



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Endokrinoloji Polikliniği Olgu Sunumu

27.09.2023

Arş. Grv. Dr. Gül Ülker



Olgu-1, Erkek

- Postnatal 20. gün
- ✓ Şikayet: Kusma, halsizlik
- ✓ Öykü:
- 26 yaş, G1Y1, 37. GH, DA: 2550 gr
- Son iki gündür fışkırır tarzda kusma, hareketlerinde azalma

- Dış merkezde çalışan hekim olarak ;
- tetkik ister misiniz,
- ne tetkik istersiniz,
- yaklaşımınız nasıl olur?

Hasta ilk size gelmiş olsa?

- Dış merkezde,
 - Na:107 mEq/L, K:7.2 mEq/L
 - Kan şekeri ?
 - EKG: sivri T yok.
- YDYBÜ tedavi:
 - SF yükleme (20 cc/kg),
 - İdame 1/3 SF (150 cc/kg)
 - Elektrolit düzelmemesi ile sevk



KONVÜLSİYON
Hipoglisemik
Hiponatremik

Fizik Muayene:

Fizyolojik tartı kaybı?

- Başvuruda (20 günlük) **ağırlık:2450 gr (0.39p; -2,6 sds)**
- Doğum ağırlığı: 2550 gr (12,51p,-1,15 sds)
- Boy:47 cm (19,22 p ; -0,87 sds)
- Baş çevresi: 35 cm (75,8 p; 0.7 sds)
- **Genel durumu orta-kötü, hipoaktif, dehidrate görünümde**
- **Hafif ikterik cilt rengi**
- **İnleme +** , akciğer dinlemekle ral yok, ronküs yok.
- S1 +S2 + ritmik. Üfürüm yok. **Tansiyon:55/30 mmhg (<50p)**
- Gastrointestinal sistem olağan. **Batın distandü, bağırsak ansları belirgin.**
- Genitoüriner sistem: Haricen erkek bebek. **Skrotal hiperpigmentasyon mevcut.** Bilateral testisler skrotumda. Gerdirilmiş penis boyu:3.1 cm (3p:2 cm/97p:4.2 cm). Eksternal üretral me,glans ucunda.

Soygeçmiş:

- Anne 29 yaşında, sağ sağlıklı, ev hanımı
- Baba 29 yaşında, sağ sağlıklı, işçi
- 1. çocuk: Hastamız
- Anne-baba arası akrabalık yok. Anne baba aynı bölgeden, farklı illerden.

Laboratuvar (20 günlük acil başvurusu)

Test Adı	Sonuç
Açlık kan şekeri	54 mg/dL
AST	29 U/L
ALT	10 U/L
Bilirubin, Direkt	2,23 mg/dL
Bilirubin, İndirekt	7,02 mg/dL
Bilirubin, Total	9,25 mg/dL
GGT	362
LDH	441 U/L
CRP	0.07

Hipoglisemi : >48 saat
Kan şekeri <60 mg/dL

Test Adı	Sonuç
Üre	27,82 mg/dL
Ürik asit	3,7 mg/dL
BUN	13 mg/dL
Total, protein	60.3 mg/dL
Albumin	4,6 g/dL
Sodyum	114.6 mEq/L
Potasyum	6.22 mEq/L
Klor	80 mEq/L
Kalsiyum	9.5 mg/dL
Fosfor	5 mg/dL

Patolojik Bulgular (20 günlük erkek bebek)

Yakınma, Muayene

- Fışkırان kusma
- Tartı kaybı
- Hipoaktivite
- Dehidratasyon
- Hipotansiyon
- İkterik cilt rengi
- Skrotal hiperpigmentasyon

Laboratuvar

- Hipoglisemi
- Hiponatremi
- Hipokloremi
- Hiperkalemi

Ön tanı,ileri tetkik ?

.Konjenital Adrenal Hiperplazi
.Psödohipoaldostrenizm (PHA)



Test adı	Sonuç
ACTH	136 pg/mL (0-45 pg/ml)
Kortizol	37,1 ug/dL (1,7-22,6 ug/dl)
DHEA-SO4	706,5 mikrogr/dL (88-356 ug/dl)
Total Testesteron	20,63 (0,2-0,64 ng/ml)
1,4-Delta Androstenedion	>10 ng/ml (0,3-3,3 ng/ml)
17-OH Progesteron	>20 ng/ml (0,07-0,77ng/ml)
Aldosteron	Serum yetersiz
Renin / Renin akivite	Serum yetersiz

???

Hiperkalemi anında bakılan ttkg>7 mmol/l olmalı;<5 mmol/L ise hipoaldosteronizm

PHA-Ayırıcı tanı

İdrar kültürü

Üriner usg

Hiperkalemi sırasında Transtübüler potasyum gradienti(ttkg)

$TTKG = (P \text{ osmol} \times U \text{ Potassium}) / (P \text{ Potassium} \times U \text{ osmol})$

Olgu 1-Tedavi

- Sıvı tedavisi (%10 dehidrate);
 - 20 cc/kg SF yükleme;150cc/kg %5 dekstroz-%0.9 NaCl
- Glukokortikoid (GC)
 - adrenal kriz dozunda; 150 mg/m²/gün) iv hidrokortizon eş değeri metilprednisolon
 - 1/4 puşe, kalan 8 saatlik İV infüzyonla
- IV glukokortikoid tedavisi her gün % 25 azaltılarak oral idame doza geçildi
 - 25 mg/m²/gün oral hidrokortizon 3 dozda
- Fludrokortizon (FC) (0,1 mg) 1x1, serum sale (5 mEq/kg) (GC 50 mg/m²/gün dozuna düşüldüğünde) eklendi

5 mg Hidrokortizon (Kortizol) = 1 mg Metilprednizolon (Prednol)

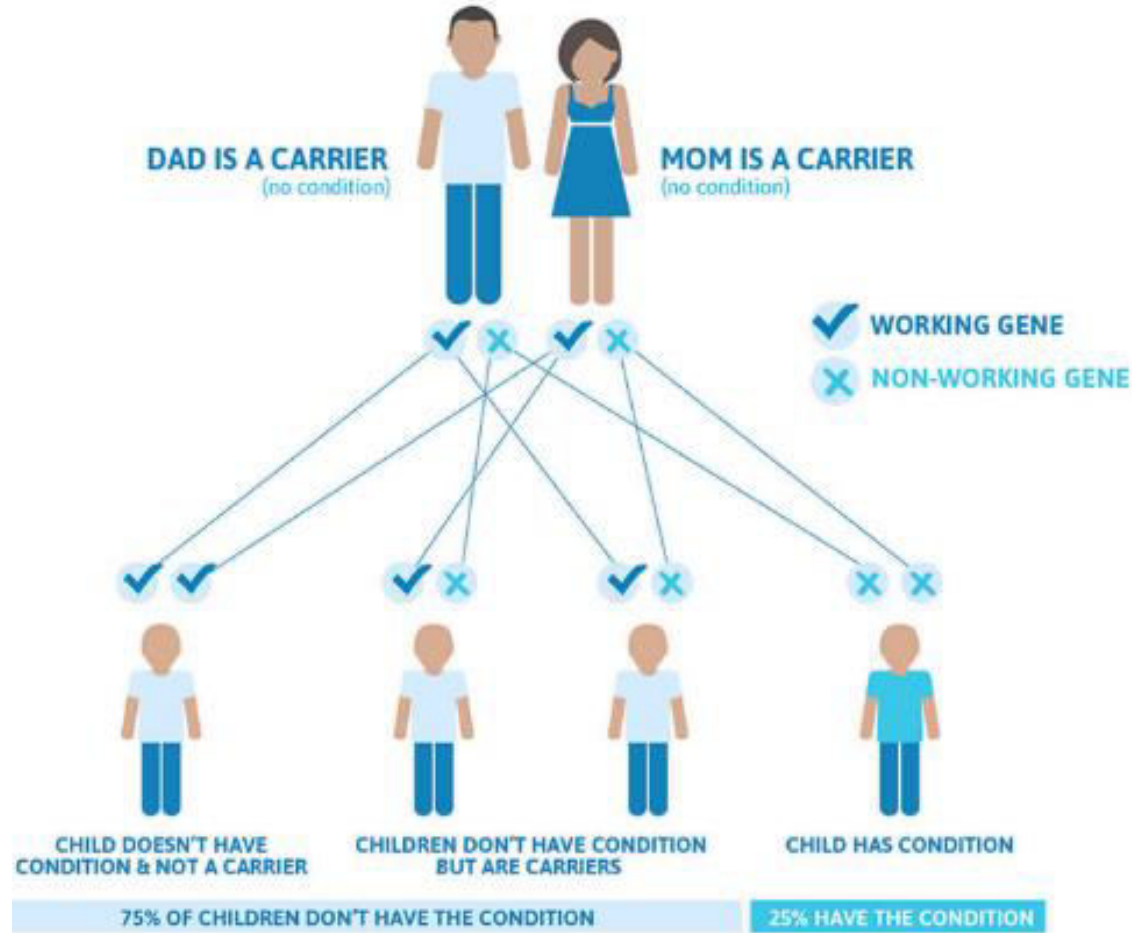
Genetik

Gene	Genomik pozisyon	HGVS	Zigosite	ACMG Sınıflandırma
CYP21A2 (NM_000500)	chr6-32008198	c.955C>T p. (Gln319*)	Heterozigot	Patojenik (PVS1-PP5)
CYP21A2 (NM_000500)	Chr6-32008312	c.1069C<T p. (Arg357Trp)	Heterozigot	Patojenik (PP5-PM5-PM1-PP2)

KAH,
21 hidroksilaz
Tuz kaybettiren tip

Olgu-2.Kardeş

Autosomal Recessive Inheritance Pattern



- PN 0. saat bebek
- 3340 gr olarak 39+3 mükerrer C/S
- Apgar 8/9
- Doğum sonrası solunum sıkıntısı ile YDYBÜ'ye yatırılmış.
- kuşkulu genital yapı

KIZ/ERKEK?

Fizik Muayene

Boy:48 cm (50-90 p)

Doğum ağırlığı:3340 gram (50-90 p)

Baş çevresi: 35 cm (50-90 p)

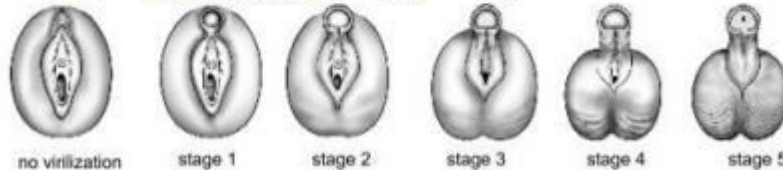
TA: 60/30 mmhg (10-50p)

Genitoüriner Sistem

- Genital hiperpigmentasyon
- Skrotalize labium majuslar, altında gonad nonpalpabl
- Chorde+, fallus dorsalde 2,4 cm , ventral 1,5 cm
- İnkomplet posterior füzyon,
- Tek ürogenital sinüs açıklığı, fallus tabanında perineye açılıyor.

Prader : Evre I, Evre II, Evre III, Evre IV, Evre V
Klitoris boyutu: x mm, Klitoral indeks : Urogenital sinüs : Yok Var
Hırşutizm: Yok Var, Seste kalınlaşma: Yok Var

Prader Evre III



Dış Genital Yapı Skoru-2020 4.5 puan

12 puan
term
erkek
fenotipi



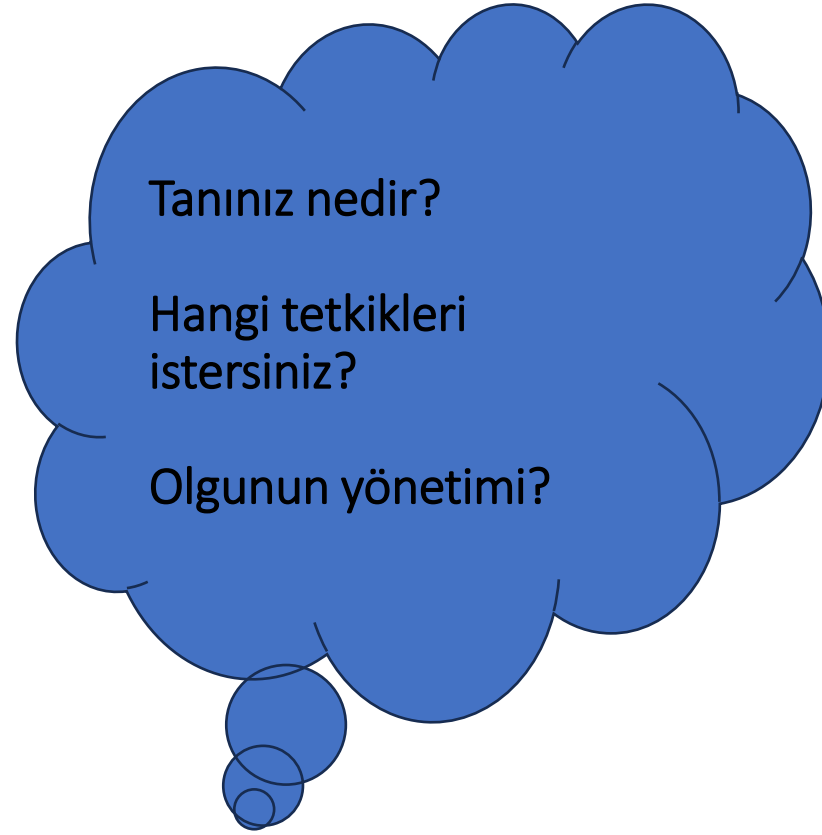
0 puan
dişi
fenotipi

Skor	Labioskrotal füzyon	Genital Tüberkül Uzunluğu (mm)	Üretral Meatus Yeri	Sağ Gonad Yeri	Sol Gonad Yeri
3	Tam füzyon	>31	GT ucunda		
2.5		26-30	Koronal glandüler		
2			GT boyunca		
1.5	Posterior füzyon	21-25	GT tabanında	Labioskrotal	Labioskrotal
1		10-20	Labioskrotal	İnguino-labioskrotal	İnguino-labioskrotal
0.5				İnguinal	İnguinal
0	Füzyon yok	<10	Perineal	Non-palpabl	Non-palpabl

Patolojik Bulgular

Postnatal 0. gün bebek,

- Solunum sıkıntısı
- Sınırdada düşük kan basıncı
- Genital hiperpigmentasyon
- Kuşkulu genital yapı
- Bilinen KAH tanılı erkek kardeş



Laboratuvar

BİYOKİMYA	PN 2. Gün
Kan Şekeri	85 mg/dl
Sodyum	131 mmol/l
Potasyum	6,41 mmol/l
Klor	108 mmol/l
Magnezyum	1,8 mg/dl
Kalsiyum	9,22 mmol/l
Fosfor	2,82 mg/dl

Hormon Profili	PN:3.gün
KORTİZOL	15,39 ug/dl (1,7-22,6 ug/dl)
ACTH	463 pg/ml(0-45 pg/ml)
DHEAS	3131 ug/dl (88-356 ug/dl)
TOTAL TESTERON	8,43 ng/ml (0,2-0,64 ng/ml)
1,4 DELTA ANDROSTENEDİON	>10 ng/ml (0,3-3,3 ng/ml)
17-OH PROGESTERON	> 20 ng/ml (0,07-0,77ng/ml)
ALDOSTERON
RENİN

Pelvik & Abdominal USG:

- Uterus izlenmektedir.
- Bilateral overler seçilemedi.
- Bilateral adrenal glandlar belirgin hiperplazik görünümündedir.

Karyogram

- 46,XX

Genetik

Gene	Genomik pozisyon	HGVS	Zigosite	ACMG Sınıflandırma
CYP21A2 (NM_000500)	chr6-32008198	c.955C>T p. (Gln319*)	Heterozigot	Patojenik (PVS1-PP5)
CYP21A2 (NM_000500)	Chr6-32008312	c.1069C<T p. (Arg357Trp)	Heterozigot	Patojenik (PP5-PM5-PM1-PP2)

46,xx CGB
KAH,
21 hidroksilaz
Tuz kaybettiren tip

Olgu-2 Tedavi

- Hastaya adrenal yetersizlik protokolü postanatal 3.günde başlandı.
- İdame sıvı tedavi (%5 dekstroz %0.9 NaCl)
- IV GC tedavisi (50 mg/m²/gün, hidrokortizon) stres dozu
- Her gün % 25 azaltılarak 25 mg/m²/gün oral hidrokortizon 3 doza geçildi.
- Kan şekeri takibi günde 4 sefer ve elektrolit takibi günde 2 sefer yapıldı.
- Postnatal 8.günde tedaviye fludrokortizon ve serum sale eklendi.
- Hasta multidisipliner cinsiyet gelişim komisyonunda tartışıldı.
- 1 yaşında çocuk cerrahi tarafından total ürogenital sinüs mobilizasyonu operasyonu oldu.

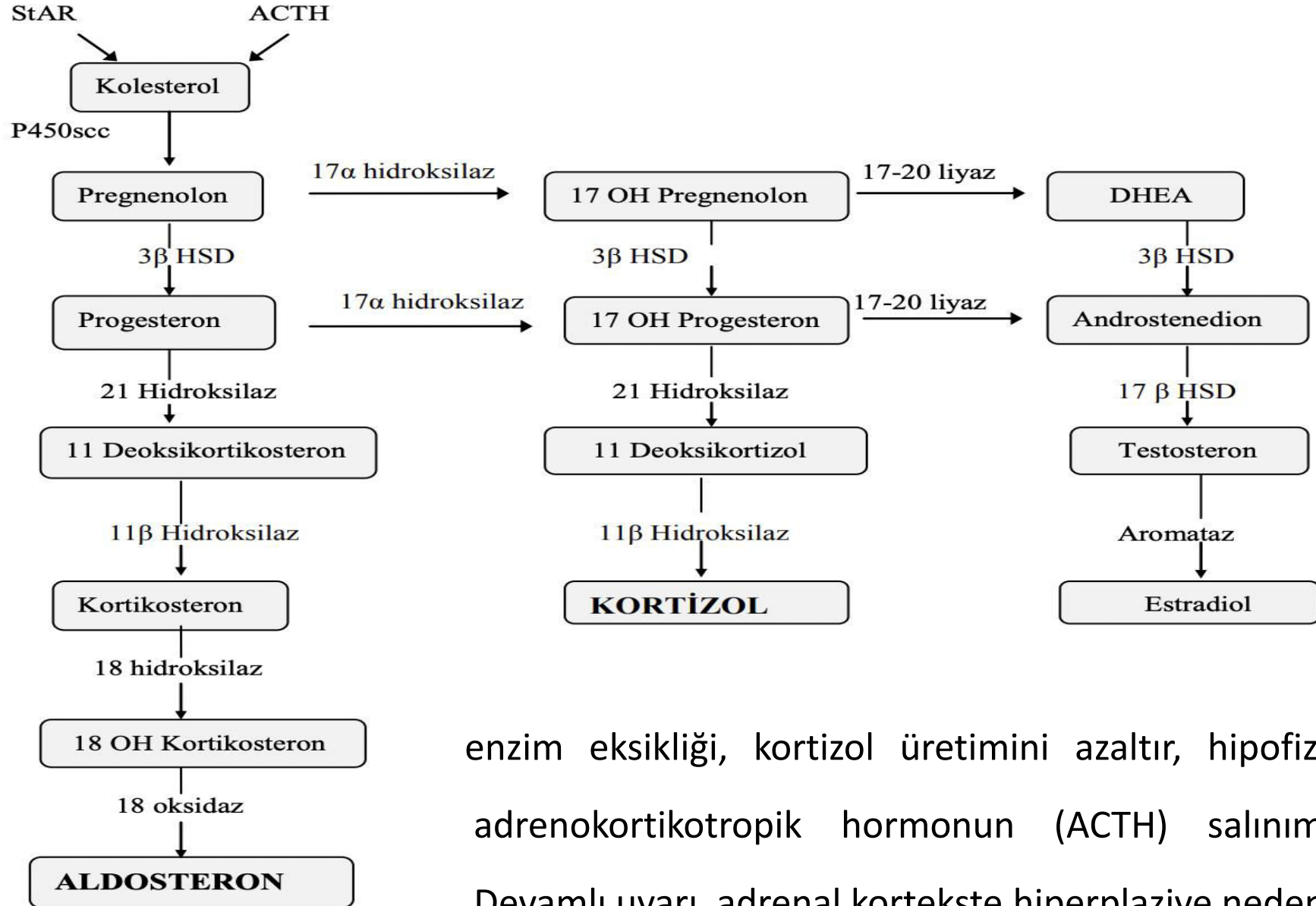
KONJENİTAL ADRENAL HİPERPLAZİ

Adrenal kortekste salgılanan hormonlar

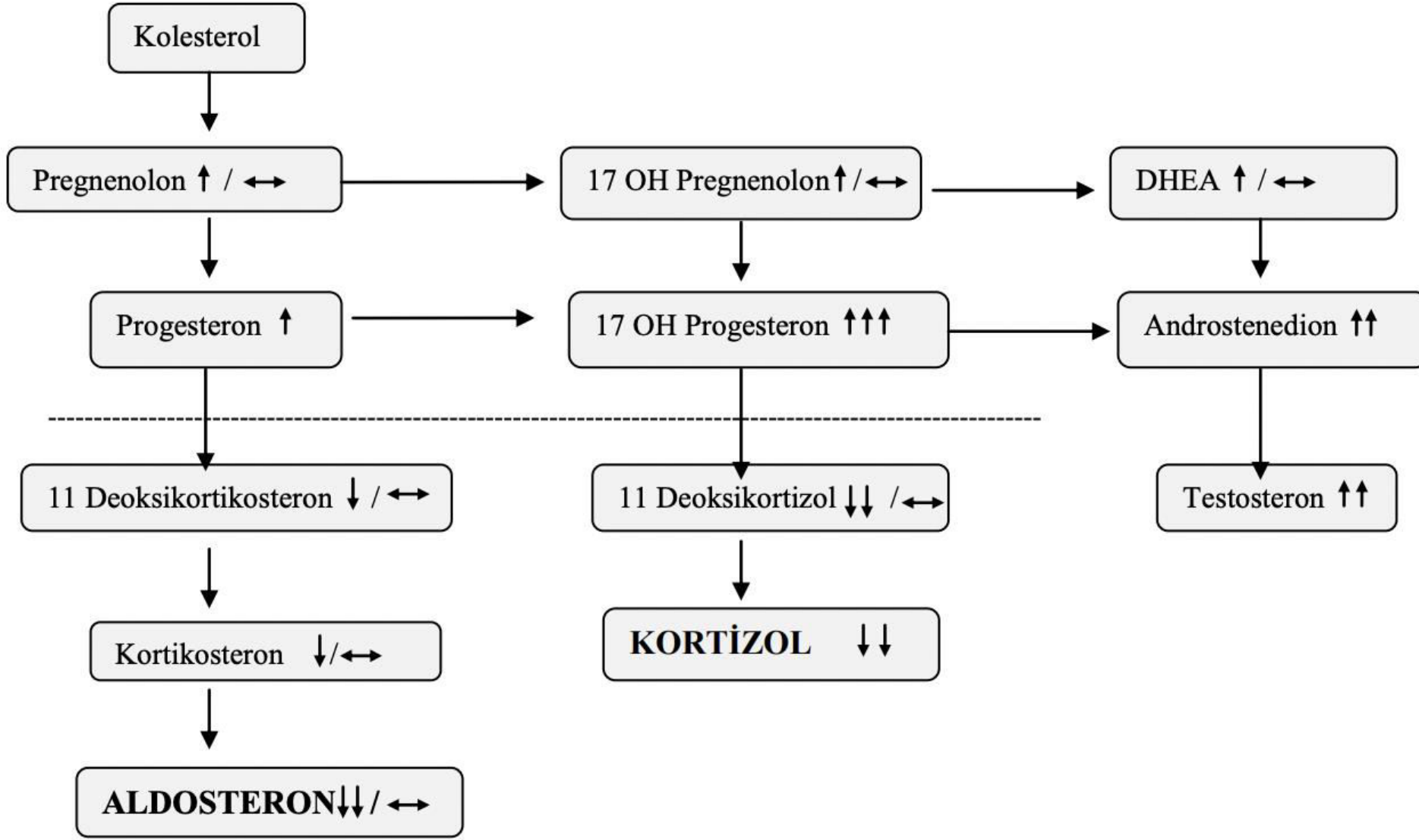
Mineralokortikoid

Glukokortikoid

Seks Hormonu



enzim eksikliği, kortizol üretimini azaltır, hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormonun (ACTH) salınımı uyarılır. Devamlı uyarı, adrenal kortekste hiperplaziye neden olur.



OLGU1
ERKEK



- Kuşkulu genital yapı yok
- Adrenal kriz

OLGU2
KIZ



- Kuşkulu genital yapı var
- Adrenal kriz yok

Enzim Eksikliği	Klinik Bulgular		Laboratuvar Bulguları
	Kız	Erkek	
21 Hidroksilaz (Klasik Tip)	Virilizasyon Tuz kaybı var/yok	Makrogenitalya Tuz kaybı var/yok	17-OH P ↑ Renin, ACTH ↑ Hiponatremi,Hiperkalemi Adrenal androjenler ↑
21 Hidroksilaz (Non-Klasik Tip)	Prematür adrenarj Adet düzensizliği Hirşutizm, akne	Prematür adrenarj	ACTH'ya artmış 17-OH P yanıtı
11-B Hidroksilaz	Virilizasyon Hipertansiyon	Makrogenitalya Hipertansiyon	11 deoksikortizol ↑ Renin baskılanmış Adrenal androjenler ↑
17-a Hidroksilaz	Hipertansiyon	Yetersiz Virilizasyon Hipertansiyon	ACTH ↓ Renin ↓ 17-OH P, DHEA ↓ Androjen, östrojen ↓
3B-HSD	Virilizasyon Tuz kaybı var	Yetersiz Virilizasyon Tuz kaybı var	ACTH ve renin ↑ DHEA, DHEAS ↑ Androstenedion ↓
Lipoid Form	İnfantilim Tuz kaybı	Yetersiz virilizasyon Tuz kaybı	Tüm steroid hormonlar ↓ ACTH ve renin ↑
POR eksikliği	Virilizasyon İskelet deformitesi	Yetersiz virilizasyon İskelet deformitesi	ACTH uyarısına azalmış kortizol yanıtı 17-OH P, progesteron ↑ Androjen ↓

21-hidroksilaz Enzim Eksikliği

- 6. kromozomun kısa kolunda (6p21.3) CYP21 geninde otozomal resesif kalıtımla geçen mutasyon sonucu gelişir.
- Klinik bulguları, etkilenen enzimatik basamak ve enzim eksikliğinin derecesi belirler. Enzim eksikliğinin derecesine göre ciddi tuz kaybı ve ağır virilizasyondan klinik bulgu göstermeyen formlara kadar geniş klinik seyri vardır.

21 hidroksilaz eksikliği

Klinik ve lab bulguları	Klasik- tuz kaybettiren	Klasik- basit virilizan	Geç başlangıçlı
Sıklık	1/14.000-1/20.000	1/50.000	1/100-1/1000
Tanı yaşı	İlk 1 ay	İlk 2 yıl	Çocukluk-erişkin dönem
Genital muayene	Erkek: Normal ya da makropenis Kız: Kuşkulu genitalya	Erkek: Normal Kız: Kuşkulu genitalya	Erkek: Normal Kız: Kliteromegali/normal
Enzim aktivitesi (%)	0	1-2	20-50
Renin	Artmış	Normal ya da hafif yüksek	Normal
Aldosteron	Düşük	Normal	Normal
Kortizol	Düşük	Düşük	Normal
Kan biyokimyası	Hipoglisemi Hiponatremi Hiperpotasemi	Hipoglisemi	Normal
17-OH progesteron (ng/dl)	> 20.000	> 10.000-20.000	1500-10.000 (ACTH uyarısı ile yükselir)
Tedavi	Glukokortikoid+ Mineralokortikoid	Glukokortikoid	Glukokortikoid
Mutasyon	Delesyon ya da konversiyon	Nokta mutasyon	Birleşik heterozigot

1.A.Klasik tip-tuz kaybı ile giden form

- Sıklık-%75
- 21-hidroksilaz enzim aktivitesinin tamamen kaybı sonucu kortizol ve aldosteron eksikliği ve androjen üretiminde artış ile karakterizedir.
- Kız fetüste artmış androjenler sonucu gebeliğin 7. haftasından itibaren dış genitalya virilize olur ve kuşkulu genital yapıyla sonuçlanır.
 - klitoriste büyüme,
 - labioskrotal kıvrımlarda füzyon
 - tek bir ürogenital sinus (ayrı bir vajen ve üretral kanal yok, ikisinin ortak açıldığı kanal)
- İç genital organlar ise androjen artışından etkilenmez, overler, fallopian tüpler ve uterus normal gelişir.
- Erkek bebekte hafif penis büyüklüğü, makrogenitale olabilir. İç genital normal.

1.A.Klasik tip-tuz kaybı ile giden form

- ACTH artışına bağlı her iki cinste hiperpigmentasyon gelişir.
- Mineralokortikoid eksikliği bulguları gelişir. Renal sodyum kaybı sonucu hiponatremi, hipovolemi ve renin yüksekliği görülür. Potasyum atılmadığından hiperkalemi gelişir. Metabolik asidoz ve hipoglisemi görülür.
- Bulgular genellikle doğumdan sonraki **ilk iki haftada belirgin** hale gelir.
- Yenidoğan döneminde adrenal kriz belirti ve bulguları; beslenme güçlüğü, letarji, kusma, ishal, zayıf ağlama, dehidratasyon, kilo kaybıdır.
- Tanı almayan olgular hiponatremik dehidratasyon, hiperkalemi, hipoglisemi, metabolik asidoz ve hipovolemik şok ile kaybedilmektedir.

1.B.Klasik Tip-Basit virilizan form

- Sıklık- %25
- Aldosteron eksikliği olmaksızın kortizol eksikliği ve androjen fazlalığı
- Kız olgular;
 - Prematur adrenarş
 - Ağır virilize olgular erkek kimlikte (NP testis ve hipospadias)
- Erkek olgular;
 - doğumda normal, izoseksüel periferik puberte prekoks (pubik kıllanma, makropenis, kemik yaşında ilerleme)

1.B.Klasik Tip-Basit virilizan form

- Her iki cinsiyette;
- Hiperpigmentasyon
- Sekonder seks karakterlerinde belirginleşme
 - (erken pubik/aksiller kıllanma, akne, seste kalınlaşma, kas gelişiminde hızlanma, hızlı boy uzaması)
- Kemik yaşının hızlı ilerlemesi / kötü metabolik kontrol/ erişkin boyları kısa
- Tedaviye uyumu iyi olmayan kızlarda;
 - hirsutizm, adet düzensizliği ve sekonder amenore

2.Non Klasik (Geç başlangıçlı) tip

- 21-hidroksilaz enziminde kısmi eksiklik
- Dış genital gelişim normal
- Kızlarda;
 - pubertede virilizasyon, akne, hirsutizm, temporal saç dökülmesi, menstruel düzensizlik
- Erkeklerde;
 - puberte prekoks, akne, testis büyüklüğü ile orantılı olmayan penis büyüklüğü
- Olguların bir kısmı, klinik bulgular belirgin olmadığı için tanı almayabilir, taramada yakalanabilir.

KAH-Adrenal Kriz Tedavisi

- Adrenal kriz tedavisi acildir ve test sonuçlarını beklemek gibi nedenlerle asla geciktirilmemelidir. (Tedavi öncesi tanısal testlerin çalışılması için kan örneği alınması gereklidir.)
- GC- hidrokortizon
 - 50-100 mg/m² hidrokortizon bolus,
 - Devamında 50-100 mg/m²/gün infüzyon ya da 6 saatlik aralıklarla
- Sıvı elektrolit tedavisi
 - Başlangıçta 20 ml/kg bolus serum fizyolojik ilk saatte
 - Hipoglisemi varsa;
 - 0,5- 1 g/kg dekstroz
- Günlük %25 azaltmalarla 2-3 gün içinde oral doza geçilir
- Hidrokortizon > 50 mg/m²/gün;
 - fludrokortizon replasmanına gerek yok (hipertansiyon !)
 - oral hidrokortizona geçtikten sonra tedaviye tekrar eklenir .

KAH-İdame Tedavisi

- GC tedavisi; hidrokortizon 10-15 mg/m²/gün (3 dozda)
 - 15-17mg/m²/günü aşmamalı (büyümede baskılanma)
- Mineralokortikoid tedavisi;fludrokortizon 0,1 mg/gün (tek dozda)
- Tuz tedavisi; sodyum klorür tedavisi
 - Süt çocuklarında böbreklerin immaturitesine bağlı göreceli mineralokortikoid direnci
 - Anne sütü ve formül sütte sodyum içeriğinin düşük
 - 1-2 g/gün (17-34 mmol/gün, 10 mmol/kg/gün)
- Stres dozu;
 - Oral; hidrokortizon iki ya da üç kat (3 gün)
 - Ates < 38,5°C ise iki kat
 - Ates >38,5°C ise üç kat
 - İv; 50 mg/m²/gün

KAH -izlem

Klinik bulgular

- Büyüme – 3 ay ara ile
 - (boy,ağırlık,vücut kitle indeksi)
- Puberte– 3 ay ara ile
 - (tanner evre, GPB)
- Kan basıncı – her vizitte-3 ay ara ile
 - gerekirse tansiyon holter ile)
- Klinik hiperandrojenemi bulguları - her vizitte ,3 ay ara ile
- Genital yapı – gerektiğinde
- Göz muayenesi– yıllık
- Üreme sağlığı– 6 ayda bir
- KVS değerlendirilmesi– yıllık

Lab. ve Görüntüleme

- Serum elektrolitleri, kan şekeri,lipid profili,SHBG
- Kortizol, ACTH, DHEAS-SO₄,Testosteron
 - ACTH düzeyine göre ilaç doz ayarlaması yapılmaz fakat normal/baskılı ise aşırı tedaviyi gösterir.
- **17-hidroksiprogesteron, Androstenedion**
 - **17-OHP takipte 4-12 ng/mL hedeflenir**
- PRA, aldosteron (mineralokortikoid kullanıyorsa)
- FSH, LH
 - Periferik puberte→ Kombine puberte prekoks
- Pelvik USG (kız),
- Scrotal USG ;(erkek, testiküler adrenal rest tm)-yıllık
- OGTT – gerekirse
- DEXA– adölesanda

Olgularımızın Klinik İzlemi

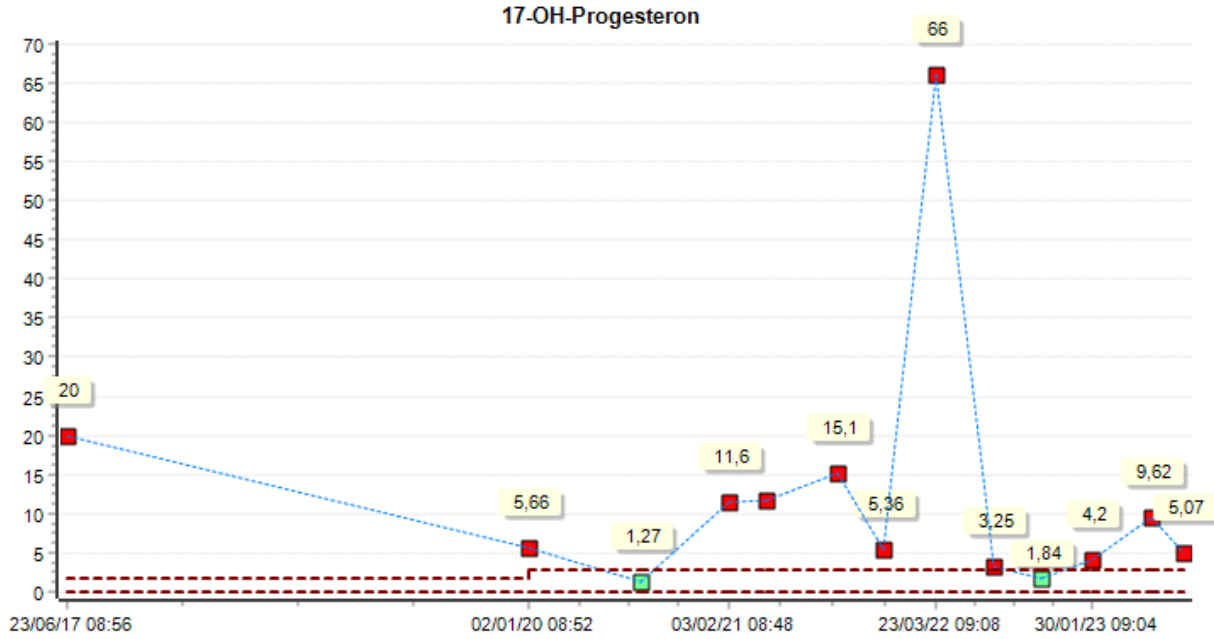
Olgu 1

- 7 yaş 2 ay
- Boy:120.4 cm (-0.22 sds)
- Hedef Boy: 167.4 Öngörülen Boy: 168
- Tartı:26.2 kg (0.79 sds)
- BMI:18.1 (1.25 sds)
- Kemik yaşı:6 yaş 6 ay
- Puberte: Evre 1
- Tansiyon:118/77 (evre 1 HT)
- Hidrokortizon (genkort):13.8 mg/m²/g
- Fludrikortizon (astonin): 0.1 mg → 0.05 mg
(tansiyon holter sonrası kesilme ?)
- KV, göz muayenesi istendi

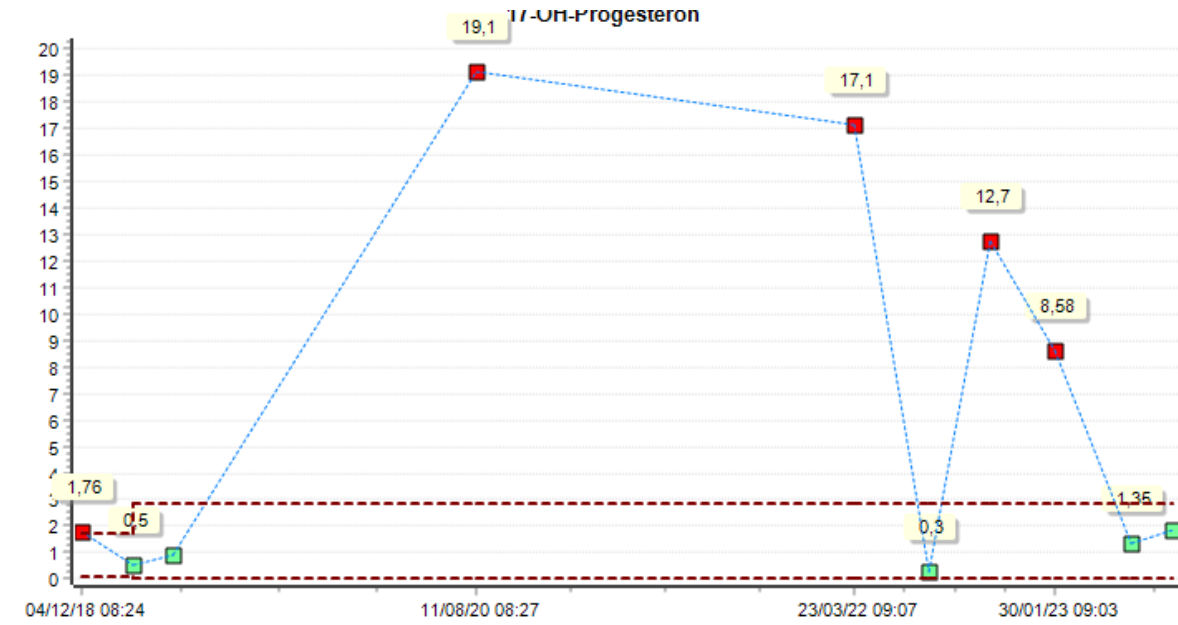
Olgu 2

- 4 yaş 11 ay
- Boy:104 cm (-1.1 sds)
- Hedef Boy: 154,7 Öngörülen Boy: 154
- Tartı:18.1 kg (-0,12 sds)
- BMI:16.7 (0.82 sds)
- Kemik yaşı: 6 yaş
- Puberte: Evre 1
- Tansiyon:102/75 (evre 2 diyastolik HT)
- Hidrokortizon (genkort):13.8 mg/m²/g
- Fludrikortizon (astonin):0.1 mg → 0.05 mg
- KV, göz muayenesi istendi

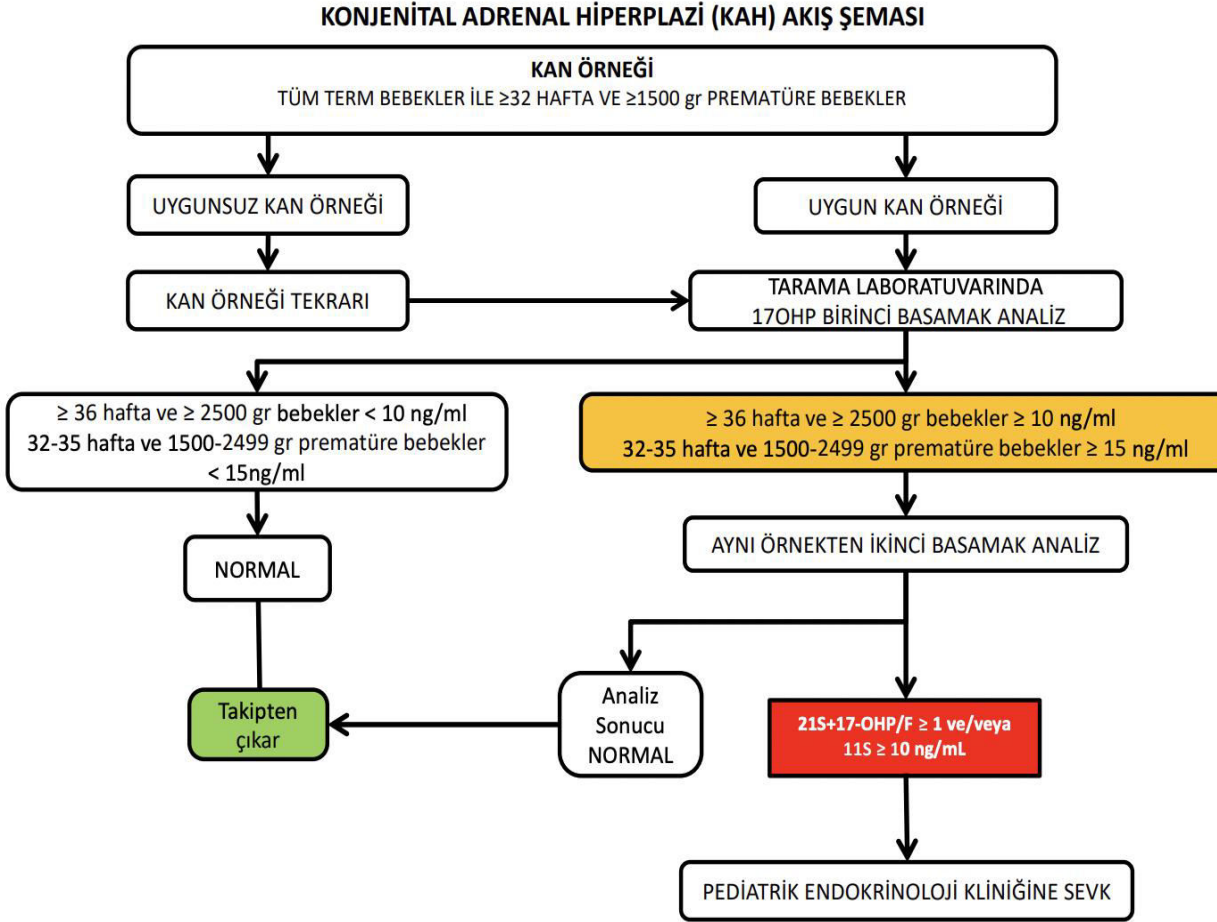
17-OH Progesteron Takibi-1.çocuk



17-OH Progesteron Takibi-2.çocuk



Türkiye’de Yenidoğan KAH Taraması



*2017 yılında Konjenital Adrenal Hiperplazisi pilot taraması (Konya, Kayseri, Samsun, Adana) başlatıldı.

*2022 yılında ise 81 ilde yapılıyor.

1. Basamak—FIA yöntemi ile 17OHP
2. Basamak— LCMS yöntemi ile 17OHP, 21-deoksikortizol, kortizol, 1,4 deltaandrostenedion, 11 deoksikortizol

17OHP: 17-Hidroksiprogesteron

F: Kortizol

21S: 21-Deoksikortizol

11S: 11-Deoksikortizol

AS: Androstenedion

Akılda kalanlar!

- Otozomal resesif kalıtım (akraba evliliği)
- Başvuru zamanı (2-3. haftalar)
- Başvuru bulguları; kusma, tuz kaybı, kızlarda kuşkulu genitalya
- Tanıda ilk adımda; sodyum, potasyum, kan şekeri bakılmalı
- Adrenal prekürsörlerin değerlendirilmesinde; eşik değerler yaş, cinsiyet, klinik bulgulara göre değerlendirilmeli.
- İzlemde tansiyon takibi !
 - Kan basıncı yüksek, laboratuvarında renin baskılı olduğunda fludrokortizon tedavisi kesilmeli
- HK dozu >50 mg/m²/gün ise FK a gerek yok.
- Yenidoğan tarama programı sayesinde klinik bulgular ortaya çıkmadan daha erken tanı olası

TEŞEKKÜRLER...

141

ALL EACH CIRCLE COMPLETELY BEFORE MOVING TO THE NEXT

Lot 0120201 / 1101366

PerkinElmer 226

12	L	4.36	56
12	L	4.36	56
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DOE

SCREENING