

ΣΥΓΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

Η Συγγενής Υπερπλασία Επινεφριδίων (ΣΥΕ) αποτελεί ομάδα διαταραχών της επινεφριδιακής στεροειδογένεσης, κληρονομούμενων με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Οφείλεται σε παθολογικές παραλλαγές (μεταλλάξεις) γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν ένζυμα που συμμετέχουν στην σύνθεση της κορτιζόλης από τη χοληστερόλη. Τα ένζυμα αυτά είναι η 21-υδροξυλάση (21OH), η 11β-υδροξυλάση (11βOH), η 17α-υδροξυλάση (17OH; επίσης γνωστή ως 17, 20-λυάση), η 3β-υδροξυστεροειδή αφυδρογονάση 2 (HSD3β2), η οξεία ρυθμιστική πρωτεΐνη της στεροειδογένεσης (steroidogenic acute regulatory protein, StAR), το P450 ένζυμο διάσπασης (αποκοπής) πλευρικής αλυσίδας χοληστερόλης (cholesterol side-chain cleavage enzyme-SCC), and η P450 οξειδοοδουκτάση (οξειδοαναγωγή) (POR).

Ανεπάρκεια 21-υδροξυλάσης

Η συχνότερη αιτία της ΣΥΕ (95% των περιπτώσεων) οφείλεται σε παθολογικές παραλλαγές (μεταλλάξεις) του γονιδίου *CYP21A2*, το οποίο κωδικοποιεί για το ένζυμο της 21-υδροξυλάσης.

Ο βαθμός της ενζυμικής ανεπάρκειας της 21-υδροξυλάσης καθορίζει την βαρύτητα της κλινικής έκφρασης της ΣΥΕ. Πλήρης απώλεια της δραστηριότητας της 21-υδροξυλάσης οδηγεί σε βαριά κλινική εικόνα (κλασσική μορφή) ενώ η μερική ανεπάρκεια έχει ηπιότερη κλινική έκφραση (μη κλασσική μορφή).

Η κλασσική μορφή της νόσου ταξινομείται στις ακόλουθες δύο υποομάδες:

1) Μορφή με απώλεια άλατος (Salt Wasting-SW). Αποτελεί βαριά ενζυμική διαταραχή που εκδηλώνεται στη νεογνική ηλικία με αρρενοποίηση των έξω γεννητικών οργάνων στα θήλεα και φαινόμενα ανεπάρκειας της κορτιζόλης και αλδοστερόνης και στα δύο φύλα. Εάν δεν διαγνωσθεί έγκαιρα οδηγεί σε αφυδάτωση, οξέωση, ουραιμία, καταπληξία και τελικά σε θάνατο τις πρώτες εβδομάδες της ζωής. Στις περιπτώσεις αυτές τα μεν θήλεα κινδυνεύουν να χαρακτηριστούν ως άρρενα κατά τη γέννηση, ενώ τόσο τα αγόρια, όσο και τα κορίτσια κινδυνεύουν από αιφνίδιο θάνατο,

2) Μορφή με απλή αρρενοποίηση (Simple Virilizing-SV). Στη μορφή αυτή διαπιστώνεται ποικίλου βαθμού αρρενοποίηση των θηλέων και πρόωμη ήβη, με επιτάχυνση τόσο της σωματικής ανάπτυξης όσο και της σκελετικής ωρίμανσης και στα δύο φύλα, ενώ δεν παρατηρούνται ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Η μη κλασσική μορφή (Non Classical-NC) της ΣΥΕ έχει ποικίλη κλινική έκφραση και περιλαμβάνει πρόωμη τρίχωση του εφηβίου, υπερτρίχωση, ακμή, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και της γονιμότητας.

Η συχνότητα της κλασσικής μορφής ποικίλει στις διάφορες πληθυσμιακές ομάδες από 1:10,000 έως 1:18,000. Η συχνότητα της μη κλασσικής μορφής κυμαίνεται από 1:100 έως 1:1,000, ανάλογα με την πληθυσμιακή ομάδα. Η μη κλασσική μορφή της ΣΥΕ αποτελεί το συχνότερο, γενετικώς καθοριζόμενο, μεταβολικό νόσημα στον άνθρωπο.

Ανεπάρκεια 11β-υδροξυλάσης

Η δεύτερη σε συχνότητα μορφή της ΣΥΕ (3-5% των περιστατικών) οφείλεται σε ανεπάρκεια του ενζύμου 11β-υδροξυλάσης το οποίο κωδικοποιείται από το γονίδιο *CYP11B1*. Παθολογικές παραλλαγές του γονιδίου αυτού είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση της κλασσικής μορφής έλλειψης 11β-υδροξυλάσης, η οποία προκαλεί υπέρταση χωρίς απώλεια άλατος και στα θήλεα αρρενοποίηση των έξω γεννητικών οργάνων.

Λιποειδής Υπερπλασία Επινεφριδίων (ΛΥΕ)

Η ΛΥΕ είναι σπανιότατη μορφή ΣΥΕ η οποία κατά κύριο λόγο οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *StAR*. Οι ασθενείς παρουσιάζουν επινεφριδιακή ανεπάρκεια (ανεπάρκεια σύνθεσης κορτιζόλης και αλδοστερόνης) που εκδηλώνεται κλινικά κατά την νεογνική ή την βρεφική περίοδο. Παρουσιάζουν επίσης υπέρχρωση του δέρματος. Τα έξω γεννητικά όργανα του άρρενος (46,XY) είναι ενός φυσιολογικού θήλεος. Τα θήλεα (46,XX) νεογνά παρουσιάζουν φυσιολογικά έξω γεννητικά όργανα και κατά την εφηβεία αναπτύσσουν δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου (στήθος, τρίχωση εφηβαίου) καθώς και έμμηνο ρύση, γεγονός που υποδηλώνει φυλετική ετερογένεια στην διαταραχή της γοναδικής στεροειδογένεσης στα δύο φύλα. Μετά την εφηβεία ή και νωρίτερα οι ωοθήκες εμφανίζουν κύστεις αγνώστου μηχανισμού, οι οποίες καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος της ωοθήκης. Αναφέρεται επίσης και μη κλασσική μορφή της νόσου χαρακτηριζόμενη από καθυστερημένη εμφάνιση επινεφριδιακής ανεπάρκειας και φυσιολογικά έξω γεννητικά όργανα σε άρρενα (XY) άτομα .

Στο εργαστήριο Μοριακής Ενδοκρινολογίας της Α' Παιδιατρικής Κλινικής ελέγχεται η παρουσία παθολογικών παραλλαγών στα γονίδια *CYP21A2*, *CYP11B1*, *HSD3B2* και *StAR* με την μεθολογία του PCR και Sanger Sequencing.