

# Kongenitální adrenální hyperplázie

**Kongenitální adrenální hyperplázie** (CAH, dříve *adrenogenitální syndrom*) je skupina autosomálně recesivně dědičných poruch syntézy steroidních hormonů, jejichž příčinou je chybní některého z pěti nezbytných enzymů. Enzymatický blok vede k deficitu části spektra steroidních hormonů a nadbytku jiné skupiny hormonů v důsledku nadprodukce ACTH při uvolnění zpětné vazby. Klinický obraz je specifický pro každý typ enzymatického defektu.<sup>[1][2]</sup> Nejčastější je **deficit 21-hydroxylázy** (gen CYP21). Nerozpoznání a neléčení závažných forem CAH vede k syndromu ztráty soli (salt wasting), hyponatremii, hyperkalemii, dehydrataci a hypotenzii.<sup>[1]</sup>

Enzymy, které se podílí na tvorbě steroidních hormonů kůry nadledvin: *SCC/20,22-desmoláza, 17-alfa-hydroxyláza/17,20-desmoláza, 21-alfa-hydroxyláza, 11-beta-hydroxyláza, aldosteron syntetáza*.<sup>[1]</sup>

## Funkce nadledvin a jejich poruchy

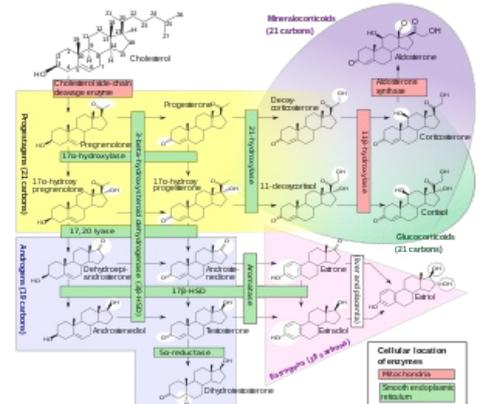
Dřeň a kůra nadledvin jsou 2 histologicky i funkčně odlišné části, které se v embryonálním vývoji derivují z různých zárodečných tkání.

### Dřeň nadledvin

- pochází z ektodermu, vývojově se odštěpuje z nervové tkáně; funkčně je blízka sympatickým nervovým gangliím;
- produkuje katecholaminy: adrenalin, noradrenalin;
- hyperfunkční nádor - feochromocytom.

### Kůra nadledvin

- vzniká společně s gonádami ze společného mezodermálního základu;
- produkuje steroidní hormony:
  1. mineralokortikoidy - aldosteron,
  2. glukokortikoidy - kortizol,
  3. pohlavní hormony - androgeny, (méně) estrogeny;
- společným prekurzorem je cholesterol;
- renin-angiotenzinový systém reguluje produkci aldosteronu;
- adrenokortikotropní hormon (ACTH) řídí syntézu a sekreci glukokortikoidů a nadledvinových androgenů.



Steroidogeneze.

## Poruchy funkce nadledvin u dětí

### Kongenitální adrenální hyperplázie (CAH)

- skupina vrozených enzymatických poruch steroidogeneze, které vedou k deficitu části spektra steroidních hormonů a vlivem zpětné vazby přes ACTH k nadprodukcí jiných steroidů.

### Adrenální insuficience

- snížená schopnost syntézy a sekrece steroidních hormonů;
- příčiny vrozené (geneticky podmíněné) či získané (krvácení do nadledvin, infekce, autoimunitní onemocnění - Addisonova nemoc).

### Nadprodukce nadledvinových hormonů

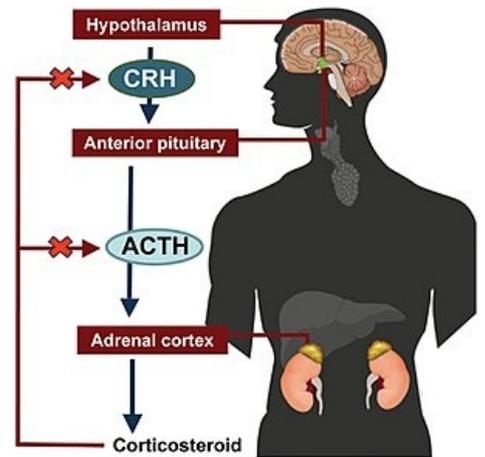
- nádor kůry či dřeně nadledvin, nebo centrální nadprodukce ACTH (Cushingova nemoc).<sup>[2]</sup>

## Deficit 21-hydroxylázy

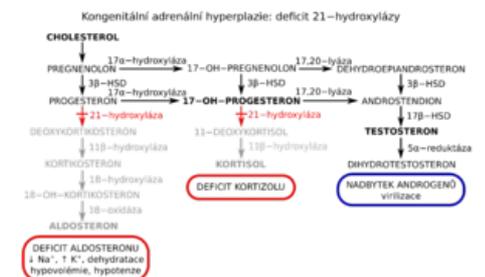
- 95 % pacientů s CAH má deficit 21-hydroxylázy;
- v ČR četnost 1:10 000;
- **vážně sekrece kortizolu i aldosteronu**, stoupá výdej ACTH → produkce adrenálních metabolitů s androgenní aktivitou;
- klinické projevy závisí na typu genové mutace, která určuje zbytkovou aktivitu enzymu:

### 1. klasická forma

- **se solnou poruchou (salt-wasting)**
  - nulová aktivita 21-hydroxylázy
  - chlapci: solná krize ve 2. až 4. týdnu života (hyponatremie, hyperkalemie, hypoglykémie), těžký stav, náhlé úmrtí
  - dívky: virilizace zevního genitálu (vysoké hladiny androgenů *in utero*, hodnocení dle Praderovy stupnice), solná krize, těžký stav, náhlé úmrtí

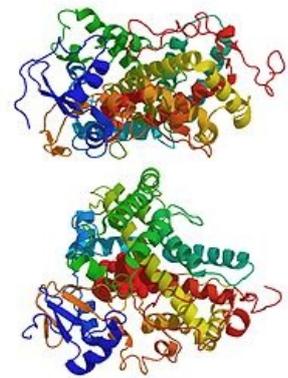


Osa hypotalamus (CRH) - hypofýza (ACTH) - kůra nadledvin (kortizol, androgeny).



Deficit 21-hydroxylázy.

- **prostá virilizující** (*simple virilising*)
  - 1% aktivita 21-hydroxylázy
  - chlapci: *pseudopubertas praecox isosexualis* ve věku 2-5 let (zvětšuje se genitál, roste pubické ochlupení, testes zůstávají dětská)
  - dívky: virilizace zevního genitálu, *pseudopubertas praecox heterosexuality*,
  - akcelerace růstu a urychlení kostního zrání → nízká finální výška
- 2. **neklasická** (*late-onset*)
  - 20-50% aktivita 21-hydroxylázy
  - chlapci: klinicky nemá
  - dívky: hirsutismus, poruchy cyklu, infertilita.



Teoretická 3D struktura 21-hydroxylázy.

## Laboratorní diagnostika

- **zvýšená hladina 17-hydroxyprogesteronu** (17-OHP);
- nízká hladina kortizolu, vysoká hladina ACTH;
- synacthenový test;
- celoplošný novorozenecký laboratorní screening (17-OHP ze suché kapky) – zachytí klasickou formu se solnou poruchou.

## Terapie

- akutní stav: hydrokortison 50-100 mg i.v., parenterální rehydratace, korece iontogramu, prevence hypoglykémie;
- dlouhodobá léčba klasické formy: substituce hydrokortisonu a mineralokortikoidu → potlačení nadprodukce ACTH;
- u dívek s virilizací zevního genitálu chirurgická korekce;
- při pozitivní rodinné anamnéze – prenatální terapie plodu dexamethasonem od 8. týdne těhotenství, u ženských plodů až do porodu (prevence virilizace).<sup>[2]</sup>

## Deficit 17α-hydroxylázy

- nadledvina produkuje pouze mineralokortikoidní prekurzory, **chybí kortizol, androgeny i estrogeny**;
- chlapci: nedostatečná virilizace zevního genitálu in utero, při úplném bloku dívčí zevní genitál se slepě zakončenou pochvou, testes intraabdominálně;
- chybí pubertální vývoj;
- hypokalémie, hraniční hypernatrémie, hypertenze (na podkladě zvýšené hladiny mineralokortikoidů);
- v zátěžových situacích šokový stav z deficitu kortizolu;
- diagnostika většinou na podkladě náhodně zjištěné **hypertenze** nebo pro **nepřicházející dospívání**.<sup>[2]</sup>



Přehled syntézy steroidních hormonů.

## Deficit 11-hydroxylázy

Podmiňuje nedostatečnou produkci kortizolu a aldosteronu, zvýšená je produkce androgenů a 11-deoxykortizolu a 11-deoxykortikosteronu, které mají mineralokortikoidní účinky. Dochází k **virilizaci** a vzniku mineralokortikoidně podmíněné **hypertenze**. Terapie je založena na podávání glukokortikoidů (bez mineralokortikoidů).

## Deficit 3βHSD

Jde o velmi vzácnou poruchu, při které se nevytváří v dostatečné míře kortizol a aldosteron. Vznikající androgeny jsou slabé a proto dochází jen k mírné virilizaci.

## Adrenogenitální syndrom

### Adrenogenitální syndrom z nadprodukce estrogenů

- Tato forma se vyskytuje velmi zřídka. Je vždy způsoben **nádorem kůry nadledvin** (karcinom, adenom). Nejčastěji se objevuje u dospělých mužů, u kterých vzniká gynekomastie, atrofie varlat a impotence. U postiženého chlapce před pubertou vzniká *pseudopubertas praecox heterosexualis*.

### Adrenogenitální androgenní syndrom

- **Získaný** – příčinou je nádor kůry nadledvin (karcinomy, adenomy). Nejvíce se objevuje u dětí. U postižených chlapců před pubertou dochází ke vzniku *pseudopubertas praecox isosexualis*, u postižených dívek před pubertou pak *pseudopubertas praecox heterosexualis*. U dospělých žen dochází k maskulinizaci (virilizaci), hirsutismu (vznik nadměrného ochlupení u žen zapříčiněné endokrinní poruchou), hypertrofií klitoris, zhrubění hlasu a amenoreou (chybění menstruace).
- **Kongenitální** (neboli **kongenitální adrenální hyperplazie**, CAH) – je způsoben deficitem enzymu metabolizujícího steroidy. Nejčastěji, asi v 90 % případů, se jedná o deficit 21-hydroxylázy (= P450<sub>C21</sub>). Druhý nejčastější je deficit 11β-hydroxylázy. Nedostatek ostatních enzymů (3β-hydroxysteroidní dehydrogenázy –

3 $\beta$ HSD, 17/17, 20 lyázy, enzymy účastníci se SSC – StAR a P450<sub>SSC</sub>, P450-oxidoreduktáza) je vzácný.

Kvůli chybění jednoho z předešlých enzymů vzniká hypokortizolismus (snížená tvorba kortizolu), což v hypofýze způsobí zvýšenou tvorbu ACTH (hypofýza chce zvýšit hladinu kortizolu). To vede ke vzniku oboustranné hyperplázie kůry nadledvin (proto se v tomto případě *adrenogenitálnímu syndromu* jinak říká *kongenitální adrenální hyperplázie*). Více ACTH způsobí větší tvorbu steroidů, které nejsou postiženy enzymovým deficitem.

U deficitů 21-hydroxylázy, 11 $\beta$ -hydroxylázy a 3 $\beta$ HSD (základní formy CAH) se rozlišuje **forma klasická a neklasická**. Klasické formy mají těžší průběh a objevují se již po narození nebo v dětství. Neklasické formy nejsou tak závažné, mohou být bez příznaků, nebo se projevovat v období adolescence nebo dospělosti.

Nedostatek kortizolu může být příčinou adrenální krize.

## Odkazy

### Související články

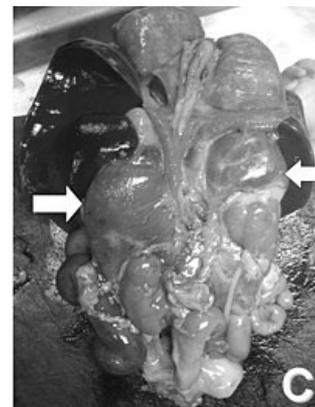
- Poruchy sexuálního vývoje • Puberta • Pubertas praecox • Pubertas tarda

### Reference

1. WILSON, T A, et al. *Congenital Adrenal Hyperplasia* [online]. Medscape, ©2012. [cit. 2012-07-10]. <<https://emedicine.medscape.com/article/919218-overview>>.
2. LEBL, J, J JANDA a P POHUNEK, et al. *Klinická pediatrie*. 1. vydání. Galén, 2012. 698 s. s. 196-200. ISBN 978-80-7262-772-1.

### Použitá literatura

- POVÝŠIL, Ctibor, et al. *Speciální patologie*. 2. vydání. Praha : Galén, 207. 430 s. s. 383. ISBN 978-80-7262-494-2.
- MURRAY, Robert K, et al. *Harperova Biochemie*. 4. vydání. Praha : H+H, 2002. 872 s. s. 560-561. ISBN 80-7319-013-3.
- ČEŠKA, Richard, et al. *Interna*. 1. vydání. Praha : TRITON, 2010. 855 s. s. 353-354. ISBN 978-80-7387423-0.
- KUMAR, Vinay, Ramzi S COTRAN a Stanley L ROBBINS. *Robbins Basic Pathology*. 7. vydání. Saunders, 2003. 873 s. s. 746-748. ISBN 978-1-4160-2534-4.



Post-mortem dětské nadledviny s CAH