

EGE ÜNİVERSİTESİ ENDOKRİNOLOJİ POLİKLİNİĞİNE HİRSUTİZM ŞİKAYETİYLE BAŞVURAN KADINLARDA GEÇ BAŞLANGIÇLI KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ ORANI

THE RATIO OF LATE-ONSET CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA AMONG WOMEN WITH HIRSUTISM ADMITTED TO EGE UNIVERSITY ENDOCRINOLOGY OUT PATIENT CLINIC

¹Fusun SAYGILI

²Ayşin ÖGE

¹Candeğer YILMAZ

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İZMİR

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, AYDIN

Anahtar Sözcükler : geç başlangıçlı adrenal hiperplazi, polikistik over hastalığı, hirsutizm

Key Words : late-onset congenital adrenal hyperplasia, polycystic ovarian syndrome, hirsutism

ÖZET

Giriş : Klinik bulgularının benzerliği nedeniyle geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi (GKAH) hastalığı polikistik over sendromu (PKOS) ve idiopatik hirsutizm (İH) hastalığı ile karıştırılabilir. Hiperandrojenik kadınların %1 ile %10 unda GKAH gözlenmektedir. Biz bu çalışmada hirsutizm şikayetiyle polikliniğimize başvuran kadın olgularda GKAH sıklığını ve bu hastalardaki klinik bulguların şiddetini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem : Çalışma kapsamına, genel endokrinoloji polikliniğine hirsutizm şikayetiyle başvuran benzer yaş ortalaması ve vücut kitle indeksinde olan 205 kadın olgu ve kontrol grubu olarak 26 normal sağlıklı kadın alındı. Tüm olgularda bazal hormonlar ve ACTH stimülasyon testi ile 17-hidroksiprogesteron (17OHP) ölçüldü.

Bulgular : 205 hirsutizmlü olgunun 20'si GKAH tanısı (%9.75), 123'ü PKOS (%60), 62'i (%30.25) İH tanısı aldılar. Olguların kortizol, ACTH, LH, FSH, testosteron, progesteron seviyelerinde anlamlı bir farklılık bulunmaz iken GKAH'li hastalarda bazal ve ACTH ile stimüle 17OHP seviyelerinde anlamlı yükseklik tesbit edildi.

Sonuç : Hirsutizm nedeniyle polikliniğe başvuran olguların önemli bir kısmı GKAH vakalarıdır. EÜTF Endokrinoloji polikliniğine başvuran hastalar arasında bu oran %9.75'dir.

SUMMARY

Similar clinical features of late-onset congenital adrenal hyperplasia (LOCAH), polycystic ovary syndrome (PCOS) and idiopathic hirsutism (IH) can cause diagnostic problems. The ratio of LOCAH can vary from 1-10 % among hyperandrogenic women. The object of this study is to determine the percentage of LOCAH among hyperandrogenic women admitted to our out-patient clinic.

205 hirsute, 26 healthy age and BMI matched controls were included in this study. Hormone profiles including ACTH stimulation tests were performed in the follicular phase of their menstrual cycle. 20 out of 205 hirsute women were diagnosed as LOCAH (9.75%), 123 of them as PCOS (60%) and 62 (30.25%) as IH. Significant elevations were observed in basal and stimulated 17 OH progesterone levels of LOCAH, as expected. In conclusion the ratio of LOCAH is not low among hyperandrogenic women. Thorough evaluations are needed to reach the diagnosis.

GİRİŞ

Geç başlangıçlı adrenal hiperplazi (GKAH) androjen fazlalığının yol açtığı klinik bulgularla karşımıza çıkan otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır (1-3). Klinik bulguların benzerliği, tanı testlerinin uygulama zorluğundan dolayı çoğu vaka polikistik over sendrom (PKOS) veya idiopatik hirsutizm (İH) tanısı almaktadır. Hiperandrojeneminin yol açtığı klinik bulgular (oligoamenore, akne, hirsutizm) hem PKOS'lularda, hem GKAH'lular da hem de İH vakalarında karşımıza çıkarlar.

Çalışmalar PKOS'un konjenital adrenal hiperplazi gibi adrenal androjen üretiminin arttığı durumlarda da oluşabileceğini göstermiştir (4,5).

GKAH prevalansı beyaz ırkta %1-2, Askenazi Yahudilerinde ise %3.7 olarak bulunmuştur (2,3). Yapılan çalışmalar PKOS' lu olgularda GKAH sıklığını %1 ile %19 arasında değişen oranlarda göstermektedir (6,7). Bu fark etnik grupların genetik yapısından kaynaklanabilir. Kesin tanı, moleküler çalışmalarla belirlense de (8,9) ACTH stimülasyon testi hala altın standart olarak kullanılmaktadır

Yazışma adresi: Aysin ÖGE, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Aydın, TÜRKİYE
Makalenin geliş tarihi : 01.11.2004 ; kabul tarihi : 23.11.2004

(10,11). 21-hidroksilaz yetmezliğine bağlı gelişen GKAH'lılarda doğum sırasında hemen hiçbir bulgu yoktur. Androjenik semptomlar genelde peripubertal dönemde veya daha sonrasında gelişir. Bu durum hastalığın ilerleyici olduğunu düşündürmektedir. GKAH'daki androjen fazlalığında hirsutizm, akne, oligomenore bulunurken bir kısmında ise belirgin bir klinik görülmez (12-14). Bu çalışmamızda polikliniğimize hirsutizm nedeniyle başvuran kadın olgularda GKAH oranını bulmayı ve olgulardaki klinik bulguların şiddetini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya hirsutizm yakınımasıyla Ege Üniversitesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran 205 kadın hasta ile aynı yaş ve vücut kitle indeksine sahip 26 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubu normal menstrüel siklusu olan hiperandrojenemi bulguları bulunmayan gönüllülerden oluşmaktaydı. Çalışmaya alınan olgular en az 6 aydır hormonal profilini etkileyecek ilaç kullanımı tanımlamıyordu. Hirsutizm skorlaması Ferriman-Galley-Lorenzo indeksi kullanılarak aynı kişi tarafından yapıldı (15). Bu indekse göre 8 ve üstünde değeri olan olgular hirsutizmi olarak kabul edildiler. PKOS tanısı ise aşağıda belirtilen kriterlerden 2 veya daha fazlasını taşıyan olgulara konuldu. Oligo/amenore, hiperandrojenemi, pelvik ultrasonografide polikistik over görünümü ve serum luteinize hormon (LH):foliküler stimule edici hormon (FSH) oranının > 2 olması. Hiperandrojenemi tanısı serum serbest testosteronunun (sT) 3.2 pg/ml' den fazla olması; oligomenore tanısı yılda 6'dan daha az menstrüel kanama yaşanması ile kondu. Amenore ise 6 aydan fazla süredir menstrüel periodun olmaması olarak tanımlandı. Hirsutizm dışında hiperandrojeneminin hiçbir bulgusunu taşımayan vakalar İH tanısı aldılar.

Kontrol grubunun yaş ortalaması 28.5±5.2 yıl, hasta grubunun yaş ortalaması 29.5 ±5.6 yıl, kontrollerin Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 22,2±4,01 kg/m², hasta grubunun ise VKİ 23,5±3,2 kg/m² idi.

Hormonal değerlendirme foliküler fazda (menstrüel siklusun 1.-2.-3. günleri) yapıldı; serbest ve total testosteron, DHEAS, FSH, LH, 17OHP (17-hidroksiprogesteron), ACTH ile uyarılmış 17OHP, prolaktin, kortizol, ACTH, TSH, seviyeleri ölçüldü. ACTH uyarı testinde bazal ve sentetik synacthen sonrasında 60. dakikadaki 17OHP düzeyleri ölçüldü. Uyarı sonrası 17OHP düzeyleri 10 ng/ml üzerinde olan hastalar geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazili olarak kabul edildi (16).

Laboratuvar yöntemleri: Serbest testosteron radioimmünassay (RIA) yöntemiyle DPC (Diagnostic Products Corporation) kitleri kullanılarak gamma-counter (Packard Cobra Auto-Gamma) ile; 17OHP düzeyleri de radioimmünassay yöntemiyle DSL (Diagnostic Systems

Laboratories, Inc.) kitleri kullanılarak gamma-counter (Packard Cobra Auto-Gamma) ile ölçüldü.

FSH, LH, prolaktin, TSH, ACTH chemiluminescent immunometric assay yöntemi, DHEAS, total testosteron ve kortizol düzeyleri chemiluminescent competitive assay yöntemi, progesteron ise sequential competitive immunoassay yöntemiyle, DPC kitleri kullanılarak immulite-2000 cihazı ile ölçüldü.

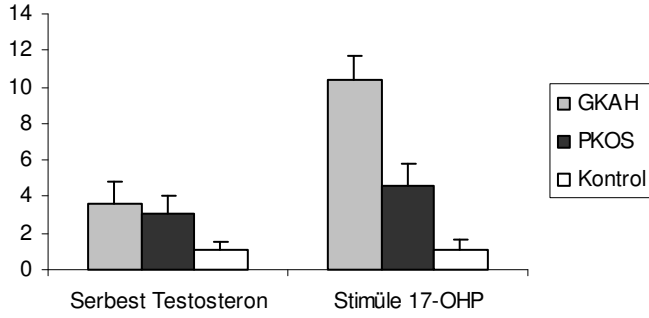
İstatistiksel değerlendirmede SPSS 9.0 programı kullanıldı. Gruplar arası kıyaslamalar one-way ANOVA testi ile yapıldı. Karşılaştırmalar için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. P değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya katılan 205 hastanın 20'sinde GKAH tesbit edildi (%9.75), 123'ünde (60%) PKOS, 62 (30.2%)'da da İH tanısı konuldu. Ferriman-Galley skoru GKAH hastalarında 9-20 (ortalama 12.1±2.5), PKOS hastalarında 9-16 (ortalama 11.1±2.2), İH hastalarında 8-13 (ortalama 10.5±1.4), kontrol grubunda ise 3-5 (ortalama 3.5±1.2) arasında saptandı (Tablo 1). GKAH hastaları ile PKOS ve İH arasında Ferriman-Galley skorları açısından anlamlı fark yokken (p>0.05), her üç grubun skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.002). GKAH tanılı 20 hastanın 10'unda (%50) oligomenore saptanırken, PKOS'lularda bu oran %44'dü (p>0.05). GKAH tanılı 20 hastanın 6 tanesinde (%30) ultrasonografik incelemede polikistik overler tesbit edildi. Aynı zamanda GKAH hastalarının hirsutizm skoru ile sT arasında pozitif korelasyon mevcuttu (p<0.05).

Hormon seviyeleri her grup için tablo 2 de verilmiştir. PKOS grubunda LH/FSH oranları ve bazal LH seviyeleri GKAH ,İH ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklıydı (p<0.05, Tablo 2).

Serbest testosteron düzeyleri GKAH hastalarında 3.6±2.9 pg/ml, PKOS'lularda 3.1±0.9 pg/ml, İH grubunun 1.2±0.7 pg.ml, kontrol grubunda ise 1.08±0.5pg/ml bulundu (Şekil 1). PKOS ve GKAH grubunun kontrol grubuyla kıyaslamasında istatistiksel anlamlılık bulundu (sırasıyla p<0.0001, p<0.001). PRL, ACTH, kortizol, progesteron (P), Östrojen (E2) seviyelerinde PKOS ve GKAH grubu arasında fark tesbit edilmedi. GKAH ve PKOS hastalarının DHEAS düzeyleri ile kontrol grubununki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıydı(p<0.004). Birbirleri arasında istatistiksel derecede fark saptanmadı (p>0.05). 17OHP düzeyleri GKAH'lı hastalarda hem PKOS hem de kontrol grubundan yüksekti (p<0.001, p<0.05). Uyarılmış 17OHP düzeyleri ise GKAH'li ve PKOS'lularda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti (p<0.0001, p<0.001). Kendi aralarındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001, Şekil 1).



Şekil 1. GKAH,PKOS ve kontrol grubunda serbest testosteron ve ACTH ile stimüle 17OHP seviyeleri
17OHP (ng/ml), sT (pg/ml) (P<0.001)

Tablo 1. Çalışmaya katılan hastaların klinik özellikleri

| | GKAH | PKOS | İH | Kontrol |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|-----------|
| Hasta sayısı | 20/205(%9.75) | 123/205 (%60) | 62/205(%30.2) | 26 |
| Yaş (yıl) | 26.7±9.9 | 29.5 ±5.6 | 25.2±4.6 | 28.5±5.2 |
| VKİ (kg/m ²) | 23.5±5 | 23,5±3,2 | 22.2±4.1 | 22,2±4,01 |
| Hirsutizm skoru | 12.1±2.5 | 11.1±2.2 | 10.5±1.4 | 2.1±1.4 |
| Oligomerore (%) | %50 | %44 | - | - |
| PKO görünümü (%) | %30 | %85 | - | - |

PKO = Polikistik over

VKİ = Vücut kitle indeksi

Tablo 2. GKAH, PKOS,İH ve kontrol grubunun hormon değerleri

| | GKAH | PKOS | İH | Kontrol | p |
|-----------------------|------------|------------|------------|------------|---------------------|
| s T (pg/ml) | 3.6±2.9 | 3.1±0.9 | 1.2±0.7 | 1.08±0.5 | <0.001 ^a |
| P (ng/ml) | 2.7±1.2 | 2.1±0.8 | 1.3±0.5 | 0.9±0.5 | >0.05 ^a |
| DHEA-S (µg/ml) | 226.7±91.9 | 225.2±81.5 | 174.3±40.4 | 162.2±70.8 | <0.05 ^a |
| Bazal 17OHP (ng/ml) | 4.2±1.7 | 1.5±0.5 | 1.1±0.6 | 0.8±0.4 | <0.05 ^b |
| Stimüle 17OHP (ng/ml) | 10.4±4.8 | 4.6±0.9 | 2.4±0.3 | 1.04±0.6 | <0.001 ^b |
| ACTH (pg/ml) | 24.09±10.5 | 22.3±8.5 | 24.5±8.2 | 21.8±11.5 | >0.05 |
| Kortizol (µg/ml) | 18.2±5.9 | 17.1±4.6 | 15.5±6.3 | 16.2±6.4 | >0.05 |
| LH (mIU/ml) | 5.6±3.6 | 8.9±5.3 | 5.2±2.8 | 4.6±3.1 | <0.05 ^c |
| FSH (mIU/ml) | 5.5±3.8 | 4.8±2.1 | 5.1±1.4 | 5.2±2.6 | >0.05 |
| E2 (pg/ml) | 43.2±10.9 | 61.5±13.4 | 46.3±12.8 | 52.4±18.5 | >0.05 |
| LH/FSH | 1.01±0.9 | 1.85±3.2 | 1.01±0.6 | 0.88±0.4 | <0.05 ^c |
| PRL pg/ml | 23.4±11.5 | 18.9±8.7 | 18.2±6.5 | 20.1±6.8 | >0.05 |
| TSH | 2.1±0.3 | 2.2±0.5 | 1.7±0.5 | 1.8±0.3 | >0.05 |

a. GKAH ve PKOS grupları ile kontrol grubu ve İH arasındaki istatistiksel anlamlılık.

b. GKAH ile PKOS,İH ve kontrol grubu arasındaki istatistiksel anlamlılık.

c. PKOS ile GKAH,İH ve kontrol grubu arasındaki istatistiksel anlamlılık.

TARTIŞMA

Hiperandrojenik kadınların %1 ile %10 unda 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı nonklasik adrenal hiperplazi gözlenmektedir (17). Bu oranlarda gözlenen farklılıklar etnik gruplara göre değişmektedir (18). Speiser ve ark. GKAH insidansını Askenazi Yahudilerinde %3.7, Hispaniklerde ise %1.9 olarak bulmuşlardır (19). Hirsutizm, menstrüel bozukluklar, infertilite GKAH'ın iyi bilinen androjen fazlalığına bağlı bulgularıdır (20). Benzer klinik görünüm nedeniyle adrenal enzim yetersizliği diğer androjen fazlalığı durumlarından ayırt edilmesi gerekli bir hastalıktır. PKOS'lu pek çok hastanın dekzametazon tedavisiyle hiperandrojenemi bulgularının gerilemesi, overlerin ultrasonografik bulgularının PKOS ve GKAH da benzerlikler göstermesi bu iki hastalığın kesiştiği noktalar olduğunu kanıtlar (21,22).

Çalışmamızda hiperandrojenemik hastalar arasında GKAH oranı %9.75 olarak bulunmuştur ve bu sonuç Kamel ve ark.'nın çalışma sonuçları ile benzer olup GKAH vakalarının bizim popülasyonumuzda da nadir olmadığını göstergeleridir. Bugüne dek bu konuda yapılmış en geniş çaplı çalışma Kuttann F ve ark.'larına ait Fransız çalışmasıdır. Bu araştırmacılar Fransız toplumunda GKAH prevalansını %6 olarak bulmuşlardır (23).

KAYNAKLAR

1. Reboul P, Merceron RE, Cordray JP, Guillerd X, Nys P, Rainaunt M. Adrenal enzymatic block with late-onset caused by 11-hydroxylase deficiency. Apropos of 29 cases. *Ann Endocrinol (Paris)* 1992;53: 187-195.
2. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26: 853-891.
3. New MI. 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994;48:15-22.
4. Hague WM, Adams J, Roda C, Brook CG, de Bruyn R, Grant DB, Jacobs HS. The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33: 501-510.
5. 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;96:143-148.
6. Cobin RH, Futterweit W, Fiedler RP, Thornton JC. Adrenocorticotropic hormone testing in idiopathic hirsutism and polycystic ovarian disease: a test of limited usefulness. *Fertil Steril* 1985;44: 224-226.
7. Benjamin F, Deutsch S, Saperstein H, Seltzer VL. Prevalence of and markers for the attenuated form of congenital adrenal hyperplasia and hyperprolactinemia masquerading as polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1986;46:215-221.
8. Carel JC, Marrakchi Z, Roger M, Morel Y, Chaussain JL. Late diagnoses of 21-hydroxylase deficiencies in children (after the age of 3 years). *Ann Pediatr (Paris)* 1993;40: 410-420.
9. Peter M, Dubuis JM, Sippel WG. Disorders of the aldosterone synthase and steroid 11beta-hydroxylase deficiencies. *Horm Res* 1999; 51:211-222.
10. Aziz R, Rafi A, Smith BR, Bradley EL Jr, Zacur HA. On the origin of the elevated 17-hydroxy-progesterone levels after adrenal stimulation in hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:431-436.
11. Brodie BL, Wentz AC. Late onset congenital adrenal hyperplasia: a gynecologist perspective. *Fertil Steril* 1987;48: 175-188.
12. Kohn B, Levine LS, Pollack MS, Pank S, Lorenzen F, Lew D. Late onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:817-27.
13. Dewailly D, Vantyghem-Haudiquet MC, Sainsard C, Buvat J, Cappoen JP, Ardaens K. Clinical and biological phenotypes in late onset 21 hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:418-23.
14. Aziz R, Dewailly D, Overbach D. Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:810-5.
15. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-830.
16. Mantzoros C, Dunaif A, Flier J. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82: 1687-1691.
17. Montague CT, Sadaf Farooqi I, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Ciara PS. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903-907.

GKAH hastalarında hiperandrojenemiye bağlı klinik görünüm hafif akne oluşumundan virilizasyona kadar çok farklı görünümde olabilmektedir. GKAH tanısı alan olgularımızda androjen seviyelerindeki ılımlı yüksekliğe rağmen oligomenore, polikistik over görünümüne sık rastlanmakta; hirsutizm skoru da anlamlı derecede bir yükseklik sergilemektedir. Olgularımızın %50'sinde oligomenore, %30'unda da polikistik over görünümü tesbit edilmiştir. Bu bulgular Aziz ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma sonuçları ile uyumludur (14). GKAH vakalarımızın hormon düzeyleri, androjen profilleri (serbest testesteron, DHEA-S) literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi PKOS hastalarıyla benzer özellikler göstermektedir (23-25).

Sonuç olarak androjen fazlalığı bulgularıyla başvuran hastalarda ACTH stimülasyonu ile 17OHP ölçülüp ayırıcı tanı yapılmalıdır. Ultrasonografide PKO görünümünün yalnızca PKOS'a ait olmadığı bilindiğinden bu tetkik ile tanıya gitmek yanıltıcı olabilir. Ayrıca bazal androjen düzeyleri çok yüksek olmamasına karşın GKAH'li olgularda PKO, hirsutizm ve oligomenoreye sık rastlanmasının nedeni duyarlılık artışı olabilir. Bu konuyu aydınlatmaya yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

18. Miller WL. Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78:241-246.
19. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:650-667.
20. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997;11:281-306.
21. Lobo RA, Goebelsmann U. Adult manifestation of congenital adrenal hyperplasia due to incomplete 21-hydroxylase deficiency mimicking polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:720-726.
22. New MI. Nonclassical congenital adrenal hyperplasia and the polycystic ovarian syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1993;687:193-205.
23. Kuttann F, Coulline P, Girard F. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Engl J Med* 1985;313:224-231.
24. Kamel N, Tonyukuk M, Emral R, Çorapçiođlu D, Bařtemir M, Güllü S. The prevalence of late onset congenital adrenal hyperplasia in hirsute women from central Anatolia. *Endocrine Journal* 2003;50:815-823.
25. řahin Y, Keleřtimur F. The frequency of late-onset 21-hydroxylase and 11 beta-hydroxylase deficiency in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1997;137:670-674.