

Rijetki oblici kongenitalne adrenalne hiperplazije

Tkalčec, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:549934>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Iva Tkalčec

**Rijetki oblici kongenitalne adrenalne
hiperplazije**

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za pedijatrijsku endokrinologiju i dijabetes Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom dr. sc. Katje Dumić Kubat, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

KRATICE

ABS- Antley-Bixler sindrom

ACTH- adrenokortikotropni hormon

C P450- citokrom P450

cAMP- ciklički adenzin monofosfat

CLAH- kongenitalne lipoide adrenalne hiperplazije

CMO- kortikosteron metil oksidaza

CRF- kortikotropin-oslobađajući hormon

DHEA- dehidroepiandrosteron

DOC- deksoksikortikosteron

GRP78- glukoza regulatorni protein 78

HSD- hidrosisteroid dehidrogenaza

KAH- kongenitalna adrenalna hiperplazija

LC-MS/MS- tekućinska kromatografija s masenom spektrometrijom

LH- luteinizirajući hormon

NADPH- nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

P450_{scc}- P450 side-chain cleavage enzim/kolesterol side-chain cleavage enzim

engl. P450 side-chain cleavage enzyme- enzim za cijepanje bočnog lanca kolesterola

POR- P450 oksidoreduktaza

engl. Prader score- Prader ljestvica/ Prader stadij

StAR- steroidogeni akutni regulatorni proteini

17-OHP- 17- hidroksiprogesteron

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. RIJETKI OBLICI KONGENITALNE ADRENALNE HIPERPLAZIJE.....	5
2.1. MANJAK STEROIDOGENOG AKUTNOG REGULATORNOG PROTEINA (StAR)- KONGENITALNA LIPOIDNA ADRENALNA HIPERPLAZIJA.....	5
2.2. MUTACIJE GENA <i>CYP11A1</i> - MANJAK ENZIMA P450 _{scc} (<i>engl. P450 side-chain cleavage</i>).....	7
2.3. MUTACIJE GENA <i>HSD3B2</i> - MANJAK 3β-HIDROKSISTEROID DEHIDROGENAZE 2.....	8
2.4. MUTACIJE GENA <i>CYP17A1</i> - MANJAK 17α-HIDROKSILAZE I 17,20- LIAZE.....	10
2.5. IZOLIRANI MANJAK 17,20- LIAZE.....	11
2.6. MUTACIJE GENA <i>POR</i> - MANJAK P450 OKSIDOREDUKTAZE.....	12
2.7. MUTACIJE GENA <i>CYP11B1</i> - MANJAK ENZIMA 11β- HIDROKSILAZA.....	14
2.8. MUTACIJE GENA <i>CYP11B2</i> - MANJAK ENZIMA ALDOSTERON SINTETAZA.....	15
2.9. ALDOSTERONIZAM POPRAVLJIV NA GLUKOKORTIKOIDE.....	16
3. ZAHVALE.....	17
4. LITERATURA.....	18
5. ŽIVOTOPIS.....	21

SAŽETAK

Naslov rada: Rijetki oblici kongenitalne adrenalne hiperplazije

Autor: Iva Tkalčec

Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) je skupina autosomno recesivnih nasljednih poremećaja uzrokovanih nedostatkom nekog od enzima potrebnih za sintezu steroidnih hormona u kori nadbubrežnih žlijezda. Mutacije u genima koji kodiraju za enzime nužne u steroidogenezi dovest će do bloka u sintezi kortizola i/ili aldosterona. Hipersekrecija ACTH, do koje dolazi zbog negativne povratne sprege uslijed manjka kortizola, uzrokuje hiperplaziju kore nadbubrežnih žlijezda, potiče sintezu i nagomilavanje intermedijarnih produkata u steroidogenezi prije enzimskog bloka, te steroida za čiju sintezu nije potreban enzim koji nedostaje. Ovisno o tome koji se od intermedijarnih i krajnjih produkata sinteze steroida nađu u povećanim ili smanjenim količinama, svaki od enzimskih defekata očituju se i odgovarajućim kliničkim slikama: virilizacijom ženske djece, ali s druge strane i manjkavom maskulinizacijom muške djece, hipoglikemijom, povećanim renalnim gubitkom soli i hipotenzijom, no s druge strane, i hipernatremijom i hipertenzijom, s tim da se bilo koji od ovih simptoma može javiti pojedinačno ili u raznim međusobnim kombinacijama. Najčešći oblik KAH-a nastaje zbog manjka enzima 21-hidroksilaze. Ostali, rjeđi oblici KAH mogu biti uzrokovani manjkom drugih enzima, koenzima ili proteina koji sudjeluju u steroidogenezi. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i mjerenjem steroidnih hormona i njihovih prekursora, a potvrđuje se molekularnim testiranjem. Precizna i brza dijagnoza ovim bolesnicima nerijetko spašava život, određuje način liječenja i praćenja te omogućava adekvatno genetičko savjetovanje.

Ključne riječi: steroidogeneza, adrenalna hiperplazija, adrenalna kriza, dvosmisleno spolovilo

SUMMARY

Title: Rare forms of congenital adrenal hyperplasia

Author: Iva Tkalčec

A group of autosomal recessive diseases known as congenital adrenal hyperplasia (CAH) are brought on by a deficiency in one of the enzymes necessary for the synthesis of steroid hormones in the adrenal cortex. Mutations in the genes encoding for these enzymes will result in an enzyme deficiency and, as a result, a block in the production of cortisol and/or aldosterone. Hypersecretion of ACTH, which results from negative feedback brought on by a lack of cortisol, causes the adrenal cortex hyperplasia, stimulates the production of intermediate products in steroidogenesis prior to enzyme blockade, and stimulates the production of steroids for which the missing enzyme is not required. Each enzyme deficiency presents as the associated clinical picture depending on which of the intermediate and end products of steroid production are found in increased or decreased amounts leading to either virilization of female children, deficient masculinization of male children, hypoglycemia, increased renal salt loss and hypotension, but on the other hand, hypernatremia and hypertension, with the fact that any of these symptoms can occur individually or in various combinations. The most common form of CAH is caused by a deficiency of the 21-hydroxylase enzyme. Lack of other steroidogenesis-related enzymes, coenzymes, or proteins can result in additional, more rare types of CAH. The clinical picture and measurements of steroid hormones and their precursors are used to make the diagnosis, which is then supported by molecular testing. These patients' lives can be saved by an accurate and prompt diagnosis, which also establishes the course of treatment and follow-up and as well ensures adequate genetic counseling.

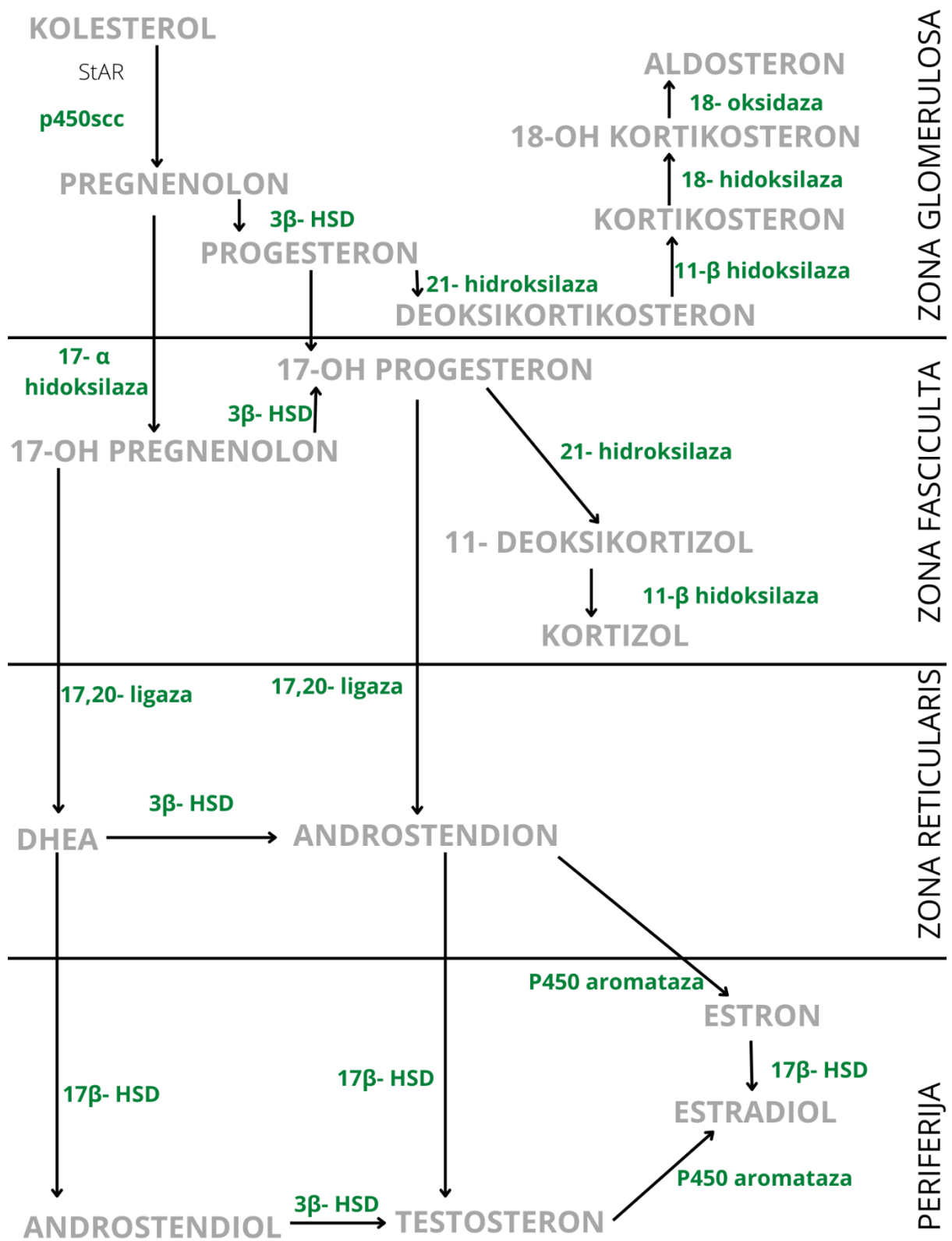
Keywords: steroidogenesis, adrenal hyperplasia, adrenal crisis, ambiguous genitalia

1. UVOD

Kongenitalna adrenalna hiperplazija (KAH) je skupina autosomno recesivnih nasljednih bolesti u kojih zbog mutacija u genima koji kodiraju enzime steroidogeneze dolazi do poremećaja sinteze te posljedično manjka kortizola i ostalih steroidnih hormona (1). Mnogobrojni enzimi sudjeluju u sintezi kortizola od kolesterola koji je preteča za sintezu svih steroida, što objašnjava veliku šarolikost kliničkih slika ovih bolesti. Kortizol, također poznat kao hormon stresa, je glukokortikoid za čiju su sintezu odgovorni steroidogeni enzimi kore nadbubrežnih žlijezda. Većina tih enzima spada u grupu enzima citokroma P450 (cP450), a dijelimo ih u dvije podskupine. U prvu spadaju enzimi prisutni u mitohondrijima stanica koji elektrone s nikotinamid adenin dinukleotid fosfata (NADPH) primaju preko adrenodoksin reduktaze i feredoksina. U drugu podskupinu spadaju enzimi koje nalazimo u endoplazmatskom retikulumu, a njima pak P450 oksidoreduktaza (POR) dovodi elektrone s NADPH (4). Nefunkcionalni steroidogeni enzimi dovode do manjka pojedinih ili svih produkata steroidogeneze pa tako i kortizola. Manjak kortizola vodi pojačanom izlučivanju kortikotropin-oslobađajućeg faktora (CRF) iz hipotalamusa te posljedično adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz hipofize. Povišene koncentracije ACTH potiču nadbubrežnu žlijezdu na pojačan rad, točnije dolazi do hiperplazije nadbubrežnih žlijezdi i pojačane sinteze te gomilanja supstrata enzima te steroidnih hormona za čiju sintezu nije potreban enzim koji nedostaje (2, 3).

Steroidogeneza se pretežno odvija u kori nadbubrežne žlijezde, točnije u njena tri sloja: zoni glomerulosi, zoni fascikulati i zoni reticularis, ali i u spolnim žlijezdama. Započinje ulaskom kolesterola u mitohondrije posredovanjem steroidogenog akutnog regulatornog proteina (StAR). Kolesterola u mitohondrijima ima veoma malo, stoga taj korak uvjetuje daljnji napredak steroidogeneze. U mitohondrijima se kolesterol konvertira u pregnenolon djelovanjem enzima P450_{scc} (4). U zoni glomerulozi, pregnenolon se kroz nekoliko koraka konvertira u aldosteron. U zoni fascikulati, na pregnenolon djeluje 17 α -hidroksilaza koja je potrebna za sintezu kortizola (5, 6), dok u zoni reticularis djelovanjem 17,20-liaze nastaju prekursori androgenih hormona, DHEA i androstendion (6). Na periferiji, točnije u gonadama razlikujemo steroidogenezu u testisima od one u jajnicima. 17 β HSD1 u testisima pretvara

androstendion u testosteron, a u jajnicima estron u estradiol. P450 aromataza u jajnicima iz androstendiona proizvodi estron, a iz testosterona estradiol (7).



Slika 1. Steroidogeneza

KAH čini skupina različitih poremećaja, a dijagnoza se postavlja prema kliničkoj slici i mjerenjem koncentracija steroidnih hormona koje možemo određivati iz seruma, plazme, urina i sline, a koncentracije kortizona i kortizola mogu se odrediti i iz kose. Nekad češće korištena plinska kromatografija s masenom spektrometrijom hormona spor je proces te se primarno koristi za plinovite analite što steroidi sami po sebi nisu. Zbog toga ju je danas većinski zamijenila tekuća kromatografija s masenom spektrometrijom (LC-MS/MS). LC-MS/MS uređaji su visoko osjetljivi, prilagodljive propusnosti, imaju širok raspon mjerenja te mogu mjeriti više analita istovremeno što je bitno kod malih uzoraka (npr. kap krvi kod novorođenačkog probira) te kod određivanja koncentracija steroidnih produkata koji nastaju u sintetskom putu prije i nakon enzimskog bloka. Također, istovremena analiza više analita koja je moguća u LC-MS/MS pomaže u razlučivanju uzroka KAH-a (npr. nalaz povišenog 11-deoksikortizola kod manjka 11-hidroksilaze ili pak povišen 21-deoksikortizol kod manjka 21-hidroksilaze) (8).

Najčešći klinički nalaz KAH-a, ovisno o koraku u kojem je steroidogeneza zaustavljena, jest virilizacija genetski ženske djece to jest smanjena maskulinizacija u genetski muške djece. Od ostalih simptoma prisutna može biti hipoglikemija te gubitak soli i hipotenzija ili pak hipernatremija i hipertenzija (9).

Do KAH-a najčešće dolazi zbog defekta u enzimu 21-hidroksilaza. Ovaj je oblik bolesti nalazimo u oko 95% bolesnika s KAH-om. Nasljeđuje se autosomno recesivno. Bolesnici su najčešće složeni heterozigoti čiji fenotip odgovara blažoj mutaciji. Bolesnici s manjkom enzima 21-OH imaju povišene koncentracije 17-OHP i androstendiona – adrenalnog androgena koji pak dovodi do virilizacije vanjskog spolovila u ženskih fetusa. U ženskih fetusa izostaje razdvajanje vaginalnog od uretralnog kanala, dolazi do povećanja klitorisa i fuzije labija. Unutarnje spolovilo je uredno žensko. KAH zbog manjka 21-OH dijeli se na klasični i neklasični oblik. U klasični oblik bolesti ubrajamo kompletni oblik s gubitkom soli i jednostavno virilizirajući oblik. Oblik s gubitkom soli je ujedno i najteži tip bolesti jer je uz manjak kortizola prisutan i manjak aldosterona što dovodi do razvoja adrenalne krize. S druge strane, neklasični oblik bolesti prezentira se samo kao višak androgena zbog čega često ostaje neprepoznat u muške djece, a klinički se lakše prepoznaje u djevojčica koje se mogu javiti liječniku zbog ubrzanog rasta te ranije pojave pubične i aksilarne dlakavosti ili pak u žena u koje su u obradi zbog poremećaja menstrualnog ciklusa, pojačane

dlakavosti ili akni. U mnogim zemljama postoji i novorođenački probir za 21-OHD KAH. Najpouzdaniji je za bolesnike s klasičnim oblikom bolesti, a temelji se na mjerenju koncentracija 17-OHP. Bolesnici s klasičnim oblikom KAH-a zbog manjka 21-OH svakodnevno moraju uzimati supstitucijsku terapiju glukokortikoidima, a kao prva linija liječenja ističe se hidrokortizon u minimalnoj dozi potrebnoj za suprimiranje povećane sinteze androgenih hormona, točnije 10-15 mg/m²/dan podijeljeno u 3 doze. Također, kako je klasični oblik bolesti u nekih bolesnika praćen i manjkom aldosterona, potrebna je i supstitucijska terapija mineralokortikoidom fluorohidrokortizon acetatom u početnoj dozi od 0,1-0,3 mg/dan, a ta se doza kasnije u životu smanjuje te nadoknada NaCl-a (1-2 g/dan) u dojenačkoj dobi (3,9,10).

Osim manjka 21-OH, do KAH-a mogu dovesti i poremećaji drugih steroidogenih enzima. Rijetki oblici KAH-a bit će detaljnije obrađeni u ovom radu.

2. RIJETKI OBLICI KONGENITALNE ADRENALNE HIPERPLAZIJE

2.1. Manjak steroidogenog akutnog regulatornog proteina (StAR)- kongenitalna lipoidna adrenalna hiperplazija

Manjak StAR proteina dovodi do rijetkog oblika KAH-a, točnije kongenitalne lipoidne adrenalne hiperplazije (KLAH). U zdravih pojedinaca, ACTH i LH aktiviraju cAMP koji potiče fosforilaciju StAR proteina koji zatim omogućava utok kolesterola u mitohondrije (4). Mutacije StAR proteina onemogućavaju taj korak, a kako su mitohondriji siromašni kolesterolom, steroidogeneza u nadbubrežnim žlijezdama i gonadama ne može ni započeti. KLAH se smatra najtežim oblikom poremećaja steroidogeneze pošto vodi manjku svih njenih produkata: mineralokortikoida, glukokortikoida i spolnih hormona (9, 10). KLAH se nekad nazivao i deficijencijom 20,22-dezmozolaze, što se pokazalo neispravno jer je genskom analizom dokazano kako je *CYP11A1* gen, koji kodira P450_{scc} enzim to jest 20,22 desmolazu, u ovih bolesnika normalan (10). CLAH je drugi najčešći oblik KAH-a u Japanu i Koreji. Najčešće nađene mutacije su p.R182H te p. R182L i p. Q264X, no na funkciju StAR proteina utječu i drugi mehanizmi. Tako na primjer, StAR protein mora biti presavijen kako bi mogao ući u mitohondrije. Za to presavijanje zadužen je glukoza regulatorni protein 78 (GRP78) pa mutacija istog onemogućuje ulazak StAR proteina u mitohondrije i na taj način inhibira steroidogenezu (10). Neki istraživači smatraju da mora biti zadovoljena „hipoteza dva udara“ kako bi došlo do CLAH-a. Točnije, da najprije zbog mutacije StAR proteina dolazi do smanjene proizvodnje steroida i posljedično pojačanog lučenja ACTH. Povišene koncentracije ACTH nastoje potaknuti nadbubrežne žlijezde na rad, no kako se zbog mutiranog StAR proteina steroidogeneza ne može odvijati, dolazi do nakupljanju lipida u stanicama nadbubrežnih žlijezda u koncentracijama toksičnim za iste (11).

Ipak, određeni postotak steroidogeneze odvija se neovisno o StAR-u. Tako u bolesnica s kariotipom 46,XX koje u djetinjstvu dobivaju primjerenu nadoknadu mineralokortikoida i glukokortikoida, u pubertetu dolazi do spontanog razvoja dojki i menarhe. Jajnici do puberteta nisu aktivni i na njih ne utječu gonadotropini pa zato nisu zahvaćeni KLAH-om kao ostale žlijezde u kojima se odvija steroidogeneza. Nadalje, gonadotropini stimuliraju samo vodeći folikul u menstrualnom ciklusu žene.

Vodeći folikul proizvodi određeni postotak estrogena neovisno o StAR proteinu koji potiče rast dojki, no nakupljeni lipidi u folikulu sprečavaju sintezu progesterona, a samim time i ovulaciju pa žene zahvaćene KLAH-om imaju anovulatorne cikluse (12). Ipak, bolesnice s klasičnim KLAH-om mogu ostati trudne uz preovulatornu stimulaciju jajnika te uz održavanje trudnoće progesteronom mogu roditi zdravu djecu (13).

KLAH se pojavljuje u dva oblika: klasičnom i neklasičnom. U klasičnom KLAH-u nalazimo nemjerljive koncentracije steroidnih hormona te posljedično visoke koncentracije ACTH i renina. U bolesnika je prisutan i hipergonadotropni hipogonadizam, a stimulacija ACTH-om i humanim korionskim gonadotropinom (hCG) ne dovodi do očekivanog porasta koncentracija steroidnih hormona. Nadbubrežne su žlijezde povećane, a stanice pune kolesterola. Sva zahvaćena novorođenčad rađa se s ženskim vanjskim spolovilom te ubrzo nastupa težak, životno ugrožavajući gubitak soli (4). Zabilježene su i nagle smrti dojenčadi u starosti od šest mjeseci do godinu dana zbog nešto kasnije prezentacije simptoma gubitka soli i neprepoznate bolesti (14). U bolesnika kariotipom 46,XY dijagnozu poremećaja spolnog razvoja moguće je postaviti već intrauterino ultrazvukom zbog ageneze struktura Müllerovih kanala, a kod njih je preporučljivo učiniti orhidektomiju (15). S druge strane, kod bolesnica s kariotipom 46,XX često se zbog gubitka soli postavi dijagnoza idiopatske adrenalne insuficijencije bez daljnje obrade. Neklasični oblik KLAH-a otkriven je mnogo kasnije od klasičnog, a do njega dovode blaže mutacija StAR proteina kod kojih postoji 20-30% aktivnosti normalnog StAR proteina. Prvi simptomi pojavljuju se kasnije nego kod klasičnog oblika bolesti, to jest s dvije do četiri godine ili pak tek u odrasloj dobi. U bolesnika s kariotipom 46,XY vanjsko spolovilo je uredno muško, sekrecija mineralokortikoida je u granicama normale kao i koncentracije elektrolita. Najveći problem ovim bolesnicima predstavlja nedovoljna proizvodnja glukokortikoida, a prisutna je i azoospermija te hipergonadotropim hipogonadizam (4).

Kod KLAH-a je bitno rano i ispravno postaviti dijagnozu kako bi se na vrijeme počelo sa supstitucijskom terapijom mineralokortikoidima i glukokortikoidima, a kod novorođenčadi i nadoknadom soli (15).

2.2. Mutacije gena *CYP11A1* – manjak enzima P450scc (engl. *P450 side-chain cleavage enzyme*)

Enzim P450scc se nalazi u brojnim stanicama ljudskog organizma, pa tako i u nadbubrežnim žlijezdama, gonadama i placenti gdje je bitan enzim u procesu steroidogeneze (16). Glavna mu je zadaća pretvorba kolesterola u pregnenolon koja se odvija u tri koraka (20-hidroksilacija, 22-hidroksilacija te razdvajanje 20-22 C veze) i nekad se smatralo da su tri enzima odgovorna za istu. Danas znamo da P450scc tu pretvorbu radi sam. P450scc nalazi se u mitohondrijima te je aktivan samo u njima, a za ispravnu aktivnost potrebna su mu tri para elektrona koje s NADPH do enzima prenose kofaktori adrenodoksin reduktaza (ferodoksin reduktaza) i ferodoksin (adrenodoksin) (17). Bitan je steroidogeni enzim te zbog njegovog manjka dolazi do manjka svih produkata steroidogeneze (18). Ova bolest je iznimno rijetka jer zbog defekta u enzimu dolazi i do manjka u sintezi posteljiničnog progesterona koji je potreban za održavanje trudnoće sprečavajući kontrakcije maternice. Većina trudnoća s bolesnim plodom završi spontanim pobačajem. Ponekad se plod s manjkom P450scc rodi kao živo, no najčešće prematurno novorođenče pa se smatra da u tim slučajevima progesteron iz jajnika donekle održava trudnoću (18).

P450scc kodira gen *CYP11A1*, a mutacije istog dovode do nepravilnosti u radu enzima. Nastanak i težina simptoma najčešće ovise o stupnju rezidualne aktivnosti enzima. Neke su mutacije blage te određena aktivnost enzima ostaje. Ovi se bolesnici često javljaju liječniku tek u kasnijoj životnoj dobi, a prezentiraju se adrenalnom insuficijencijom, poremećajem u sintezi spolnih hormona i neplodnošću. U bolesnika koji su nositelji težih mutacija, aktivnost enzima je nemjerljivo niska pa se tako simptomi adrenalne insuficijencije s teškim gubitkom soli prezentiraju odmah po rođenju, a bolesnicima je potrebna kronična supstitucijska terapija steroidnim hormonima (4,11).

U svih bolesnika, posljedično manjku enzima, nalazimo povišene koncentracije ACTH i renina uz snižene ili nemjerljive koncentracije steroidnih hormona. Manjak P450scc češće se dijagnosticira u genetski muških bolesnika. U njih nalazimo širok raspon izgleda vanjskog spolovila: od normalnog muškog spolovila, do ženskog vanjskog spolovila sa ili bez klitoromegalije, hipospadiju ili kriptorhidizam. Genetski ženske

bolesnice rađaju se s normalnim ženskim spolovilom (4). Poremećaj enzima P450_{scc} teško je razlikovati od KLAH-a, no glavna je razlika to što u prvom nema povećanih adrenalnih žlijezda kao u KLAH-u. Ipak, hiperplastične adrenalne žlijezde nisu patognomonične za KLAH te su moguće varijacije (od hiperplazije do hipoplazije) pa je stoga za postavljanje točne dijagnoze potrebno napraviti DNA analizu (19). Terapija ove bolesti je supstitucija glukokortikoidima i mineralokortikoidima, s po potrebi i spolnim hormonima u svrhu indukcije puberteta (7).

2.3. Mutacije gena *HSD3B2*- manjak 3β-hidroksisteroid dehidrogenaze 2

3β-hidroksisteroid dehidrogenaza (3βHSD) je enzim koji kodira gen *HSD3B*. Svojom aktivnošću potiče sintezu progesterona koji je prekursor za gotovo sve steroidne hormone (20). U ljudskom organizmu postoje dva izoenzima 3βHSD. 3βHSD 1 nalazi se u perifernim tkivima i najznačajniji je kao posteljni enzim gdje sintetizira progesteron neophodan za održavanje trudnoće, dok 3βHSD 2 nalazimo u nadbubrežnim žlijezdama i gonadama gdje sudjeluje u procesu steroidogeneze. Manjak 3βHSD 2 uzrokovana je mutacijama u genu *HSD3B2* (16). Snižene koncentracije kortizola negativnom povratnom spregom potiču sintezu ACTH, koji potiče nadbubrežne žlijezde i samim time nastaje više produkata steroidogeneze za koje aktivnost 3βHSD2 nije potrebna, a to su pregnenolon, 17- hidroksipregnenolon i DHEA. S druge strane, manjak kortizola i aldosterona dovode do nastanka po život opasnih adrenalnih kriza. Nedostatak aldosterona dovodi do hiponatremije, hiperkalemije i hipovolemije, dok manjak kortizola može biti odgovoran za hipoglikemiju, slabiju funkciju srca i bubrega, nedostatno izlučivanje kateholamina te pojačano izlučivanje vazopresina. (9).

Mutacije s pomakom okvira čitanja, delecije i besmislene mutacije gena *HSD3B2* rezultiraju teškim manjkom 3βHSD2 sa simptomima gubitka soli, dok je u bolesnika koji su nositelji pogrešnih mutacija klinička slika blaža i najčešće nemaju gubitak soli i sklonost nastanku adrenalnih kriza. Adrenalne krize se očituju hiponatremijom, hiperkalijemijom, metaboličkom acidozom i hipoglikemijom te su najčešći uzrok smrti u ove djece. Adrenalnu krizu je nužno brzo prepoznati i liječiti nadoknadom tekućine, korekcijom hipoglikemije te intravenskom ili intramuskularnom primjenom

hidrokortizona (10,20). U genetski muške djece s manjkom 3β HSD2, androgeni nastaju iz DHEA, no u nedovoljnim koncentracijama za normalan i potpun razvoj muških spolnih organa pa klinički nalazimo širok spektar izgleda vanjskog spolovila. Tako se u ovih bolesnika mogu pronaći dvosmisleno spolovilo, hipospadija, mikropenis, kriptorhizam i drugo. S druge strane, genetski ženske bolesnice najčešće se rađaju s normalnim ženskim vanjskim spolovilom sa ili bez klitoromegalije, a ponekad i inkompletnom fuzijom labija. Naime, blok steroidogeneze vodi pojačanoj sintezi DHEA pa do virilizacije vanjskog spolovila u genetski ženske djece dolazi zbog periferne pretvorbe povišenih koncentracija DHEA (putem izoenzima 3β HSD1) u testosteron. (26). U genetski muške djece dijagnoza se postavlja ranije i češće zbog učestalije pojave dvosmislenog spolovila (10, 20), dok u ženske novorođenčadi s normalnim vanjskim spolovilo dijagnoza postavlja kasno te je adrenalna kriza često prvi simptom kod prezentacije bolesti. U ženskih bolesnica simptomi se mogu prvi puta javiti tek kasnije u životu u obliku akni, hirsutizma te poremećaja menstrualnog ciklusa (oligomenoreje ili primarne amenoreje). U oba je spola moguća premturna adrena ha zbog pretvorbe nakupljenog DHEA u testosteron uz pomoć 3β HSD1. Od ostalog, još se uvijek malo zna o povezanosti manjka 3β HSD2 s ginekomastijom, neplodnosti, rizikom za nastanak tumora testisa i adrenalnih žlijezda te smrtnosti.

Dijagnozu postavljamo testom stimulacije ACTH-om koji ne dovodi do očekivanog porasta kortizola, no izrazito je povišen 17-hidroksipregnenolon. Koncentracije 17-hidroksipregnenolona iznad 100 nmol/L, bilo bazalno ili nakon stimulacije ACTH-om, patognomonične su za manjak 3β HSD2. U ovih je bolesnika potrebna kronična supstitucijska terapija mineralokortikoidima i glukokortikoidima, dok je nadoknada spolnih hormona potrebna samo ako nema spontanog nastupa puberteta. U djece se preporučuje hidrokortizon (10–15 mg/m²/dan) jer je poluživot istog kratak te se nuspojave terapije, pogotovo supresija rasta, javljaju rjeđe nego s deksametazonom i prednizolonom koji se koriste ponekad i to tek odrasloj dobi. Kao mineralokortikoidna supstitucija koristi se fludrokortizon 0.1 – 0.3 mg/dan. (20)

2.4. Mutacije gena *CYP17A1* - manjak 17 α -hidroksilaze i 17,20- liaze

Enzim P450c17 bitan je regulator steroidogeneze te neposredno djeluje na aktivnost 17 α -hidroksilaze i 17,20-liaze, ključnih enzima za pretvorbu pregnenolona u glukokortikoide i u spolne steroide (21). Aktivnost 17 α -hidroksilaze možemo najjednostavnije odrediti prema koncentracijama kortizola, dok aktivnost 17,20-liaze mjerimo prema koncentracijama DHEA. Ove enzime ne nalazimo u zoni glomerulosi zbog čega je u ovih bolesnika sinteza mineralokortikoida očuvana. U zoni fascikulati prisutna je samo 17 α - hidroksilaza koja konvertira pregnenolon u 17-OH pregnenolon i time započinje kaskadu sinteze glukokortikoida. U zoni retikularis su aktivna oba enzima koji kao supstrat koriste 17-OH pregnenolon čime započinje sinteza spolnih hormona. Nadalje, 17 α - hidroksilaza ima jednak afinitet prema pregnenolonu kao i prema progesteronu, dok je 17,20-liaza učinkovitija u pretvorbi 17-hidroksipregnenolona u DHEA nego 17-OHP u androstendion (16).

Proučavanjem gena *CYP17* koji kodira enzim P450c17, pronađeno je nekoliko najčešćih mutacija koje se smatraju odgovornima za manjak 17 α -hidroksilaze i 17,20-liaze, a koje zatim dovode do prepoznatljivog fenotipa u bolesnika. To su dvije mutacije na mjestu vezanja steroida za enzim (F114V i D116V) te dvije mutacije na mjestu interakcije enzima sa svojim redoks parom (R347C i R347H). Mutacije mogu uzrokovati djelomičan ili potpun te kombinirani ili pak izolirani manjak jednog enzima, a ovisno o tome razlikujemo i kliničku sliku. Mutacije na mjestu vezanja steroida utječu na aktivnost oba enzima u sličnoj mjeri, dok mutacije na mjestu interakcije enzima s redoks partnerom rezultiraju izoliranim manjkom 17,20-liaze. Kao dokaz, rađene su i funkcijske studije u kojima je mjerena pretvorba pregnenolona u 17-hidroksipregnenolon i DHEA za procjenu aktivnosti 17 α -hidroksilaze i 17,20- liaze. Primjerice bolesnici nositelji mutacija F114V i D116V pretvore otprilike 10–20% pregnenolona u 17-hidroksipregnenolon pa u DHEA, dok bolesnici s mutacija R347C i R347H stvaraju 17-OH-pregnenolon, no ne proizvode mjerljive količine DHEA. Iako imaju blok u sintezi kortizola, ovi bolesnici nemaju simptome manjka glukokortikoida i to zbog povišenih koncentracija kortikosterona koji ima dostatno glukokortikoidno djelovanje. Kombinirani kompletni manjak 17 α -hidroksilaze i 17,20-liaze najčešće je se nalazi u bolesnika koji nose mutaciju F114V (21).

Tipično se rađaju djeca ženskog fenotipa neovisno o genetskom spolu, a u većine bolesnika dijagnoza se postavlja tek u adolescenciji. Karakteristično se radi o fenotipski ženskim bolesnicama u kojih nije došlo do razvoja sekundarnih spolnih osobina, a u kojih mjerenjem vitalnih parametara najčešće nalazimo povišen arterijski tlak s normalnim ili sniženim koncentracijama renina i aldosterona. Do hipertenzije u ovih bolesnika dolazi zbog nakupljanja deoksikortikosterona koji ima mineralokortikoidno djelovanje, dovodi do retencije soli i posljedično povišenja tlaka te hipokalemije. Supstitucijska terapija glukokortikoidima u ovih bolesnika će dovesti i do normalizacije krvnog tlaka (16, 18, 21).

S druge strane, mutacija D116V dovodi do kombiniranog djelomičnog manjka oba enzima. Androgeni (adrenalni i gonadalni) se stvaraju, ali ne u količini dovoljnoj za adekvatnu maskulinizaciju muškog spolovila u genetski muških bolesnika koji se zbog toga rađaju s dvosmislenim spolovilom. Djelomični manjak 17 α -hidroksilaze s potpunim manjkom 17,20-ligaze daje istu kliničku sliku (21).

2.5. Izolirani manjak 17,20-liaze

U zadnjih nekoliko desetljeća sve se više govori o izoliranom manjku enzima 17,20-liaze. To potvrđuju i molekularne studije u kojima su nađene mutacije u genu *CYP17A1* koje djeluju samo na jedan dio P450c17, točnije uzrokuju manjak 17,20-liaze uz urednu funkciju 17 α -hidroksilaze. Izolirani manjak 17,20-liaze dijagnosticira se vrlo rijetko, a najčešće ga uzrokuju mutacije na mjestu interakcije enzima s redoks parom (R347C i R347H). Različite mutacije dovode do različitog fenotipa pa se tako genetski muški bolesnici s mutacijom R347H rađaju s dvosmislenim spolovilom što govori da sinteza androgena, iako nedostatna, do neke mjere ipak postoji. S druge strane, bolesnici s mutacijom R347C imaju vanjsko spolovilo potpuno ženskog izgleda bez obzira na genetski spol. Ovi bolesnici imaju gotovo nemjerljive koncentracije androgena u serumu. U testu stimulacije hCG-om ne dolazi do očekivanog porasta koncentracije androgena, no isti dovodi do porasta progesterona i 17-OHP što govori u prilog uredne funkcije 17 α -hidroksilaze. Glavnu razliku između izoliranog manjka 17,20-liaze i kombiniranog manjka enzima uočavamo nakon provođenja ACTH testa koji će dovesti do povišenja koncentracija progesterona u bolesnika s manjkom 17 α -

hidroksilaze, to jest povišenja koncentracija 17-OHP u bolesnika s izoliranim manjkom 17,20-liaze. U bolesnika s izoliranim manjkom 17,20- liaze nalazimo normalne koncentracije 17-hidroksikortikosteroida te niže koncentracije C19 steroida (16, 21).

Na aktivnost enzima 17,20-liaze, to jest nastanak DHEA iz 17 α -hidroksipregnenolona, ne utječu samo mutacije u genu *CYP17A1*, već i defekt POR-a i citokroma b5. Naime, djelovanje 17,20- ligaze ovisi o POR koji je zadužen za prijenos elektrona s NADPH, citokromu b5 koji poboljšava interakciju između POR i P450c17 te kinazi MAPK14 koja fosforiliranjem ubrzava rad liaze (6). Koliko citokrom b5 utječe na aktivnost liaze vidljivo je i iz prikaza bolesnika s dijagnosticiranim manjkom citokroma b5. Radi se uglavnom genetski muškim bolesnicima rođenim s dvosmislenim vanjskim spolovilom, methemoglobinemijom (citokrom b5 reducira methemoglobin), a izmjerene koncentracije hormona odgovaraju nalazima izoliranog manjka 17,20- liaze (7,18).

2.6. Mutacije gena *POR* – manjak P450 oksidoreduktaze

Nekim enzimima citokroma P450 su za adekvatnu funkciju su elektroni koje im prenosi P450 oksidoreduktaza (POR). POR prihvaća par elektrona s NADPH te ih naposljetku donira enzimima i na taj način utječe na rad lanosterol demetilaze, 17-hidroksilaze i 17,20 liaze, 21- hidroksilaze i aromataze. Mutacije u genu POR-a rezultiraju smanjenom aktivnošću prethodno navedenih enzima što dovodi do poremećaja steroidogeneze (16, 22).

U posljednje se vrijeme s mutacijama u POR povezuje i sindrom Antley-Bixler (ABS). Novorođenčad s ABS-om se prezentira širokom kliničkom slikom pa tako nalazimo razne koštane malformacije kao što su kraniosinostoza, brahicefalija, radioulnarna ili radiohumeralna sinostoza, deformacije femura, arahnodaktilija te hipoplazija središnjeg dijela lica. Neki bolesnici imaju i proptozu, stenozu ili atreziju hoana koje mogu biti uzrok smrti u ove novorođenčadi. Više od 50% bolesnika ima razvojno zaostajanje i intelektualne poteškoće (16, 23). Mutacije više različitih gena mogu dovesti do fenotipa ABS-a, no kada se u tih bolesnika dodatno nađe i dvosmisleno vanjsko spolovilo vjerojatno su uzrok mutacije u genu POR (16).

Bolesnici s nesindromskim oblikom manjka POR-a, prezentiraju se dvosmislenim spolovilom neovisno o genetskom spolu. U genetski ženske novorođenčadi nalazimo virilizaciju, klitoromegaliju i fuziju labija. Virilizacija ne napreduje nakon rođenja, a u kasnijoj su dobi moguće pojave cista jajnika. S druge strane, u genetski muške novorođenčadi prisutna je manjkava maskulinizacija koja se prezentira kao mikropenis, kriptorhizam i/ili hipospadija. Osim toga, u trudnica koje nose plod s mutacijama u genu POR, dolazi do progresivne virilizacije tijekom trudnoće u vidu povećanja klitorisa, produblivanja glasa, pojave akni i hirzutizma. Ovi simptomi spontano nestaju nakon poroda, a za njih je odgovoran manjak placentalne aromataze (*CYP19A1*) koja androgene ne pretvara u estrogene pa isti prelaze u majčin krvotok i uzrokuju simptome. Dodatno mjerimo i nizak estriol u trudnica (16, 22, 23).

Rezidualna sposobnost POR-a da prenosi elektrone povezana je s fenotipom bolesnika: teže mutacije dovode do potpune ekspresije ABS-a, dok su blaže mutacije POR-a pronađene u pojedinaca s poremećajem steroidogeneze, ali normalnim razvojem kostiju pa se dijagnoza postavlja tek kasnije u životu. U tom se slučaju, najčešće se radi o ženama sa sindromom policističnih jajnika ili pak muškarcima s blagom gonadnom insuficijencijom.

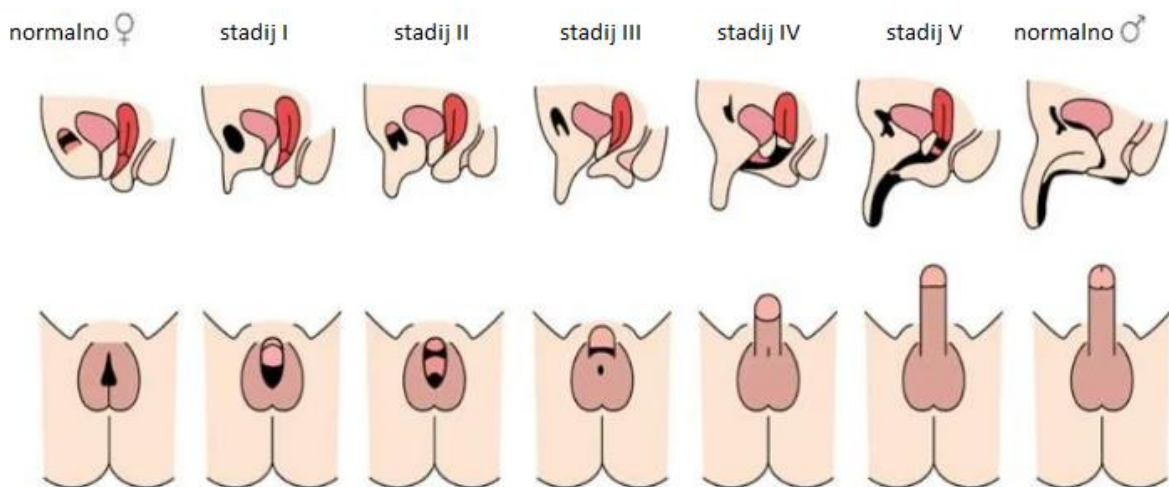
Enzimi citokroma P450 su, osim u steroidogenezi, uključeni i u metabolizam lijekova. Na primjer flukonazol, antifungalni lijek koji inhibira lanosterol demetilazu, a njegova je primjena u trudnoći dovedena u vezu s pojavom simptoma ABS-a u novorođenčadi. Retinoidi te snižene koncentracije retinoične kiseline tokom trudnoće inhibiraju POR (16).

Dijagnoza manjka POR-a postavlja se spektrometrijom urinarnih steroida koja pokazuje povišene koncentracije pregnenolona i 17-OHP te niske koncentracije androgena. Daljnjom obradom nalazimo normalan ili povišen bazalni ACTH, koncentracije kortizola su granično normalne, ali se ne povisuju nakon stimulacije ACTH-om. Od ostalih nalaza, koncentracije renina i aldosterona su normalne; pregnenolona, progesterona, 17-OH pregnenolona i 17-OHP povišene, dok su DHEA i androstenedion normalni ili sniženi, a LH i FSH povišeni (22, 23). U stanjima stresa ovi bolesnici mogu razviti adrenalnu krizu. Terapija je supstitucija glukokortikoidima.

2.7. Mutacije gena *CYP11B1*- manjak enzima 11 β -hidroksilaza

Enzim P450c11b, to jest 11 β -hidroksilazu kodira gen *CYP11B1*. Ovaj enzim pretvara 11-deoksikortizol u kortizol i 11-deoksikortikosteron u kortikosteron. Manjak 11 β -hidroksilaze dovodi do rijetkog oblika KAH-a koji se nešto češće pojavljuje na području Bliskog Istoga i u Sjevernoj Africi što se dovodi u vezu s čestim konsangvinitetom na tim područjima (24).

Manjak enzima 11 β -hidroksilaza dovodi do smanjene sinteze kortizola koje organizam pokušava nadoknaditi pojačanom steroidogenezom, no zbog enzimskog bloka dolazi do nakupljanja supstrata steroidogeneze prije enzimskog bloka, točnije 11-deoksikortizola i 11-deoksikortikosterona koji su ujedno najznačajniji biomarkeri za dijagnozu ovog oblika KAH-a. Nadalje, pod djelovanjem ACTH dolazi do pojačane sinteze adrenalnih androgena. Adrenalna hiperandrogenemija dovodi do izrazite virilizacije vanjskog spolovila (Prader score najčešće 4 ili 5) u ženskih fetusa.



Slika 2. Prader skala- ljestvica za mjerenje stupnja virilizacije vanjskih genitalija čovjeka (Preuzeto s: Dsd update [Internet]. Slideshare.net. 2022 [citirano 15.06.2022]. Dostupno na: <https://www.slideshare.net/ashraf62hamed/dsd-update>)

Hiperandrogenemija u ovih bolesnika, može dovesti do pojave perifernog preuranjenog puberteta u oba spola što rezultira ubrzanim rastom i koštanim

dozrijevanjem, ali na kraju niskom konačno dosegnutom visinom. Preuranjeni pubertet i ubrzan rast vodeći su simptomi kod postavljanja dijagnoze u muških bolesnika.

Pojačano nakupljanje 11-deoksikortikosterona (supstrata enzima 11 β -hidroksilaze) koji ima mineralokortikoidnu funkciju dovodi do hipertenzije, hipokalemije i suprimiranja renina u oko 60% bolesnika (24). Bitno je naglasiti da značajna povezanost između hipertenzije i stupnja virilizacije u ženske novorođenčadi te povišenih koncentracija 11-deoksikortikosterona i koncentracije kalija nije pronađena.

Osim toga, u novorođenčadi se nerijetko nalaze povišene koncentracije 17-hidroksiprogesterona u novorođenačkom skriningu, te se u njih pogrešno postavi dijagnoza KAH-a zbog manjka 21-hidroksilaze (16).

Terapija je supstitucija glukokortikoidima, a kod rezistentne hipertenzije se primjenjuju i antihipertenzivi iz skupine ACE inhibitora (16).

Postoje tri vrste mutacija ovog gena: mutacije koje mijenjaju mjesto vezanja hema, one koje utječu na stabilnost 11 β -hidroksilaze te mutacije koje utječu na vezanje supstrata za enzim. Uočena je i povezanost između tipa mutacije i fenotipa, pa tako neke mutacije dovode samo do virilizacije vanjskog spolovila u djevojčica te hipertenzije ili pak samo do uznapredovale koštane dobi, a među bolesnicima su pronađeni i složeni heterozigoti čiji fenotip ovisi o doprinosu svakog od mutiranih alela (24).

2.8. Mutacije gena *CYP11B2* - manjak enzima aldosteron sintetaza

Aldosteron je mineralokortikoidni hormon čija sinteza teče u tri koraka, a za sve reakcije potreban je enzim P45011B2. Isti ima višestruko djelovanje, točnije djeluje kao 11 β -hidroksilaza, 18-hidroksilaza te 18-metil-oksidaža poznatija kao aldosteron sintetaza, a svojim djelovanjem deoksikortikosteron pretvara u aldosteron (16). Kodira ga gen *CYP11B2* čiju ekspresiju potiču povišene koncentracije kalija te angiotenzin II (25). Mutacije u genu *CYP11B2* dovode do rijetkog oblika KAH-a u kojem primarno nedostaje aldosteron. Postoje dva tip ove bolesti. Tip I karakterizira manjak 18-hidroksilaze ili 18- metil-oksidaže što onemogućava sintezu 18-hidroksikortikosterona i aldosterona. Dijagnoza se postavlja na temelju povišenog omjera kortikosteron /18-

hidroksikortikosteron te sniženih koncentracija aldosterona bez obzira na povišene koncentracije renina (16).

U tipu II narušena je aktivnost aldosteron sintetaze što rezultira povećanim omjerom 18-hidroksikortikosterona prema aldosteronu (16). Koncentracije 18-hidroksikortikosterona u ovih su bolesnika povišene zbog manjka aldosteron sintetaze. Aktivnost tog enzima narušavaju mutacije gena *CYP11B2*, ali i aktivnost enzima 11 β -hidroksilaze. 11 β -hidroksilaza svojim djelovanjem također proizvodi 18-hidroksikortikosteron, a u ovih ovih je bolesnika pojačana ekspresija 11 β -hidroksilaze zbog povišenih koncentracija angiotenzina II koji nastoje potaknuti sintezu aldosterona (26). Klinička slika ovih bolesnika je varijabilna. U novorođenčadi se najčešće nalazi somatsko nenapredovanje uz elektrolitski disbalans (hiponatremija i hiperkalemija) koji može biti životno ugrožavajuće osobito u stanjima stresa. S godinama dio bolesnika postaje asimptomatski jer proizvode dovoljno mineralokortikodnih prekursora. S druge strane, neki bolesnici opće nemaju simptoma (16, 26). Terapija je supstitucija mineralokortikoidima tj. fludrokortizonom.

2.9. Aldosteronizam popravljiv na glukokortikoide

Entitet kojeg je bitno spomenuti je i aldosteronizam popravljiv na glukokortikoide, također poznat kao hiperaktivnost aldosteron sintetaze. Do istog dolazi zbog nepravilnog crossing-overa između gena *CYP11B1* i *CYP11B2*. Kao rezultat toga, nastaje hibridni gen koji se sastoji od ACTH promotora, prvih nekoliko egzona gena *CYP11B1*, dok ostatak egzona pripada genu *CYP11B2* koji kodira za aldosteron sintetazu. Izgubljeni dijelovi gena rezultiraju manjkom 11 β -hidroksilaze. U ovih bolesnika ACTH stimulira ekspresiju novonastalog hibridnog enzima koji ima svojstva 18-hidroksilaze i 18-oksidgeze pa se aldosteron i 18- oksigenirani metaboliti kortizola sintetiziraju u većim količinama (18), a višak aldosterona dovodi do hipertenzije sa sniženim koncentracijama renina. Kako je ekspresija ovog hibridnog gena regulirana ACTH-om, istu možemo suprimirati glukokortikoidima pa njih u ovom slučaju koristimo kako u dijagnostici tako i u terapiji (16).

3.ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici dr. sc. Katji Dumić Kubat, dr.med.na prihvaćanju mentorstva, strpljenju, savjetima te uloženom trudu i vremenu pri izradi ovog rada.

Zahvaljujem cijeloj svojoj obitelji, a najviše mami, tati, Lovreku i Edwinu na bezuvjetnoj podršci i motivaciji tijekom svih šest godina studija.

Cijelo iskustvo fakulteta nebi bilo jednako bez prijatelja pa tako veliko hvala mojim čakovečkim beračima i Lanuški, a ponajviše s.č. ženama. Ima da se još puno puta „zgubimo na Sleme“!

4.LITERATURA

1. Claahsen - van der Grinten H, Speiser P, Ahmed S, Arlt W, Auchus R, Falhammar H et al. Congenital Adrenal Hyperplasia - Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocr. Rev.* 2021;43(1):91-159. doi: 10.1210/endrev/bnab016.
2. DSpace Home [Internet]. 2022 [citirano 15.06.2022]. Dostupno na: <https://dspace.sunyconnect.suny.edu/bitstream/handle/1951/70287/A%20Review%20of%20Cortisol.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
3. Speiser P, Arlt W, Auchus R, Baskin L, Conway G, Merke D et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(11):4043-4088. doi: 10.1210/jc.2018-01865.
4. Miller W. Disorders in the initial steps of steroid hormone synthesis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017;165:18-37. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.009.
5. Miller W, Tee M. The post-translational regulation of 17,20 lyase activity. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015;408:99-106. doi: 10.1016/j.mce.2014.09.010.
6. Witchel S. Congenital Adrenal Hyperplasia. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2017;30(5):520-534. doi: 10.1016/j.jpag.2017.04.001.
7. Miller W. Mechanisms in endocrinology: Rare defects in adrenal steroidogenesis. *Eur. J. Endocrinol.* 2018;179(3):125-141. doi: 10.1530/EJE-18-0279.
8. Wooding K, Auchus R. Mass spectrometry theory and application to adrenal diseases. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2013;371(1-2):201-207. doi: 10.1016/j.mce.2012.12.026.
9. Dumić Kubat K, Braovac D, Vinković M. Kongenitalna adrenalna hiperplazija. *Paediatr Croat.* 2019; 63(Supl 1):81-86.
10. Alswailem M, Alzahrani O, Alhomaidah D, Alasmari R, Qasem E, Murugan A et al. Mutational analysis of rare subtypes of congenital adrenal hyperplasia in a highly inbred population. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2018;461:105-111. doi: 10.1016/j.mce.2017.08.022.
11. Guran T, Buonocore F, Saka N, Ozbek M, Aycan Z, Bereket A et al. Rare Causes of Primary Adrenal Insufficiency: Genetic and Clinical Characterization

- of a Large Nationwide Cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(1):284-292. doi: 10.1210/jc.2015-3250.
12. Fujieda K, Tajima T, Nakae J, Sageshima S, Tachibana K, Suwa S et al. Spontaneous puberty in 46,XX subjects with congenital lipoid adrenal hyperplasia. Ovarian steroidogenesis is spared to some extent despite inactivating mutations in the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) gene. *J. Clin. Investig.* 1997;99(6):1265-1271. doi: 10.1172/JCI119284.
 13. Khoury K, Barbar E, Ainmelk Y, Ouellet A, LeHoux J. Gonadal Function, First Cases of Pregnancy, and Child Delivery in a Woman with Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(4):1333-1337. doi: 10.1210/jc.2008-1694.
 14. Chen X, Baker B, Abduljabbar M, Miller W. A Genetic Isolate of Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia with Atypical Clinical Findings. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(2):835-840. doi: 10.1210/jc.2004-1323.
 15. Kirkland R, Kirkland J, Johnson C, Horning M, Librik L, Clayton G. Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia in an Eight-Year-Old Phenotypic Female. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1973;36(3):488-496. doi: 10.1210/jcem-36-3-488.
 16. Miller W, Auchus R. The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. *Endocr. Rev.* 2011;32(1):81-151. doi: 10.1210/er.2010-0013.
 17. Miller W. Minireview: Regulation of Steroidogenesis by Electron Transfer. *Endocrinology.* 2005;146(6):2544-2550. doi: 10.1210/en.2005-0096.
 18. Nebert D, Wikvall K, Miller W. Human cytochromes P450 in health and disease. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 2013;368(1612):20120431. doi: 10.1098/rstb.2012.0431.
 19. Gucev Z, Tee M, Chitayat D, Wherrett D, Miller W. Distinguishing Deficiencies in the Steroidogenic Acute Regulatory Protein and the Cholesterol Side Chain Cleavage Enzyme Causing Neonatal Adrenal Failure. *J. Pediatr.* 2013;162(4):819-822. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.10.012.
 20. Al Alawi A, Nordenström A, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency. *Endocrine.* 2019;63(3):407-421. doi: 10.1007/s12020-018-01835-3.
 21. van den Akker E, Koper J, Boehmer A, Themmen A, Verhoef-Post M, Timmerman M et al. Differential Inhibition of 17 α -Hydroxylase and 17,20-Lyase

- Activities by Three Novel Missense CYP17 Mutations Identified in Patients with P450c17 Deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(12):5714-5721. doi: 10.1210/jc.2001-011880.
22. Fukami M, Horikawa R, Nagai T, Tanaka T, Naiki Y, Sato N et al. Cytochrome P450 Oxidoreductase Gene Mutations and Antley-Bixler Syndrome with Abnormal Genitalia and/or Impaired Steroidogenesis: Molecular and Clinical Studies in 10 Patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(1):414-426. doi: 10.1210/jc.2004-0810.
23. Porter F, Herman G. Malformation syndromes caused by disorders of cholesterol synthesis. *J. Lipid Res.* 2011;52(1):6-34. doi: 10.1194/jlr.R009548.
24. Khattab A, Haider S, Kumar A, Dhawan S, Alam D, Romero R et al. Clinical, genetic, and structural basis of congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *PNAS.* 2017;114(10). doi: 10.1073/pnas.1621082114.
25. Clyne C, Zhang Y, Slutsker L, Mathis J, White P, Rainey W. Angiotensin II and Potassium Regulate Human CYP11B2 Transcription through Common cis-Elements. *J. Mol. Endocrinol.* 1997;11(5):638-649. doi: 10.1210/mend.11.5.9920.
26. Pascoe L, Curnow K, Slutsker L, Rösler A, White P. Mutations in the human CYP11B2 (aldosterone synthase) gene causing corticosterone methyl oxidase II deficiency. *PNAS.* 1992;89(11):4996-5000. doi: 10.1073/pnas.89.11.4996.

5. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 7. prosinca 1996. u Čakovcu. Od 2003. do 2011. godine pohađala sam Osnovnu školu Ivanovec. Nakon toga, 2011. godine, upisala sam Gimnaziju Josipa Slavenskog Čakovec koju sam završila 2015. godine s odličnim uspjehom. Paralelno s osnovnom školom, pohađala sam Osnovnu umjetničku školu Miroslav Magdalenić te nakon toga nastavila svirati u harmonikaškom orkestru kroz srednjoškolsko obrazovanje. Po završetku srednje škole, upisala sam semestar na američkom fakultetu Valdosta State University, a potom 2016. godine Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Članica sam vodstva Studentske sekcije za pedijatriju te aktivni član Studentske sekcije za infektologiju. Aktivno se služim engleskim jezikom.