

I.B. Бабік, к. мед. н., асистент кафедри педіатрії 1 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Вроджена гіперплазія кори наднирникових залоз у дітей

Термін «вроджена гіперплазія наднирникових залоз» (ВГНЗ) – це група аутосомно-рецесивних захворювань, що включає дефіцит ферментів, які беруть участь у синтезі кортизолу, альдостерону чи обох гормонів. У деяких випадках ці прояви відображаються при збільшенні попередників адренокортикальних гормонів. Фенотип залежить від ступеня або типу генної делеції чи мутації та є результатом дефіциту ферменту, що бере участь у стероїдогенезі (табл. 1) [3, 5].

Патогенез

Для виникнення захворювання необхідні 2 копії аномального гена. Попри це не всі мутації та часткові делеції викликають захворювання. Також у синтезі кортизолу та альдостерону бере участь цитохром P450 (CYP). Фенотип може варіюватися від клінічно латентного захворювання до легкої форми захворювання, яке виникає в підлітковому або зрілому віці (некласична гіперплазія наднирникових залоз); до важкого захворювання, яке призводить до недостатності наднирникових залоз

Таблиця 1. Ферменти та гени, що беруть участь у стероїдогенезі наднирникових залоз	
Фермент	Ген, що кодує
SCC/20,22-десмолаза	StAR / 20,22-десмолаза
17 α –гідроксилаза/ 20,22-десмолаза	CYP17A
21–гідроксилаза	CYP21A
11β–гідроксилаза	CYP11B1
альдостерон синтетаза	CYP11B2

(НЗ) у дитинстві з вірилізацією або без неї та з сільютратною формою (класична гіперплазія НЗ). Дефіцит 21-гідроксилази, що виникає внаслідок мутацій або делецій CYP21A, є найпоширенішою формою ВГНЗ, на яку припадає понад 90% випадків [4]. Діагноз ВГНЗ залежить від кількості недостатнього вироблення кортизолу та/або альдостерону, за наявності накопичення надлишкових концентрацій гормонів-попередників [5]. Для розуміння її патології важливо розібратися у схемі стероїдогенезу (табл. 2) [2].

Ознаки та симптоми вродженої гіперплазії ВГНЗ

Клінічно фенотип ВГНЗ залежить від кількості ферментної недостатності. Стать новонародженого важко диференціювати за виглядом статевих органів (допоки не буде підтверджено стать за допомогою визначення хромосом).

Клінічні прояви у жіночої статі

Жінки з тяжкою формою ВГНЗ через дефіцит 21-гідроксилази, 11β-гідроксилази або 3β-гідроксистероїддегідрогенази мають неоднозначні геніталії при народженні

(ні (класична вірилізуюча гіперплазія НЗ); генітальні аномалії варіюються від повного зрощення губно-мошонкових складок і фалічної уретри до клітеромегалії, часткового зрощення губно-мошонкових складок або обох. У жінок із незначним дефіцитом 21-гідроксилази клінічні прояви з’являються пізніше в дитинстві у вигляді передчасного лобкового оволошіння, клітеромегалії або того й іншого, що часто супроводжується прискореним зростом та дозріванням скелета (проста вірилізуюча гіперплазія НЗ). У жінок з іще більш незначним дефіцитом активності 21-гідроксилази або 3β-гідроксистероїддегідрогенази в підлітковому чи дорослому віці може спостерігатися олігоменорея, гірсутизм та/або безпліддя (некласична гіперплазія НЗ). Жінки з дефіцитом 17-гідроксилази фенотипово при народженні мають характерні статеві ознаки за жіночим типом, але в підлітковому віці у них немає збільшення молочних залоз чи характерна відсутність менструації.

Клінічні прояви у чоловічої статі

Чоловіки з дефіцитом 21-гідроксилази мають нормальні статеві органи за чоловічим типом при народженні. Якщо дефект ферменту буде значним з ознаками сільютратної форми, у таких новонароджених у віці 1-4 тижнів будуть прояви у вигляді затримки розвитку, частих блювань, зневоднення, гіпотензії, гіпонатріємії, гіперкаліємії та шоку (класична гіперплазія НЗ, що викликає втрату солі). У чоловіків із незначним дефіцитом 21-гідроксилази клінічні прояви будуть пізніше, в дитинстві, у вигляді ранньої появи волосся на лобку, збільшення фалічної тканини або те й інше, паралельно з лінійним прискоренням зросту і поступовим дозріванням скелета (проста вірилізуюча гіперплазія НЗ). Чоловіки зі значним дефіцитом стероїдогенного регулятора (StAR), класичним дефіцитом 3β-гідроксистероїддегідрогенази або дефіцитом 17-гідроксилази зазвичай мають неоднозначні статеві органи або жіночі статеві органи; вони можуть виховуватися як дівчата і звертатися по медичну допомогу пізніше в житті через гіпертонію або недостатній розвиток грудей.

Інші прояви

Пацієнти з дефіцитом альдостерону будь-якої етіології можуть мати дегідратацію, гіпонатріємію та гіперкаліємію, особливо при стресах, різних захворюваннях. У чоловіків і жінок із дефіцитом 11-гідроксилази на другому або третьому тижні життя може спостерігатися криз втрати солі; пізніше у цих пацієнтів розвивається гіпертензія, гіпокаліємічний алкалоз або і те, й інше. Немовлята з дефіцитом StAR (ліпоїдна гіперплазія НЗ) зазвичай мають ознаки недостатності НЗ (наприклад, поганий апетит, блювання, зневоднення, гіпотензію, гіпонатріємію, гіперкаліємію). Гіперпігментація виникає у пацієнтів із дефіцитом активності ферментів, які беруть участь у синтезі кортизолу, може бути незначною і найкраще спостерігатися на геніталіях та ареолах [7].

Враховуючи, значний чи не дуже дефект певного ферменту, ми можемо проаналізувати клініко-лабораторну картину захворювання [1]. Більш наочно це відображено у таблиці 3.

Відповідно, залежно від того, який дефіцит певного ферменту, що бере участь у синтезі гормонів кори НЗ (а саме – у схемі стероїдогенезу), така буде форма ВГНЗ з її клінічними ознаками.

Продовження у наступному номері.
Список літератури знаходиться в редакції.



I.B. Бабік

Таблиця 2. Схема стероїдогенезу в корі наднирників				
Синтез мінералокортикоїдів	Фермент	Синтез глюкокортикоїдів	Фермент	Синтез статевих гормонів
Холестерол				
↓	17α-гідроксилаза		17α-гідроксилаза	
Прегненолон	→	17-гідроксипрегненолон	→	ДГЕА
↓ A		↓ A	20-гідроксилаза	↓ A
Прогестерон		17-гідроксипрогестерон (17-ОНП)	→	Андростенедіон
↓ B		↓ B		↓ 17-гідроксистероїд
Деоксикортикостерон		11-деоксикортизол		Тестостерон
↓ C		↓ C		↓ 5α- редуктаза
Кортикостерон		Кортизол		Дигідротестостерон
↓ 18-гідроксилаза				
Альдостерон				

Примітка: A – 3β-гідроксистероїддегідрогеназа;
B – 21-гідроксилаза (21-ОН);
C – 11β-гідроксилаза (11β-ОН);
ДГЕА – дегідроепіандростерон.

Таблиця 3. Диференційні відмінності дефектів ферментів у схемі стероїдогенезу [6]					
	3β-гідроксистероїддегідрогеназа	21-гідроксилаза	11β-гідроксилаза	17α-гідроксилаза/ 17-20-ліаза	StAR протеїн
Вихід	Летальний	Залежить від % дефекту ферменту	– / може бути летальним за рахунок підвищеного артеріального тиску	–	–
Андрогени	↓ або ↑	↑↑↑	↑↑	↓	↓↓↓
Альдостерон	↓↓↓	↓↓ або немає	↓ або N, або ↑	↑ або ↓	↓↓↓
Кортизол	↓	↓ або немає	↓	↓	↓ або N
Na	↓	↓	↑	↑	↓
K	↑	↑	↓	↓	↑
Глюкоза		↓	норма	норма	↓ або N
Гормони	↑17-гідроксипрегненолон	↑↑17-гідроксипрогестерон, ↑ прогестерон	↑Деоксикортикостерон, ↑11-деоксикортизол	↑Прегненолон, ↑Прогестерон	–
Форми	Сільютратна	Незначний дефект – проста вірильна або некласична (пубертат) форми; значний дефект – сільютратна	Гіпертонічна	Комбінована	Частіше сільютратна