

# Nadciśnienie tętnicze u 34-letniej pacjentki współistniejące z hipokortyzolemią i hipogonadyzmem w przebiegu wrodzonych zaburzeń steroidogenezy nadnerczowej (późno rozpoznany niedobór 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy) — opis przypadku

Arterial hypertension in 34-yr-old female with concomitant defects in biosynthesis of cortisol and sex steroids leading to defects in sexual maturation (the late diagnosed 17 $\alpha$ -hydroxylase/17.20-lyase deficiency) — a case report

## Summary

Congenital adrenal hyperplasia resulting from 17 $\alpha$ -hydroxylase/17.20-lyase deficiency (17OHD) is a rare autosomal recessive disorder. Deficiency of enzyme is caused by mutation of the P450c17 gene termed CYP17 gene. 17 $\alpha$ -Hydroxylase/17.20-lyase deficiency is characterized by reduced or absent secretion of androgens and estrogens in the gonads as well as cortisol and C<sub>19</sub> adrenal steroid precursors, with accompanying ACTH-mediated overproduction of adrenal mineralocorticoids: 11-deoxycorticosteron (DOC) and corticosteron. It is characterised by hypertension, hypokalaemia and sexual abnormalities such as infantilism in females or male pseudohermaphroditism.

We describe a 34-yr-old female (karyotype 46 XX) with clinical and hormonal features typical for 17 $\alpha$ -hydroxylase/17.20-lyase deficiency. She presented hypokalaemic

hypertension, primary amenorrhoea and lack of development of secondary sex features. The hormonal profile of the patient demonstrated significant reduction of cortisol, estrogens and androgens, as well as elevation of progesterone, ACTH and gonadotropins. We also described the pathogenesis of biochemical and hormonal disturbances and different clinical forms of this rare disorder.

**key words:** 17 $\alpha$ -hydroxylase/17.20-lyase deficiency, hypertension, sexual abnormalities

*Arterial Hypertension 2011, vol. 15, no 6, pages 356–362.*

## Wstęp

Kora nadnerczy jest źródłem 3 głównych grup steroidów: mineralokortykoidów, glikokortykoidów oraz androgenów nadnerczowych. Jeśli w następstwie zaburzeń steroidogenezy dochodzi do zmniejszenia biosyntezy kortyzolu, sprzężenie zwrotne między korą nadnerczy a przysadką mózgową prowadzi do zwiększonego wydzielania hormonu adrenokortyko-

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Grzegorz Dzida  
Klinika Chorób Wewnętrznych UM w Lublinie  
SPSK 1  
ul. Staszica 16, 20-081 Lublin  
Tel./faks: (081) 532-77-17

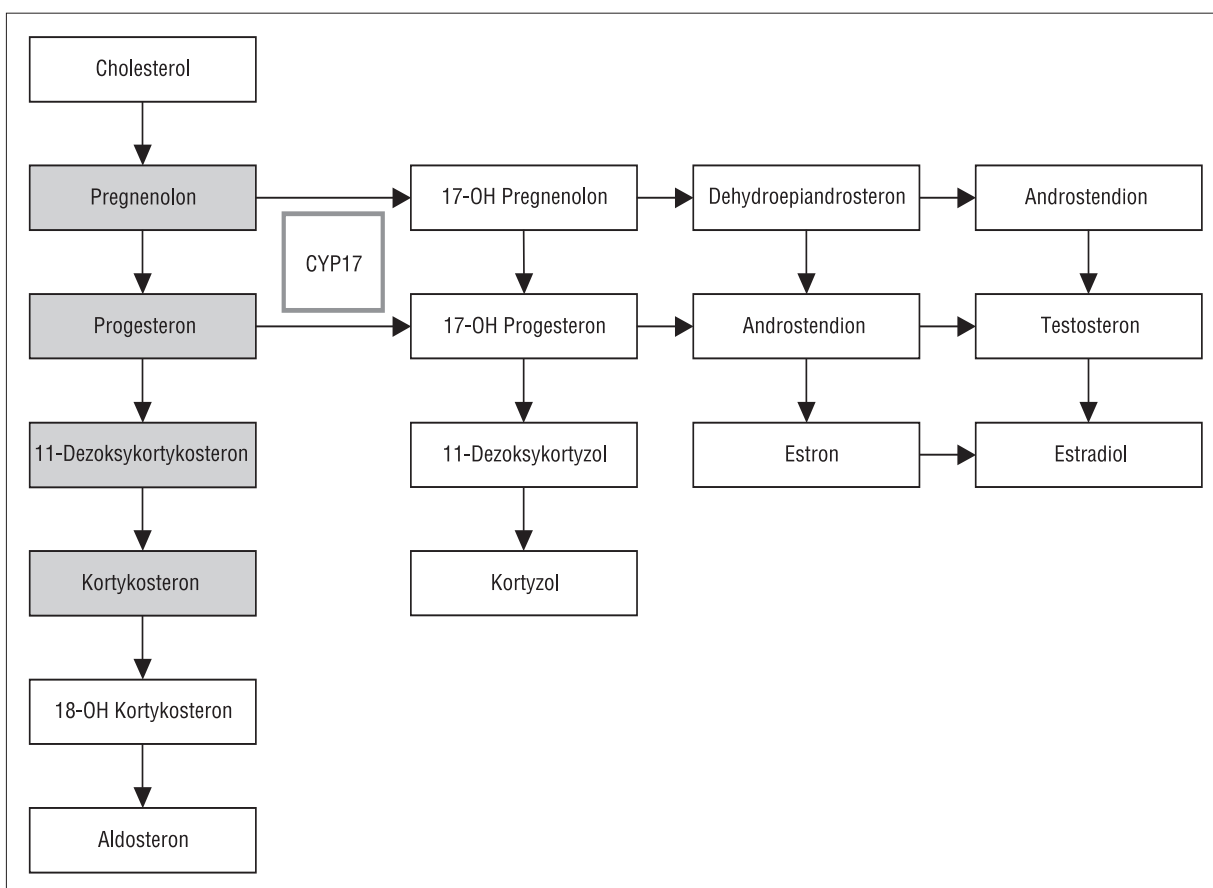
 Copyright © 2011 Via Medica, ISSN 1428-5851

tropowego (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) z nadmiernym wytwarzaniem tych steroidów, których przemiany są niezaburzone oraz przerostu kory nadnerczy (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*, wrodzony przerost nadnerczy) [1].

17 $\alpha$ -hydroksylaza/17,20-liaza jest kluczowym enzymem w syntezie kortyzolu oraz steroidów płciowych. Enzym należący do układu cytochromu P450 (P450c17) zlokalizowany jest w mikrosomach i katalizuje 2 ważne reakcje w procesie steroidogenezy: hydroksylację pregnenolonu i progesteronu w pozycji 17 $\alpha$  z wytworzeniem 17 $\alpha$ -hydroksypregnenolonu i 17 $\alpha$ -hydroksyprogesteronu oraz rozpad wiązania C<sub>17</sub>-C<sub>20</sub> z przekształceniem 17 $\alpha$ -hydroksypregnenolonu w dehydroepiandrosteron (DHEA) oraz 17 $\alpha$ -hydroksyprogesteronu w androstendion (ryc. 1). Reakcje te zachodzą zarówno w nadnerczach, jak i gonadach. Do wytworzenia glikokortykosteroidów niezbędna jest wyłącznie prawidłowa aktywność 17 $\alpha$ -hydroksylowa, podczas gdy synteza steroidów płciowych wymaga zachowania obu aktywności enzymatycznych [1, 2].

Ekspresję aktywności 17 $\alpha$ -hydroksylazy i niewielką 17,20-liazy wykazuje warstwa pasmowata kory nadnerczy, w której syntetyzowane są 17-hydroksysteroidy z węglem C<sub>21</sub> aż do kortyzolu [3]. Warstwa siateczkowata kory nadnerczy, komórki Leydiga w jądrach oraz komórki otoczki w jajnikach wykazują ekspresję zarówno 17 $\alpha$ -hydroksylazy, jak i 17,20-liazy, co prowadzi do syntezy 17-hydroksysteroidu z węglem C<sub>19</sub> — DHEA, który jest prekursorem steroidów płciowych. Ekspresja P450c17 nie występuje w warstwie kłębuszkowatej kory nadnerczy, stąd produkowane są w niej 17-dezoksysteroidy z aldosteronem włącznie.

W następstwie zmniejszenia lub braku aktywności 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy dochodzi do zmniejszenia lub braku sekrecji prekursorów kortyzolu oraz androgenów i estrogenów z węglem C<sub>19</sub> w nadnerczach i gonadach oraz nagromadzenia w warstwie pasmowatej pregnenolonu i progesteronu, które w warunkach zwiększonej stymulacji przez ACTH przekształcane są w kierunku związków o właściwo-



**Rycina 1.** Zaburzenia steroidogenezy nadnerczowej spowodowane defektem CYP17 i niedoborem 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy. Pola zaciemnione wskazują steroidy produkowane w nadmiarze

**Figure 1.** Biosynthetic defect in cytochrome CYP17 (17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase deficiency) and resulting aberrations in adrenal steroidogenesis. Shaded areas show the steroids produced in excess

ściach mineralokortykoidowych, takich jak 11-dezoksykortykosteron (DOC) oraz kortykosteron [4]. Przesunięcie steroidogenezy nadnerczowej w kierunku mineralosteroidów skutkuje zatrzymaniem sodu, hipokaliemią i obniżeniem aktywności reninowej, a w ostateczności — zahamowaniem wytwarzania aldosteronu w warstwie kłębuszkowej.

Klasyyczny obraz kliniczny niedoboru lub braku 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy obejmuje naciśnienie z hipokaliemią oraz zaburzenia rozwoju płciowego pod postacią niedorozwoju płciowego z pierwotnym brakiem miesiączki u kobiet lub obojactwa rzekomego męskiego [5, 6].

Pierwszą pacjentkę z defektem 17 $\alpha$ -hydroksylazy opisali Biglieri i wsp. w 1966 roku [7], natomiast u osoby płci męskiej zespół ten opisała po raz pierwszy New [8]. Obecnie całkowita liczba opisanych w piśmiennictwie przypadków wrodzonego przerostu nadnerczy spowodowanego niedoborem 17 $\alpha$ -hydroksylazy wynosi około 140–150, sugeruje się jednak częstsze występowanie tego zespołu chorobowego [9]. U większości jest to deficyt całkowity, rzadziej częściowy. Tylko w nielicznych przypadkach izolowany defekt dotyczy tylko 17,20-liazy [10, 11]. W większości populacji niedobór 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy jest rzadką postacią wrodzonego przerostu nadnerczy, stanowiąc 1% przypadków i występuje z częstością 1:50 000–1:100 000 urodzeń. Większość opisów obejmuje izolowane przypadki pochodzące ze spokrewnionych ze sobą rodzin. Tym niemniej w pewnych grupach etnicznych niektóre z mutacji znajdowane są częściej — występują stosunkowo często w Brazylii wśród potomków imigrantów z Holandii, Hiszpanii i Portugalii oraz w Kanadzie i Japonii [12, 13].

Autorom niniejszej pracy nieznane są doniesienia polskie.

## Opis przypadku

Kobieta, lat 34, została przyjęta do Kliniki Chorób Wewnętrznych z powodu naciśnienia tętniczego opornego na leczenie hipotensyjne. Pacjentka nigdy nie rodziła, nie była w ciąży.

Naciśnienie tętnicze rozpoznano w 25. roku życia. W wyniku przeprowadzonej wówczas diagnostyki wykluczono naciśnienie naczyniowo-nerkowe oraz mięszkowo-nerkowe, jednak wyniki badań nie pozwoliły jednoznacznie określić przyczyny naciśnienia. Leczona hipotensyjnie — mimo leczenia utrzymywały się wysokie wartości ciśnienia tętniczego. Wcześniej, w 19. roku życia była diagnozowana z powodu pierwotnego braku miesiączki. Kariotyp

46 XX. W USG narządu rodnego szczątkowy trzon macicy (17 × 20 mm), przydatki niewidoczne. Skąpe krwawienia uzyskano w wyniku okresowej transdermalnej cyklicznej substytucji estrogenowo-progestagenowej. Niestety, także w tym zakresie nie sprezyzowano wówczas rozpoznania.

W chwili przyjęcia pacjentka była w stanie dobrym, masa ciała wynosiła 57 kg, wzrost 172 cm, wskaźnik masy ciała 19,5 kg/m<sup>2</sup>, szczupła budowa ciała, skóra o śniadym odcieniu, brak owłosienia pachowego i łonowego, słabo rozwinięte gruczoły piersiowe, ciśnienie tętnicze wynosiło 190/110 mm Hg. W badaniu RTG klatki piersiowej wykazano powiększenie sylwetki serca w wymiarze poprzecznym; w EKG — cechy przerostu lewej komory. W przeklatkowym badaniu echokardiograficznym widoczna lekko pogrubiała przegroda międzykomorowa (12,6 mm), gradient skurczowy maksymalny w aorcie zstępującej 26 mm Hg, stwierdzono niedomykalności: mitralną, trójdzielną i aortalną I stopnia. Mimo gradientu skurczowego w aorcie zstępującej, w tomografii komputerowej klatki piersiowej nie uwidoczniono przewężenia aorty. Tomografia komputerowa jamy brzusznej nie wykazała zmian w okolicy nadnerczy.

W badaniu ginekologicznym stwierdzono: trzon macicy hipoplastyczny, przydatki niebadalne. W obrazie USG narządu rodnego sondą endowaginalną: macica hipoplastyczna o wymiarach 27 × 20 mm, endometrium jednorodne o grubości 4 mm. Jajnik prawy 10 × 10 mm, lewy 14 × 10 mm, bez pęcherzyków.

W badaniach laboratoryjnych z odchylen od stanu prawidłowego stwierdzono: leukopenię (leukocyty 2,43–2,97 K/ $\mu$ L) z granulocytopenią (38%), monocytosą (12%) i eozynofilią (10%); parametry układu czerwono-krwinkowego i płytkotwórczego w normie; hipokaliemia (osoczowe stężenie potasu K<sup>+</sup> 3,38 mmol/l) przy prawidłowym stężeniu osoczym sodu (Na<sup>+</sup> 143 mmol/l); analiza moczu w normie; glikemia na czczo 91 mg/dl; osoczowe stężenie kreatyniny 0,44 mg/dl; cechy alkalozji — pH krwi 7,49 (zakres normy 7,35–7,45). W badaniach hormonalnych stwierdzono: tyreotropina (TSH, *thyroid stimulating hormone*) 1,59 mJ.m/ml, wolna tyroksyna 15,16 pmol/l (w normie); znacznie obniżone osoczowe stężenie kortyzolu w godzinach porannych, w popołudniowych — nieoznaczalne, znacznie zmniejszone dobowe wydalanie kortyzolu w moczu przy podwyższonym stężeniu osoczym ACTH.

W zakresie hormonów płciowych wykazano obniżone stężenia estradiolu z podwyższonymi stężeniami gonadotropin; osoczowe stężenie progesteronu było charakterystyczne dla fazy lutealnej; stężenie

nie prolaktyny było w normie. Stężenia androgenów — siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA SO<sub>4</sub>) i testosteronu — były nieoznaczalne. Oznaczenie stężeń aldosteronu, kortykosteronu i 11-dezokykortykosteronu (DOC) oraz aktywności reninowej osoba było niemożliwe.

Podobne wyniki badań hormonów płciowych stwierdzono u pacjentki w 25. roku życia w trakcie ówczesnej diagnostyki. Wyniki badań hormonalnych przedstawiono w tabeli I.

Obraz kliniczny oraz przeprowadzone badania diagnostyczne wskazują, że najbardziej prawdopodobne wydaje się rozpoznanie pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy w zakresie syntezy kortyzolu i androgenów nadnerczowych oraz pierwotnej niewydolności jajników w przebiegu zespołu nadnerczowo-płciowego na tle dysfunkcji enzymu 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy. Przyczyną nadciśnienia tętniczego jest prawdopodobnie nadprodukcja mineralokortykoidów przez warstwę kłębuszkową. Potwierdzenie tego wymagałoby przeprowadzenia oznaczenia aktywności reninowej i aldosteronu we krwi oraz stężeń 11-dezokykortykoidów i ich metabolitów we krwi i moczu, jednak z powodu braku dostępności oznaczeń tych nie wykonano.

W leczeniu wdrożono hydrokortyzon w substytucyjnej dawce dobowej 30 mg, w leczeniu hipotensyjnym: spironolakton 100 mg/dobę, amlodipinę 5 mg/dobę oraz metoprolol 100 mg/dobę, a także substytucję estrogenowo-progestagenową przezskórną.

## Dyskusja

Hormony kory nadnerczy odgrywają istotną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego, stąd też nadciśnienie tętnicze jest istotnym objawem niektórych zaburzeń syntezy hormonów steroidowych. Oprócz niedoboru 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy, nadciśnienie należy do obrazu klinicznego niedoboru 11 $\beta$ -hydroksylazy oraz niedoboru dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksysteroidowej typu 2 (zespołu pozornego nadmiaru mineralokortykoidów) [4]. Zaburzenia te są jednak wyjątkowo rzadką przyczyną nadciśnienia tętniczego.

Niedobór enzymu 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy stanowi też wyjątkowo rzadką przyczynę wrodzonego przerostu nadnerczy. Najczęstszą postacią wrodzonego przerostu nadnerczy jest niedobór 21-hydroksylazy, stanowiący 90–95% wszystkich przypadków [11, 14]. Pozostałe (niedobór dehydrogenazy 3 $\beta$ -hydroksysteroidowej oraz niedobór innych enzymów układu cytochromu P450, takich jak 11 $\beta$ -hydroksylazy, 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy i oksydoreduktazy cytochromu P450 oraz dehydrogenazy 11 $\beta$ -hydroksysteroidowej typu 2 czy wrodzony tłuszczowy przerost nadnerczy) są istotnie rzadsze i mniej poznane [2, 14].

Niedobór 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy jest warunkowany genetycznie, z dziedziczeniem autosomalnym recesywnym. Jest następstwem mutacji in-

**Tabela I.** Wyniki badań hormonalnych

**Table I.** The hormonal findings

	Wynik w 25. rż.	Zakres wartości referencyjnych*	Wynik w 34. rż.	Zakres wartości referencyjnych*
Kortyzol S [ng/ml] 08:00	—	—	2,55	60–285
Kortyzol S [ng/ml] 16:00	—	—	< 2,0	40–150
Kortyzol M [nmol/24 h]	—	—	11	68–167
ACTH [pg/ml] 08:00	—	—	129	0–46
DHEAS [ $\mu$ g/dl]	—	—	< 15	35–430
Testosteron	0,21	0,35–3,9 nmol/l	< 20	15–81 ng/dl
FSH [mIU/ml]	99,7		74,25	6,3–24,0
LH [mIU/ml]	45,5		43,34	9,6–80,0
E <sub>2</sub>	90,1	71–1028 pmol/l	14,59	93–409 pg/ml
Progesteron	45,1	Faza folikularna: 0,9–2,3 nmol/l Faza lutealna: 15,0–57,0 nmol/l Po menopauzie: 0,22–4,0 nmol/l	7,73	Faza folikularna: 0,2–1,4 mg/ml Faza lutealna: 1,7–27,0 mg/ml Po menopauzie: 0,1–0,8 mg/ml
PRL	119,8	82–348 mj.m./l	20,27	1,3–25,0 ng/ml
TSH [mj.m./ml]			1,59	0,25–5,0
wolna T <sub>4</sub> [pmol/l]			15,16	9,0–20,0

\*każdrazowo podane są wartości referencyjne dla laboratorium, w którym wykonywano oznaczenie

aktywującej genu kodującego cytochrom P450c17 o aktywności zarówno 17 $\alpha$ -hydroksylazy, jak i 17,20-liazy i noszącego nazwę CYP17. W wyniku mutacji dochodzi do zmniejszenia lub braku aktywności enzymu, upośledzenia biosyntezy prekursorów kortyzolu i steroidów płciowych w nadnerczach i gonadach oraz nadprodukcji mineralokortykoidów.

Sklonowania większości genów uczestniczących w steroidogenezie, w tym ludzkiego genu P450c17 (CYP17), dokonano w latach 80. XX-go wieku [15, 16]. Gen CYP17 zlokalizowany jest w ramieniu długim chromosomu 10 (q24-q25), składa się z 8 egzonów i 7 intronów i zawiera 6,4 kb [17]. Do czasu obecnej publikacji opisano ponad 50 mutacji w regionie kodującym genu [4, 10, 12, 18–24].

W zależności od rodzaju mutacji i stopnia dysfunkcji enzymatycznej pojawia się różnorodna ekspresja fenotypowa. Klasyyczny obraz kliniczny niedoboru 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy obejmuje naciśnienie niskoreninowe z hipokaliemią i alkalozą metaboliczną [5, 25]. Objawy te przypominają więc hiperaldosteronizm pierwotny, od którego różni je obniżone stężenie aldosteronu, będące konsekwencją niskiej aktywności reninowej i hipokaliemii wynikających z nadmiaru 11-dezoksykortykosteronu i kortykosteronu. Mechanizmy adaptacyjne rozwijające się w stanach niedoboru 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy zapobiegają wystąpieniu klinicznych wykładników niedoczynności glikokortykoidowej nadnerczy, ponieważ wysokie stężenia kortykosteronu mają właściwości agonistyczne w stosunku do receptora glikokortykoidowego.

Drugą istotną cechą niedoboru 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy u obu płci są kliniczne następstwa niedoboru hormonów płciowych, czemu towarzyszą wysokie osoczowe stężenia gonadotropin oraz progesteronu. U osobników genetycznie męskich 46 XY brak androgenów w okresie płodowym prowadzi do odwrócenia płci genotypowej (brak maskulinizacji) z rozwojem żeńskich zewnętrznych narządów płciowych (ślepa pochwa, brak struktur wywodzących się z przewodu Mullera: jajowodów, macicy i górnej części pochwy) i ginekomastią. Noworodki płci żeńskiej (46 XX) rodzą się z prawidłowymi narządami płciowymi, ale brak estrogenów i androgenów nadnerczowych prowadzi do braku pokwitania (brak dalszego rozwoju drugorzędowych cech płciowych z pierwotnym brakiem miesiączki) [5, 14, 19].

Przy zachowanej częściowo aktywności enzymu przebieg kliniczny może być łagodny. Osobniki 46 XY wykazują przy urodzeniu niedostatecznie zmaskulinizowane narządy płciowe klasyfikowane jako obojnactwo rzekome męskie, co stwarza możliwość rozpoznania deficytu 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy

po urodzeniu [8] lub później [23]; u osobników żeńskich 46 XX schorzenie może zostać rozpoznane dopiero w okresie pokwitania, z powodu braku postępu dojrzewania płciowego. Naciśnienie tętnicze może pojawić się w różnym wieku, niekiedy nie występuje (wg [11]). Brak naciśnienia u miesiączkujących niekiedy kobiet i niewielkie zaburzenia wtórnych cech płciowych mogą znacznie utrudnić, opóźnić bądź nawet uniemożliwić rozpoznanie defektu 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy [22, 26]. Jedynym objawem łagodnego niedoboru 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy może być dysfunkcja reprodukcyjna.

Istnieją zatem następujące okoliczności, w których należy podejrzewać możliwość niedoboru 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy [26]:

1. tuż po urodzeniu — obojnacze narządy płciowe u noworodków genetycznie męskich mogące świadczyć o częściowym defekcie enzymu;
2. w okresie dojrzewania — pierwotny brak miesiączki i brak postępu dojrzewania płciowego (rozwoj fenotypu żeńskiego świadczy o ciężkim niedoborze, zarówno u osobników genetycznie męskich, jak i żeńskich);
3. naciśnienie tętnicze, szczególnie przebiegające z hipokaliemią;
4. niepłodność u kobiet.

Znaczenie kliniczne późno rozpoznanego lub nierozpoznanego niedoboru enzymu wiąże się z następstwami naciśnienia tętniczego i jego potencjalnych powikłań oraz skutkami wieloletniego niedoboru estrogenów pod postacią osteoporozy, jak też problemem zaburzeń płodności u kobiet dotkniętych tym zespołem.

Potwierdzeniem rozpoznania niedoboru 17 $\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy jest wykazanie wysokich stężeń osoczowych 11-dezoksykortykosteronu i kortykosteronu oraz zwiększonego wydalania z moczem ich metabolitów.

Wczesne rozpoznanie tego typu defektu nadnerczowego nie jest łatwe. Na opóźnienie lub brak rozpoznania wpływa też często mało charakterystyczny obraz kliniczny. Jest to zespół rzadko spotykany w praktyce endokrynologicznej, a oznaczenia hormonalne umożliwiające wykazanie większości defektów steroidogenezy są trudno dostępne i rzadko wykonywane rutynowo, nawet w ośrodkach wysokospecjalistycznych. Włączenie do rutynowej diagnostyki klinicznej badania profilu steroidowego w moczu, jak też badań genetycznych (tzn. struktury genu CYP17) stanowiłoby niewątpliwie postęp w diagnostyce tego niezwykle rzadkiego, ale poważnego schorzenia.

Leczenie polega na stosowaniu glikokortykosteroidów w dawkach substytucyjnych, co przywraca prawidłową aktywność osi podwzgórzowo-przysad-

kowo–nadnerczowej. W wyniku leczenia dochodzi do wzrostu aktywności reninowej osocza, uzupełnienia niedoboru potasu, ograniczenia nadmiernej syntezy DOC i kortykosteronu oraz przywrócenia prawidłowej syntezy aldosteronu. Celem leczenia jest normalizacja ciśnienia tętniczego. W terapii hipotensyjnej lekami z wyboru są antagoniści aldosteronu (spironolakton, eplerenon), które korygują hipokaliemię oraz obniżają ciśnienie tętnicze. Nadciśnienie tętnicze może być jednak utrwalone i wymagać wielolekowej farmakoterapii hipotensyjnej. Przydatni są antagoniści wapnia, natomiast z uwagi na niskoreninowy charakter nadciśnienia nie znajdują zastosowania inhibitory konwertazy angiotensyny ani antagoniści receptora angiotensyny.

Chłopców 46 XY z żeńskimi zewnętrznymi narządami płciowymi należy wychowywać w płci żeńskiej, w przypadku obojactwa — postępowanie musi być zindywidualizowane: u osobników wychowywanych jako chłopcy niezbędna jest operacja chirurgiczna zewnętrznych narządów płciowych. W okresie dojrzewania niezbędna jest zastępcza terapia hormonami płciowymi, zgodna z płcią psychiczną.

## Streszczenie

Wrodzony przerost nadnerczy w następstwie niedoboru enzymu  $17\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy jest rzadką chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczącą się autosomalnie recesywnie. Jest następstwem mutacji inaktywującej genu kodującego enzym układu cytochromu P450c17 o aktywności zarówno  $17\alpha$ -hydroksylazy, jak i 17,20-liazy i noszącego nazwę CYP17. W wyniku mutacji dochodzi do zmniejszenia lub braku aktywności enzymu i upośledzenia biosyntezy prekursorów kortyzolu i steroidów płciowych w nadnerczach i gonadach oraz do nadprodukcji mineralokortykoidów: dezoksykortykosteronu (DOC) i kortykosteronu. Klasyczny obraz kliniczny obejmuje nadciśnienie z hipokaliemią oraz niedorozwój płciowy u płci żeńskiej lub obojactwo rzekome u płci męskiej.

W niniejszej pracy przedstawiono opis przypadku 34-letniej kobiety, z kariotypem 46 XX, z nadciśnieniem tętniczym, pierwotnym brakiem miesiączki oraz zaburzeniami rozwoju płciowego, u której obraz kliniczny i wyniki badań hormonalnych wskazują na niedobór  $17\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy, które to podejrzenie podjęto dopiero w 4. dekadzie życia. Profil hormonalny pacjentki wykazał znaczne zmniejszenie osoczonego stężenia kortyzolu, estrogenów i androgenów z towa-

rzyszącym wzrostem progesteronu, ACTH i gonadotropin. W artykule przedstawiono także patogenezę zaburzeń biochemicznych i hormonalnych tego rzadkiego zespołu chorobowego oraz jego różnorodne objawy kliniczne.

**słowa kluczowe:** niedobór  $17\alpha$ -hydroksylazy/17,20-liazy, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rozwoju płciowego  
*Nadciśnienie Tętnicze 2011, tom 15, nr 6, strony 356–362.*

## Piśmiennictwo

1. Collet-Solberg P.F. Congenital adrenal hyperplasia: from genetics and biochemistry to clinical practice, Part 1. *Clin. Pediatr.* 2001; 40: 1–16.
2. Krysiak R., Marek B., Okopień B. Rzadkie zaburzenia wrodzone steroidogenezy nadnerczowej. *Endokrynol. Pol.* 2008; 59: 354–365.
3. Suzuki T., Sasano H., Takeyama J. i wsp. Developmental changes in steroidogenic enzymes in human postnatal adrenal cortex: immunohistochemical studies. *Clin. Endocrinol.* 2000; 53: 739–747.
4. New M.I., Dluhy R.G. Nadciśnienie tętnicze wywołane zaburzeniami enzymatycznymi syntezy hormonów steroidowych. W: Januszewicz W., Sznajderman M., Januszewicz A. (red.). *Nadciśnienie hormonalne.* Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1997; 219–225.
5. De Lange W.E., Weeke A., Artz W., Jansen W., Doorenbos H. Primary amenorrhoea with hypertension due to 17-hydroxylase deficiency: therapy with dexamethasone and ethinyl-estradiol. *Acta Med. Scand.* 1973; 193: 565–571.
6. Peter M., Sippel W.G., Wernze H. Diagnosis and treatment of 17-hydroxylase deficiency. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1993; 45: 107–116.
7. Biglieri E.G., Hebron M.A., Brust N.  $17\alpha$ -hydroxylase deficiency in men. *J. Clin. Invest.* 1966; 45: 1946–1954.
8. New M.I. Male pseudohermaphroditism due to  $17\alpha$ -hydroxylase deficiency. *J. Clin. Invest.* 1970; 49: 1930–1941.
9. Miller W.L. Steroid 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency — not rare everywhere. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 40–42.
10. Yanase T.  $17\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase defects. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1995; 53: 153–157.
11. Yanase T., Simpson E.R., Waterman M.R.  $17\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. *Endocrinol. Rev.* 1991; 12: 91–108.
12. Costa-Santos M., Kater C.E., Auchus R.J. Two prevalent CYP17 mutations and genotype-phenotype correlations in 24 Brazilian patients with 17-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 49–60.
13. Kater C.E., Biglieri E.G. Disorders of steroid 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1994; 23: 341–357.
14. Romer T.E. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu wrodzonego przerostu nadnerczy. *Endokrynol. Pol.* 2003; 54: 631–656.
15. Chung B.C., Picado-Leonard J., Haniu M. i wsp. Cytochrome P450c17 (steroid 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20 lyase): cloning of human adrenal and testis cDNAs indicates the same gene is expressed in both tissues. *Proc. Natl. Acad.* 1987; 84: 407–411.
16. Picado-Leonard J., Miller W.L. Cloning and sequence of human gene for P450c17 (steroid 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20lyase): similarity with the gene for P450c21. *DNA* 1987; 6: 439–448.

17. Sparkes R.S., Klisak I., Miller W.L. Regional mapping of genes encoding human steroidogenic enzymes: P450<sub>scc</sub> to 15q23-q24, adrenoxin to 11q22; adrenoxin reductase to 17q24-q25; and P450c17 to 10q24-q25. *DNA Cell. Biol.* 1991; 10: 359–365.
18. Rosa S., Duff C., Meyer M. i wsp. P450c17 deficiency: clinical and molecular characterization of six patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 1000–1007.
19. Ergun-Longmire B., Auchus R., Papari-Zareei M., Tansil S., Wilson R.C., New M.I. Two novel mutations found in a patient with 17 $\alpha$ -hydroxylase enzyme deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4179–4182.
20. Sahakitrungruang T., Tee M.K., Speiser P.W., Miller W.L. Novel P450c17 mutation H373D causing combined 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 3089–3092.
21. Di Cerbo A., Biason-Lauber A., Savino M. i wsp. Combined 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase deficiency caused by Phe93Cys mutation in the CYP17 gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 898–905.
22. Miura K., Yasuda K., Yanase T. i wsp. Mutation of cytochrome P-450 17 $\alpha$  gene (CYP17) in Japanese patient previously reported as having glucocorticoid-responsive hyperaldosteronism: with a review of Japanese patients with mutations of CYP17. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 3797–3801.
23. Laflamme N., Leblanc J.F., Mailloux J., Faure N., Labrie F., Simard J. Mutation R96W in cytochrome P450c17 gene causes combined 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase deficiency in two French Canadian patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 264–268.
24. Li H., Qiao J., Guo H. 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency: a case report with clinical and molecular analysis. *Gynecol. Endocrinol.* 2010; 26: 521–523.
25. Wong S.L., Shu S.G., Tsai C.R. Seventeen alpha-hydroxylase deficiency. *J. Formos. Med. Assoc.* 2006; 105: 177–181.
26. Taniyama M., Tanabe M., Saito H., Ban Y., Nawata H., Yanase T. Subtle 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase deficiency with homozygous Y201N mutation in an infertile woman. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 2508–2511.