

# Congenitalis adrenalis hyperplasia, 21-hidroxiláz defektus

## Szülő- és betegtájékoztató

### Bevezetés

Minden szülő azt várja, hogy gyermeke egészséges lesz. Így azután mélyen megrázza őket, ha megtudják, hogy gyermeküknek olyan betegsége van, ami egész életén át kezelést igényel. Gyakran nehéz pontosan visszaidézniük mindazt, amit gyermekük kórházi kivizsgálásakor közöltek velük. Több hónap is eltelhet addig, amíg lelkileg felkészülnek arra, hogy aggodalmaikat megbeszéljék az orvossal, illetve a család többi tagjával. Ez az írás segíthet kérdéseik megválaszolásában. Olvasása közben ne feledjék, hogy a congenitalis adrenalis hyperplasiás (veleszületett mellékvesekéreg megnagyobbodás) betegek tünetei, kezelése és várható problémái nem teljesen egyformák minden esetben.

### Mit jelent a "congenitalis adrenalis hyperplasia" kifejezés?

Ennek az elnevezésnek (rövidítve CAH) a jelentése: veleszületett (congenitalis) mellékvese (adrenalis) megnagyobbodás (hyperplasia). A mellékvese páros szerv, ami a hasban, a vesék felett helyezkedik el. A mellékvese belső része, amit mellékvesevelőnek neveznek, az adrenalin nevű hormont termel, ennek működése alapvetően nem érintett CAH-ban. A mellékvese külső részét nevezik mellékvesekéregnek, ez az, ami kórosan működik CAH-betegekben.

### Mi a mellékvesekéreg élettani szerepe?

A mellékvesekéreg olyan hormonokat termel, amelyek kémiaiag szteroidok, és a véráramba jutva hozzájárulnak a szervezet normális működéséhez. Hatásuk szempontjából három csoportba sorolhatók.

1. Cukoranyagcserét szabályozó szteroidhormonok, mint pl. a kortizol (másnéven hidrokortizon). A szervezetet megterhelő helyzetben (stressz, pl. láz, sérülés, éhezés) megakadályozza a vér cukor szintjének csökkenését.
2. A sóháztartást szabályozó szteroidhormon az aldoszteron. A táplálékkal felvett konyhasó (nátrium klorid) döntő többsége a vizelettel távozik szervezetünkben. Az aldoszteron szerepe az, hogy a vesén át való sóvesztést mérsékelje, ha a bevitel alacsony.
3. A nemi szervek kialakulását és a nemi fejlődést szabályozó szteroidhormonok egy része az ivarmirigyekben, másik része a mellékvesekéregben képződik. Fiúk és lányok mellékveséje is képes férfi hormonok képzésre, ami a normális serdülés során hozzájárul a szeméremszőrzet kialakulásához.

### Honnan tudja a mellékvesekéreg, hogy mennyi kortizolt termeljen?

A mellékvesekéreg kortizol termelését egy másik mirigy, az aggyal szoros kapcsolatban álló agyalapi mirigy szabályozza. Ha a mellékvesekéreg túl kevés kortizolt választ el, akkor az agyalapi mirigy fokozottan termel egy hormont (ACTH), ami serkenti a mellékvesekéreg hormonok képződését. Ha kortizolt, vagy hasonló hatású másik szteroid hormont adunk valakinek, akkor gátolt lesz saját ACTH és kortizol elválasztása.

*A hormontermelés milyen zavarára vezet a CAH?*

A mellékvesekéreg sejtekben egy kiinduló anyagból, a koleszterinből öt lépésben képződik a kortizol. Az egyes átalakulásokat serkentő fehérjéket enzimeknek nevezzük. Ha az enzimek közül az egyik hibás, akkor kevés kortizol képződik. Ez a szabályozó

hormonjának (ACTH) fokozott elválasztására vezet, ami egyrészt megnagyobbítja a mellékvesét, másrészt a gátolt átalakulás előtti anyagok felszaporodnak. A CAH-ra vezető leggyakoribb enzimhiba (21-hidroxiláz elégtelenség) csökkent kortizol termelésre és a betegek kétharmadában csökkent sóvisszatartó-hormon elválasztásra vezet. A férfihormon termelés nem gátolt, sőt kórosan sok képződik belőle.

### **Milyen elváltozásokat okoz a CAH leggyakoribb formája?**

A betegség következményei, tünetei mások fiúkban és lányokban, továbbá különböznek a hiba súlyossági fokától függően.

- Súlyos enzimhiba fiúkban: az újszülött egészségesnek látszik, a második héttől észlelhető, hogy nehezen etethető, testsúlya nem emelkedik, majd hányás, súlycsökkenés jelentkezik. Ez a vizelettel való só- és vízvesztés következménye és sürgős kezelést igényel.
- Súlyos enzimhiba lányokban: a magzat külső nemi szervei a kórosan fokozott férfi hormon hatására fiús irányban fejlődnek. A szeméremajkak összenőnek, a csikló megnagyobbodik. Néha olyan fokú ez az elváltozás, hogy az újszülöttről nem állapítható meg pusztán rítékintéssel, hogy fiú-e vagy lány, ami a szülőket nehéz helyzetbe hozza. Pedig a gyermek egyértelműen leány, női kromoszómákkal (XX), valamint petefészekkel, méhvel és hüvellyel. Ez az elváltozás plasztikai műtéttel korrigálható. Ha a beteg kezelésbe vétele elhúzódik, ugyanolyan sóvesztés alakulhat ki, mint amit a fiúknál leírtunk. Ezért az ilyen típusú CAH-betegeket - fiúkat és lányokat is - "sóvesztő"-knek nevezzük.
- Enyhe enzimhiba fiúknál: csak 2-4 éves korban okoz kóros elváltozásokat, a növekedés felgyorsul, a hímvessző a herék változatlan kis mérete mellett megnagyobbodik, szeméremszőrzet kezd megjelenni. Ennek oka a kórosan fokozott mellékvesekéreg eredetű férfi nemihormon képzés.
- Enyhe enzimhiba lányokban: a kóros férfi hormontermelés miatt a magzati életben a szeméremajkak hátsó részének összenövésére, csecsemőkorban a csikló megnagyobbodására, gyors növekedésre és korai, 4 éves kor előtti szeméremszőrzet megjelenésre vezet.

Bár ezek a fiúk és lányok életkorukhoz képest magasak, megfelelő kezelés nélkül felnőttkori testmagasságuk alacsony lesz, mivel a férfi hormonok a csontterést olyan erőteljesen serkentik, hogy a növekedés korán befejeződik. Ezeknél az enyhén érintett gyermekeknél nem alakul ki sóvesztés, ezért "nem-sóvesztő"-knek nevezzük őket.

- Végül létezik a CAH-nak egy igen enyhe formája is ("nem-klasszikus" forma), ami csak 8 éves kor után, többnyire a serdüléstől kezdve okoz tüneteket ("későn megjelenő – late onset" forma), és pedig férfias típusú szőrösödést vált ki, néha korai szeméremszőrzet megjelenéssel, gyakran szabálytalan, ritkán jelentkező menstruációs vérzéssel. Ezt nem ritkán a petefészek policisztás megnagyobbodása kíséri, ami a többi CAH formára is jellemző.

### **Hogyan jön létre a CAH betegség?**

A CAH öröklött betegség, létrejöttének megértéséhez a kromoszómákról és a génekről kell néhány szót ejtenünk.

Az emberi élet első lépése az, amikor az apa hímvarsejtje megtermékenyíti az anya petesejtjét. Az így létrejött egyetlen sejtből sorozatos osztódások során képződő sok milliárdnyi sejt építi fel a szervezet szöveteit, szerveit (agy, izom, máj, bőr, stb.). Azt az információt, receptet, hogy hogyan legyen egyetlen sejtből egy egész személy, és az

hogyan működjön, a sejtmag tartalmazza apró csomagokban, amiket géneknek nevezünk. Ezek a gének fonalakra vannak felfűzve. Ezek a kromoszómák. Minden sejt 23 pár kromoszómát tartalmaz, a párok egyik tagja az apától, a másik az anyától származik.

A CAH leggyakoribb változatában a 6. kromoszómán lévő 21-hidroxiláz enzim génje változott meg. A betegség csak akkor jelenik meg, ha a gyermek apjától és anyjától is megváltozott gént örököl (a gén megváltozása = mutáció). A szülőknek egy jó és egy mutáns génjük van, ők nem betegek, úgynevezett "tünetmentes hordozók". Ezt a fajta öröklődést a szaknyelv rejtett (recesszív) öröklésnek nevezi. Ha tehát az anya és az apa is mutáns gént hordozó, akkor gyermekeiknél a betegség megjelenésének, illetve ismétlődésének valószínűsége 1:4 azaz 25%. A magyar népességben a mutáns gént hordozók gyakorisága kb. 1:50. A hordozók házasságának a valószínűsége tehát 1:2500. Vérokonságban állóknál azonos génhiba találkozásának kockázata magasabb. Ha tehát egy CAH beteg felnőtt és gyermeke lesz, akkor az mindenképpen örököl egy mutáns gént, de kicsi (1:50) a valószínűsége annak, hogy gyermeke is beteg lesz.

### **Normális növekedés és serdülés várható CAH-ban? CAH-leánynak lehet-e saját gyermeke?**

Megfelelően kezelt CAH-betegnél a szülőknek megfelelő testmagasság, valamint normálisan zajló serdülés várható. Később felismert, illetve a nem megfelelően kezelt beteg végső testmagassága elmarad a családjában várhatótól, illetve egyes serdülési jelek túl korán, mások később jelenhetnek meg. A súlyos formában szenvedő lányoknál viszonylag gyakori, hogy a menstruáció később kezdődik, szabálytalanul és ritkán jelentkeznek.

Mivel a CAH-lányoknak a fiús irányba csúszott külső nemi szerveik ellenére normális petefészük és méhük van, lehetőségük van normális terhességre. A sóvesztők teherbeesési valószínűsége azonban kisebb, mint az egészségeseké.

### **Milyen kezelést igényelnek a CAH-betegek?**

A kezelés részben gyógyszeres, részben műtéti (utóbbi csak a lányokban). A gyógyszeres kezelés hormonpótlásból és konyhasó pótlásból áll. Mellékvesekéreg hormon, szteroid (hidrokortizon) adásával visszaszorítjuk a kórosan fokozott férfi hormon képződést. Ezt a gyógyszert az egész élet során nap mint nap szedni kell. Adagja a testfelszínnel arányosan az évek során lassan nő, de egyéni beállítást igényel. A napi adagot általában három egyenlő részre osztva adjuk be (reggel, délben-kora délután, illetve este). Sóvesztő betegek ezenkívül sóvisszatartó hormon (fludrokortizon) és csecsemőkorban konyhasó (NaCl) rendszeres adását is igénylik. Utóbbit az első év során sós tea itatásával juttathatjuk be, később az étel ízlés szerinti sózásával.

A szervezetet károsító (stressz) helyzetben (pl. 38 °C feletti láz, műtét, gyomor-bél hurut) a hidrokortizon adagot átmenetileg emelni szükséges (a napi adagot kétféle háromszorosára, azaz az addigi napi háromszori, kb. 8 óránkénti adás helyett 6-8-szor, vagyis 3-4 óránként a szokásos egyszeri adagot),

Ha a CAH-beteg cukros folyadékot sem fogad el, ismételten hány vagy nagyon rossz állapotba kerül (erőtlen, eszméletlen), akkor injekció, illetve infúzió formájában kell bejuttatni a gyógyszereket és a sót. Az első adag injekció Solu-Cortef formájában otthon a szülők által is beadható, ha ennek adását korábban elsajátították illetve az adagot a kezelő orvosukkal egyeztetették. Ajánlatos, hogy a gyermekeknél mindig legyen egy kártya, amin betegsége és elsősegély ellátásának módja szerepel. Bármilyen egyéb betegségnél az aktuális kezelő orvos figyelmét fel kell erre hívni. Fontos: a CAH betegek kortizol pótlása nem azonos a krónikus gyulladásos betegek immunrendszer gyengítő nagyadag szteroid kezelésével. A CAH beteg

nem tekintendő immungyengének, lázas, fertőző betegség esetén a kortizol adagot emelni kell, de a lázat okozó fertőzés tovaterjedésére nincs nagyobb kockázat, mint nem CAH-os emberek esetében.

Súlyos formában szenvedő CAH-lányok műtétet is igényelnek. A külső nemi szervek plasztikai műtétjének optimális időpontját az adott sebészteam gyakorlata határozza meg. Magyarországon általában egy és két éves kor között szokták elvégezni, de a nemzetközi ajánlásokban csecsemőkori és serdülőkor előtti műtéti javaslat egyaránt megtalálható. A műtét lényege a csikló megkisebbitése, és a hüvelybemenet tágítása. A betegek egy része a pubertás idején újabb műtétet igényel a nemi életre alkalmas hüvely kialakítása céljából.

### **Ártalmas-e a szteroid kezelés?**

#### **Milyen vizsgálatokkal állapítható meg az optimális adag?**

Fejlődésben lévő CAH-beteg részére a szteroid kezelés életfontosságú. Megfelelő adag használatával elkerülhetőek a mellékhatások, mivel csak az élettanilag szükséges pótlásra kerül sor. A szervezet aktuális igénye azonban szűk tartományban van, ezért könnyen előfordulhat túladagolás, illetve elégtelen adagolás is.

Túladagolás lassítja a növekedési ütemet és emeli a vérnyomást és súlytöbblet kialakuláshoz vezet. Elégtelen adagolás mellett a növekedés és a csontérés előnytelenül felgyorsul, valamint korai szeméremszőrzet megjelenés, illetve fokozott szőrösödés jöhet létre.

A CAH-betegek folyamatos gondozást igényelnek. A kontrollok során igen pontos testmagasság mérésre (növekedési ütem?), évente kézröntgen elkészítésre (csontkor?), valamint vérvizsgálatra (Na, K, szteroidok ) kerül sor.

#### **A védőoltásokat ugyanúgy kaphatja a szteroiddal kezelt CAH-beteg, mint a többi gyermek?**

Igen. Pontosan ugyanúgy, de lázat okozó védőoltások után (p1. Di-Per-Te) fokozott figyelem, lázcsillapítás, és szükség esetén a kortizolpótlás fent leírt módosítása javasolt.

#### **Felismerhető-e a CAH a megszületés előtt? Van-e lehetőség arra, hogy a kezelést már a magzati élet során elkezdjük?**

Ha a családban született már egy CAH-gyermek, akkor jogosan merül fel, hogyan kerülhető el a következő gyermek betegsége. A betegség megállapítható már magzati korban (3-12. terhességi héten a magzatbolyhok vizsgálatival, a 15-20. terhességi héten a magzatvíz-vizsgálatával). A terhesség megszakítása érintett magzat esetében sem indokolt, mivel megfelelően kezelhető betegségről van szó.

Az érintett lány magzatok külső nemi szervének elváltozása viszont megelőzhető, ha az anya a terhesség legelején (az első kimaradt menstruáció hetének végétől) olyan gyógyszert kezd szedni (dexametazon), ami átjutva a magzatba megakadályozza a magzat mellékveséjében férfi hormonok termelődését. A születés előtti kezelés a legutóbbi ajánlások alapján is kísérleti terápiának minősül, csak tanulmányok keretében folytatható, a megfelelő speciális engedélyek és beleegyezések után. Az édesanyák kezelése a gyermekendokrinológus és a gondozó nőgyógyász szoros együttműködésével lehetséges.

#### **Okoz-e lelki problémát a betegség?**

Minden tartósan fennálló kóros állapot elfogadásához alkalmazkodási idő szükséges. Fiú-betegek és szüleik általában könnyebben, gyorsabban jutnak túl az első ijedtségen. A többé-

kevésbé fiús nemi szervű lányok szüleit érthetően súlyosabban érinti gyermekük betegsége, és nem szívesen beszélnek meg gondjukat rokonaikkal, ismerőseikkel. A betegség gyors azonosítása, a felnevelési nem mielőbbi egyértelmű eldöntése elősegíti a család lelki problémáinak oldódását. A viszonylag korai plasztikai műtét azt szolgálja, hogy a gyermek maga ne élje meg nemi szerveinek átmeneti jellegét. Az ismételt nemi szerv vizsgálat így is lelki sérülés veszélyét rejti magában, amit csak a vizsgáló orvos együttérzése és a szülők bizalma hidalhat át. Ebben nyújthat segítséget például az, hogy a műtét után esetleg szükséges sebészi betekintés rövid altatás keretében történik.

Összefoglalva: a CAH kezelhető betegség, az érintett gyermekek normális életet élhetnek és normális életkilátásaik vannak. A család és a gondozó orvos támogatásával áthidalhatók a rendszeres gyógyszereszedésből és időnkénti ellenőrzésből adódó problémák. Boldog gyermekkort, reményteljes felnőttkor követ.

Ez a tájékoztató jellegénél fogva csak röviden tartalmazza az adott betegséggel kapcsolatos ismereteket. Részletesebb tájékoztatást az Ön vizsgálati eredményeit, esetleges egyéb betegségeit is ismerő kezelőorvosától kaphat.

A betegtájékoztató a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság vezetősége és a Gyermekendokrinológiai Szekció vezetősége jóváhagyásával készült. Összeállította:

prof. Sólyom János, Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekklinika  
2013-ban moderálta: dr. Luczay Andrea PhD, Semmelweis Egyetem  
II. sz. Gyermekklinika és  
dr. Felszeghy Enikő PhD, Debreceni Egyetem Gyermekgyógyászati  
Intézet