



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ &  
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΑΘΗΝΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ»**

**ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

**Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή στην Συγγενή Υπερπλασία  
των Επινεφριδίων**

**ΧΑΤΖΗΑΓΓΕΛΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ**

**ΙΑΤΡΟΣ**

**Α.Μ.: 20150227**

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Μαστοράκος Γεώργιος: Επιβλέπων

Μίκος Θεμιστοκλής

Παπαγιάννη Μαρία



## **Μέλη τριμελούς επιτροπής**

**Μαστοράκος Γεώργιος**

Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, ΕΚΠΑ

**Μίκος Θεμιστοκλής**

Επίκουρος Καθηγητής, ΑΠΘ

**Παπαγιάννη Μαρία**

Ακαδημαϊκός Υπότροφος, ΑΠΘ



## Ευχαριστίες

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινέστερες ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα την μεταπτυχιακή εργασία μου Καθηγητή κ.Μαστοράκο Γεώργιο, χωρίς την βοήθεια και επιστημονική στήριξη του οποίου η ολοκλήρωσή της θα ήταν αδύνατη. Με την εμπειρία του και τις αστείρευτες γνώσεις του στάθηκε δίπλα μου σε όλη τη διάρκεια της συγγραφής της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

Επίσης, θέλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στα μέλη της εξεταστικής επιτροπής κ.Μίκο Θεμιστοκλή και κ.Παπαγιάννη Μαρία για την στήριξή τους και τον χρόνο που μου αφιέρωσαν.

Θα ήθελα, ακόμη, να ευχαριστήσω τον συνάδελφο κ. Σακκά Ευάγγελο, ο οποίος με στήριξε σε όλη τη διάρκεια της συγγραφής με τις κατευθύνσεις και τις διορθώσεις του.

Ακόμη, θα πρέπει να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Διευθυντή της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Δράμας κ.Κορτεσίδη Ευστράτιο, στους επιμελητές μου και στις μαίες τις κλινικής, καθώς μου παρείχαν την αμέριστη συμπαράστασή τους και τον απαραίτητο χρόνο για την συγγραφή της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

Σαν δείγμα ελάχιστης ευγνωμοσύνης, θα ήθελα, τέλος, να ευχαριστήσω τους γονείς μου που στέκονται δίπλα μου σε κάθε βήμα της ζωής μου, καθώς και όλους όσους βρίσκονται δίπλα μου με κάθε τρόπο.



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	9
2. ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ .....	11
2.1. Ορισμός .....	11
2.2. Ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης .....	12
2.3. Ανεπάρκεια 11β-υδροξυλάσης .....	16
2.4. Ανεπάρκεια 17α-υδροξυλάσης .....	17
2.5. Ανεπάρκεια 3β-υδροξυστεροειδικής αφυδρογονάσης τύπου 2 .....	19
2.6. Ανεπάρκεια οξειδοαναγωγάσης P450 (POR) .....	20
2.7. Ανεπάρκεια οξείας ρυθμιστικής πρωτεΐνης της στεροειδογένεσης (StAR) .....	21
3. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ .....	23
4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ .....	27
4.1. Προσυμπτωματικός έλεγχος νεογνών .....	27
4.2. Προγεννητική διάγνωση .....	30
4.3. Διάγνωση μετά την βρεφική ηλικία .....	34
5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ .....	37
5.1. Προγεννητική θεραπεία .....	37
5.2. Θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή .....	39
5.3. Θεραπεία με αλατοκορτικοειδή .....	45
5.4. Αντικατάσταση στεροειδών του φύλου .....	46
5.5. Αντι-υπερτασικά .....	47
5.6. Χειρουργική θεραπεία .....	48
5.7. Επινεφριδεκτομή .....	50
6. ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ .....	52
7. ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΣΥΓΓΕΝΗ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ .....	54
8. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ .....	64
9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	66
10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	68
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ .....	69
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ .....	72





## 1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων (ΣΥΕ) είναι μια ομάδα αυτοσωματικών υπολειπόμενων διαταραχών που χαρακτηρίζονται από ελαττώματα της επινεφριδιακής στεροειδογένεσης λόγω μεταλλάξεων σε ένα από τα ακόλουθα ένζυμα: 21-υδροξυλάση (21OH), 11β-υδροξυλάση (11βOH), 17α-υδροξυλάση (17OH, γνωστή και ως 17, 20-λυάση), 3β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάσης τύπου 2 (3βHSD2), οξεία ρυθμιστική πρωτεΐνη της στεροειδογένεσης (StAR), ένζυμο διάσπασης πλευρικής αλύσου χοληστερόλης P450 (P450<sub>scc</sub>) και οξειδοαναγωγή P450 (POR). Περισσότερο από το 90% των περιπτώσεων συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων οφείλονται σε μεταλλάξεις στο CYP21A2, το γονίδιο που κωδικοποιεί το ένζυμο του επινεφριδιακού στεροειδούς 21-υδροξυλάση (P450<sub>c21</sub>). Αυτό το έργο επικεντρώνεται σε αυτό το είδος ΣΥΕ δεδομένου ότι είναι το πιο συχνό. Αυτή η ασθένεια χαρακτηρίζεται από την εξασθένιση της παραγωγής κορτιζόλης και αλδοστερόνης καθώς και την περίσσεια ανδρογόνων. Μια παραλλαγή της ΣΥΕ είναι ο μη κλασικός τύπος ΣΥΕ, συνήθως ασυμπτωματικός πριν από το 5<sup>ο</sup> έτος της ηλικίας, με τη διάγνωση να γίνεται κατά την εφηβεία, ειδικά σε ασθενείς που επισκέπτονται κλινική υπογονιμότητας. Η μη κλασική μορφή ΣΥΕ χαρακτηρίζεται κυρίως από ανωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους και / ή υψηλές συγκεντρώσεις ανδρογόνων. Και οι δύο τύποι ΣΥΕ σχετίζονται με υπογονιμότητα. Δεδομένου ότι η επίπτωση της μη κλασικής ΣΥΕ είναι μεγαλύτερη από αυτή της κλασικής ΣΥΕ, οι ασθενείς που πάσχουν από μη κλασική ΣΥΕ διαγιγνώσκονται για πρώτη φορά συνήθως σε κλινική υπογονιμότητας.

Έτσι, θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση η μη κλασική ΣΥΕ στις κλινικές αυτές. Οι αιτίες της υπογονιμότητας σε ασθενείς με ΣΥΕ είναι πολυπαραγοντικές, συμπεριλαμβανομένης της αρρενοποίησης των εξωτερικών γεννητικών οργάνων, της αλλοιωμένης ψυχοκοινωνικής ανάπτυξης και των ορμονικών διαταραχών. Οι κύριες προκλήσεις που συναντώνται στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή είναι οι ανωθυλακιορρηκτικοί κύκλοι που σχετίζονται με την υπερέκκριση ανδρογόνων καθώς και οι αυξημένες συγκεντρώσεις της προγεστερόνης κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης, οι οποίες επηρεάζουν την δεκτικότητα του ενδομητρίου, την κινητικότητα των σαλπίνγων και το πάχος του τραχήλου της μήτρας. Η χορήγηση επαρκούς δόσης υποκατάστασης γλυκοκορτικοειδών συνήθως επιλύει αυτά τα προβλήματα και οδηγεί όχι μόνο σε επιτυχή θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής αλλά και σε αυθόρμητη κύηση ορισμένες φορές. Οι ασθενείς με ΣΥΕ θα πρέπει να παρακολουθούνται από μια πολυεπιστημονική ομάδα που περιλαμβάνει γυναικολόγο, ενδοκρινολόγο και παιδίατρο.

## 2. ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

### 2.1. Ορισμός

Η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων (ΣΥΕ) περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1865 από τον Ιταλό παθολόγο Luigi De Grecchio.(1) Σε μια νεκροψία, το πτώμα περιγράφηκε να έχει σύγκλιση των οσχεοχειλικών πτυχών, φαλλό 10 εκατοστών με υποσπαδία, αμφοτερόπλευρη κρυψορχία, κόλπο, μήτρα, σάλπιγγες, ωοθήκες και σημαντικά διογκωμένα επινεφρίδια. Αυτό το άτομο είχε διαφορούμενα γεννητικά όργανα κατά τη γέννηση, ενώ κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής του παρουσιαζόταν σαν άνδρας, και πιθανώς πέθανε από ανεπάρκεια των επινεφριδίων κατά τη διάρκεια της 5<sup>ης</sup> δεκαετίας της ζωής του κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου εμέτου, διάρροιας και κατάπτωσης. Σχεδόν 100 χρόνια αργότερα το 1957, η μη κλασική ή ήπια μορφή ανεπάρκειας 21-υδροξυλάσης περιγράφηκε από τους Jacques Decourt, Max-Fernand Jayle και Ettiene Baulieu.(2)

Η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων είναι μια ομάδα επτά αυτοσωματικών υπολειπόμενων ασθενειών που προκαλούνται από μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα σε μονοπάτια που εμπλέκονται στη βιοσύνθεση της κορτιζόλης: 21-υδροξυλάση (21OH), 11β υδροξυλάση (11βOH), 17α-υδροξυλάση (17OH, επίσης γνωστή ως 17,20-λυάση), 3-β υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση τύπου 2 (3βHSD2), στεροειδογενετική οξεία ρυθμιστική πρωτεΐνη (StAR), ένζυμο διάσπασης πλευρικής αλύσου χοληστερόλης P450 (P450<sub>scc</sub>) και οξειδοαναγωγή P450 (P450<sub>POR</sub>). Πολλαπλές ορμονικές ανισορροπίες εμφανίζονται και η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων εκδηλώνεται με μια σειρά κλινικών και βιοχημικών φαινοτύπων, με ή χωρίς μεταβολές

στα γλυκοκορτικοειδή, τα αλατοκορτικοειδή και την παραγωγή στεροειδών του φύλου. Έχουν περιγραφεί δύο μορφές συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων: η σοβαρή (κλασική) και η ήπια (μη κλασική) μορφή.(3) Η μειωμένη παραγωγή κορτιζόλης ανακουφίζει την αρνητική ανατροφοδότηση στον υποθάλαμο και την υπόφυση, που σε απόκριση ενισχύουν την έκκριση της εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης (CRH) και της αδρενοκορτικοτροπίνης (ACTH), αντίστοιχα, με αποτέλεσμα την υπερπλασία του επινεφριδιακού φλοιού.(4) Υπάρχει συσσώρευση πρόδρομων στεροειδών κοντά στο ενζυμικό μπλοκ και η εκτροπή τους προς την βιοσύνθεση στεροειδών του φύλου προκαλεί χαρακτηριστικά ανδρογονικής υπερέκκρισης. Περισσότερο από το 90% των περιπτώσεων προκύπτει από την ανεπάρκεια του ενζύμου 21-υδροξυλάση.(5) Η ΣΥΕ είναι η συνηθέστερη αιτία διαφορούμενων γεννητικών οργάνων για τα νεογέννητα και είναι μία από τις καταστάσεις που καλύπτονται υπό τον όρο «διαταραχές ανάπτυξης του φύλου» (DSD).(6) Στις αναπτυσσόμενες χώρες που δεν διαθέτουν προγράμματα προληπτικού ελέγχου των νεογνών, η αδιάγνωστη ΣΥΕ είναι επίσης συχνή αιτία ξαφνικού νεογνικού θανάτου.(5)

## **2.2. Ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης**

Η κλινική εικόνα της ανεπάρκειας της 21-υδροξυλάσης μπορεί να χωριστεί σε κλασικές και ήπιες μη κλασικές μορφές, ανάλογα με τη σοβαρότητα της ενζυμικής ανεπάρκειας.(5) Οι κλασικές μορφές με έντονη ενζυμική ανεπάρκεια και προγεννητική εμφάνιση της αρρενοποίησης διακρίνονται από την μη κλασική μορφή με ήπια ενζυματική ανεπάρκεια και μεταγεννητική εμφάνιση.(7) Στο 75% των

περιπτώσεων κλασικής ΣΥΕ υπάρχει πλήρης απουσία ενζυμικής δραστηριότητας που οδηγεί σε ανεπάρκεια κορτιζόλης και αλδοστερόνης (μορφή με απώλεια άλατος). Στους εναπομείναντες ασθενείς με κλασική ΣΥΕ, διατηρείται μικρή ποσότητα ενζυμικής δραστηριότητας (1-2%) με φυσιολογικά επίπεδα αλατοκορτικοειδών (απλή αρρενοποιητική μορφή ή χωρίς απώλεια άλατος). Σε μη κλασικές μορφές της νόσου, η ενζυμική δραστηριότητα είναι περίπου 20-50% του φυσιολογικού και οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή τα συμπτώματα να εμφανιστούν αργότερα στην παιδική ηλικία (καθυστερημένης έναρξης ΣΥΕ) με υπερανδρογονισμό.(5) Τα θηλυκά με την μη κλασική μορφή δεν έχουν αρρενοποιηθεί.(7) Η κλασική ΣΥΕ έχει συχνότητα από 1:10.000 έως 1:20.000 ζωντανές γεννήσεις, ενώ η μη κλασική μορφή είναι πολύ συχνότερη με επιπολασμό 1:1000.(2,5) Ωστόσο, αυτό το σύστημα ταξινόμησης είναι κάπως τεχνητό επειδή η σοβαρότητα της νόσου αντιπροσωπεύεται καλύτερα ως ένα συνεχές φάσμα που βασίζεται στην υπολειμματική ενζυμική δραστηριότητα.(2)

Το γονίδιο που κωδικοποιεί το CYP21A2 εντοπίζεται στον βραχύ βραχίονα του χρωμοσώματος 6 (6p21.3) που βρίσκεται κοντά στο κεντρομερές στην περιοχή κλάσης III του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA) μεταξύ της υψηλής πολυμορφικής HLA τάξης I και II.(2,4,7-9) Μόνο 30 kb μακριά βρίσκεται το μη λειτουργικό ψευδογονίδιο CYP21A1P, το οποίο κωδικοποιεί ένα ανενεργό ένζυμο. Τόσο το CYP21A2 όσο και το CYP21A1P περιέχουν 10 εξόνια και τα 2 γονίδια μοιράζονται 98% ομολογία.(4,7-9) Έχουν ταυτοποιηθεί πάνω από 200 αλληλόμορφα του CYP21A2.(2,10,11) Η πλειονότητα των μεταλλάξεων που προκαλούν νόσο προέρχονται από γεγονότα ανασυνδυασμού μεταξύ του λειτουργικού δραστικού γονιδίου CYP21A2 και του παρακείμενου, πολύ ομόλογου ψευδογονιδίου, του CYP21A1P.

Οι μεταλλάξεις των γονιδίων λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της μείωσης όταν ο ομόλογος ανασυνδυασμός μεταξύ του λειτουργικού γονιδίου και του ψευδογονιδίου καταλήγει σε αναντιστοιχία στο ζεύγος βάσεων.(2) Οι μεταλλάξεις του γονιδίου CYP21A2 προκαλούνται από συμβάντα όπως γονιδιακή μετατροπή, διαγραφές γονιδίων μεγάλης κλίμακας και άνιση διασταύρωση.(8) Γεγονότα μετατροπής γονιδίων μπορούν να μεταφέρουν επιβλαβείς μεταλλάξεις που είναι κανονικά παρούσες στο CYP21A1P στο CYP21A2.(7)

Ο γονότυπος συσχετίστηκε με τον φαινότυπο στο 93% των περιπτώσεων με τους ισχυρότερους συσχετισμούς να παρατηρούνται στις μορφές με απώλεια άλατος και στις μη κλασικές μορφές.(7,12) Οι συχνότητες των 9 κοινών αλληλόμορφων μεταλλάξεων είναι οι εξής: V281L (23,9%), IVS2-13 A/C> G (22,9%), διαγραφή 30 kb ή γονιδιωματική αναδιάταξη / μετατροπή με σύντηξη CYP21 με CYP21P (20,0%), I172N (8,2%), R356W (3,6%), Q318X (3,5%) , P30L (2,6%) και μετάλλαξη συμπλέγματος εξονίου 6 (I236 N, V237 E, M239 K) (2,1%). Υπάρχουν επιπλέον σπάνιες μεταλλάξεις οι οποίες συλλογικά αντιπροσωπεύουν το υπόλοιπο όλων των αλληλόμορφων για την ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης.(7) Τα περισσότερα προσβεβλημένα άτομα είναι σύνθετοι ετεροζυγώτες με διαφορετικές μεταλλάξεις σε κάθε αλληλόμορφο. Οι μεταλλάξεις κυμαίνονται από την πλήρη απώλεια της λειτουργίας έως τις πιο ήπιες μεταλλάξεις.(2) Οι μεταλλάξεις που προκαλούν πλήρη απώλεια της δραστηριότητας της 21-υδροξυλάσης, όπως οι μεγάλες διαγραφές γονιδίων, οδηγούν στον φαινότυπο της μορφής με απώλεια άλατος. Οι μεταλλάξεις που οδηγούν σε μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου, περίπου στο 2%, προκαλούν τον φαινότυπο της απλής αρρενοποιητικής μορφής, επειδή διατηρείται η παραγωγή αλατοκορτικοειδών. Τέλος, οι μεταλλάξεις που οδηγούν σε ενζυμική δραστηριότητα μεταξύ 10% και

75% (το πιο συνηθισμένο είναι το V281L) οδηγούν στον φαινότυπο της μη κλασικής μορφής.(7) Ο φαινότυπος ενός ατόμου αντανακλά γενικά την υπολειμματική ενζυμική δραστηριότητα της ηπιότερης μετάλλαξης του.(2,8) Οι ασθενείς με την κλασική ΣΥΕ με απώλεια άλατος συνήθως φέρουν μεταλλάξεις με πλήρη απώλεια λειτουργίας και στα δύο αλληλόμορφα. Οι ασθενείς με την απλή αρρενοποιητική ΣΥΕ τυπικά έχουν μετάλλαξη με πλήρη απώλεια λειτουργίας σε ένα αλληλόμορφο και την μετάλλαξη I172N ή ιντρονίου 2 στο άλλο τους αλληλόμορφο. Ασθενείς με μη κλασική ΣΥΕ συχνά φέρουν διαφορετικές μεταλλάξεις σε κάθε αλληλόμορφο με τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο να φέρει ήπια μετάλλαξη όπως την V281L. Περίπου το 25-50% των ατόμων με μη κλασική ΣΥΕ αναφέρεται ότι έχουν ήπιες μεταλλάξεις και στα δύο αλληλόμορφα. Οι μεταλλάξεις που σχετίζονται με τη μη κλασική ΣΥΕ περιλαμβάνουν τις V281L, P453S και R339H. Η μετάλλαξη P30L ανιχνεύεται συχνά σε ασθενείς με μη κλασική ΣΥΕ, αλλά συνδέεται τυπικά με πιο σοβαρή περίσσεια ανδρογόνων.(2) Ωστόσο, οι κλινικές εκδηλώσεις της μη κλασικής ασθένειας είναι ποικίλες, υποδηλώνοντας ότι και άλλοι παράγοντες (γενετικοί, επιγενετικοί ή περιβαλλοντικοί) πρέπει να επηρεάζουν τον φαινότυπο.(4,9) Γενικά, η σοβαρότητα της νόσου στην παιδική ηλικία μπορεί να προβλεφθεί με ακρίβεια από τους γονοτύπους που αναμένεται ότι θα οδηγήσουν στη ΣΥΕ με απώλεια άλατος και σε μη κλασικές μορφές ΣΥΕ, ενώ η μεγαλύτερη φαινοτυπική μεταβλητότητα παρατηρείται στην απλή αρρενοποιητική μορφή. Τα θηλυκά διαγιγνώσκονται κλινικά με κλασική ΣΥΕ εξαιτίας των αμφίβολων γεννητικών οργάνων. Ωστόσο, με τα προγράμματα προληπτικού ελέγχου των νεογνών, φάνηκε η συχνότητα της κλασικής ΣΥΕ να είναι όμοια μεταξύ των αρσενικών και των θηλυκών. Επιπλέον, τα θηλυκά είναι πιο πιθανό να βρεθούν να έχουν τη μετάλλαξη V281L

και τη μη κλασική ΣΥΕ καθώς τα αρσενικά μπορεί να είναι ασυμπτωματικά.(12)

### **2.3. Ανεπάρκεια 11β-υδροξυλάσης**

Η ανεπάρκεια 11β-υδροξυλάσης είναι η δεύτερη πιο συνηθισμένη παραλλαγή της ΣΥΕ (περίπου 5-8% όλων των περιπτώσεων) με συχνότητα 1 σε 100.000 έως 200.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών. Η ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο της 11β-υδροξυλάσης (CYP11B1). Το ένζυμο CYP11B1 είναι ένα P450 τύπου I μιτοχονδριακό ένζυμο, υπεύθυνο για τη μετατροπή της 11-δεοξυκορτιζόλης σε κορτιζόλη και της 11-δεοξυκορτικοστερόνης (DOC) σε κορτικοστερόνη, το ελάττωμα του οποίου οδηγεί σε υπέρταση από αυξημένα DOC και ενδεχομένως άλλα πρόδρομα στεροειδών και υπερανδρογονισμό από πρόδρομα στην οδό σύνθεσης ανδρογόνων. Οι ασθενείς δεν εμφανίζουν ανεπάρκεια επινεφριδίων εξαιτίας της επίδρασης των γλυκοκορτικοειδών από την περίσσεια κορτικοστερόνης. Η ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης διακρίνεται στην κλασική μορφή, η οποία παρουσιάζεται με αρρενοποίηση των έξω γεννητικών οργάνων σε 46, XX νεογέννητα κορίτσια και την πρόωρη ψευδοεφηβία και στα δύο φύλα. Η μη κλασική μορφή είναι εξαιρετικά σπάνια και εμφανίζεται με υπερανδρογονισμό κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας.(12) Η μη κλασική μορφή ανεπάρκειας της 11β-υδροξυλάσης είναι δύσκολο να διακριθεί κλινικά από την μη κλασική ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης, αλλά είναι πολύ λιγότερο συνηθισμένη.(9)

Το γονίδιο CYP11B1 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 8q24.3 και αποτελείται από 9 εξόνια και απέχει περίπου 40 kb από το εξαιρετικά ομόλογο γονίδιο της συνθάσης της αλδοστερόνης (CYP11B2).



Περισσότερες από 50 ανενεργές μεταλλάξεις του CYP11B1 που διανέμονται σε ολόκληρη την περιοχή κωδικοποίησης έχουν ανευρεθεί, με την πλειοψηφία να είναι μη αντιληπτές. αλλά υπάρχουν μεταλλάξεις που έχουν ως αποτέλεσμα την απουσία ή την πολύ μικρή δραστηριότητα της 11β-υδροξυλάσης. Αυτές οι μεταλλάξεις προκαλούν την κλασική μορφή και τείνουν να συσσωματώνονται στα εξόνια 2, 6, 7 και 8. Υπάρχει μια ποικιλία από ήπιες μεταλλάξεις που οδηγούν σε μη κλασική ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης. Νέες μεταλλάξεις και για τους δύο υποτύπους ανακαλύπτονται συστηματικά.(12) Η σχέση μεταξύ γονότυπου και φαινότυπου παραμένει ασαφής.(9)

#### **2.4. Ανεπάρκεια 17α-υδροξυλάσης**

Η ανεπάρκεια της 17α-υδροξυλάσης προκύπτει από το ελαττωματικό ένζυμο CYP17A1 και αντιπροσωπεύει περίπου το 1% όλων των περιπτώσεων ΣΥΕ. Το ένζυμο CYP17A1 είναι ένα P450 τύπου II μικροσωματικό ένζυμο που καταλύει 2 διαφορετικές ενζυμικές αντιδράσεις: την 17α-υδροξυλίωση της πρεγνενολόνης και της προγεστερόνης και την μετατροπή της 17-υδροξυπρεγνενολόνης σε δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και με μικρότερη αποτελεσματικότητα της 17-υδροξυπρογεστερόνη σε ανδροστενεδιόνη μέσω της αντίδρασης της 17,20-λυάσης. Έτσι, η ανεπάρκεια της 17α-υδροξυλάσης οδηγεί σε ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών και στεροειδών του φύλου και επηρεάζει τόσο τη λειτουργία των επινεφριδίων όσο και των γονάδων. Η συσσώρευση των πρόδρομων των αλατοκορτικοειδών κορτικοστερόνη και DOC ασκούν δράση γλυκοκορτικοειδούς και αλατοκορτικοειδούς αντίστοιχα και οδηγεί σε υπέρταση με υποκαλιαιμία. Έτσι, η ανεπάρκεια των επινεφριδίων δεν είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της

ανεπάρκειας της 17α-υδροξυλάσης. Οι ασθενείς εμφανίζουν υπέρταση, υποκαλιαιμία και σεξουαλική δυσλειτουργία. Η κλασική εικόνα της σοβαρής ανεπάρκειας της 17α-υδροξυλάσης είναι μια φαινοτυπικά γυναίκα (46, XX ή 46, XY) με υπέρταση και απουσία δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου. Σε μερική ανεπάρκεια της 17α-υδροξυλάσης, οι ασθενείς με 46, XY μπορεί να εμφανιστούν ως βρέφη με διαφορούμενα γεννητικά όργανα. Μεμονωμένη ανεπάρκεια 17,20-λυάσης που έχει ως αποτέλεσμα αντικαταστάσεις αμινοξέων που βρίσκονται στην περιοχή του μορίου CYP17A1 που αλληλεπιδρά με την P450 οξειδοαναγωγή (POR), είναι μια σπάνια διαταραχή που εκδηλώνεται μόνο με μειωμένη βιοσύνθεση στεροειδών του φύλου. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να παρουσιαστούν ως αρσενικά άτομα με υποαρρενοποίηση και γυναικομαστία ή θηλυκά άτομα με καθυστερημένη έναρξη εφηβείας και ολιγομηνόρροια. Η μεμονωμένη ανεπάρκεια της 17,20-λυάσης δεν θεωρείται ως τύπος ΣΥΕ.(12)

Το γονίδιο CYP17A1 αποτελείται από 8 εξόνια που κωδικοποιούν μια πρωτεΐνη 508 αμινοξέων και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10 (10q24.32). Περισσότερες από 70 μεταλλάξεις απενεργοποίησης του CYP17A1 υπάρχουν. Επομένως, η αλληλούχιση ολόκληρης της περιοχής κωδικοποίησης είναι συνήθως απαραίτητη για τη μοριακή γενετική διάγνωση.(12) Πληθυσμοί στους οποίους η ανεπάρκεια της 17α-υδροξυλάσης είναι πιο διαδεδομένη, όπως οι Βραζιλιάνοι, οι Καναδοί Μεννονίτες, οι Ιάπωνες και οι ασθενείς από την Ανατολική Ασία, ωστόσο, έχουν συγκεκριμένες επανεμφανιζόμενες μεταλλάξεις. (9)

## 2.5. Ανεπάρκεια 3β-υδροξυστεροειδικής αφυδρογονάσης τύπου 2

Μία τρίτη μορφή ΣΥΕ είναι η ανεπάρκεια της 3β-υδροξυστεροειδικής αφυδρογονάσης τύπου 2 (3βHSD2) και χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια τόσο αλατοκορτικοειδών όσο και γλυκοκορτικοειδών. Οι άνθρωποι έχουν 2 ομόλογα 3βHSD ένζυμα: τον τύπου 1, που εκφράζεται στον πλακούντα και τους περιφερικούς ιστούς (δέρμα, προστάτη και μαστό) και τον τύπου 2, που εκφράζεται στα επινεφρίδια και στις γονάδες. Η σοβαρή βλάβη του 3βHSD2 έχει ως αποτέλεσμα την ανεπάρκεια τόσο των αλατοκορτικοειδών όσο και των γλυκοκορτικοειδών και περιορίζει τη ροή των στεροειδών σε DHEA. Σε περιφερικούς ιστούς που περιέχουν 3βHSD1, η DHEA μεταβολίζεται σε ανδρογόνα, τα οποία προκαλούν ήπια αρρενοποίηση σε νεογέννητα κορίτσια, όπως ελαφρά κλειτοριδομεγαλία χωρίς την σύγκλειση των οσχεοχειλικών πτυχών, που βρίσκεται στην ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης και την ανεπάρκεια της 11β-υδροξυλάσης. Σε αντίθεση με τις δύο αυτές ανεπάρκειες, τα αγόρια εμφανίζονται υποαρρενοποιημένα, λόγω της μειωμένης σύνθεσης των ανδρογόνων στους όρχεις, η οποία απαιτεί επίσης 3βHSD2. Στις γυναίκες, η μη κλασική ανεπάρκεια 3βHSD2 θεωρείται κοινή, αλλά στην πραγματικότητα είναι εξαιρετικά σπάνια και τα περισσότερα παιδιά με πρόωρη αδρεναρχή δεν έχουν μετάλλαξη στο γονίδιο HSD3B2. Η μη κλασική ανεπάρκεια 3βHSD είναι δύσκολο να διακριθεί κλινικά από τη μη κλασική ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης και 11β-υδροξυλάσης ή το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), καθώς όλα παρουσιάζονται με δασυτριχισμό και ολιγομηνόρροια.(9)

Το γονίδιο HSD3B2, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1p13.1, εκφράζεται σχεδόν αποκλειστικά στα επινεφρίδια και στις γονάδες. Το πολύ ομόλογο

γονίδιο τύπου 1 3βHSD (HSD3B1) βρίσκεται κοντά στο ίδιο χρωμόσωμα, αλλά εκφράζεται στον πλακούντα και περιφερικούς ιστούς, όπως στο δέρμα, τον μαστό και τον προστάτη. Το γονίδιο HSD3B2 αποτελείται από τέσσερα εξόνια, από τα οποία τα εξόνια 2-4 μεταφράζονται σε μια πρωτεΐνη 371 αμινοξέων. Στην περιοχή βρίσκονται 5 ψευδογονίδια (HSD3Bc1-5). Δύο από αυτά τα ψευδογονίδια (c1 και c2) διαχωρίζουν τα δύο εκφρασμένα γονίδια HSD3B1 και HSD3B2. Έτσι, το HSD3B1 είναι συνήθως ανέπαφο σε ασθενείς με ανεπάρκεια της 3βHSD2, εξηγώντας γιατί οι συγκεντρώσεις ορού ορισμένων D4 στεροειδών μπορεί να είναι φυσιολογικές ή ακόμη και αυξημένες σε αυτούς τους ασθενείς. Υπάρχει ισχυρός συσχετισμός γονότυπου-φαινότυπου.(9)

## **2.6. Ανεπάρκεια οξειδοαναγωγής P450 (POR)**

Η ανεπάρκεια POR είναι μια σπάνια παραλλαγή της ΣΥΕ με άγνωστη συχνότητα και εκδηλώνεται φαινομενικά ως συνδυασμένη ανεπάρκεια CYP17A1 και CYP21A2. Το γονίδιο POR βρίσκεται στον μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 7 (7q11.23), αποτελείται από 15 μεταφρασμένα εξόνια που εκτείνονται σε περιοχή περίπου 32,9 kb και χρησιμεύει ως ένζυμο δότης ηλεκτρονίων για τα CYP17A1, CYP19A1 (αρωματάση) και CYP21A2. Και τα δύο φύλα παρουσιάζονται κλινικά με σοβαρή σεξουαλική ασάφεια. Τα αγόρια παρουσιάζονται με σοβαρή υποαρρενοποίηση και τα κορίτσια παρουσιάζουν σοβαρή αρρενοποίηση. Η μειωμένη δραστηριότητα του CYP19A1 προκαλεί τη συσσώρευση ανδρογόνων στον πλακούντα, οδηγώντας στην αρρενοποίηση του θηλυκού εμβρύου και ενίοτε της εγκύου μητέρας. Η επινεφριδιακή ανεπάρκεια είναι παρούσα στους περισσότερους ασθενείς. Μπορούν

επίσης να εμφανιστούν κρανιοπροσωπικές δυσπλασίες και να επικαλύπτονται με το σύνδρομο Antley-Bixler, ένα σπάνιο σύνδρομο κρανιοσυνοστέωσης που εμφανίζεται στην περιγεννητική περίοδο. Οι περισσότεροι ασθενείς με ήπιες έως μέτριες σκελετικές δυσπλασίες είναι ετερόζυγοι για σιωπηλές μεταλλάξεις, ενώ σχεδόν όλοι οι ασθενείς με σοβαρές δυσπλασίες έχουν μια μείζονα ανωμαλία που οδηγεί σε απώλεια λειτουργικότητας σε ένα από τα επηρεαζόμενα αλληλόμορφα. Μεταγεννητικά, τα θηλυκά με ανεπάρκεια POR έχουν χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων και η αρρενοποίηση δεν προχωρά.(12)

## **2.7. Ανεπάρκεια οξείας ρυθμιστικής πρωτεΐνης της στεροειδογένεσης (StAR)**

Η λιποειδική ΣΥΕ είναι η σοβαρότερη διαταραχή στεροειδογένεσης των επινεφριδίων και των γονάδων και οφείλεται σε ελάττωμα μιας πρωτεΐνης μεταφοράς, της οξείας ρυθμιστικής πρωτεΐνης της στεροειδογένεσης (StAR) που ρυθμίζει τη μεταφορά χοληστερόλης στα μιτοχόνδρια. Αυτό το βήμα είναι το στάδιο περιορισμού του ρυθμού στην παραγωγή στεροειδών ορμονών. Στην κλασική συγγενή λιποειδική ΣΥΕ, υπάρχει πλήρης ή σχεδόν πλήρης απουσία όλων των στεροειδών ορμονών. Η λιποειδική ΣΥΕ προκαλείται από ομόζυγες ή σύνθετες ετεροζυγωτικές μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την StAR στο χρωμόσωμα 8p11.23. Η παθοφυσιολογία συνεπάγεται μια αρχική γενετική απώλεια της στεροειδογένεσης που εξαρτάται από το StAR και μια επακόλουθη απώλεια της στεροειδογένεσης που είναι ανεξάρτητη από το StAR, λόγω κυτταρικής βλάβης από συσσωρευμένους εστέρες χοληστερόλης στους αδένες των επινεφριδίων και των γονάδων. Οι ασθενείς που έχουν προσβληθεί είναι φαινοτυπικά θηλυκά με σοβαρή

απώλεια άλατος που είναι θανατηφόρα αν δεν αντιμετωπιστεί σε πρόιμη βρεφική ηλικία εξαιτίας της ανεπάρκειας γλυκοκορτικοειδών και αλατοκορτικοειδών. Έχουν περιγραφεί αρκετές μεταλλάξεις στο γονίδιο StAR και βρίσκονται κυρίως στα εξόνια 5, 6 ή 7. Έχουν επίσης περιγραφεί μεταλλάξεις StAR που προκαλούν μη κλασική λιποειδική ΣΥΕ.(12)

### 3. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Τα χαμηλά επίπεδα αλδοστερόνης στη μορφή της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων με απώλεια άλατος οδηγούν σε απώλεια νατρίου από τους νεφρούς, υποογκαιμία, υπονατριαιμία, υπερκαλιαιμία, υπερρεναιμία, αναπτυξιακές διαταραχές, απώλεια βάρους, σπασμούς και τελικά θάνατο του νεογνού κατά τη διάρκεια των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων μετά τη γέννηση. Η ανεπάρκεια κορτιζόλης οδηγεί σε κακή καρδιακή συστολή και μειωμένο αγγειακό τόνο. Εργαστηριακές έρευνες αποκαλύπτουν υπονατριαιμία, υπερκαλιαιμία, υπερρεναιμία, μεταβολική οξέωση και υπογλυκαιμία. Η ταχεία διάγνωση είναι ζωτικής σημασίας για την αύξηση της πιθανότητας επιβίωσης του παιδιού.(5,13) Επομένως, η μορφή με απώλεια άλατος είναι ο σοβαρότερος κλινικός φαινότυπος.(6) Μελέτες από αναπτυσσόμενες χώρες δείχνουν ότι η μορφή με απώλεια άλατος είναι πιο κοινή στα κορίτσια γεγονός που υποδηλώνει ότι η διάγνωση παραλείπεται σε αγόρια που μπορεί να πεθάνουν χωρίς σωστή διάγνωση και θεραπεία.(5)

Τα προσβεβλημένα αρσενικά νεογέννητα χωρίς σημάδια διαφορούμενων γεννητικών οργάνων είναι ιδιαίτερα επιρρεπή στην εμφάνιση ασυνήθιστης επινεφριδιακής κρίσης και θανάτου, λίγες ημέρες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Παρόμοια κατάσταση παρατηρείται σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αγωγή με αλατοκορτικοειδή και διακόπτουν απότομα τη θεραπεία. Στα αγόρια, η κύρια πηγή τεστοστερόνης είναι οι όρχεις και όχι τα επινεφρίδια. Για το λόγο αυτό, κατά τη στιγμή της γέννησης, δεν εμφανίζουν αμφίβολα γεννητικά

όργανα. Το μόνο εξωτερικό σύμπτωμα που δείχνει τις ανωμαλίες είναι η υπερτροφία των γεννητικών οργάνων και μερικές φορές η διεύρυνση του πέους.(13)

Τα θηλυκά βρέφη με κλασική ΣΥΕ έχουν συνήθως διαφορούμενα γεννητικά όργανα κατά τη γέννησή τους λόγω ενδομήτριας έκθεσης σε υψηλές συγκεντρώσεις ανδρογόνου και κατά συνέπεια η διάγνωση είναι ευκολότερη.(5,13) Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα περιλαμβάνουν μια διευρυμένη κλειτορίδα, ρυτιδωμένα και μερικώς συγχωνευμένα μεγάλα χείλη, μια κοινή ουρογεννητική οδό αντί για ξεχωριστή ουρήθρα και κόλπο και ακόμη και ανάπτυξη αρσενικής ουρήθρας. Τα εσωτερικά θηλυκά όργανα, η μήτρα, οι σάλπιγγες και οι ωθήκες είναι φυσιολογικές. Η εμφάνιση τέτοιων προφανών ανωμαλιών οδηγεί σε σωστή διάγνωση και άμεση θεραπεία.(13) Οι γυναίκες με ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης έχουν χαμηλότερα ποσοστά γονιμότητας, τα οποία συσχετίζονται αντιστρόφως με τη σοβαρότητα της νόσου. Τα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων στη κλασική μορφή ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης με απώλεια άλατος έχουν αναφερθεί ότι είναι μόνο μέχρι 10%, 33% έως 50% σε απλές αρρενοποιητικές μορφές και 63% έως 90% σε μη κλασική ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης, το δε τελευταίο ποσοστό είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στον γενικό πληθυσμό.(4)

Σε απλή αρρενοποιητική ΣΥΕ μια συσσώρευση προδρόμων στεροειδών των επινεφριδίων προκαλεί υπερπαραγωγή ανδρογόνων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη διαφορούμενων γεννητικών οργάνων ποικίλου βαθμού στα κορίτσια.(13) Η σοβαρότητα της αρρενοποίησης των γεννητικών οργάνων αντικατοπτρίζεται από την ταξινόμηση Prader των πέντε σημείων. Η ύπαρξη διαφορούμενων γεννητικών οργάνων με αμφοτερόπλευρη κρυπορχία σε νεογέννητο θα πρέπει να αυξήσει την



υποψία ΣΥΕ. Εκτός από την 17-υδροξυπρογεστερόνη, θα πρέπει να καθοριστεί επειγόντως το γενετικό φύλο του μωρού και η εσωτερική ανατομία (με υπερηχογράφημα της πυέλου).(5) Η παραγωγή αλδοστερόνης αρκεί για την πρόληψη της εμφάνισης της απώλειας άλατος και της κρίσης των επινεφριδίων, οπότε δεν είναι απαραίτητη η θεραπεία υποκατάστασης των αλατοκορτικοειδών. Τα διαφορούμενα γεννητικά όργανα που πιστεύεται ότι προκαλούνται από την ΣΥΕ με απώλεια άλατος, συχνά, τελικά διαγιγνώσκονται ως απλή αρρενοποιητική ΣΥΕ, μολονότι στην αρχή οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπεία τόσο με αλατοκορτικοειδή όσο και με γλυκοκορτικοειδή για να αποτρέψουν την επινεφριδιακή κρίση. Πρέπει να σημειωθεί ότι τα αγόρια, που δεν έχουν υποβληθεί σε εξετάσεις διαλογής, συχνά διαγιγνώσκονται με καθυστέρηση πολλών ετών μετά την εμφάνιση μακροχρόνιων συμπτωμάτων υπερανδρογονισμού.(13)

Στην πιο σοβαρή μορφή, τα κορίτσια μπορεί να έχουν αρσενικής μορφής γεννητικά όργανα αλλά με απουσία αμφοτερόπλευρων όρχεων. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, αυτά τα κορίτσια μπορεί να θεωρηθούν λανθασμένα ως αγόρια. Η διάγνωση μπορεί να γίνει κατά την εφηβεία όταν εμφανιστεί ανάπτυξη του μαστού λόγω έκκρισης οιστρογόνων των ωοθηκών. Τα αγόρια με απλή αρρενοποιητική ΣΥΕ αναπτύσσουν πρόωρη εφηβεία με ανάπτυξη ηβικής τρίχας και ανάπτυξη φαλλού. Δεδομένου ότι η πρόωρη εφηβεία προκαλείται από τα επινεφριδιακά ανδρογόνα, οι όρχεις παραμένουν ανώριμοι και προ-εφηβικοί σε μέγεθος. Η κεντρική πρόωμη εφηβεία μπορεί να αναπτυχθεί σε αγόρια με ΣΥΕ εξαιτίας της ωρίμανσης του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες που προκύπτει από τα υψηλά επίπεδα ανδρογόνων στον ορό. Και τα δύο φύλα δείχνουν ταχεία μεταγεννητική ανάπτυξη εξαιτίας της περίσσειας ανδρογόνων. Ωστόσο, το τελικό ύψος περιορίζεται λόγω της πρόωμης

σύντηξης των επιφύσεων υπό την επίδραση των οιστρογόνων που σχηματίζονται περιφερειακά από την αρωματοποίηση των ανδρογόνων.(5)

Τα συμπτώματα σε παιδιά που υποδηλώνουν μη κλασική ΣΥΕ είναι η πρόωρη ηβική τρίχα, η πρόωρη εφηβεία, η ακμή, η επιτάχυνση της ανάπτυξης (ωστόσο, το τελικό ύψος μειώνεται) και η προχωρημένη ηλικία των οστών. Σε 5-10% όλων των περιπτώσεων πρόωρων ηβικών τριχών, οι ασθενείς υποφέρουν από μη κλασική ΣΥΕ. Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα για τους ενήλικες που έχουν προσβληθεί είναι ο χυρσουχισμός (υπερτρίχωση) (60-78%), οι διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου (55%), η ακμή (33%) και η μειωμένη γονιμότητα (12%). Αυτά τα σημεία, όπως και η υπερανδρογοναιμία, είναι πιο έντονα στις γυναίκες. Στους άνδρες, η νόσος είναι συχνά ασυμπτωματική ή μόνο με ορατή ακμή και / ή μείωση της γονιμότητας.(13) Υπάρχουν επίσης ήπιες ή ασυμπτωματικές μορφές.(6)

## 4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

### 4.1. Προσυμπτωματικός έλεγχος νεογνών

Η διάγνωση της κλασικής ΣΥΕ μπορεί να βασίζεται σε μια προσεκτική εξέταση της εξωτερικής εμφάνισης των νεογέννητων (κυρίως των γεννητικών οργάνων), και έτσι οι γιατροί πρέπει να ενθαρρυνθούν προς αυτή την κατεύθυνση. Πρέπει να υπενθυμίσουμε ότι το σύμπτωμα των διαφορούμενων γεννητικών οργάνων σε ένα παιδί δεν καθορίζει με αδιαμφισβήτητο τρόπο την εμφάνιση συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων. Η αιτία αυτών των συμπτωμάτων μπορεί να είναι η ενδομήτρια έκθεση του εμβρύου σε αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων, τα οποία μπορεί να προκύψουν ως αποτέλεσμα διαφόρων παραγόντων (π.χ. ασθένεια της μητέρας). Πριν από την τελική διάγνωση, πρέπει να διεξαχθούν λεπτομερείς μελέτες για να προσδιοριστεί η πραγματική αιτία της διαταραχής.(13)

Τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου των νεογνών βοηθούν στην ταυτοποίηση και τη μεταγεννητική διάγνωση νεογνών που προσβάλλονται με κλασικές μορφές ΣΥΕ χρησιμοποιώντας ένα δείγμα αίματος που λαμβάνεται με ένα τσίμπημα στη φτέρνα. Από το 2009 και οι 50 πολιτείες στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και άλλες 12 χώρες εφαρμόζουν τον προσυμπτωματικό έλεγχο για ΣΥΕ.(7,8) Το αίμα εφαρμόζεται στις κάρτες φίλτρου Guthrie, οι οποίες στη συνέχεια αναλύονται για την 17-υδροξυπρογεστερόνη.(7) Η μέθοδος περιλαμβάνει ένα μικρό τσίμπημα στη φτέρνα και τη συλλογή λιγότερου από 20 μl αίματος. Το αίμα είναι βιώσιμο στην κάρτα για έως και 21 ημέρες.(8) Οι βασικές τιμές 17-υδροξυπρογεστερόνης που μετρούνται με ραδιοανοσολογικές δοκιμασίες συνήθως υπερβαίνουν τα 10.000 ng/dL

(300 nmol/L) σε προσβεβλημένα βρέφη, ενώ στα κανονικά νεογνά οι τιμές είναι μικρότερες από 100 ng/dL (3 nmol/L). Για την ανίχνευση βρεφών που έχουν προσβληθεί από ΣΥΕ, τα κατώτατα όρια πρέπει να καθοριστούν στο ελάχιστο, πράγμα που αυξάνει τα ποσοστά των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.(7) Τα πρόωρα, στρεσαρισμένα, άρρωστα βρέφη ή νεογνά που έχουν υποβληθεί σε δοκιμή νωρίτερα από 36 ώρες από τον τοκετό θα μπορούσαν να έχουν ψευδώς αυξημένη συγκέντρωση 17-υδροξυπρογεστερόνης.(3,8) Η αυξημένη 17-υδροξυπρογεστερόνη σε πρόωρα βρέφη έχει συσχετιστεί με στρες, καθυστερημένη ωρίμανση της 11-υδροξυλάσης ή διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με θειικά στεροειδή.(8) Για να βελτιωθεί η ακρίβεια, πολλά προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου έχουν ρυθμίσει τις τιμές της 17-υδροξυπρογεστερόνης σε σχέση με το βάρος και/ή τη ηλικία κύησης.(7) Οι δοκιμασίες που κάνουν χρήση της 21-δεσοξυκορτιζόλης, η οποία είναι αυξημένη στην ανεπάρκεια της 21-υδροξυλάσης, μπορεί να αυξήσουν την εξειδίκευση των προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου.(3) Επιπλέον, η μέτρηση της αναλογίας του αθροίσματος των 17-υδροξυπρογεστερόνη και 21-δεοξυκορτιζόλη σε κορτιζόλη με φασματομετρία μάζας έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τόσο την ευαισθησία όσο και την εξειδίκευση του προσυμπτωματικού ελέγχου.(7)

Τα επίπεδα της 17-υδροξυπρογεστερόνης είναι αυξημένα κατά τη γέννηση, μειώνονται γρήγορα σε υγιή νεογνά, αλλά επιμένουν στα προσβεβλημένα παιδιά. Τα επίπεδα 17-υδροξυπρογεστερόνης μετρούνται μεταξύ της 2<sup>ης</sup> και 4<sup>ης</sup> ημέρας μετά τη γέννηση, μαζί με άλλες δοκιμασίες προσυμπτωματικού ελέγχου. Η συλλογή δειγμάτων μετά από 5-7 ημέρες από τη γέννηση μειώνει το όφελος της ανίχνευσης, επειδή η κρίση των επινεφριδίων που σχετίζεται με την απώλεια άλατος μπορεί να έχει ήδη συμβεί. (8,13) Εντούτοις, μερικές αναφορές δείχνουν ότι ένας επιπλέον

δεύτερος προσυμπτωματικός έλεγχος για τη συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων μπορεί να αναγνωρίσει περίπου το 30% των προηγουμένως μη αναγνωρισμένων περιπτώσεων ΣΥΕ.(13)

Χρησιμοποιούνται τρεις τεχνικές ανάλυσης για την αρχική διαλογή: ραδιοανοσοπροσδιορισμός (Η.Π.Α.), ανοσοπροσροφητική δοκιμασία συνδεδεμένη με ένζυμο (Ιαπωνία) και φθορο-ανοσολογική χρονική ανάλυση (Ευρώπη). Αυτές οι δοκιμές επιτρέπουν σε κάποιον να ανιχνεύει σαφώς την μορφή ΣΥΕ με απώλεια άλατος. Η απλή αρρενοποιητική ΣΥΕ είναι λιγότερο πιθανό να ανιχνευθεί ενώ η μη κλασική ΣΥΕ δεν αναγνωρίζεται ως επί το πλείστον (ελαφρά αύξηση της 17-υδροξυπρογεστερόνης).(13) Πρέπει να σημειωθεί ότι ένας μεγάλος αριθμός ψευδώς θετικών (περίπου 0,5%), ως αποτέλεσμα της διασταυρούμενης αντιδραστικότητας των συζευγμένων στεροειδών και της ανεπαρκούς εξειδίκευσης του αντισώματος, αποτελεί αιτία άγχους στους γονείς.(8,13) Από την άλλη πλευρά, η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.(13)

Ένα θετικό αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί με μια δεύτερη πιο προηγμένη αναλυτική μέθοδο όπως η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης με φασματομετρία μαζών (LC-MS/MS) ή η αέρια χρωματογραφία με φασματομετρία μαζών (GC-MS).(13) Η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης με φασματομετρία μαζών είναι αποτελεσματική και υποσχόμενη για δοκιμές δευτέρου επιπέδου χρησιμοποιώντας το ίδιο αποξηραμένο αίμα που χρησιμοποιείται σε δοκιμές πρώτης γραμμής. Ωστόσο, η διαθεσιμότητα, οι τεχνικές απαιτήσεις και το υψηλό κόστος εμποδίζουν την ευρεία χρήση του. Η αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος (WGS) έχει δυνατότητες να

παρέχει μια διευρυμένη διαφορική διάγνωση, ειδική θεραπεία και μια ταχύτερη εξέλιξη στη γενετική και προγνωστική συμβουλευτική σε μονογονιδιακές ασθένειες. Επί του παρόντος, σημαντικά ζητήματα αποτρέπουν την χρήση του WGS (δηλαδή το κόστος, το τι πρέπει να κάνει κάποιος με τα «τυχαία ευρήματα», την αποθήκευση δεδομένων, την αποτελεσματικότητα και τους ισχύοντες κανονισμούς).(8)

Οι ιατρικές εταιρείες σε χώρες όπου δεν έχουν εφαρμοστεί προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου νεογνών θα πρέπει να ενθαρρύνουν έντονα τα εθνικά όργανα και τις κυβερνήσεις να εισαγάγουν δοκιμασίες προσυμπτωματικού ελέγχου στα προγράμματα υγειονομικής περίθαλψης. Αναμφισβήτητα, ο προσυμπτωματικός έλεγχος μειώνει σημαντικά τον χρόνο που απαιτείται για τη διάγνωση των βρεφών με ΣΥΕ. Το κύριο όφελος της έγκαιρης διάγνωσης είναι η μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας, ιδιαίτερα μεταξύ των μωρών με τη μορφή της ΣΥΕ με απώλεια άλατος. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος των νεογνών για ΣΥΕ έχει αποδειχθεί ότι είναι οικονομικά αποδοτικός όταν το κόστος του συγκρίνεται με την φορολογική συνεισφορά του παραγωγικού πολίτη στη διάρκεια της ζωής του. Το άμεσο κόστος για την ανάλυση ενός δείγματος είναι μόνο 2,10 δολάρια.(13)

#### **4.2. Προγεννητική διάγνωση**

Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι υπάρχει η πιθανότητα προγεννητικής διάγνωσης της ΣΥΕ.(13) Το 1965 δημοσιεύθηκε η πρώτη επιτυχής αναφορά προγεννητικής διάγνωσης της ανεπάρκειας της 21-υδροξυλάσης με βάση τα αυξημένα επίπεδα 17-κετοστεροειδών και την

πρεγναντριόλης στο αμνιακό υγρό. Η μέθοδος αργότερα βελτιώθηκε ώστε να συμπεριλάβει την τεστοστερόνη και την 17-υδροξυπρογεστερόνη.(8) Η λήψη χοριακών λαχνών (CVS) (9<sup>η</sup>-11<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης) ή η αμνιοπαρακέντηση (15<sup>η</sup>-20<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης) ακολουθούμενες από γενετικές εξετάσεις καθιστούν δυνατή την έγκαιρη ανίχνευση της ανεπάρκειας 21-υδροξυλάσης και υπαγορεύουν την θεραπεία πριν τη γέννηση.(13) Ειδικοί ανιχνευτές για μεταλλάξεις της 21-υδροξυλάσης επιτρέπουν την άμεση και ταχεία αναγνώριση γνωστών μεταλλάξεων μέσω της χρήσης της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR). Τα πάνελ των ολιγονουκλεοτιδικών ανιχνευτών που είναι σήμερα διαθέσιμα για χρήση στην προγεννητική διάγνωση αναμένεται να αναγνωρίσουν καλά περισσότερο από το 95% των σημερινών μεταλλάξεων της 21-υδροξυλάσης.(14) Στα παιδιά με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΣΥΕ (οικογενειακός κίνδυνος), η θεραπεία πρέπει να εισαχθεί πριν την 9<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης (δεξαμεθαζόνη), η οποία μειώνει αποτελεσματικά τα αυξημένα επινεφριδιακά ανδρογόνα εμποδίζοντας την αρρενοποίηση των θηλυκών εξωτερικών γεννητικών οργάνων. Τα ευρήματα μιας γενετικής εξέτασης μεταξύ 9-11 εβδομάδων κύησης καθορίζουν περαιτέρω τη διαχείριση του ασθενούς. Η θεραπεία διακόπτεται όταν το έμβρυο είναι αρσενικό ή μη προσβεβλημένο θηλυκό. Διαφορετικά, η θεραπεία συνεχίζεται σε τρεις διηρημένες δόσεις ξεκινώντας μόλις επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη και όχι αργότερα από 9 εβδομάδες μετά την τελευταία έμμηνο ρύση με δεξαμεθαζόνη σε δόση 20 mg/kg/ημέρα με βάση το βάρος της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη.(13) Οι διαδικασίες της αμνιοπαρακέντησης και της λήψης χοριακών λαχνών εμπεριέχουν ένα κίνδυνο. Μελέτες έχουν δείξει ότι με αυτές τις επεμβατικές διαδικασίες η πιθανότητα απώλειας του εμβρύου είναι 0,1% (αμνιοπαρακέντηση) και 0,2% (CVS). Οι επιπλοκές της CVS και της αμνιοπαρακέντησης περιλαμβάνουν τη δυσμορφία των

ποδιών (ραιβοποδία), το αιμαγγείωμα, την λοίμωξη, την εκροή αμνιακού υγρού ή την μείωση του μήκους των κάτω άκρων.(8,13) Εφόσον ένα από τα οκτώ έμβρυα απαιτεί θεραπεία (¼ των εμβρύων θα επηρεαστεί και το ½ θα είναι αρσενικά), είναι σημαντικό να γίνει διάγνωση της κατάστασης το συντομότερο δυνατό για να αποφευχθεί η περιττή θεραπεία. Για το λόγο αυτό, η CVS προτιμάται έναντι της αμνιοπαρακέντησης. Αυτή η μέθοδος δεν είναι χωρίς τα προβλήματά της. Ένα μικρό ποσοστό των ασθενών που υποβάλλονται σε προγεννητική διάγνωση μπορεί να έχει μη ανιχνεύσιμες μεταλλάξεις ή να εμφανίζεται μόλυνση του DNA από την μητέρα που οδηγεί σε ψευδώς αρνητικά ή θετικά αποτελέσματα.(8)

Η νωρίτερη πιθανή προγεννητική διάγνωση της ΣΥΕ χρησιμοποιώντας αυτές τις επεμβατικές μεθόδους είναι πολύ μετά την 9<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, πράγμα που σημαίνει ότι τόσο τα αρσενικά όσο και τα ανεπηρέαστα θηλυκά έμβρυα εκτίθενται σε περιττή θεραπεία με δεξαμεθαζόνη. Έτσι, υπάρχει επείγουσα ανάγκη διάγνωσης της ΣΥΕ πριν ξεκινήσει η οργανογένεση των γεννητικών οργάνων, η οποία ξεκινάει περίπου την 9<sup>η</sup> εβδομάδα, έτσι ώστε η θεραπεία με στεροειδή να χορηγείται μόνο σε μητέρες, οι οποίες εγκυμονούν ένα πάσχον θηλυκό έμβρυο και να αποφευχθεί η περιττή θεραπεία αρσενικών και υγιών θηλυκών εμβρύων.(14) Λόγω των παραπάνω αλλά και του κινδύνου των επεμβατικών τεχνικών, οι μη επεμβατικές τεχνικές εισήχθησαν το 2011, οι οποίες είναι πολύ ελπιδοφόρες για την εξαγωγή του DNA χωρίς κύτταρα του εμβρύου (cfDNA) από το μητρικό αίμα.(13) Αυτό μπορεί να γίνει η νέα θεραπεία εκλογής σε μερικά χρόνια.(14) Η διαδικασία περιλαμβάνει την απομόνωση του cfDNA που εξάγεται από το μητρικό πλάσμα. Το εμβρυϊκό φύλο προσδιορίζεται με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης.(8) Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα αυτής της δοκιμής είναι ότι μπορεί να γίνει κατά την 6<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, επιτρέποντας την



έγκαιρη διάγνωση, πριν από την έναρξη της οργανογένεσης των γεννητικών οργάνων και την αποφυγή περιττών θεραπειών.(8,13) Περαιτέρω έρευνες έχουν δείξει ότι η προσέγγιση βασισμένη στον απλότυπο έχει ακρίβεια 96,41% για τα μητρικά αλληλόμορφα και ακρίβεια 97,81% για τα πατρικά αλληλόμορφα.(13)

Επειδή ο γονότυπος μπορεί να συσχετιστεί με το φαινότυπο της ΣΥΕ, η γενετική συμβουλευτική συμβάλλει στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη προγεννητική χρήση δεξαμεθαζόνης για να αποφευχθεί η αρρενοποίηση των γεννητικών οργάνων στα προσβεβλημένα θηλυκά έμβρυα. Επιπλέον, οι μεταγεννητικές επιπλοκές της επινεφριδιακής ανεπάρκειας μπορούν να αποφευχθούν με την έναρξη της υποκατάστασης γλυκοκορτικοειδών και αλατοκορτικοειδών κατά την γέννηση, ειδικά σε νεογέννητα αρσενικά.(13) Αν και τα δεδομένα είναι πολλά υποσχόμενα, ο αριθμός των μελετών είναι ακόμη σχετικά μικρός και απαιτείται περαιτέρω επικύρωση με προοπτικές μελέτες μεγάλης κλίμακας. Με βάση τις σημερινές οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Μαιευτήρων – Γυναικολόγων, αναφέρεται ότι «το κυτταρικό ελεύθερο εμβρυϊκό DNA δεν αντικαθιστά τη διαγνωστική ακρίβεια της προγεννητικής διάγνωσης με το CVS ή την αμνιοπαρακέντηση, που παραμένουν η επιλογή για τις γυναίκες». Η μη επεμβατική προγεννητική διάγνωση δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί ως πρότυπο φροντίδας. Μακροπρόθεσμα, ωστόσο, οι οικογένειες ενδέχεται να είναι πιο πρόθυμες να υποβληθούν σε δοκιμασία εάν είναι διαθέσιμη μια ασφαλής μη επεμβατική επιλογή για ακριβή ενδομήτρια διάγνωση και, κυρίως, προγεννητική θεραπεία για τα προσβεβλημένα έμβρυα με κατάλληλη γενετική συμβουλευτική.(7)

### 4.3. Διάγνωση μετά την βρεφική ηλικία

Τα παιδιά που παρουσιάζουν κλινικές ενδείξεις περίσσειας ανδρογόνου, όπως είναι το λιπαρό δέρμα, η πρόωγη ανάπτυξη των ηβικών και των μασχαλιαίων τριχών και η ταχεία σωματική ανάπτυξη, θα πρέπει να υποβάλλονται σε πρωινή δοκιμασία βασικής 17-υδροξυπρογεστερόνης.(13) Πρέπει να σημειωθεί ότι η βασική 17-υδροξυπρογεστερόνη πρέπει να μετράται τις πρωινές ώρες (06:00-08:00 π.μ.) με άδειο στομάχι και κατά την ωοθυλακική φάση σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (μεταξύ της 3<sup>ης</sup> και της 5<sup>ης</sup> ημέρας του εμμηνορυσιακού κύκλου). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η τιμή της 17-υδροξυπρογεστερόνης υπερβαίνει τα 2 ng/mL στην ωχρινική φάση στα μισά υγιή θηλυκά.(15) Το επίπεδο των μεταβολιτών-στόχων πριν από τη διέγερση δεν διαφέρει από τα κανονικά επίπεδα, ωστόσο, αυξάνεται σημαντικά μετά, υποδεικνύοντας την τελική διάγνωση. Οι τιμές 17-υδροξυπρογεστερόνης >2-10 ng/ml θα πρέπει να ακολουθούνται με δοκιμασία διέγερσης με ACTH.(13) Η συναίνεση σχετικά με τη βασική συγκέντρωση 17-υδροξυπρογεστερόνης για την ένδειξη δοκιμασίας ACTH βρίσκεται στα 2 ng/mL. Μια βασική τιμή 17-υδροξυπρογεστερόνης πάνω από 5 ng/mL θεωρείται αρκετά υψηλή. Μετά από εκτίμηση των βασικών επιπέδων 17-υδροξυπρογεστερόνης, η ACTH εφαρμόζεται ενδομυϊκά ή ενδοφλεβίως σε δόση 250 mg/1,73 m<sup>2</sup> και ένα δεύτερο δείγμα λαμβάνεται μετά από 60 λεπτά. Η πλειονότητα των ερευνητών συμφωνούν ότι μια τιμή 17-υδροξυπρογεστερόνης πάνω από 10 ng/mL στο 60<sup>ο</sup> λεπτό μετά την εφαρμογή της ACTH αποτελεί κριτήριο για τη διάγνωση της ανεπάρκειας 21-υδροξυλάσης με καθυστερημένη έναρξη και αυτό το συμπέρασμα είναι σύμφωνο με τα αποτελέσματα των γενετικών μελετών. Ωστόσο, ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν ότι τα 12 ng/mL θα πρέπει να είναι το όριο για την διάγνωση.

Επίσης, μια τιμή 21-δεοξυκορτιζόλης, που μετράται μαζί με τη μέτρηση στο 60<sup>ο</sup> λεπτό των επιπέδων της 17-υδροξυπρογεστερόνης με δοκιμασία ACTH, και υπερβαίνει τα 400 pg/mL, αποτελεί επιπλέον κριτήριο για τη διάγνωση της ανεπάρκειας 21-υδροξυλάσης καθυστερημένης έναρξης.. Η ACTH και η CRH δεν είναι υψηλές σε αυτές τις περιπτώσεις. Επιπλέον, τα επίπεδα της ολικής και της ελεύθερης τεστοστερόνης, τα επίπεδα της δεσμευτικής σφαιρίνης των φυλετικών ορμονών (SHBG), της κορτιζόλης και της 11-δεοξυκορτιζόλης θα πρέπει να μετρηθούν κατά την έναρξη και στο 60<sup>ο</sup> λεπτό. Γενικά, η τιμή της κορτιζόλης στο 60<sup>ο</sup> λεπτό με δοκιμασία ACTH αναμένεται να είναι >18 mg/dL. Ωστόσο, είναι επίσης σημαντικό να εντοπίζονται οι περιπτώσεις κάτω από αυτό το όριο. Πρέπει να σημειωθεί ότι στις περιπτώσεις , όπου τα επίπεδα της κορτιζόλης παραμένουν κάτω από 18 mg/dL, μπορεί να παρουσιαστεί επεισόδιο ανεπάρκειας των επινεφριδίων σε καταστάσεις στρες.(15)

Εξαιτίας των κοινών κλινικών χαρακτηριστικών, μπορεί να είναι δύσκολο να γίνει διάκριση των ασθενών με μη κλασική μορφή της ΣΥΕ και ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Η πρώτη ομάδα τείνει να έχει υψηλότερες συγκεντρώσεις 17-υδροξυπρογεστερόνης και προγεστερόνης από τις γυναίκες της δεύτερης ομάδας, οι οποίες παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, παχυσαρκία, μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών και αυξημένες αναλογίες ωχρινοτρόπου/θυλακιοτρόπου ορμόνης (LH/FSH). Οι άνδρες με μη κλασική ΣΥΕ αναγνωρίζονται συνήθως μέσω οικογενειακών μελετών.(13)

Τα βασικά επίπεδα 11-δεοξυκορτιζόλης είναι πάνω από 10 ng/mL σε καθυστερημένη εμφάνιση ανεπάρκειας της 11β-υδροξυλάσης. Οι οριακές

τιμές για την βασική τιμή της δεοξυκορτιζόλης είναι 6,95 ng/mL και 7,23 ng/mL για τις προεφηβικές και τις εφηβικές περιπτώσεις, αντίστοιχα. Όταν οι τιμές της δεοξυκορτιζόλης στο 60<sup>ο</sup> λεπτό στη δοκιμασία ACTH είναι υψηλότερο από 18 ng/mL, η διάγνωση καθίσταται οριστική.(15)

Στις περιπτώσεις ανεπάρκειας 3β-υδροξυστεροειδικής αφυδρογονάσης, τα κριτήρια διάγνωσης είναι οι τιμές 17-υδροξυπρεγνενολόνης πάνω από 30 ng/mL και η αναλογία 17-υδροξυπρενενολόνης/κορτιζόλης πάνω από 10 SD. Σε κορίτσια με ολιγομηνόρροια, μπορεί να ανιχνευθεί αύξηση της αντιμυλλεριανής ορμόνης (AMH) πριν από την υπερανδρογοναιμία.(15)

Άλλες διαγνωστικές διαδικασίες σε ασθενείς που πάσχουν από ΣΥΕ μπορούν να διευρυνθούν ώστε να συμπεριλαμβάνουν γενετικές εξετάσεις που επιβεβαιώνουν σαφώς τη φύση των διαταραχών (ειδικά σε ασθενείς με μη κλασική ΣΥΕ) και καθορίζουν το βαθμό της μετάλλαξης και της σοβαρότητας της νόσου. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η φαινοτυπική σοβαρότητα της νόσου μπορεί να προβλεφθεί από τα γονοτυπικά ευρήματα.(13)

## 5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

### 5.1. Προγεννητική θεραπεία

Ο σκοπός της προγεννητικής θεραπείας είναι να ελαχιστοποιήσει ή να αποτρέψει την αρρενοποίηση των γεννητικών οργάνων του θηλυκού εμβρύου που έχει προσβληθεί από την κλασική ΣΥΕ.(4,8) Αυτό θα περιορίσει ή θα εξαλείψει την απαίτηση για μελλοντικές χειρουργικές επεμβάσεις αποκατάστασης των γεννητικών οργάνων και αντιστοίχισης του φύλου σε ένα θηλυκό που γεννιέται με διαφορετικά γεννητικά όργανα. Η προγεννητική θεραπεία εισήχθη για πρώτη φορά στη Γαλλία το 1978 και στις ΗΠΑ το 1986.(8) Καθώς η οργανογένεση των γεννητικών οργάνων ξεκινάει περίπου την 9<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, η περίσσεια παραγωγής ανδρογόνων στο έμβryo λόγω της έλλειψης 21-υδροξυλάσης ή 11β-υδροξυλάσης πριν από τις 9 εβδομάδες της κύησης προκαλεί αρρενοποίηση των θήλεων γεννητικών οργάνων.(4,8) Για τα έμβρυα που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης αυτών των μορφών ΣΥΕ, η θεραπεία με δεξαμεθαζόνη πρέπει να ξεκινήσει πριν από τις 9 εβδομάδες κύησης για να αποφευχθεί η αμφισημία των γεννητικών οργάνων ή να μειωθεί ο βαθμός κλειτοριδομεγαλίας στα θηλυκά έμβρυα. Η δεξαμεθαζόνη δεν μεταβολίζεται από τον πλακούντα και διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό. Επομένως, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την καταστολή της παραγωγής ανδρογόνων σε έμβρυα που πάσχουν από ΣΥΕ.(4,8,14) Η απαιτούμενη δόση είναι 20 μg/kg/ημέρα με βάση το σωματικό βάρος της μητέρας προ της εγκυμοσύνης, διαιρούμενο σε τρεις ημερήσιες δόσεις με μέγιστη δόση 1,5 mg/ημέρα.(8,11,14,16) Η προγεννητική θεραπεία με δεξαμεθαζόνη σχετίζεται με σημαντικές παρενέργειες στη μητέρα, όπως αύξηση του σωματικού βάρους, οίδημα,

αλλαγή διάθεσης, διαταραχή του ύπνου, ανάπτυξη ακμής και ραγάδες.(16)

Είναι γενικώς αποδεκτό ότι η αποτελεσματικότητα της προγεννητικής θεραπείας με δεξαμεθαζόνη αγγίζει περίπου το 85% των περιπτώσεων στις οποίες χρησιμοποιείται.(4,8) Οι αποτυχίες οφείλονται συνήθως στην καθυστερημένη έναρξη της θεραπείας, στην πρόωρη διακοπή της θεραπείας ή στην κακή συμμόρφωση προς τη θεραπεία.(8) Η προγεννητική θεραπεία είναι αμφιλεγόμενη επειδή μόνο ένα στα οκτώ έμβρυα θα είναι θηλυκά με συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς.(3,8,11) Οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις της ενδομήτριας έκθεσης σε δεξαμεθαζόνη είναι άγνωστες και έχουν περιγραφεί πιθανές επιδράσεις στον εγκέφαλο, στη συμπεριφορά και τις γνωστικές λειτουργίες.(3) Χρησιμοποιώντας τυποποιημένες νευροψυχολογικές εξετάσεις και ερωτηματολόγια, η έγκαιρη προγεννητική θεραπεία με δεξαμεθαζόνη στις κυήσεις με υψηλό κίνδυνο για ΣΥΕ αποδείχθηκε ότι έχει αρνητικές επιπτώσεις στις γνωσιακές λειτουργίες των υγείων κοριτσιών που δεν επωφελούνται από αυτή τη θεραπεία.(2)

Επί του παρόντος, η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ταξινομεί τη δεξαμεθαζόνη ως φάρμακο κατηγορίας C: «Οι μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα έχουν επιδείξει δυσμενή επίδραση στο έμβρυο και δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες στον άνθρωπο, αλλά πιθανά οφέλη μπορεί να δικαιολογούν χρήση του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες παρά τους πιθανούς κινδύνους». Η ομάδα εργασίας της Ενδοκρινολογικής Εταιρείας συνιστά ότι η προγεννητική θεραπεία της ΣΥΕ πρέπει να θεωρείται πειραματική και θα πρέπει να

γίνεται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα με εγκεκριμένα από τα θεσμικά όργανα ελέγχου πρωτόκολλα.(8)

Η εξέταση των εμβρυϊκών κυττάρων που υπάρχουν στη μητρική κυκλοφορία για ΣΥΕ μελετάται για να αποφευχθεί η θεραπεία στα έμβρυα με 46, XY και να ξεκινήσει η πρόιμη θεραπεία σε ασθενείς που πάσχουν με 46, XX. Πολλές διεθνείς ομάδες, συμπεριλαμβανομένων των ιατρικών εταιρειών στις Η.Π.Α. και την Ευρώπη, δήλωσαν ότι η προγεννητική θεραπεία πρέπει να εξετάζεται μόνο σε ένα ερευνητικό περιβάλλον με πλήρη αποκάλυψη πιθανών κινδύνων και οφελών. Τα μακροχρόνια αποτελέσματα της προγεννητικής έκθεσης σε δεξαμεθαζόνη απαιτούν περαιτέρω μελέτη, αλλά ο πρόιμος μη επεμβατικός έλεγχος του εμβρυϊκού DNA θα μπορούσε να περιορίσει την έκθεση σε θηλυκά έμβρυα που έχουν προσβληθεί από συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων.(3) Οι γονείς πρέπει να λαμβάνουν συμβουλευτική σχετικά με τις πιθανές παρενέργειες και να συναινούν συνειδητά για τη θεραπεία. Εάν επιλεγεί, η θεραπεία πρέπει να πραγματοποιείται από μια έμπειρη ομάδα σε ερευνητικά κέντρα που παρακολουθούν τα αποτελέσματα.(4)

## **5.2. Θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή**

Ο βασικός άξονας της θεραπείας στις κλασικές μορφές της ΣΥΕ είναι η χρόνια θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή. Λόγω της επίδρασης τους στην καταστολή της ανάπτυξης, η μακροχρόνια θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή αποφεύγεται στα παιδιά, αλλά μερικές φορές χρησιμοποιείται σε ενήλικες.(3) Όλα τα γλυκοκορτικοειδή φάρμακα αντικαθιστούν την ανεπαρκή ενδογενή σύνθεση κορτιζόλης σε κλασική ανεπάρκεια 21-

υδροξυλάσης και αποκαθιστούν εν μέρει την αρνητική ανατροφοδότηση στον υποθάλαμο και την υπόφυση, για να εμποδίζουν την υπερβολική έκκριση των CRH και ACTH, αντίστοιχα, μειώνοντας έτσι τη σύνθεση των επινεφριδίων ανδρογόνων.(17). Τα εργαστηριακά αποτελέσματα θα πρέπει να καθοδηγούν αλλά να μην καθορίζουν τη διαχείριση, ενώ η κλινική αξιολόγηση πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη.(3)

Αν και τα εξωγενή γλυκοκορτικοειδή υποκαθιστούν ικανοποιητικά την ανεπάρκεια κορτιζόλης στους περισσότερους ασθενείς, η επαρκής καταστολή της ACTH, ιδιαίτερα νωρίς το πρωί, αποτελεί πρόκληση με τα διαθέσιμα μέσα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ACTH εκκρίνεται με κερκαδικό ρυθμό, συνήθως αυξάνεται περίπου στις 03:00 π.μ. νωρίς το πρωί, φτάνει στο μέγιστο από τις 06:00-08:00 π.μ. και μειώνεται στο ελάχιστο το βράδυ. Τα από του στόματος χορηγούμενα γλυκοκορτικοειδή στοχεύουν να μιμηθούν αυτό το ημερήσιο πρότυπο, αλλά επιτρέπουν την καταστολή της ACTH να διαφύγει μεταξύ των δόσεων. Οι επιδράσεις στην έκκριση της ACTH ποικίλλουν ανάλογα με τους διαφορετικούς τύπους γλυκοκορτικοειδών και τη συχνότητα χορήγησής τους. Τα παραδοσιακά σχήματα υποκατάστασης περιλαμβάνουν την υδροκορτιζόνη, χορηγούμενη δύο ή τρεις φορές την ημέρα, την ενδιάμεσης δράσης πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη, ή την μακράς δράσης δεξαμεθαζόνη. Η υδροκορτιζόνη συνήθως προτιμάται στα παιδιά και οι χαμηλότερες δυνατές δόσεις χρησιμοποιούνται για την αποφυγή της καταστολής της ανάπτυξης. Στους ενήλικες, τα ενδιάμεσης και μακράς δράσης συνθετικά γλυκοκορτικοειδή προτιμούνται συχνά, λόγω ενός πιο βολικού προγράμματος δοσολογίας, αν και με μεγαλύτερο κίνδυνο δυσμενών επιδράσεων, όπως η παχυσαρκία, η δερματική ατροφία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπέρταση και η απώλεια οστικής μάζας.(17)



Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη δοσολογία υδροκορτιζόνης (ή ισοδυνάμου της) για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με κλασική ΣΥΕ είναι περίπου 10-15 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα διαιρούμενη σε 2 ή 3 δόσεις την ημέρα και για παιδιατρικούς ασθενείς με μη κλασική ΣΥΕ είναι 5-8 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα διαιρούμενη σε 2 ή 3 δόσεις την ημέρα. Οι δοσολογίες γλυκοκορτικοειδών για ενήλικες ασθενείς με κλασική ΣΥΕ μπορούν να μετατραπούν από υδροκορτιζόνη σε βιοϊσοδύναμες δόσεις δεξαμεθαζόνης. Μία μικρή δόση δεξαμεθαζόνης πριν την κατάκλιση (0,25-0,5 mg) είναι συνήθως επαρκής για την καταστολή των ανδρογόνων σε ενήλικες ασθενείς με μη κλασική ΣΥΕ. Η υπερβολική θεραπεία θα πρέπει να αποφεύγεται επειδή μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο Cushing.(8,14)

Η υδροκορτιζόνη προτιμάται σε παιδιά προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας με ΣΥΕ, καθώς εμφανίζει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής ελαχιστοποιώντας τις κατασταλτικές επιδράσεις στην ανάπτυξη. Η πρόωρη εφηβεία και η προχωρημένη οστική ηλικία είναι συνηθισμένες στην κλασική ΣΥΕ που οδηγεί σε τελικό ύψος ενήλικα πολύ κάτω από το αναμενόμενο. Για τη βελτιστοποίηση του τελικού ύψους σε αυτά τα παιδιά, η χρήση αυξητικής ορμόνης ή και σε συνδυασμό με ένα ανάλογο της εκλυτικής ορμόνης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH) μπορεί να βελτιώσει σημαντικά το τελικό ύψος στην ενηλικίωση του ασθενούς.(8)

Τα τελευταία χρόνια, οι ερευνητές εργάστηκαν για την ανάπτυξη νέων συστημάτων χορήγησης γλυκοκορτικοειδών, τα οποία θα μπορούσαν να αντιγράψουν καλύτερα τον φυσιολογικό κίρκαδικό ρυθμό. Μια υδροκορτιζόνη διπλής απελευθέρωσης, που αποτελείται από έναν πυρήνα

εκτεταμένης απελευθέρωσης περιβαλλόμενο από επικάλυψη άμεσης απελευθέρωσης, αναπτύχθηκε αρχικά για χορήγηση άπαξ ημερησίως πρωινή χορήγηση σε ασθενείς με πρωτογενή ανεπάρκεια των επινεφριδίων (Plenadren, ViroPharma, Maidenhead, Ηνωμένο Βασίλειο). Αυτή η υδροκορτιζόνη διπλής απελευθέρωσης σε δόση 30 mg ημερησίως επέτυχε βελτιωμένο σωματικό βάρος, βελτιωμένο μεταβολισμό της γλυκόζης και πτώση της συστολικής αλλά και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με την παρόμοια συνολική ημερήσια δόση υδροκορτιζόνης χορηγούμενη σε τρεις διηρημένες δόσεις μετά από 3 μήνες θεραπείας. Αυτή η φαρμακολογική στρατηγική, ωστόσο, δεν παρέχει οποιαδήποτε αύξηση της κορτιζόλης νωρίς το πρωί και επομένως δεν έχει σχεδιαστεί για να καταστέλλει την ACTH και τα επινεφριδιακά ανδρογόνα κατά τη διάρκεια αυτού του παραθύρου. Μία άλλη από του στόματος χορηγούμενη πολυσωματιδιακή υδροκορτιζόνη τροποποιημένης απελευθέρωσης, (Chronocort, Diurnal, Ηνωμένο Βασίλειο), διαμορφώθηκε για να αναπαράγει την φυσιολογική αύξηση της κορτιζόλης νωρίς το πρωί όταν χορηγήθηκε πριν από την κατάκλιση.(17)

Μια ακριβέστερη τιτλοποίηση της χορήγησης γλυκοκορτικοειδών μπορεί να επιτευχθεί με παρεντερική χορήγηση, αν και αυτή η προσέγγιση έχει πρακτικούς περιορισμούς. Μία μικρή μελέτη που διεξήχθη πριν από μια δεκαετία έδειξε ότι η ενδοφλέβια χορήγηση υδροκορτιζόνης σε ένα πρότυπο παρόμοιο με τη φυσιολογική έκκριση κορτιζόλης φέρνει την ACTH και την 17-υδροξυπρογεστερόνη πολύ πιο κοντά στα κανονικά επίπεδα σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία, τόσο στην επινεφριδιακή ανεπάρκεια όσο και στους ασθενείς με ΣΥΕ. Πιο πρόσφατα, η συνεχής

υποδόρια έγχυση υδροκορτιζόνης βρέθηκε να είναι ανώτερη από τη συμβατική από του στόματος χορήγηση.(17)

Μία άλλη ομάδα προσπάθησε να βελτιώσει περαιτέρω τη δυναμική της χορήγησης υδροκορτιζόνης χρησιμοποιώντας ένα φορητό παλμικό σύστημα συνεχούς υποδόριας χορήγησης μαζί με δειγματοληψία ACTH και κορτιζόλης σε πραγματικό χρόνο. Χρησιμοποιώντας αυτό το σύστημα, αναπαράχθηκε ο φυσιολογικός κερκαδικός και ultradian ρυθμός. Αν και αυτά τα σχέδια είναι ελπιδοφόρα, οι μελλοντικές μελέτες σε ασθενείς με ΣΥΕ είναι σημαντικές για τον προσδιορισμό των μορφών χορήγησης γλυκοκορτικοειδών που είναι απαραίτητες όχι μόνο σε φυσιολογικές συνθήκες, αλλά και για την επαρκή καταστολή της σύνθεσης της ACTH και των ανδρογόνων. Η εκτεταμένη εφαρμογή της παρεντερικής υδροκορτιζόνης για τους ασθενείς με ΣΥΕ αντιμετωπίζει πολλά εμπόδια. Παρόμοια με τη χρήση αντλιών ινσουλίνης σε διαβητικούς ασθενείς, αυτές οι συσκευές περιλαμβάνουν την συνεχή φθορά εξοπλισμού, το υψηλό κόστος, την ανάγκη εκπαίδευσης των ασθενών και την πιθανότητα τοπικού ερεθισμού και δυσλειτουργίας, κάτι που είναι ιδιαίτερα επικίνδυνο σε ασθενείς με πλήρη ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών. Επιπρόσθετα, οι εμπορικές φαρμακοτεχνικές μορφές υδροκορτιζόνης (νατριοηλεκτρική υδροκορτιζόνη, Solu-cortef, Pfizer) δεν έχουν σχεδιαστεί για υποδόρια χορήγηση και αναφέρθηκαν συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης πιθανώς λόγω των συντηρητικών ή άλλων συστατικών του παρασκευάσματος.(17)

Γενικά, απαιτούνται υψηλότερες δόσεις γλυκοκορτικοειδών για την επίτευξη επαρκούς καταστολής της περίσσειας ορμονών (δηλ. ανδρογόνων στις αρρενοποιητικές μορφές της ΣΥΕ, κλασικής 21-

υδροξυλάσης και 11β-υδροξυλάσης ή δεοξυκορτικοστερόνης σε ανεπάρκεια 17α-υδροξυλάσης), από τις δόσεις των γλυκοκορτικοειδών που απαιτούνται για λόγους αντικατάστασης όταν όλα τα στεροειδή είναι ανεπαρκή. Οι χαμηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν στις μη κλασικές μορφές της συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων, εάν απαιτείται θεραπεία.(3)

Για τις γυναίκες που σχεδιάζουν να συλλάβουν, χρησιμοποιείται συνήθως ένα γλυκοκορτικοειδές που δεν φθάνει στο έμβρυο και απενεργοποιείται από την πλακουντιακή 11βHSD2, όπως η πρεδνιζόνη, η πρεδνιζολόνη ή η υδροκορτιζόνη, και συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.(3)

Οι ασθενείς με μη κλασική ΣΥΕ αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα συμπτώματά τους. Τα παιδιά με μη κλασική ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης θα πρέπει να αντιμετωπίζονται εάν έχουν προοδευτικά σημεία και συμπτώματα αρρενοποίησης με προχωρημένη σκελετική ωρίμανση.(3)

Οι γυναίκες με μη κλασική ΣΥΕ με σημεία περίσσειας ανδρογόνου μπορούν συχνά να αντιμετωπιστούν επιτυχώς με από του στόματος αντισυλληπτικά και, αν χρειαστεί, σε συνδυασμό με σπειρονολακτόνη.(3,8) Η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή χρησιμοποιείται για τη γυναικεία υπογονιμότητα σε μη κλασική ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης. Επιπλέον, έχει αναφερθεί μείωση του ποσοστού αποβολών όταν λαμβάνονται γλυκοκορτικοειδή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.(3)

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με μη κλασική ΣΥΕ, πρέπει να εκπαιδεύονται στην πρόληψη της επινεφριδιακής κρίσης και στην ανάγκη αύξησης της δόσης των γλυκοκορτικοειδών κατά τη διάρκεια κάποιας ασθένειας. Ενδομυϊκή, υποδόρια ή ενδοφλέβια υδροκορτιζόνη θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς όταν η λήψη από το στόμα δεν είναι δυνατή και η διαχείριση της δοσολογίας κατά τη διάρκεια του στρες είναι ίδια με εκείνη που συνιστάται στην πρωτογενή ανεπάρκεια των επινεφριδίων. Ασθενείς με κλασική ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης έχουν επίσης έλλειψη επινεφρίνης, λόγω του μη φυσιολογικού μυελοεπινεφριδιακού σχηματισμού, κάτι που θέτει τους ασθενείς σε κίνδυνο για υπογλυκαιμία, ειδικά όταν βρίσκονται σε νηστεία ή κατά τη διάρκεια οξείας ασθένειας. Η λειτουργία του μυελού των επινεφριδίων δεν έχει μελετηθεί στις σπανιότερες μορφές ΣΥΕ.(3)

### **5.3. Θεραπεία με αλατοκορτικοειδή**

Η αντικατάσταση των αλατοκορτικοειδών απαιτείται σε ΣΥΕ με απώλεια άλατος, που παρουσιάζεται κλινικά με σημαντική λαχτάρα άλατος (π.χ. τρώγοντας επιτραπέζιο αλάτι με το κουτάλι) και βιοχημικά με αυξημένα επίπεδα ρενίνης πλάσματος και μη ανιχνεύσιμα επίπεδα αλδοστερόνης. Η θεραπεία περιλαμβάνει τη χρήση της οξικής 9α-υδροκορτιζόνης, ενός συνθετικού αλατοκορτικοειδούς.(4,5,8) Η δόση των αλατοκορτικοειδών είναι ανεξάρτητη από την επιφάνεια του σώματος, αν και χρειάζονται συνήθως υψηλότερες δόσεις κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών ζωής λόγω της φυσιολογικής ανθεκτικότητας στα αλατοκορτικοειδή.(3) Δόσεις 0,05-0,2 mg ημερησίως είναι συνήθως επαρκείς με μέσο όρο 0,1 mg ημερησίως. Τα νεογνά θα πρέπει επίσης να υποβάλλονται σε θεραπεία με

δισκία χλωριούχου νατρίου από το στόμα, 1-2 g ημερησίως, διαιρεμένα με τα γεύματα.(3-5,8) Το αλατοκορτικοειδές, με τη μορφή υδροκορτιζόνης, χορηγείται για να επιτευχθεί δραστικότητα ρενίνης πλάσματος στα υγιή επίπεδα στις μορφές ΣΥΕ με απώλεια άλατος.(3) Παρόλο που τα επίπεδα αλδοστερόνης είναι φυσιολογικά σε ασθενείς με απλή αρρενοποιητική ΣΥΕ, επωφελούνται από την αντικατάσταση των αλατοκορτικοειδών, καθώς βοηθούν στη μείωση της δόσης του γλυκοκορτικοειδούς που απαιτείται για την καταστολή των ανδρογόνων, γεγονός που οδηγεί σε βελτιωμένο ύψος των ασθενών.(3-5) Ως εκ τούτου, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ενδοκρινολογικής Εταιρείας συνιστούν όλα τα παιδιά με κλασική ΣΥΕ να θεραπεύονται με υδροκορτιζόνη.(5) Η δόση της υδροκορτιζόνης τιτλοποιείται για να επιτευχθεί κανονική πίεση αίματος τόσο σε καθιστή όσο και σε όρθια θέση χωρίς ορθοστατική υπόταση, δραστικότητα ρενίνης πλάσματος κοντά στο κατώτατο όριο και φυσιολογικά επίπεδα καλίου στον ορό. Οι επαναξιολογήσεις θα πρέπει να γίνονται περιοδικά.(4)

#### **5.4. Αντικατάσταση στεροειδών του φύλου**

Η αντικατάσταση των στεροειδών του φύλου αρχίζει γύρω από την περίοδο της φυσιολογικής εφηβείας σε ασθενείς με ανεπάρκεια 17α-υδροξυλάσης, ανεπάρκεια 3β-υδροξυστεροειδικής αφυδρογονάσης τύπου 2, ανεπάρκεια οξείας ρυθμιστικής πρωτεΐνης της στεροειδογένεσης (StAR), ανεπάρκεια ένζυμου διάσπασης πλευρικής αλύσου P450 (P450<sub>scc</sub>) και ανεπάρκεια οξειδοαναγωγάσης P450 (όπως απαιτείται). Η αντικατάσταση των ανδρογόνων (στους άνδρες) και των οιστρογόνων (στις γυναίκες), με προγεστίνη για την πρόκληση κυκλικής αιμόρροιας (εάν υπάρχει μήτρα), προχωράει αργά σε σχήματα ενηλίκων.(3)

Η τυπική δοσολογία για τις έφηβες γυναίκες είναι η από του στόματος χορηγούμενη οιστραδιόλη (0,5 mg ανά ημέρα που αυξάνει σε 1-2 mg την ημέρα) ή διαδερμική (25 μg ανά ημέρα που αυξάνει σε 75-100 μg ανά ημέρα) για διάστημα 2-3 ετών, ενώ η προγεστερόνη προστίθεται μετά από 2 χρόνια μονοθεραπείας με οιστρογόνα ή όταν εμφανίζεται αιμορραγία, με 100-200 mg ημερησίως ή 5-10 mg οξικής μεδροξυπρογεστερόνης ανά ημέρα ή 2,5-5 mg οξικής νορεθινδρόνης ανά ημέρα για 5-10 ημέρες, σε γυναίκες με φυσιολογική μήτρα. Για τους εφήβους άνδρες, χορηγείται ενδομυϊκή τεστοστερόνη (50 mg ανά μήνα που τιτλοποιείται σε περίπου 200 mg κάθε 2 εβδομάδες) ή διαδερμική τεστοστερόνη (τιτλοποιημένη στα 25-100 g ανά ημέρα).(3)

### **5.5. Αντι-υπερτασικά**

Σε ανεπάρκεια τόσο της 11β-υδροξυλάσης όσο και της 17α-υδροξυλάσης, η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή είναι συχνά επαρκής για τον έλεγχο της υπέρτασης με καταστολή της δεοξυκορτικοστερόνης. Ωστόσο, επειδή η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή υψηλής δόσης και η πλήρης καταστολή του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια πρέπει να αποφευχθούν, η δεοξυκορτικοστερόνη δεν καταστέλλεται πλήρως και πολλοί ασθενείς τελικά γίνονται υπερτασικοί. Σε τέτοιες περιπτώσεις, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών ή ένας αναστολέας διαύλων ασβεστίου για τη θεραπεία της υπέρτασης.(3)

## 5.6. Χειρουργική θεραπεία

Γυναίκες με κλασική ΣΥΕ λόγω ανεπάρκειας της 21-υδροξυλάσης και της 11β-υδροξυλάσης παρουσιάζονται κατά τη γέννηση με αρρενοποίηση των γεννητικών τους οργάνων. Η λειτουργία των επινεφριδίων αρχίζει περίπου την 7<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Έτσι, ένα θηλυκό έμβρυο με κλασική ΣΥΕ εκτίθεται σε επινεφριδιακά ανδρογόνα στον κρίσιμο χρόνο της οργανογένεσης των γεννητικών οργάνων που αρχίζει γύρω στην 9<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης. Η έκθεση του θηλυκού εμβρύου στα εμβρυϊκά ανδρογόνα επινεφριδίων οδηγεί σε κλειτοριδομεγαλία, ρυτιδωμένα και μερικώς συγχωνευμένα μεγάλα χείλη και μετατόπιση της ουρηθρικής / κολπικής κοιλότητας σε ένα ενιαίο στόμιο, τοποθετώντας το φαλλό στην αρσενική θέση. Ο βαθμός αρρενοποίησης των γεννητικών οργάνων ταξινομείται σε πέντε στάδια κατά Prader, όπως σημειώνεται παραπάνω. Τα εσωτερικά θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα, συμπεριλαμβανομένης της μήτρας, των σαλπίνγων και των ωοθηκών, αναπτύσσονται κανονικά. Έτσι, τα θηλυκά με κλασική ΣΥΕ διατηρούν το δυναμικό γονιμότητας.(14)

Όταν ένα άτομο γεννιέται με διαφορούμενα γεννητικά όργανα από κλασική ΣΥΕ λόγω ανεπάρκειας της 21-υδροξυλάσης, πρέπει να ληφθεί απόφαση σχετικά με τη χειρουργική αποκατάσταση των γεννητικών οργάνων. Αυτή η απόφαση αφήνεται στην οικογένεια όταν είναι νωρίς ή αργότερα στο ίδιο το άτομο το οποίο επηρεάζεται.(8) Η χειρουργική των γεννητικών οργάνων για τους ασθενείς με DSD είναι ένα πολύπλοκο ζήτημα που έχει προκαλέσει πολλές διαμάχες. Ιστορικά, οι χειρουργοί πρότειναν χειρουργική επέμβαση με βάση την εμφάνιση των γεννητικών οργάνων αλλά και τη δυνατότητα γονιμότητας. Τις τελευταίες δύο



δεκαετίες, ορισμένες ομάδες υπεράσπισης αλλά και ορισμένοι γιατροί συστήνουν την καθυστέρηση της χειρουργικής επέμβασης ώστε οι ασθενείς να μπορέσουν να συμμετάσχουν στην απόφαση σχετικά με τη χειρουργική επέμβαση. Από την άλλη, πολλοί εκφράζουν την ανησυχία τους για την ύπαρξη μεγάλου όγκου δεδομένων για τα αποτελέσματα και για το ψυχοκοινωνικό στρες που προκύπτει από την μη πρόωρη χειρουργική επέμβαση. Το πιο σημαντικό είναι ότι η οικογένεια του ασθενούς θα πρέπει πάντα να εκπαιδεύεται στα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της χειρουργικής αντιμετώπισης αλλά και της αναμονής. Μια διεθνής ομάδα εμπειρογνομόνων, που διορίστηκε από την Ενδοκρινολογική Εταιρεία για την ανάπτυξη κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση της ΣΥΕ λόγω ανεπάρκειας 21-υδροξυλάσης, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να εξετάζεται για σημαντικά αρρενοποιημένους 46, XX ασθενείς.(3)

Οι χειρουργικοί στόχοι είναι η απομάκρυνση των περιττών ιστών, η διατήρηση της σεξουαλικά ευαίσθητης κλειτορίδας και η διατήρηση ενός κανονικού κοιλιακού στομίου που λειτουργεί επαρκώς για την εμμηνορρυσία, την διείσδυση αλλά και τη γέννηση ή / και την αποκατάσταση των υποτροπιάζουσών λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος ως αποτέλεσμα της συγκέντρωσης ούρων στον κόλπο ή τον ουρογεννητικό κόλπο.(8)

Η πλαστική του κόλπου και η κλειτοριδοπλαστική προτείνεται για σοβαρά αρρενοποιημένα θηλυκά που έχουν προσβληθεί από ΣΥΕ (στάδιο Prader III ή μεγαλύτερο). Ωστόσο, δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με το χρονοδιάγραμμα αυτών των διαδικασιών. Οι μακροχρόνιες μελέτες των γυναικών με ΣΥΕ που υποβλήθηκαν σε πλαστική των γεννητικών οργάνων κατά την βρεφική ηλικία ή την πρώιμη παιδική

ηλικία αποκαλύπτουν μειωμένη ευαισθησία των γεννητικών οργάνων, σεξουαλικές δυσκολίες, μειωμένη συχνότητα σεξουαλικής επαφής και ακράτεια ούρων. Υπάρχουν αναφορές για επιπλοκές που οφείλονται στη πλαστική των γεννητικών οργάνων, όπως στενώσεις, συρίγγια, ουρολοίμωξη, ίνωση και ουλές, οι οποίες έχουν προκαλέσει στρες και κατάθλιψη στους ασθενείς, ειδικά σε σχέση με τις σεξουαλικές τους σχέσεις. Ωστόσο, η μεγάλη πλειοψηφία αυτών των ευρημάτων προέρχονται από ασθενείς των οποίων η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιήθηκε πριν από την πρόοδο των χειρουργικών τεχνικών που έχουν αναπτυχθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες.(14)

Λόγω της σημαντικής αντιπαράθεσης σχετικά με τη συμπεριφορά των φύλων, την ταυτότητα του φύλου, τη χειρουργική έκβαση και τη μακροχρόνια σεξουαλική λειτουργία, είναι πολύ σημαντικό να συζητηθούν και να αξιολογηθούν όλες οι θεραπευτικές επιλογές σε ατομική βάση. Μια διεπιστημονική προσέγγιση που περιλαμβάνει την παιδιατρική ενδοκρινολογία, την ψυχοενδοκρινολογία, την ουρολογία, την γενετική και την οικογένεια αποτελεί επιτακτικό μέρος της θεραπείας για όλα τα νεογέννητα με 46, XX, ΣΥΕ και διαφορούμενα γεννητικά όργανα.(8)

### **5.7. Επινεφριδεκτομή**

Η αμφοτερόπλευρη επινεφριδεκτομή έχει διεξαχθεί σε επιλεγμένους ασθενείς με σοβαρές μορφές ανεπάρκειας 21-υδροξυλάσης, στους οποίους ο υπερανδρογονισμός ήταν δύσκολο να ελεγχθεί παρά την γενναιόδωρη αντικατάσταση των γλυκοκορτικοειδών ή για να

αποφευχθούν οι σχετικές παρενέργειες.(4) Ασθενείς με συνδυασμένα χαρακτηριστικά ανεξέλεγκτου υπερανδρογονισμού παρά την επαρκή ιατρική θεραπεία και χαρακτηριστικά στεροειδικής τοξικότητας μπορεί να ωφεληθούν από τη διαδικασία. Ωστόσο, η αφαίρεση των επινεφριδίων συνεπάγεται τον κίνδυνο ξαφνικού θανάτου εξαιτίας της επινεφριδικής κρίσης, ειδικά σε ασθενείς που δεν συμμορφώνονται. Θα πρέπει να θεωρείται έσχατη λύση σε ασθενείς, στους οποίους έχει αποτύχει η ιατρική θεραπεία, ειδικά σε γυναίκες με ΣΥΕ με απώλεια άλατος και με χαρακτηριστικά σοβαρού υπερανδρογονισμού και υπογονιμότητας.(5) Η πλήρης απουσία επινεφρίνης και DHEA είναι επιπλέον θεωρητικές ανησυχίες, αλλά οι συνέπειες αυτών των ανεπαρκειών παραμένουν άγνωστες.(4)

## 6. ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Σύμφωνα με το τελευταίο διεθνές γλωσσάριο σχετικά με τη στειρότητα και τη γονιμότητα, η υπογονιμότητα είναι μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από την αποτυχία να επιτευχθεί κλινική εγκυμοσύνη μετά από 12 μήνες κανονικής, μη προστατευμένης σεξουαλικής επαφής ή λόγω βλάβης της ικανότητας ενός ατόμου να αναπαραχθεί είτε ως άτομο είτε με τον σύντροφό του. Οι παρεμβάσεις γονιμότητας μπορούν να ξεκινήσουν σε διάστημα μικρότερο του ενός έτους με βάση το ιατρικό, σεξουαλικό και αναπαραγωγικό ιστορικό, την ηλικία, τα φυσικά ευρήματα και τις διαγνωστικές εξετάσεις. Η υπογονιμότητα είναι μια ασθένεια, η οποία προκαλεί αναπηρία ως εξασθένηση της λειτουργίας.(18) Για τις γυναίκες άνω των 35 ετών η θεραπεία μπορεί να δικαιολογηθεί μετά από έξι μήνες.(19) Επιπλέον, ως πρωτοπαθής γυναικεία υπογονιμότητα ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία μια γυναίκα ποτέ δεν έχει διαγνωσθεί με κλινική εγκυμοσύνη και πληροί τα κριτήρια της ταξινόμησης ως έχουσα υπογονιμότητα και ως δευτεροπαθής γυναικεία υπογονιμότητα αντίστοιχα, η κατάσταση στην οποία μια γυναίκα δεν είναι σε θέση να επιτύχει κλινική εγκυμοσύνη με προηγούμενη διάγνωση κλινικής εγκυμοσύνης.(18)

Τα δημογραφικά στοιχεία δείχνουν ότι πάνω από 186 εκατομμύρια γυναίκες παγκοσμίως πάσχουν από υπογονιμότητα, η πλειονότητα των οποίων είναι κάτοικοι αναπτυσσόμενων χωρών,(20) δηλαδή το ένα τέταρτο των παντρεμένων γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας στις χώρες αυτές.(21) Η υπογονιμότητα εκτιμάται ότι επηρεάζει μεταξύ 8 και 12% των ζευγαριών αναπαραγωγικής ηλικίας παγκοσμίως(22) και σε ορισμένες περιοχές του κόσμου φτάνει περίπου το 30% σε ορισμένους πληθυσμούς.(23) Πιο συγκεκριμένα, η υπογονιμότητα εκτιμάται ότι

αφορά ένα στα επτά αναπαραγωγικά ζευγάρια στο δυτικό κόσμο και ένα στα τέσσερα ζευγάρια αναπαραγωγικής ηλικίας στις αναπτυσσόμενες χώρες.(24)

Η ομάδα εργασίας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) για τη διάγνωση και τη θεραπεία της υπογονιμότητας πραγματοποίησε μελέτη σε 8500 υπογόνιμα ζευγάρια χρησιμοποιώντας τυπικά διαγνωστικά κριτήρια για τον προσδιορισμό των ιατρικών συνθηκών που συμβάλλουν στην υπογονιμότητα. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η γυναικεία υπογονιμότητα αντιπροσωπεύει το 37% των υπογόνιμων ζευγαριών, η ανδρική υπογονιμότητα το 8% και η ανδρική και γυναικεία υπογονιμότητα το 35%. Το 5% των ζευγαριών είχε ανεξήγητη υπογονιμότητα και το 15% πέτυχε εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι πιο συνηθισμένοι γυναικείοι παράγοντες υπογονιμότητας, που αντιπροσώπευαν το 81% της γυναικείας υπογονιμότητα, ήταν: ωορρηκτικές διαταραχές (25%), ενδομητρίωση (15%), συμφύσεις της πυέλου (11%), αδιαβατότητα των σαλπίγγων (11%), άλλες σαλπινγικές ανωμαλίες (11%) και υπερπρολακτιναιμία (7%).(25)

## 7. ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΣΥΓΓΕΝΗ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

Η αυθόρμητη γονιμότητα στους πάσχοντες ασθενείς είναι ανάλογη της σοβαρότητας της υποκείμενης νόσου. Η υπογονιμότητα είναι λιγότερο πιθανό να εμφανιστεί σε μη κλασική ΣΥΕ, είναι πιο συχνή σε απλή αρρενοποιητική ΣΥΕ και είναι εξαιρετικά πιθανή σε ασθενείς είτε με ΣΥΕ με απώλεια άλατος είτε με ανεπάρκεια 11β-υδροξυλάσης (αν και οι επαγγελματίες υγείας είναι πιο πιθανό να συναντήσουν έναν υπογόνιμο ασθενή με μη κλασική ΣΥΕ λόγω της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης της νόσου στον πληθυσμό).(26)

Οι παλαιότερες μελέτες αναφέρουν εξαιρετικά χαμηλά ποσοστά αυθόρμητης γονιμότητας (0% -10%) μεταξύ γυναικών με ΣΥΕ με απώλεια άλατος και μέτρια χαμηλά ποσοστά (33% -60%) στις γυναίκες με τον απλό αρρενοποιητικό τύπο.(26,27) Σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, οι ενήλικες γυναίκες με κλασική ΣΥΕ είναι λιγότερο σεξουαλικά ενεργές και λιγότερο πιθανό να συμμετάσχουν σε ετεροφυλοφιλικές σχέσεις ή να ασχοληθούν ενεργά με την οικογένεια. Αυτά τα γεγονότα είναι πιθανό να συμβάλλουν στα συνολικά χαμηλά ποσοστά γονιμότητας σε αυτόν τον πληθυσμό. Οι αναφορές σχετικά με τα ποσοστά εγκυμοσύνης για τις γυναίκες με κλασική νόσο που πραγματικά προσπαθούν να συλλάβουν είναι πολύ πιο αισιόδοξες.(27)

Μία πιο πρόσφατη αξιολόγηση 106 γυναικών με κλασική ΣΥΕ (81 με απώλεια άλατος και 25 με απλή αρρενοποιητική νόσο) έδειξε ότι από τους 23 που προσπάθησαν ενεργά για σύλληψη, το 91,3% πέτυχε εγκυμοσύνη. Τα ποσοστά εγκυμοσύνης ήταν παρόμοια στην ομάδα της ΣΥΕ με απώλεια άλατος (88,9%) και σε εκείνη με την απλή

αρρενοποιητική ΣΥΕ (92,9%), αλλά τα άτομα με απλή αρρενοποιητική ΣΥΕ ήταν πιο πιθανό να αναζητήσουν εγκυμοσύνη.(27,28)

Η γονιμότητα σε ασθενείς με μη κλασική ΣΥΕ φαίνεται να μειώνεται ελαφρά. Τα ποσοστά εγκυμοσύνης μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα με την μελέτη, από περίπου 65% έως ένα κανονικό ποσοστό 95% μεταξύ εκείνων που αναζητούν τη σύλληψη.(27,29–32) Αυτές οι μελέτες περιλαμβάνουν γυναίκες που αναζήτησαν ιατρική βοήθεια είτε λόγω συμπτωμάτων υπερανδρογοναιμίας είτε λόγω υπογονιμότητας και, κατά συνέπεια, είναι πιθανό να αντιπροσωπεύουν έναν πιο σοβαρό φαινότυπο. Το πραγματικό ποσοστό γονιμότητας σε γυναίκες με μη κλασική ΣΥΕ είναι δύσκολο να εκτιμηθεί επειδή πολλοί ασθενείς με ήπια συμπτώματα δεν αναζητούν ποτέ ιατρική φροντίδα και παραμένουν αδιάγνωστοι.(27)

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η σημαντική φαινοτυπική επικάλυψη μεταξύ μη κλασικής ΣΥΕ και PCOS μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη διάγνωση, ειδικά δεδομένης της συχνότητας της ανωοθυλακιορρηξίας ως υποκείμενη αιτία της γυναικείας υπογονιμότητας. Παρόμοια με τους ασθενείς με μη κλασική ΣΥΕ, οι ασθενείς με PCOS εμφανίζουν υπερέκκριση ανδρογόνων, χυρσουχισμό, πολλαπλού βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη και ανωοθυλακιορρηξία. Σε επιλεγμένους πληθυσμούς, το 33% των ασθενών με διάγνωση PCOS και συγχρόνως υπερτρίχωση έχουν στην πραγματικότητα μη κλασική ΣΥΕ. Η διάκριση μεταξύ αυτών των ασθενειών είναι κρίσιμη, δεδομένης της δυνητικά αποκλίνουσας θεραπείας και των γενετικών επιπτώσεων για τους απογόνους. Επομένως, είναι σημαντικό να αποκλειστεί η διάγνωση της μη κλασικής υπερπλασίας των επινεφριδίων σε ασθενείς που φέρουν τη διάγνωση του

PCOS, ειδικά σε εκείνους τους ασθενείς με τους πιο σοβαρούς φαινοτύπους.(26)

Η αιτιολογία της υπογονιμότητας σε ασθενείς με κλασική ΣΥΕ προέρχεται από πολλαπλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της αρρενοποίησης των εξωτερικών γεννητικών οργάνων, της αλλοιωμένης ψυχοκοινωνικής ανάπτυξης, της διαταραχής της δυναμικής του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθηκές εξαιτίας της περίσσειας ανδρογόνων και της υπερέκκρισης της προγεστερόνης. Τα εμπόδια στη γονιμότητα σε τέτοιους ασθενείς είναι έτσι πολυπαραγοντικά, σύνθετα και με μεταβλητή επιδεκτικότητα στη θεραπεία. Οι ασθενείς με τη ΣΥΕ με απώλεια άλατος αντιμετωπίζουν τις πιο δύσκολες προκλήσεις.(26)

Ο υπερανδρογονισμός των ωοθηκών με δευτεροπαθές PCOS είναι ένα συνηθισμένο εύρημα τόσο σε κλασική όσο και σε μη κλασική ΣΥΕ λόγω της χρόνιας έκθεσης σε περίσσεια επινεφριδιακών ανδρογόνων, τα οποία μπορεί να βλάψουν την υποθαλαμική ευαισθησία στην προγεστερόνη και στη συνέχεια να προκαλέσουν υπερέκκριση της LH. Το PCOS μπορεί να εμποδίσει τη γονιμότητα μέσω της παραγωγής ανδρογόνων των ωοθηκών, της ανωοθυλακιορρηξίας και των ακανόνιστων εμμηνορρυσιακών κύκλων.(27)

Εκτός από την αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων, η ΣΥΕ συνδέεται με περίσσεια προγεστερόνης, ενός προδρόμου των κορτικοστεροειδών. Αντί για το τυπικό διφασικό πρότυπο της έκκρισης προγεστερόνης σύμφωνα με την ωοθυλακική και ωχρινική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου, οι γυναίκες με ΣΥΕ χωρίς θεραπεία εκτίθενται σε συνεχή επινεφριδιακή



υπερέκκριση προγεστερόνης, η οποία προκαλεί μια σειρά από βαθιά αντισυλληπτικά αποτελέσματα. Τα επίμονα αυξημένα επίπεδα προγεστερόνης μεταβάλλουν τη συχνότητα των παλμών της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH), μειώνουν την κινητικότητα της σάλπιγγας, εξαφανίζουν την ανάπτυξη του ενδομητρίου και πυκνώνουν την τραχηλική βλέννα, δημιουργώντας έτσι ένα σημαντικό πρόσθετο εμπόδιο στην αναπαραγωγή.(26,27)

Οι γυναίκες με κλασική ΣΥΕ μπορεί να αντιμετωπίσουν πρόσθετες προκλήσεις που σχετίζονται με τη σεξουαλική και αναπαραγωγική τους λειτουργία. Σε αυτές τις γυναίκες, η υπερβολική έκκριση ανδρογόνων των επινεφριδίων ενδομήτρια επηρεάζει την ανάπτυξη των εξωτερικών γεννητικών οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας ουρογεννητικού κόλπου, τα μερικώς συγχωνευμένα μεγάλα χείλη και ποικίλου βαθμού υπερτροφία της κλειτορίδας. Ανάλογα με το ενδογενές πλάτος, το μήκος του κόλπου και την ακεραιότητα της κλειτορίδας, η σεξουαλική επαφή μπορεί να είναι απαγορευτικά δυσάρεστη και επομένως να μειώσει τις πιθανότητες για εγκυμοσύνη.(27)

Οι γυναίκες με κλασική ΣΥΕ αναφέρεται να είναι λιγότερο σεξουαλικά ενεργές και να ασχολούνται με σχέσεις λιγότερο συχνά από το γενικό πληθυσμό. Οι μετεγχειρητικές δυσκολίες μπορούν να συμβάλουν σε αυτές τις συμπεριφορές.(27)

Η αυξημένη ενδομήτρια έκθεση στα επινεφριδιακά ανδρογόνα μπορεί να επηρεάσει την φυσιολογική ψυχοσεξουαλική ανάπτυξη με διάφορους τρόπους. Τα θηλυκά με κλασική ΣΥΕ παρουσιάζουν μια σειρά από ανδρικές συμπεριφορές, συμπεριλαμβανομένου του παιδικού παιχνιδιού

αλλά και όμοιες προτιμήσεις και επαγγελματικές επιδιώξεις. Υπάρχει αυξημένος επιπολασμός της ομοφυλοφιλίας και της αμφιφυλοφιλίας σε αυτούς τους ασθενείς, με μια σχέση δόσης-απόκρισης ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου. Η βλάβη στη σεξουαλική λειτουργία συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου, με την πλήρη απουσία της δραστηριότητας της 21-υδροξυλάσης να σχετίζεται με τον μεγαλύτερο βαθμό αρρενοποίησης και με τις χαμηλότερες βαθμολογίες για την σεξουαλική λειτουργία και ικανοποίηση. Αυτή η αλλοιωμένη ψυχοσεξουαλική ανάπτυξη συμπίπτει με την ασυμφωνία των γεννητικών οργάνων. Η αρρενοποίηση των εξωτερικών γενετικών οργάνων που απαιτεί διορθωτική χειρουργική στην πρώιμη παιδική ηλικία μπορεί να επηρεάσει το ενδογενές πλάτος, το μήκος του κόλπου και την ακεραιότητα της κλειτορίδας έτσι ώστε να κάνει τη σεξουαλική επαφή απαγορευτικά δυσάρεστη.(26,27)

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με κλασική ΣΥΕ χρειάζονται αντικατάσταση γλυκοκορτικοειδών για την πρόκληση ωορρηξίας και οι ασθενείς με απώλεια άλατος απαιτούν επίσης αντικατάσταση αλατοκορτικοειδών. Επομένως, η αυθόρμητη σύλληψη χωρίς θεραπεία σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι εξαιρετικά χαμηλή. Οι μη κλασικοί ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί λόγω συμπτωμάτων υπερανδρογοναιμίας είναι επίσης πιθανό να ωφεληθούν από τη θεραπεία.(27) Οι πρώτες αναφερόμενες εγκυμοσύνες σε ασθενείς συνέπεσαν με τη εισαγωγή της φαρμακευτική κορτιζόλης στη δεκαετία του 1950.(26)

Αν και ορισμένοι ασθενείς θα γίνουν ωορρηκτικοί με την συνήθη θεραπεία συντήρησης στεροειδών, άλλοι μπορεί να απαιτήσουν επιπλέον καταστολή της παραγωγής προγεστερόνης. Για εκείνους τους ασθενείς

που δεν έχουν επιτύχει εγκυμοσύνη παρά τους ωορρηκτικούς κύκλους, μπορεί να μετρηθεί η προγεστερόνη της θυλακιάδους φάσης και η δόση των κορτικοστεροειδών θα πρέπει να αυξηθεί για περαιτέρω καταστολή των επιπέδων προγεστερόνης. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η επινεφριδιακή προγεστερόνη θα παραμείνει αυξημένη παρά την επαρκή καταστολή της 17-υδροξυπρογεστερόνης σε φυσιολογικά επίπεδα. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ο λόγος για τον οποίο η επινεφριδιακή προγεστερόνη παραμένει αυξημένη είναι η ανεπαρκής ιατρική θεραπεία, και έτσι η δόση των κορτικοστεροειδών πρέπει να αυξηθεί.(26,27) Ένα σχήμα πρεδνιζολόνης 2 έως 5mg 3 φορές την ημέρα για να μειώσει τα κυκλοφορούντα επίπεδα της προγεστερόνης σε λιγότερο από 2 nmol/L κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης, είναι σε θέση να επιτύχει υψηλά ποσοστά αυθόρμητης εγκυμοσύνης σε γυναίκες με κλασική νόσο.(27)

Για τους ασθενείς που παραμένουν ανωθυλακιορρηκτικοί παρά την κατάλληλη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή και αλατοκορτικοειδή και την ικανοποιητική καταστολή των ανδρογόνων και της προγεστερόνης, η ωορρηξία μπορεί να προκληθεί με ενέσιμες γοναδοτροπίνες ή με κλομιφαίνη. Δεδομένου ότι πολλοί ενήλικες με ΣΥΕ πάσχουν από παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη, μπορεί να εξεταστεί μια συμπληρωματική θεραπεία με μετφορμίνη, αν και τα δεδομένα για τις επιδράσεις της στην έκκριση ανδρογόνων και την ωορρηξία είναι περιορισμένα αυτή τη στιγμή.(27) Η κλομιφαίνη μόνη της μπορεί να είναι μια εναλλακτική θεραπευτική στρατηγική για τους ασθενείς οι οποίοι προτιμούν την αποφυγή της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή, καθώς έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για την πρόκληση ωορρηξίας σε ασθενείς με μη διαγνωσμένη μη κλασική ΣΥΕ.(26)

Στις ανθεκτικές περιπτώσεις, η επινεφριδεκτομή (η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί λαπαροσκοπικά) είναι μια αμφιλεγόμενη αλλά δυνητικά χρήσιμη επιλογή. Αυτό προφανώς θα καταργήσει την έκκριση ανδρογόνων από τα επινεφρίδια, αλλά θα καταστρέψει επίσης οποιαδήποτε υπολειμματική ικανότητα σύνθεσης κορτιζόλης και αλδοστερόνης, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο οξείας επινεφριδιακής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα σε ασθενείς που δεν συμμορφώνονται επαρκώς με την ιατρική θεραπεία. Επιπλέον, η έκκριση ACTH μπορεί να είναι αξιοσημείωτα αυξημένη σε τέτοιους ασθενείς, οδηγώντας στην ανάπτυξη όγκων επινεφριδίων στην ωοθήκη.(26,27)

Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) είναι μια άλλη επιλογή εάν άλλες θεραπείες γονιμότητας είναι αναποτελεσματικές. Για τις γυναίκες με ΣΥΕ των οποίων οι σύντροφοι είναι φορείς, μπορεί να πραγματοποιηθεί προεμφυτευτική γενετική διάγνωση για να προσδιοριστεί εάν υπάρχει η νόσος στα έμβρυα πριν μεταφερθούν στη μήτρα. Με αυτή τη μέθοδο, οι γονείς έχουν την επιλογή να επιλέξουν έμβρυα ανεπηρέαστα από την ΣΥΕ για εμφύτευση.(27)

Οι αυτόματες αποβολές έχει αναφερθεί να εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά στις γυναίκες χωρίς θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Αυτά τα ποσοστά φτάνουν εκείνα του γενικού πληθυσμού με τη θεραπεία με στεροειδή. Δεν είναι σαφές εάν οι γυναίκες με ΣΥΕ μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη κύησης. Τα ποσοστά προεκλαμψίας ή πρόωρου τοκετού δεν φαίνεται να επηρεάζονται(27)

Η προσεκτική τιτλοποίηση των δόσεων των γλυκοκορτικοειδών και των αλατοκορτικοειδών είναι σημαντική για τις μητέρες με ΣΥΕ που έχουν συλλάβει. Οι κύριοι κίνδυνοι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αφορούν την μητέρα (υποθέτοντας ότι το έμβρυο είναι ανεπηρέαστο) επειδή η αρωματάση του πλακούντα προστατεύει σε μεγάλο βαθμό το έμβρυο από τις ενδεχόμενες επιπτώσεις της σοβαρής αύξησης των μητρικών ανδρογόνων. Γενικά, η υδροκορτιζόνη είναι το προτιμώμενο γλυκοκορτικοειδές, καθώς αδρανοποιείται από τον πλακούντα (όπως συζητήθηκε προηγουμένως) και συνεπώς δεν αυξάνει την έκθεση του εμβρύου.(26) Οι αυξημένες δόσεις γλυκοκορτικοειδών που απαιτούνται στο στρες, συνιστώνται και κατά τη διάρκεια του τοκετού, χρησιμοποιώντας παρόμοια πρωτόκολλα όπως στην πρωτογενή ανεπάρκεια των επινεφριδίων. Τέλος, η καισαρική τομή συνήθως εκτελείται σε άτομα με προηγούμενη χειρουργική αποκατάσταση των γεννητικών οργάνων, παρόλο που έχουν αναφερθεί και κοιλικοί τοκετοί.(27)

Η χορήγηση στη μητέρα δεξαμεθαζόνης για την πρόληψη της αρρενοποίησης των εξωτερικών γεννητικών οργάνων ενός θηλυκού εμβρύου που έχει προσβληθεί από ΣΥΕ παραμένει θέμα έντονης συζήτησης. Για τις γυναίκες με ΣΥΕ που κυοφορούν ένα μη προσβεβλημένο έμβρυο, η υδροκορτιζόνη, η πρεδνιζόνη και η πρεδνιζολόνη είναι τα προτιμώμενα στεροειδή, καθώς αυτά τα φάρμακα αδρανοποιούνται από την πλακουντιακή 11β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση τύπου 2 και συνεπώς δεν επηρεάζουν το έμβρυο.(27)

Η διαχείριση μιας εγκύου γυναίκας με ΣΥΕ μπορεί να είναι πρόκληση για πολλούς λόγους. Τα συμπτώματα κόπωσης, ναυτίας και εμέτου είναι

κοινά στην εγκυμοσύνη και αλληλεπικαλύπτονται με αυτά της ανεπάρκειας των επινεφριδίων. Η υπερβολική θεραπεία με στεροειδή μπορεί να οδηγήσει σε κατακράτηση υγρών, υπερβολική αύξηση βάρους και υπέρταση. Επιπλέον, η βέλτιστη καταστολή των επινεφριδίων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε ΣΥΕ είναι δύσκολο να εκτιμηθεί εξαιτίας των πολλαπλών αλλαγών στη στεροειδογένεση που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι μεταβολές αυτές περιλαμβάνουν την σημαντική αύξηση στην έκκριση των στεροειδών των επινεφριδίων μαζί με μεταβολή της κάθαρσης των στεροειδών, αύξηση της SHBG και αύξηση της αρωματοποίησης του πλακούντα κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης. Παρά τις ανησυχίες αυτές, πολλές εγκυμοσύνες δεν απαιτούν αύξηση των δόσεων γλυκοκορτικοειδών που απαιτούνταν πριν την εγκυμοσύνη και λίγες μαιευτικές επιπλοκές έχουν αναφερθεί μέχρι στιγμής όταν η εγκυμοσύνη βρίσκεται υπό την φροντίδα μιας πολυεπιστημονικής ομάδας.(27) Ο μαιευτήρας θα πρέπει να εργάζεται από κοινού με τον ενδοκρινολόγο για τη διαχείριση της πρωτογενούς διαταραχής. Οι μητέρες θα πρέπει να αξιολογούνται για σημάδια επινεφριδιακής ανεπάρκειας κατά την εγκυμοσύνη (π.χ. ορθοστατική υπόταση) και δόσεις στρες για τα στεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια του τοκετού, όπως σημειώνεται παραπάνω. Λαμβάνοντας υπόψη τη μακροχρόνια έκθεση σε γλυκοκορτικοειδή σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος για σακχαρώδη διαβήτη κύησης κατά την αρχική εξέταση της εγκύου αλλά και κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου.(26)

Σε αντίθεση με τους ασθενείς με πιο σοβαρή νόσο, οι γυναίκες με μη κλασική ΣΥΕ οι οποίες θα συλλάβουν χωρίς θεραπεία με στεροειδή συνήθως δεν χρειάζονται καταστολή των επινεφριδίων με την έναρξη της

εγκυμοσύνης. Ωστόσο, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι η έναρξη των γλυκοκορτικοειδών μπορεί να δικαιολογηθεί σε υπερανδρογονικούς μη κλασικούς ασθενείς με ΣΥΕ, δεδομένου ότι τα αυξημένα ανδρογόνα στον ορό έχουν εμπλακεί ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για την πρόωρη απώλεια της εγκυμοσύνης. Αυτός ο κίνδυνος παραμένει υποθετικός και τέτοιες παρεμβάσεις δεν τεκμηριώνονται από τα πειραματικά δεδομένα.(26)

Τα αποτελέσματα για τα έμβρυα είναι μέχρι στιγμής καθησυχαστικά. Η τρέχουσα εμπειρία περιλαμβάνει αναφορές για περίπου 190 μωρά που γεννήθηκαν από μητέρες με κλασική νόσο. Δεν παρατηρήθηκε αρρενοποίηση, με εξαίρεση 2 μωρά που γεννήθηκαν από γυναίκες που δεν λάμβαναν αγωγή ή λάμβαναν ανεπαρκή αγωγή. Η έλλειψη εμβρυϊκής αρρενοποίησης αποδίδεται στην προστατευτική επίδραση της πλακουντιακής αρωματάσης, η οποία μετατρέπει τα μητρικά ανδρογόνα σε οιστρογόνα. Ωστόσο, θα πρέπει να συνειδητοποιήσουμε ότι η ικανότητα του πλακούντα για αρωματοποίηση μπορεί να ξεπεραστεί σε περιπτώσεις υπερβολικής υπερανδρογοναιμίας. Πέραν αυτής της ανησυχίας, ο περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου και η εμβρυϊκή δυσφορία έχουν συνδεθεί με ανεπαρκώς αντιμετωπισμένη επινεφριδιακή ανεπάρκεια και μπορούν να εμφανιστούν σε κυήσεις με ΣΥΕ.(27)

## 8. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν λίγες μόνο περιπτώσεις σοβαρής ΣΥΕ που έπρεπε να υποβληθούν σε εξωσωματική γονιμοποίηση.

Οι Albarel και συν. ανέφεραν έναν ασθενή με ανεπάρκεια StAR, ομόζυγη για διαγραφή 1 bp στο γονίδιο StAR (719del). Ο ασθενής, μετά από αποτυχία ωοθηκικής απόκρισης με κλομιφαίνη, υποβλήθηκε σε IVF με ένα μακρύ πρωτόκολλο αγωνιστή με 300 μονάδες μενοτροπίνης ανά ημέρα. Η διαδικασία οδήγησε σε εγκυμοσύνη και γέννηση ενός υγιούς θηλυκού παιδιού (βάρος: 3.150 kg) στις 40 εβδομάδες κύησης.(33)

Οι Bianchi και συν. ανέφεραν μια 26χρονη ασθενή με ΣΥΕ, που σχετίζεται με ανεπάρκεια 17-υδροξυλάσης, ένα σπάνιο ελάττωμα της βιοσύνθεσης στεροειδών που χαρακτηρίζεται από ανικανότητα σύνθεσης κορτιζόλης, ανδρογόνων ή οιστρογόνων, πλήρη απουσία ωορρηξίας, υπεργοναδοτροπικό υπογοναδισμό, πρωτοπαθή αμηνόρροια και υπέρταση. Το ελάττωμα οφειλόταν σε μια ένωση ετεροζυγωτικής μετάλλαξης (p.W406R/P428L) στο γονίδιο CYP17A1. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε εξωσωματική γονιμοποίηση με ένα μακρύ πρωτόκολλο αγωνιστή και έλαβε 112,5 I.U. ανασυνδυασμένης FSH ανά ημέρα. Τέσσερα ώριμα ωοκύτταρα ανακτήθηκαν και ελήφθησαν 3 βλαστοκύστες. Δύο από αυτές μεταφέρθηκαν και επιτεύχθηκε εγκυμοσύνη. Η εγκυμοσύνη επιπλέχθηκε με προεκλαμψία, σακχαρώδη διαβήτη κύησης (που απαιτεί χορήγηση ινσουλίνης), χολόσταση της κύησης (που απαιτεί χορήγηση ουρσοδεοξυχολικού οξέος) και κυτταρίτιδα του δεξιού κάτω άκρου. Στις 30 εβδομάδες και 4 ημέρες πραγματοποιήθηκε επείγουσα καισαρική τομή λόγω οξείας εμβρυϊκής δυσφορίας. Ένας αληθής κόμβος στον ομφάλιο λώρο ταυτοποιήθηκε και



εκμαιεύτηκε ένα ζωντανό υγιές αρσενικό νεογέννητο (βάρος: 1945 gr, μήκος: 43,5 cm).(34)

Οι Neuwinger και συν. επίσης αντιμετώπισαν μια γυναίκα 28 ετών με έλλειψη 17-υδροξυλάσης. Επειδή οι ωοθήκες αυτών των ασθενών περιείχαν πολυάριθμα αρχέγονα ωοθυλάκια, οι συγγραφείς υποθέτουν ότι η απουσία αυθόρμητης ωρίμανσης των ωοθυλακίων μπορεί να οφείλεται στην έλλειψη αρωματοποιήσιμου υποστρώματος. Για την παροχή αυτού του υποστρώματος, η τεστοστερόνη χορηγήθηκε είτε με ενδοφλέβια ένεση είτε με κοιλιακή χορήγηση. Η διέγερση των ωοθηκών πραγματοποιήθηκε με γοναδοτροπίνες. Η ωρίμανση των ωοθυλακίων και η ωορρηξία επετεύχθησαν με αυτήν την αγωγή, όπως επιβεβαιώθηκε με υπερηχογράφημα, μέτρηση των συγκεντρώσεων LH, οιστραδιόλης και προγεστερόνης στον ορό και, τέλος, αναρρόφηση ωοκυττάρων από τα ώριμα ωοθυλάκια. Η γονιμοποίηση αυτών των ωοκυττάρων *in vitro*, ωστόσο, δεν κατέσται δυνατή.(35)

Οι Bennum και συν. ανέφεραν την πρώτη βιώσιμη εγκυμοσύνη σε μια γυναίκα με έλλειψη 17-υδροξυλάσης, στην οποία τα έμβρυα που παρήχθησαν με δωρεά ωαρίων μεταφέρθηκαν στη μήτρα. Κατά την πέμπτη απόπειρα μεταφοράς εμβρύων, η διαδικασία οδήγησε σε δίδυμη κύηση, η οποία επιπλέχθηκε με σοβαρή προεκλαμψία, αιμόλυση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, σύνδρομο HELLP και πρόωρη τοκετό. Το ένα νεογέννητο πέθανε λίγα λεπτά μετά τον τοκετό, ενώ το άλλο παρέμεινε για αρκετές εβδομάδες στη μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών και έλαβε εξιτήριο χωρίς εμφανείς αναπηρίες.(36)

## 9. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως περιγράφηκε προηγουμένως, η κλινική παρουσίαση της κλασικής ΣΥΕ και της μη κλασικής ΣΥΕ βρίσκεται σε άμεση συσχέτιση με το γονιδιωματικό και βιοχημικό υπόβαθρο της νόσου. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται. Επιπλέον, θα πρέπει να αποτελεί θέμα συνεργασίας μεταξύ των φορέων παροχής υγειονομικής περίθαλψης πολλών επιστημονικών κλάδων

Η διαχείριση των ασθενών με κλασική ΣΥΕ είναι δύσκολη. Αυτοί οι ασθενείς, πέραν της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή και αλατοκορτικοειδή ανάλογα με τη μορφή της νόσου, μπορεί να χρειαστούν χειρουργική θεραπεία των διαφορούμενων γεννητικών οργάνων. Η κατάλληλη στιγμή για τη επέμβαση σε αυτούς τους ασθενείς είναι ένα πεδίο αντιπαράθεσης. Στο παρελθόν, η απόφαση για τη χειρουργική επέμβαση ήταν αποτέλεσμα της εμφάνισης των εξωτερικών γεννητικών οργάνων και της δυνατότητας σύλληψης. Ωστόσο, κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, είναι προτιμότερο να αναβάλλεται η χειρουργική επέμβαση ώστε οι ασθενείς να ενημερώνονται.(3) Λόγω αυτής της διαμάχης σχετικά με τη συμπεριφορά των δύο φύλων, την ταυτότητα των φύλων, τη χειρουργική έκβαση και τη μακροχρόνια σεξουαλική λειτουργία, είναι επιτακτική ανάγκη να εξεταστούν όλες οι θεραπευτικές επιλογές σε ατομική βάση.(8)

Σε μια κλινική υπογονιμότητας, οι επαγγελματίες υγείας αντιμετωπίζουν πολύ συχνότερα ασθενείς με μη κλασική ΣΥΕ σε σύγκριση με ασθενείς με κλασική ΣΥΕ, επειδή οι πρώτοι αντιπροσωπεύουν μεγαλύτερο αδιάγνωστο πληθυσμό ενώ οι τελευταίοι εντοπίζονται νωρίς στη βρεφική ηλικία.(26) Πολλοί ασθενείς με μη κλασική ΣΥΕ δεν έχουν διαγνωσθεί λόγω των ήπιων συμπτωμάτων που τους οδηγούν να αναζητήσουν

ιατρική συμβουλή μόνο σε περίπτωση υπογονιμότητας.(27) Επιπλέον, υπάρχει φαινοτυπική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ μη κλασικής ΣΥΕ και PCOS.(26) Η διάκριση γίνεται επειδή οι γυναίκες με μη κλασική ΣΥΕ εμφανίζουν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις 17-υδροξυπρογεστερόνης και προγεστερόνης από τις γυναίκες με PCOS, οι οποίες εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, παχυσαρκία, μορφολογία πολυκυστικών ωοθηκών και αυξημένες αναλογίες LH / FSH.(13)

Τα κύρια προβλήματα στις γυναίκες μη κλασική ΣΥΕ είναι οι αυξημένες συγκεντρώσεις προγεστερόνης που μεταβάλλουν την δεκτικότητα του ενδομητρίου και την κινητικότητα των σαλπίγγων και οδηγούν σε διαταραχές της ωορρηξίας. Η κατάλληλη θεραπεία συνήθως οδηγεί σε τακτική εμμηνορρυσία και αυθόρμητες κύσεις. Μερικές φορές μπορούν να χρησιμοποιηθούν αγωγές πρόκλησης ωορρηξίας (δηλ. κλομιφαίνη) καθώς και τεχνικές IVF σε περιπτώσεις ανεπαρκούς λειτουργίας των ωοθηκών, όπου η κύηση δεν επιτυγχάνεται

## 10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θεραπεία της υπογονιμότητας σε ασθενείς με ΣΥΕ αποτελεί μείζονα πρόκληση. Η υδροκορτιζόνη είναι αυτή τη στιγμή η θεραπεία εκλογής, η οποία αποκαθιστά τη λειτουργία των ωοθηκών, την ωορρηξία και την δεκτικότητα του ενδομητρίου. Η διενέργεια προεμφυτευτικής διάγνωσης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στις περιπτώσεις που και οι δύο γονείς είναι φορείς. Η κύηση πρέπει να παρακολουθείται από ομάδα εμπειρογνομόνων σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο σε περίπτωση εμβρύου ύποπτου να πάσχει από ΣΥΕ. Τέλος, οι ασθενείς με ΣΥΕ πρέπει να ακολουθούνται από μια πολυεπιστημονική ομάδα, συμπεριλαμβανομένου του γυναικολόγου, του ενδοκρινολόγου και του παιδίατρου

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

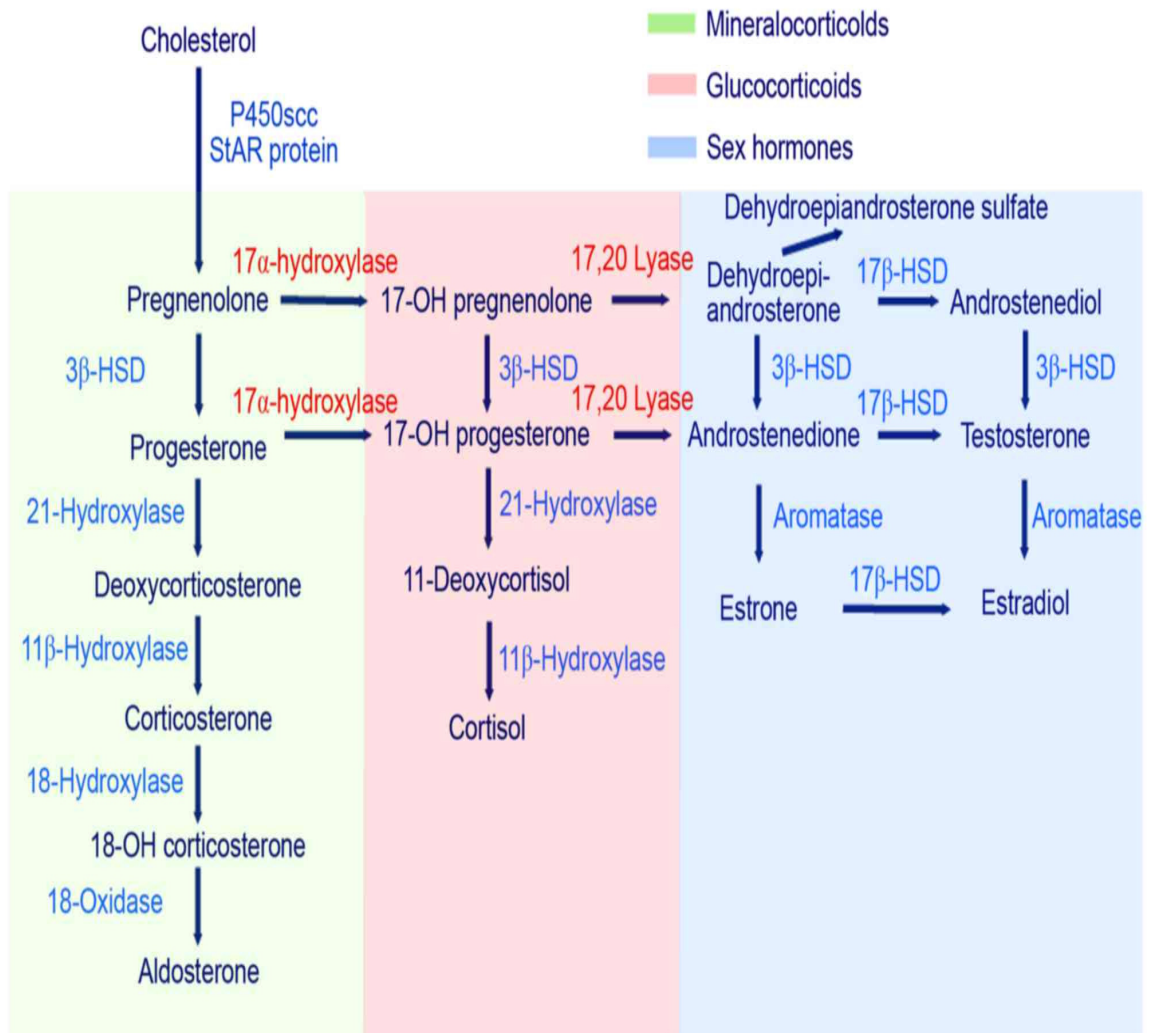
1. Delle Piane L, Rinaudo PF, Miller WL. 150 Years of congenital adrenal hyperplasia: Translation and commentary of de Crecchio's classic paper from 1865. *Endocrinology*. 2015;156(4):1210–7.
2. Witchel SF. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(5):520–34.
3. El-maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017;390(10108):2194–210.
4. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal Steroidogenesis and Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(2):275–96.
5. Sharma R, Seth A. Congenital Adrenal Hyperplasia : Issues in Diagnosis and Treatment in Children. *Indian J Pediatr*. 2014;81(2):178–85.
6. Zainuddin AA, Grover SR, Shamsuddin K, Mahdy AZ. Research on Quality of Life in Female Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia and Issues in Developing Nations. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013;26(6):296–304.
7. Yau M, Khattab A, New MI. Prenatal Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(2):267–81.
8. Parsa AA, New MI. Steroid 21-Hydroxylase Deficiency in Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;165(pt A):2–11.
9. Turcu AF, Auchus RJ. The next 150 years of congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;153:63–71.
10. Miller WL. Fetal endocrine therapy for congenital adrenal hyperplasia should not be done. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(3):469–83.
11. Lajic S, Karlsson L, Nordenström A. Prenatal Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia : Long-Term Effects of Excess Glucocorticoid Exposure. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(5):362–71.
12. Hannah-shmouni F, Chen W, Merke DP. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(2):435–58.
13. Podgórski R, Aebischer D, Stompor M, Podgórska D, Mazur A. Congenital adrenal hyperplasia : clinical symptoms and diagnostic methods. *ACTA Biochim Pol*. 2018;65(1):25–33.
14. Yau M, Khattab A, Poppas D, Ghizzoni L, New M. Congenital Adrenal Hyperplasia: Unresolved Issues. *Front Horm Res*. 2016;46:184–95.
15. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N. Non-Classical Congenital Adrenal Hyperplasia in Childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(1):1–7.
16. Heland S, Hewitt JK, McGillivray G, Walker SP. Preventing female virilisation in congenital adrenal hyperplasia : The controversial role of antenatal dexamethasone. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2016;56:225–32.
17. Turcu AF, Auchus RJ. Novel treatment strategies in congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(3):225–32.
18. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, Mouzon J De, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care , 2017 †† §. *Hum Reprod*. 2017;32(9):1786–801.
19. Practice Committee of the American Society for Reproductive. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;99(1):63.

20. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility : Definition and epidemiology. *Clin Biochem.* 2018;16:pii: S0009-9120(18)30220-0.
21. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update.* 2015;21(4):411–26.
22. Ombelet W, Cooke I, Dyer S, Serour G, Devroey P. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Hum Reprod Update.* 2008;14(6):605–21.
23. Nachtigall RD. International disparities in access to infertility services. *Fertil Steril.* 2006;85(4):871–5.
24. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001356.
25. Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(6):861–73.
26. Reichman DE, White PC, New MI, Rosenwaks Z. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Fertil Steril.* 2014;101(2):301–9.
27. Lekarev O, Lin-Su K, Vogiatzi M. Infertility and Reproductive Function in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia: Pathophysiology, Advances in Management, and Recent Outcomes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(4):705–22.
28. Casteras A, Silva P De, Rumsby G, Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia ( CAH ): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:833–7.
29. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, et al. Health Status of Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia : A Cohort Study of 203 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5110–21.
30. Bidet M, Bellanne C, Morel Y, Coussieu C, Boudou P, Mowzowicz I, et al. Fertility in Women with Nonclassical Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1182–90.
31. Feldman S, Billaud L, Thalabard J-C, Raux-Demay M-C, Mowzowicz I, Kuttann F, et al. Fertility in Women with Late-Onset Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;74(3):635–9.
32. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel SF, Rohmer V, Dewailly D, et al. Reproductive Outcome of Women with 21-Hydroxylase- Deficient Nonclassic Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3451–6.
33. Albarel F, Perrin J, Jegaden M, Roucher-Boulez F, Reynaud R, Brue T, et al. Successful IVF pregnancy despite inadequate ovarian steroidogenesis due to congenital lipoid adrenal hyperplasia ( CLAH ): a case report. *Hum Reprod.* 2016;31(11):2609–12.
34. Bianchi PH, Gouveia GR, Costa EM, Domenice S, Martin RM, de Carvalho LC, et al. Successful Live Birth in a Woman With 17 $\alpha$  - Hydroxylase Deficiency Through IVF Frozen-Thawed Embryo Transfer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):345–8.
35. Neuwinger J, Licht P, Munzer B, Sir-Petermann T, Siebzehrubl E, Wildt L. Substitution with testosterone as aromatizable substrate for induction of follicular maturation, estradiol production and ovulation in a patient with 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1996;104:400–8.
36. Ben-Nun I, Siegal A, Shulman A, Ghetler Y, Kaneti H, Lunenfeld B, et al.

- Induction of artificial endometrial cycles with oestradiol implants and injectable progesterone: establishment of a viable pregnancy in a woman with 17- $\alpha$ -hydroxylase deficiency. *Hum Reprod.* 1995;10(9):2456–8.
37. Xu S, Hu S, Yu X, Zhang M, Yang Y. 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase deficiency in congenital adrenal hyperplasia: A case report. *Mol Med Rep.* 2017;15:339–44.

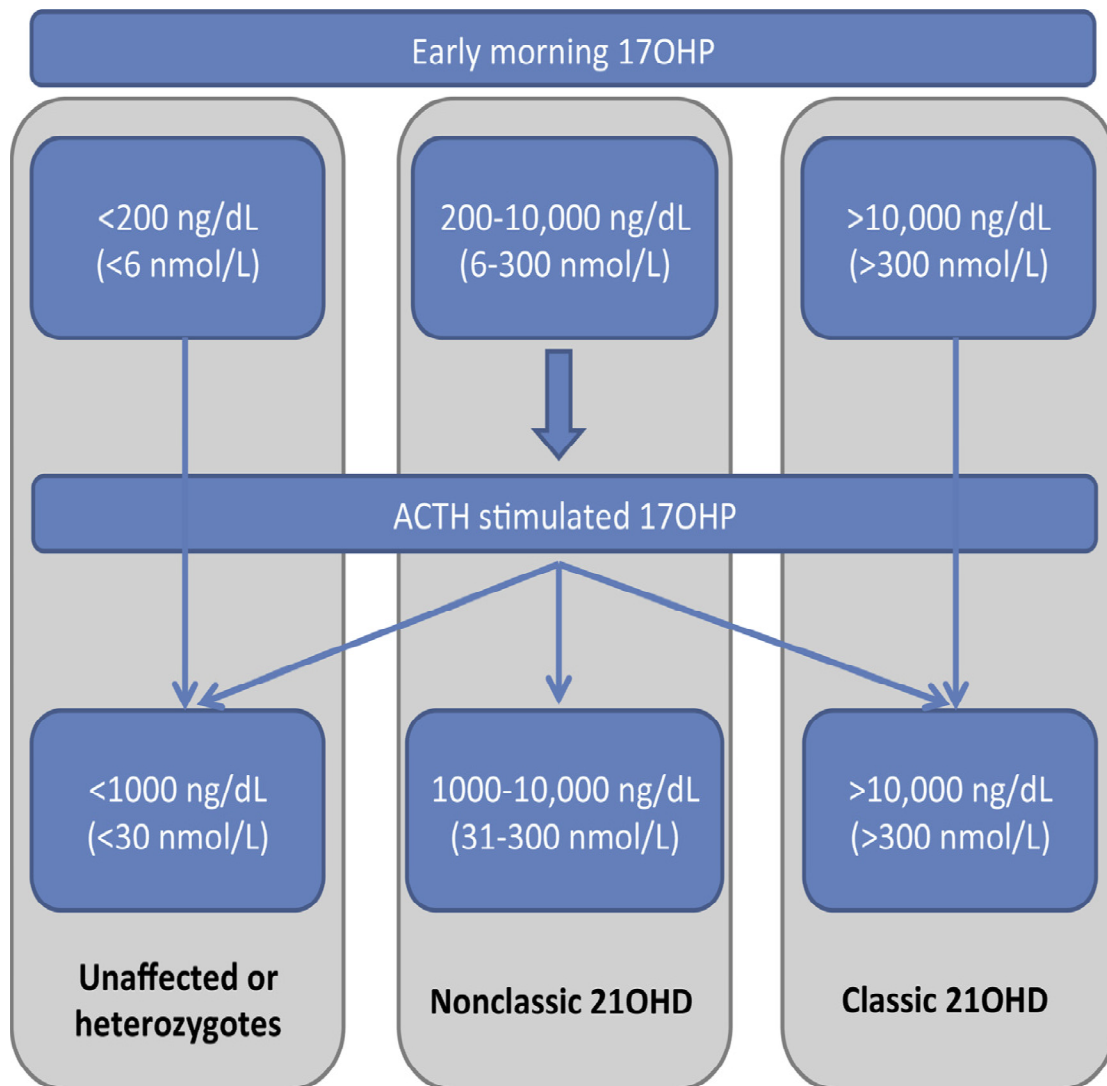
# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

## Adrenal steroidogenesis pathway

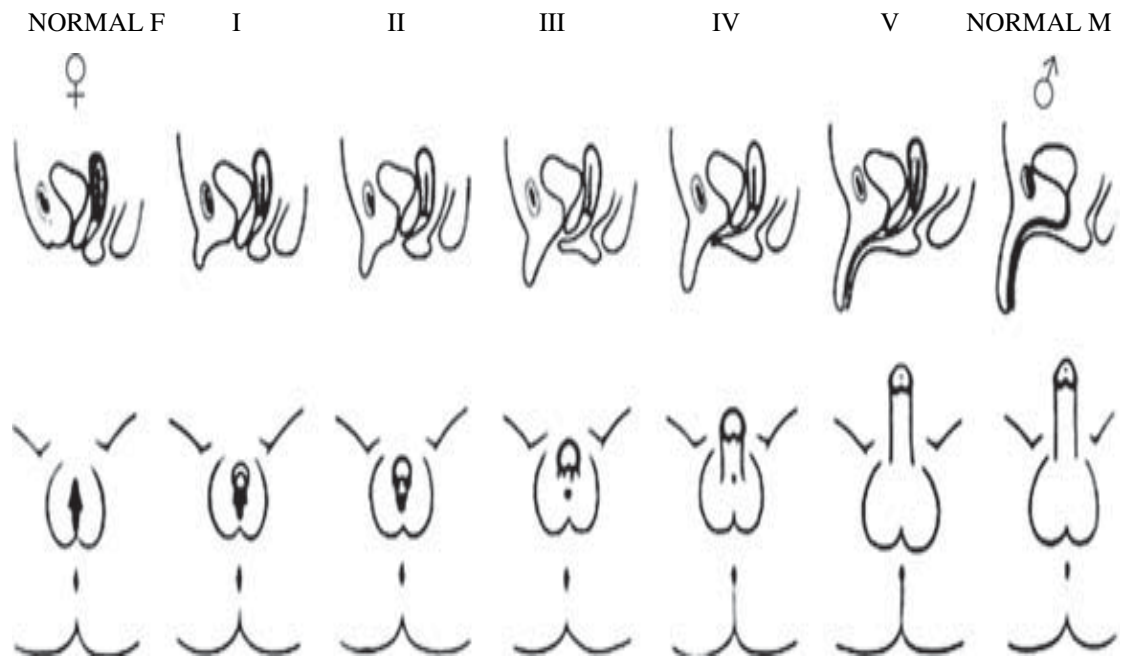


Εικόνα 1. Σχηματική παράσταση της βιοσύνθεσης των στεροειδών των επινεφριδίων.(37)





Εικόνα 2. Σχηματική αξιολόγηση της ανεπάρκειας 21-υδροξυλάσης με τις αρχικές τιμές 17-υδροπρογεστερόνης αλλά και τις τιμές μετά από διέγερση.(4)



Εικόνα 3. Διαφορετικές βαθμίδες αρρενοποίησης με βάση την ταξινόμηση κατά Prader . Στάδιο I: Κλειτοριδομεγαλία χωρίς συγχώνευση των μεγάλων χειλέων. Στάδιο II: Κλειτοριδομεγαλία και οπίσθια συγχώνευση των μεγάλων χειλέων. Στάδιο III: Μεγαλύτερος βαθμός κλειτοριδομεγαλίας, κοινό ουρογεννητικό στόμιο και σχεδόν πλήρη συγχώνευση των μεγάλων χειλέων. Στάδιο IV: Ανάπτυξη φαλλικής κλειτορίδας,ουρογεννητικός κόλπος τύπου ουρήθρας στη βάση της κλειτορίδας, πλήρης συγχώνευση των μεγάλων χειλέων. Στάδιο V: Φαλλική κλειτορίδα, ουρηθρικό στόμιο στην άκρη του φαλλού, μεγάλα χείλη που μοιάζουν με όσχεο (εμφανίζονται σαν άνδρες χωρίς ψηλαφητές γονάδες). (14)

**Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά στις διαφορετικές μορφές συγγενούς υπερπλασίας των επινεφριδίων**

Ενζυμική ανεπάρκεια	Γονίδιο/Χρωμόσωμα	Συχνότητα	Επινεφριδιακές ορμόνες	Κλινικά Χαρακτηριστικά	Βιοδείκτες
<b>Ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης</b>	CYP21A2/ 6p21.3	Κλασική 1:16,000 Μη-κλασική <1:1,000	↓Γλυκοκορτικοειδή ↓Αλατοκορτικοειδή ↑Ανδρογόνα	Επινεφριδιακή ανεπάρκεια στη κλασική μορφή, Ποικίλου βαθμού αρρενοποίηση	17OHP, ADD
<b>Ανεπάρκεια 11β-υδροξυλάσης</b>	CYP11B1/ 8q24.3	1:100,000 στους Καυκάσιους 1:7,000	↓Γλυκοκορτικοειδή ↑Αλατοκορτικοειδή ↑Ανδρογόνα	Υπέρταση στους περισσότερους ασθενείς. Υποκαλιαιμία, αρρενοποίηση	DOC, 11-δεοξυκορτιζόλη
<b>Ανεπάρκεια 17α-υδροξυλάσης</b>	CYP17A1/ 10q24.32	1:50,000 παγκόσμια Πιο συχνή σε Βραζιλία και Ασία	↓Γλυκοκορτικοειδή ↑Αλατοκορτικοειδή ↓Ανδρογόνα	Υπέρταση, υποκαλιαιμία και υπογοναδισμός 46,XX: πρωτοπαθής αμηνόρροια και απουσία δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου 46,XY: υποαρρενοποίηση, κοιλιακοί όρχεις	DOC, κορτικοστερόνη
<b>Ανεπάρκεια 3β-υδροξυστεροειδικής αφυδρογονάσης τύπου 2</b>	HSD3B2/ 1p13.1	Σπάνια	↓Γλυκοκορτικοειδή ↓Αλατοκορτικοειδή ↑Ανδρογόνα στα θήλεα, ↓Ανδρογόνα στα άρρενα	Υπονатριαμία και υπερκαλιαιμία 46,XX: αρρενοποίηση 46,XY: υποαρρενοποίηση	17OHP, 17-υδροξυπρεγνολόνη DHEAS
<b>Λιποειδής ΣΥΕ</b>	STAR/ 8p11.23	Σπάνια Πιο συχνή σε Ιαπωνία, Παλαιστίνη και Κορέα	↓Γλυκοκορτικοειδή ↓Αλατοκορτικοειδή ↓Ανδρογόνα	Επινεφριδιακή ανεπάρκεια, μεγεθυσμένοι αδένες των επινεφριδίων με λιπίδια, θηλυκός φαινότυπος των εξωτερικών γεννητικών οργάνων και στα δύο φύλα	Κανένας – Όλα τα στεροειδή είναι μειωμένα
<b>Ανεπάρκεια ενζύμου διάσπασης πλευρικής αλυσίδας χοληστερόλης (P450sc)</b>	CYP11A1/ 15q23-q24	Σπάνια	↓Γλυκοκορτικοειδή ↓Αλατοκορτικοειδή ↓Ανδρογόνα	Επινεφριδιακή ανεπάρκεια, τα επινεφρίδια μοιάζουν να απουσιάζουν	None – All steroids decreased
<b>Ανεπάρκεια οξειδοαναγωγάσης P450</b>	POR/ 7q11.2	Σπάνια Πιο συχνή σε Ιαπωνία και Κορέα	↓Γλυκοκορτικοειδή ↓Ανδρογόνα	Σκελετικές ανωμαλίες (Antley-Bixler); μητρική αρρενοποίηση 46,XX: ήπια έως μέτρια αρρενοποίηση 46,XY: υποαρρενοποίηση	πρεγνολόνη, 17-υδροξυπρεγνολόνη, προγεστερόνη, 17OHP

17OHP: 17 υδροξυπρογεστερόνη, ADD: ανδροστενεδιόνη, DHEAS: θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη,

DOC: Δεοξυκορτικοστερόνη STAR: οξεία ρυθμιστική πρωτεΐνη της στεροειδογένεσης