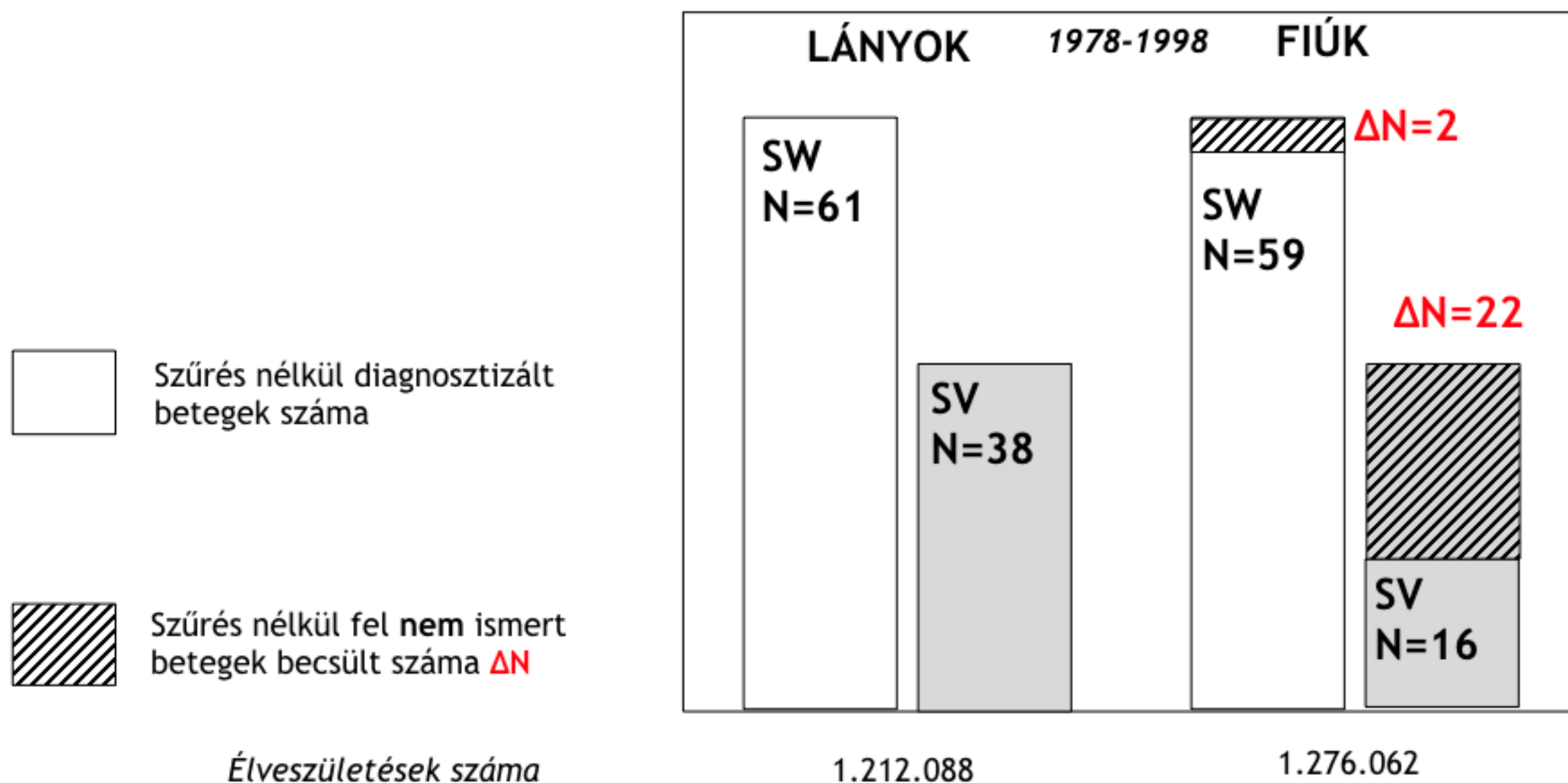
Votava et al. Eur J Endocrinol. 2005 Jun;152(6):869-74





Magyarországon nincs tömegszűrés

Török et al. Eur J Pediatr. 2003 Dec;162(12):844-9





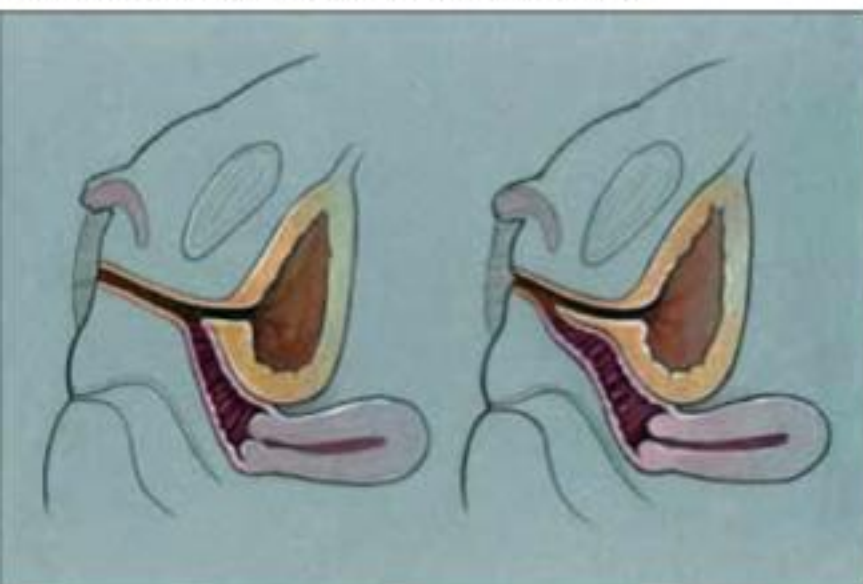
CSECSEMŐ/KISDED

- clitoroplastica
- labiaplastica
- vaginoplastica
 - alacsony UGS
 - magas UGS

Sebészi rekonstrukció

1. Közösségbe kerülés előtt
2. Serdülőkorban

Leslie et al. Indian J Urol. 2009 Jan;25(1):17-26



Prader score:



no virilization



stage 1



stage 2



stage 3



stage 4



stage 5



Terápia és követése gyermekkorban

hydrocortison+
fludrocortison +
sópótlás

Követés:

Androszténdion

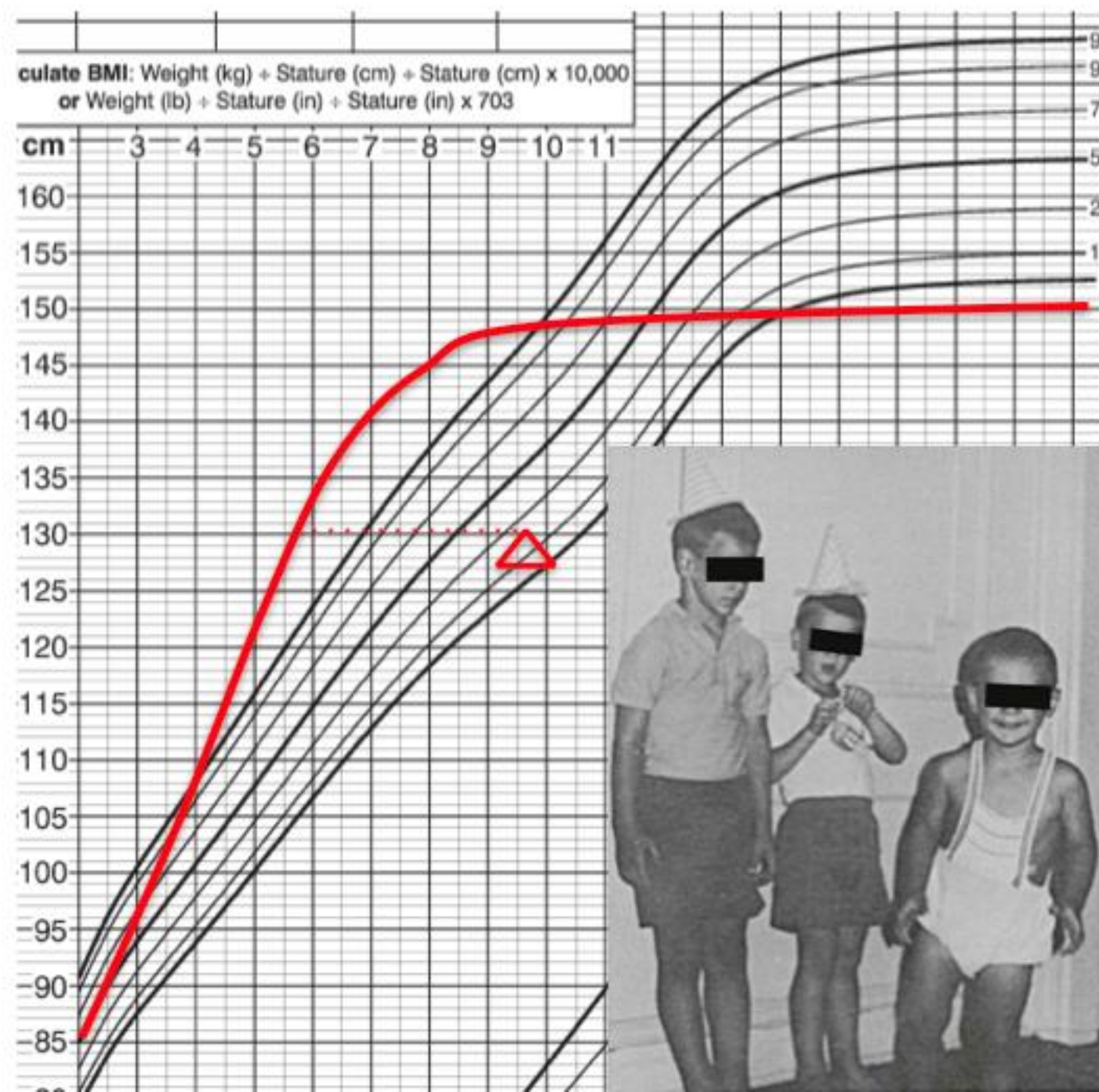
ACTH

Na/K

Plazma renin aktivitás

Növekedési ütem!

Csontkor





Late onset LO-CAH:

↑ 4 év fölött

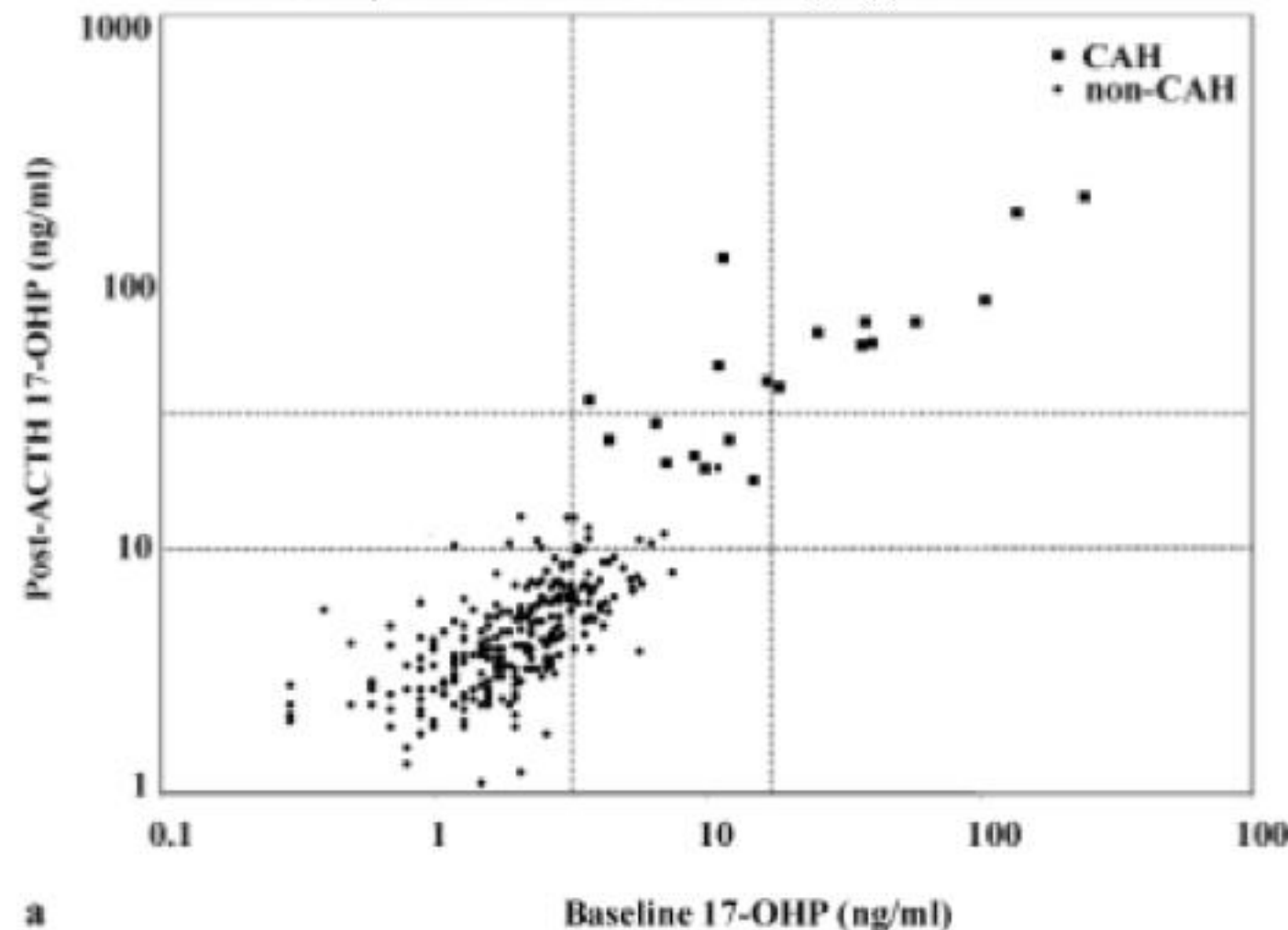
4 éves kor fölött gonadotropin független serdülési jelek

Androgénhatás:

növekedés
izzadás
nemi szőrzet

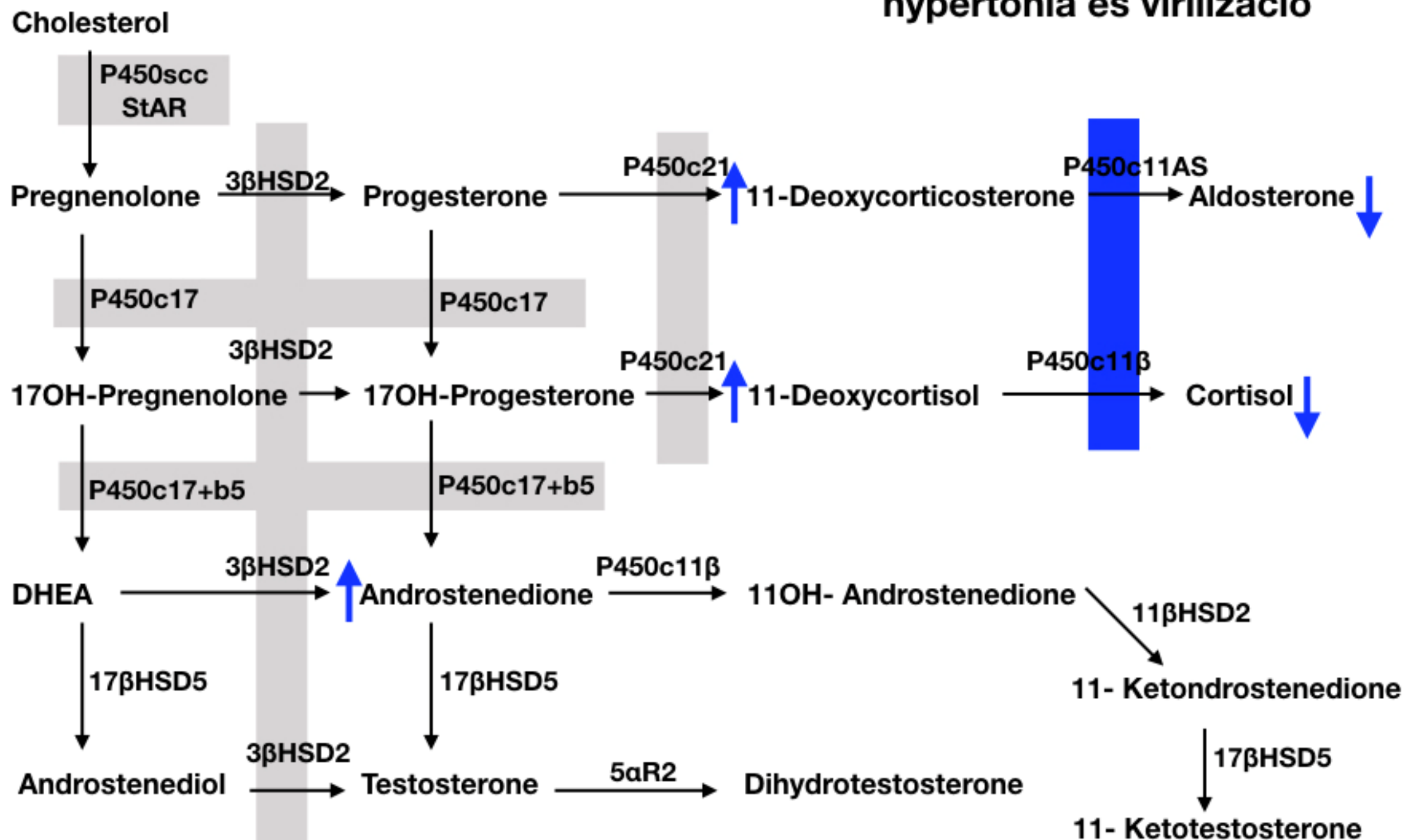
- Bazális 17-OHP lehet normális: ACTH stimuláció
- Terápia: csak Cortef
- Követés: ACTH, androszténdion, csontkor, magasság

Török et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2003 Feb;111(1):27-32



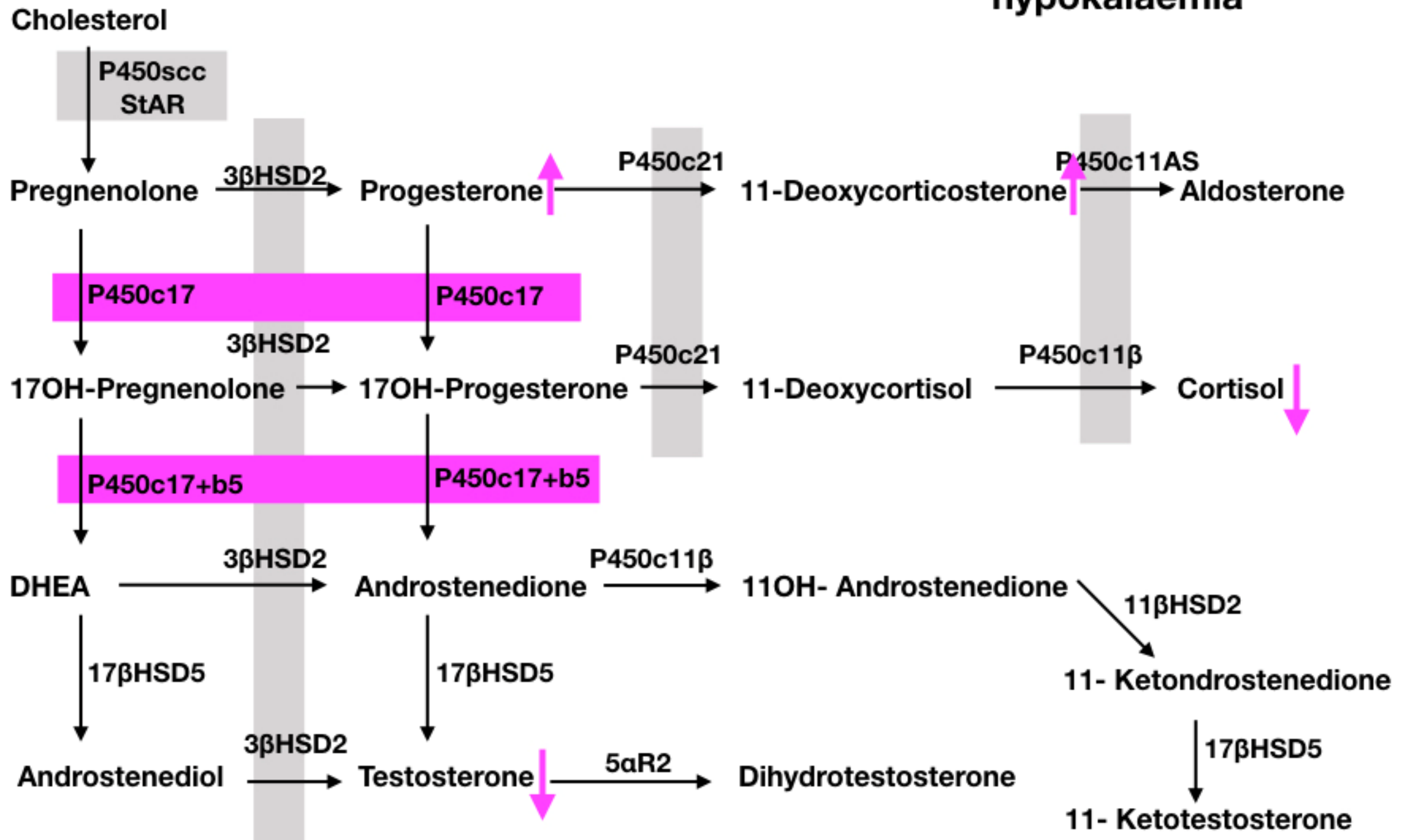
CAH - 11 β -HYDROXYLÁZ HIÁNY (5%)

klasszikus / late onset
hypertonia és virilizáció



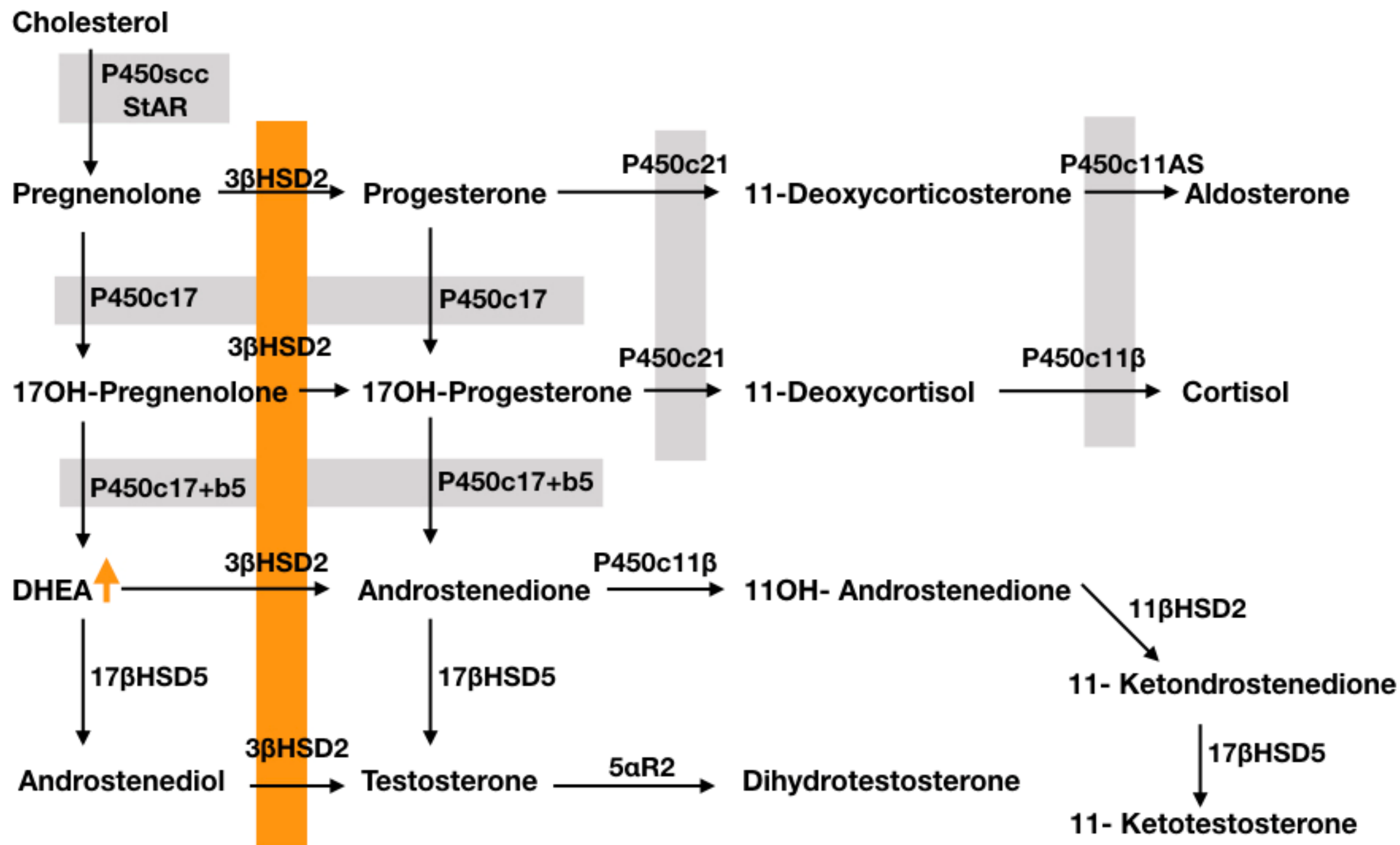
CAH - 17 α -HYDROXYLÁZ HIÁNY (1%)

női fenotípus
hypertonia
hypokalaemia



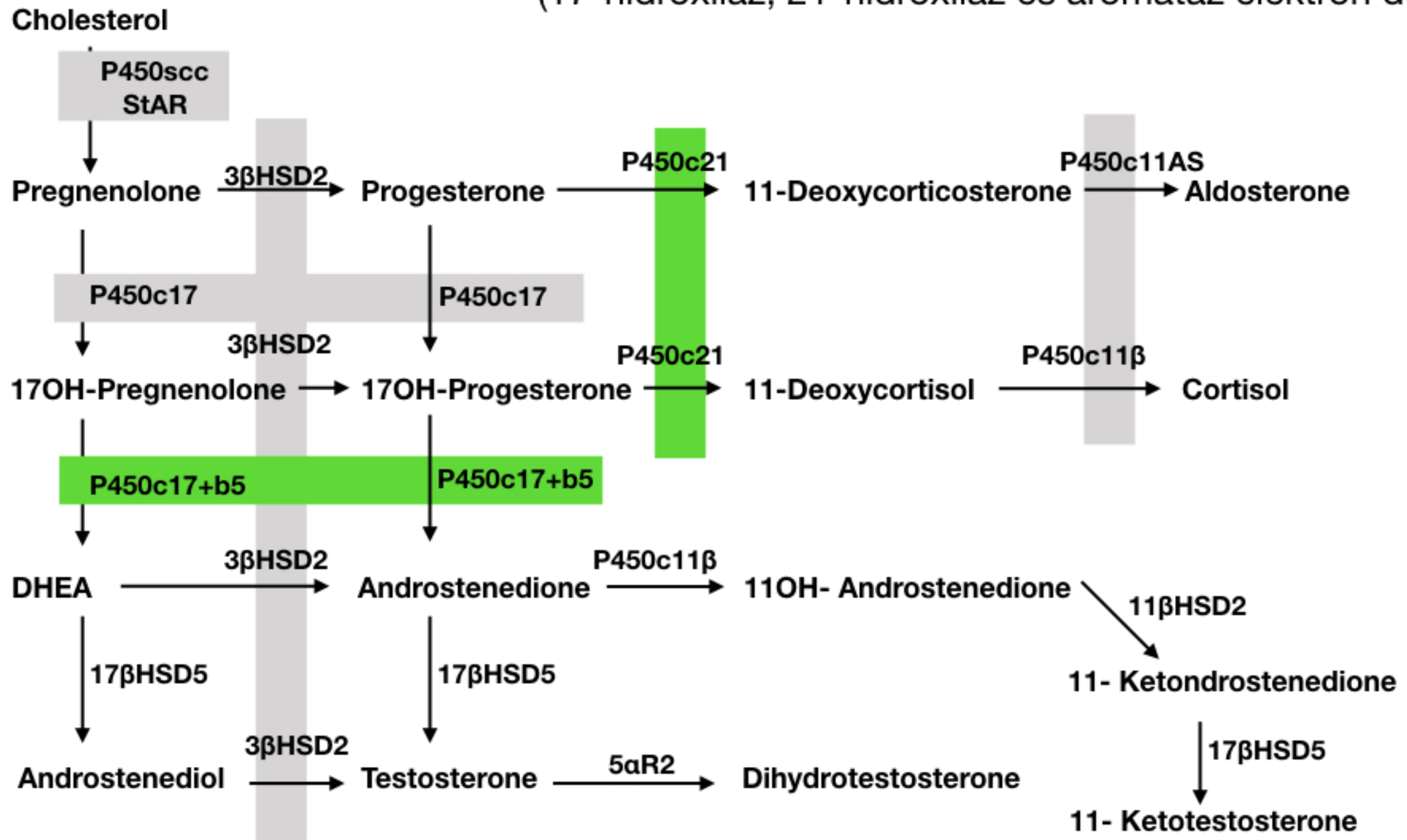
CAH - 3 β -hidroxiszteroid dehidrogenáz hiány

átmeneti külső nemi szervek mindkét nemben



CAH - P450 oxidoreduktáz defektus

átmeneti külső nemi szervek mindkét nemben
(17-hidroxiláz, 21-hidroxiláz és aromatáz elektron donora)



Van-e CAH-ja Lilinek?

39. hétre 3830 g súllyal született
súlya 3415 g-ig csökkent,
2 hetesen vizsgáltuk

Glukóz	6.0	mmol/l
Na	133	mmol/l
K	6.6	mmol/l

+ hormonmérések, szteroid profil

Másnap:

Glukóz	5.1	mmol/l
Na	136	mmol/l
K	5.4	mmol/l



LC-MS/MS

17OH-progeszteron	52.1	ng/dl
Androszténdion	9.5	ng/dl
Aldoszteron	220	ng/dl
DHEA	188	ng/dl
DHEAS		ug/dl
Progeszteron	51.2	ng/dl
Dihidrotesztoszteron		ng/dl
Kortizol	9.9	ug/dl
11-dezoxikortizol	27.1	ng/dl
Dezoxikortikoszteron	32.2	ng/dl
21-dezoxikortizol		ng/dl
17OH-pregnenolon	38.6	ng/dl
Kortikoszteron	1290	ng/dl
Kortizon	3.33	ug/dl
Pregnenolon	203	ng/dl
Tesztoszteron		ng/dl

Immunometria**314 (10-200)**

31.2 (6-78)

273.5 (60-240)

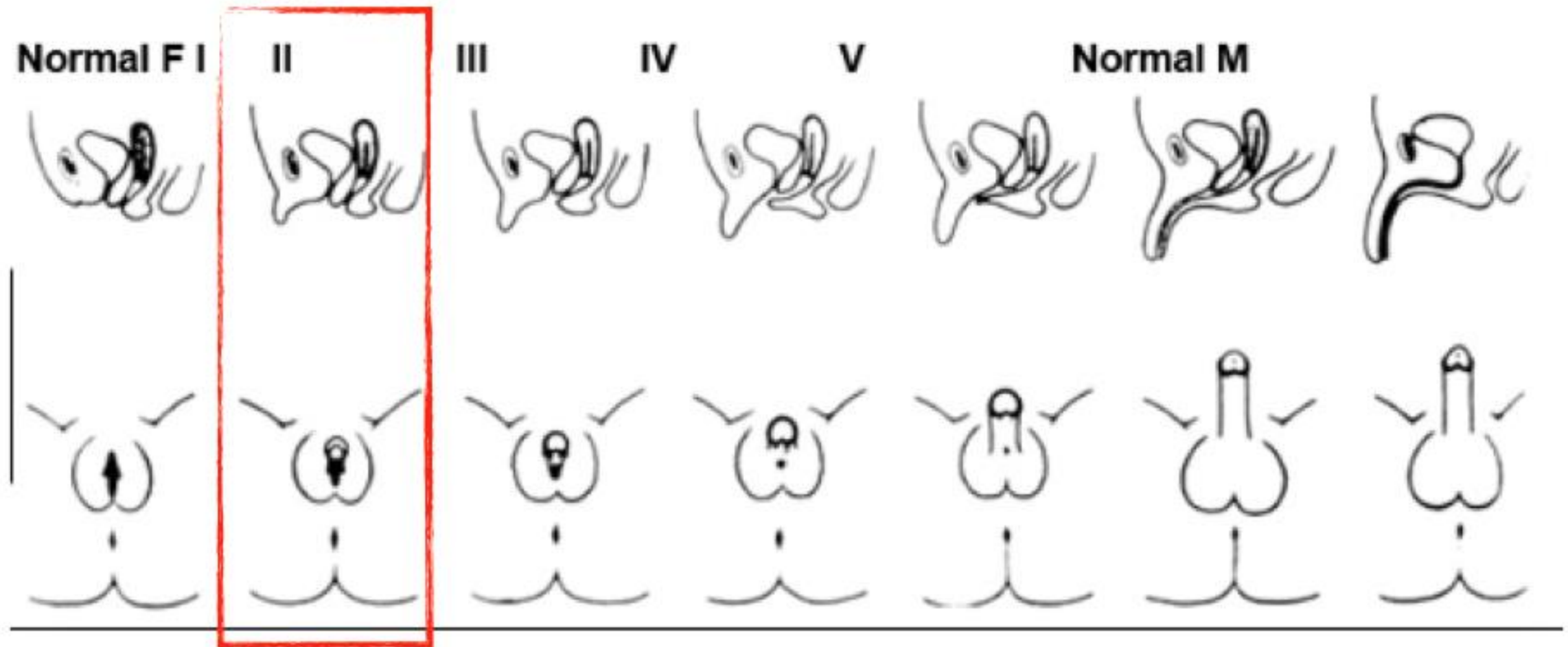
100.2 (9-338)

ACTH 36.2 (7.2-63.3)

PRA >23 ng/ml/óra

**Mellékvesekéreg enzimdefektus
valószínűtlen**

Kell-e Jankának mineralokortikoid pótlás?



38. hétre 3500 g súllyal született,
születésekor észlelték Pr2 genitáliát
extrém emelkedett 17OHP alapján terápiát kezdtek: Cortef, Astonin H
1 évesen, orvosa betegsége miatt vizsgáltuk

Glukóz	5.1	mmol/l
Na	137	mmol/l
K	4.7	mmol/l

LC-MS/MS

17OH-progeszteron	663	ng/dl
Androszténdion	13.2	ng/dl
Aldoszteron	7.7	ng/dl
DHEA		ng/dl
DHEAS	17.8	ug/dl
Progeszteron	59.8	ng/dl
Dihidrotesztoszteron	22.9	ng/dl
Kortizol	3.61	ug/dl
11-dezoxikortizol	14.4	ng/dl
Dezoxikortikoszteron		ng/dl
21-dezoxikortizol	41.6	ng/dl
17OH-pregnenolon	82	ng/dl
Kortikoszteron	82	ng/dl
Kortizon	36.9	ug/dl
Pregnenolon	1.39	ng/dl
Tesztoszteron	44.0	ng/dl

Immunometria**1245 (10-200)**

19.5 (6-78)

93.5 (60-240)

30.3 (9-338)

4.92 (8-24)

ACTH 12.6 (7.2-63.3)

PRA 4.76 ng/ml/óra

**Alulszubsztituált,
nem-sóvesztő CAH**

Álmos szedi-e a gyógyszerét?

16 éves, újszülött kora óta genetikailag igazolt sóvesztő CAH-hal gondozott (Cortef+Astonin H)
több sóvesztő krízis
kollégiumban lakik, bronzos bőr

17OH-progeszteron	6520	ng/dl
Androszténdion	9.82	ng/dl
Aldoszteron		ng/dl
DHEA	118	ng/dl
DHEAS	25.6	ug/dl
Progeszteron	143	ng/dl
Dihidrotesztoszteron	21.2	ng/dl
Kortizol	10	ug/dl
11-dezoxikortizol	16.3	ng/dl
Dezoxikortikoszteron	16.3	ng/dl
21-dezoxikortizol	342	ng/dl
17OH-pregnenolon	243	ng/dl
Kortikoszteron	72.5	ng/dl
Kortizon	2.49	ug/dl
Pregnenolon		ng/dl
Tesztoszteron	175	ng/dl



Androszténdion 1025 (57-180)
PRA 1.53
ACTH 123.4

Szubsztituált sóvesztő CAH

	Lili, egészséges újszülött		Janka, 1 éves SV CAH	Álmos, 16 éves SW CAH	
17OH-progeszteron	52.1	ng/dl	663	6520	
Androszténdion	9.5	ng/dl	13.2	9.82	
Aldoszteron	220	ng/dl	7.7		a fludrokortizont (Astonin H) és az aldoszteront elkülöníti az LC-MS/MS
DHEA	188	ng/dl		118	
DHEAS		ug/dl	17.8	25.6	
Progeszteron	51.2	ng/dl	59.8	143	
Dihidrotesztoszteron		ng/dl	22.9	21.2	
<i>Kortizol</i>	9.9	ug/dl	3.61	10	a hydrocortisont (Cortef) és a kortizolt nem különíti el az LC-MS/MS
11-dezoxikortizol	27.1	ng/dl	14.4	16.3	
Dezoxikortikoszteron	32.2	ng/dl		16.3	
21-dezoxikortizol		ng/dl	41.6	342	
17OH-pregnenolon	38.6	ng/dl	82	243	
Kortikoszteron	1290	ng/dl	82	72.5	
Kortizon	3.33	ug/dl	36.9	2.49	
Pregnenolon	203	ng/dl	1.39		
Tesztoszteron		ng/dl	44.0	175	

Helyes-e adhesiolysist végezni Virágnak?

29. hétre 1125 g súllyal született, súlyfejlődési és pszichomotoros fejlődés elmaradása

2, 3 és 4 éves korban sebészi adhesiolysis



a nagyon alacsony mellékvesehormon, különösen androgén koncentráció alapján parciális CYP17 vagy POR defektus merül fel

17OH-progeszteron	12.6	ng/dl
Androszténdion	5.3	ng/dl
Aldoszteron	4.2	ng/dl
DHEA		ng/dl
DHEAS		ug/dl
Progeszteron	14.1	ng/dl
Dihidrotesztoszteron	17.5	ng/dl
Kortizol	5.75	ug/dl
11-dezoxikortizol	23.1	ng/dl
Dezoxikortikoszteron	5.4	ng/dl
21-dezoxikortizol		ng/dl
17OH-pregnenolon		ng/dl
Kortikoszteron	77.0	ng/dl
Kortizon	1.48	ug/dl
Pregnenolon		ng/dl
Tesztoszteron		ng/dl

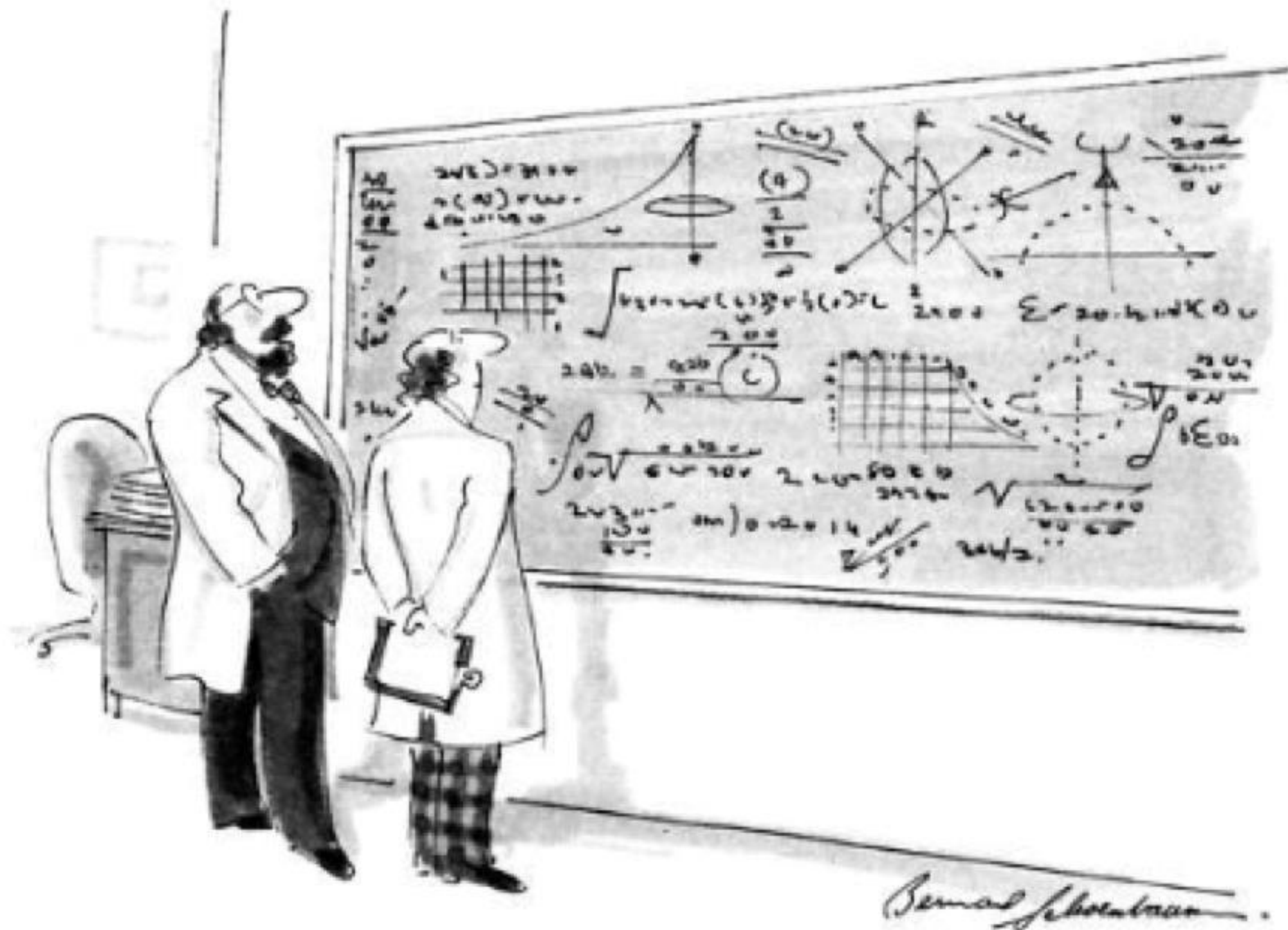
ACTH STIMULÁCIÓ

	0 min	60 min
17-OHP	11.2	193.1
Kortizol	12.4	29.9

Nincs hypadrenia, altatható

Az LC-MS/MS előnyei a CAH ellátásában:

- több metabolit, ritka CAH formák
- DSD-ben első vonalbeli vizsgálat, CAH-ban verifikáció
- pontosabb mérés (koraszülöttek!)
- kis mintatérfogat, akár vérfolt is
- diagnosztikára és követésre is alkalmas



"Oh, if only it were so simple."

