

Надбъбречен хиперандрогенизъм

Въведение

Надбъбречните жлези са основният източник на андрогени, особено при деца и жени. Повишена секреция на андрогени от надбъбречните жлези настъпва при няколко различни групи пациенти:

Тя е честа и добре известна причина за вирилизацията при бебета и деца и в отделни случаи е причина за хирзутизъм и вирилизация при жени.

Може да настъпи при мъже, но при тях има малко клинични изяви. Може да доведе до клинични изяви в някои пациенти със синдром на Кушинг.

Тази статия разглежда клиничните изяви и терапията на повишената андрогенна секреция от надбъбречните жлези. В началото ще бъде разгледана нормалната надбъбречна секреция на андрогени.

Нормален синтез на андрогени в надбъбречните жлези

Андрогените са биологични продукти на синтеза на кортизол в надбъбречните жлези при здрав човек. Продукцията им в основна степен се определя от кортикотропина (адрено-кортикотропния хормон, АСТН). Основни надбъбречни андрогени са дехидроепиандростерон (DHEA) и дехидроепиандростерон-сулфат (DHEAs). По-малко от 10% от DHEA и DHEAs се образуват в тестисите и яйчиците.

DHEA и DHEAs имат минимална или никаква вътрешна андрогенна активност. Малки количества от тях обаче се превръщат в андростендион и след това в тестостерон (и естроген) както в надбъбречните жлези, така

и в периферните тъкани, включително космените фоликули, мастните жлези, простатата, външните полови органи и мастната тъкан. Следователно, ексцесивната секреция на DHEA и DHEAs обуславя развитието на надбъбречен хиперандрогенизъм, а причина за хирзутизъм и вирилизацията са андростендионът и тестостеронът, образуващи се от DHEA и DHEAs в надбъбречните жлези и периферните тъкани. DHEA и DHEAs се метаболизират основно чрез редукация и конюгация със сулфати или глюкурониди в черния дроб; метаболитите на тези стероиди и андростендиона се екскретират като 17-кетостероиди в урината.

DHEA и DHEAs се секретират в малки количества и по време на бременността и в ранното детство. Секрецията им постепенно се повишава през късното детство и това повишение е в корелация с развитието на леко пубисно окосмяване при децата в пре-пубертетна възраст – феномен, известен, като адренархе. Причината за тази повишена секреция на андрогени не е известна. Секрецията на АСТН и на кортизола не е повишена, което показва, че АСТН не е отговорен за това състояние. Предполага се участието на други проопиомеланокортин (РОМС)-свързани пептиди или на надбъбречния андроген-стимулиращ хормон (но все още не е доказано).^{1, 2} Причина за повишената секреция на андрогени може да бъде и програмирана промяна на интаадреналните регулаторни фактори.

При мъжете по-малко от 5% от тестостерона се образува в надбъбречните жлези или от над-

бъбречни прекурсори в периферните тъкани. При жените обаче андростендионът и тестостеронът, секретирани от надбъбречните жлези и продуцирани от периферните тъкани от DHEA и DHEAs, водят до значителна продукция на андрогени. Във фоликулиновата фаза на менструалния цикъл надбъбречните жлези образуват директно и индиректно около 65% от наличния тестостерон; в средата на цикъла яйчниковата секреция се усилва и процентът на участие на надбъбречните жлези спада до 40%.

При мъже и жени нормалните серумните концентрации на DHEA и DHEAs се повишават през пубертета и достигат пик в третото десетилетие на живота (концентрацията на DHEAs е 100 до 1000 пъти по-висока от тази на DHEA във всички възрасти). След това те се понижават прогресивно – към 80-годишна възраст концентрациите на DHEA и DHEAs възлизат на около 25% от тези на 25-годишна възраст.³ Причините и ефектите на това понижение не са известни.

Клинични изяви

Клиничните изяви на надбъбречния хиперандрогенизъм зависят от възрастта, в която се появяват и от пола.

Деца преди пубертета

При деца преди пубертета и от двата пола ексцесивната секреция на андрогени води до ускоряване на растежа на височина, развитието на тялото и узряването на скелета. Може да настъпи преждевременно сливане на епифизите, което води до нисък ръст. Други клинични белези зависят от пола на детето:

При момчетата преди пубертета повишението на надбъбречната андрогенна секреция предизвиква вирилизация, изявяваща се с нарастване на пениса, окосмяване в андроген-зависимите зони, мутация на гласа и развитие на вторичните полови белези (изосексуален преждевременен пубертет).

При момичета преди пубертета ексцесивната андрогенна секреция води до хирзутизъм, акне и клиторомегалия (хетеросексуален преждевременен пубертет).

Деца в пубертета

При момчета в пубертета ексцесивната андрогенна секреция ускорява прогресията на пубертета и скелетната матурация, което може да доведе до преждевременно епифизно сливане и нисък ръст. Развитие и растежът в пубертета могат да бъдат задръжани при момчета с хиперкортизолизъм (синдром на Кушинг),⁴ тъй като излишъкът на кортизол инхибира хипофизно-гонадна функция и секрецията на растежен хормон.⁵

При момичета в пубертета ексцесивната надбъбречна секреция на андрогени води до вирилизация, първична или вторична аменорея и ускорена скелетна матурация. Както и при момчетата, съпътстващият хиперкортизолизъм може да доведе до супресия на гонадите и спиране на растежа.

Възрастни

При възрастни мъже при ексцесивната надбъбречна секреция на андрогени не се наблюдава повишено окосмяване и нарастване на мускулната маса, но се инхибира секрецията на гонадотропини, в резултат на което може да настъпи понижение на размера на тестисите, на секрецията на тестостерон и на сперматогенезата.⁶

Хиперкортизолизмът има подобен ефект върху хипофизо-гонадна функция. В резултат на това мъжете със синдром на Кушинг могат да имат клинични бе-

лези на хипогонадизъм (понижение на окосмяването, загуба на мускулна маса, загуба на либидо и понижение на нивото на тестостерон) въпреки ексцесивната секреция на андрогени от надбъбречната жлеза.

При възрастни жени повишената надбъбречна секреция на андрогени води до развитие на хирзутизъм, акне, оплешивяване от мъжки тип, менструални нарушения, олигоменорея или аменорея, безплодие и дори изразена вирилизация. Както и при мъжете, хиперкортизолизмът при жените инхибира хипофизо-гонадна секреция, което е причина за настъпване на олиго- и аменорея и безплодие, но без клинични белези на андрогенен излишък.

Първична надбъбречна етиология

Ексцесивната андрогенна продукция в надбъбречните жлези може да възникне в резултат както на придобито, така и на унаследено надбъбречно заболяване и други болести, които могат да повлияят надбъбречната функция.

Преждевременно адренархе

Преждевременното адренархе се изразява с появата на пубисно и аксиларно окосмяване преди 8-годишна възраст при момичета и преди 9-годишна възраст при момчета без други белези на пубертета или вирилизация и без ускоряване на костната матурация.⁷ По-често срещано е при момичета, във възрастта след 6 години и обикновено не прогресира.

Причината за това състояние е неизвестна. Серумното ниво на андростендион, DHEA и DHEAs и уринарната екскреция на 17-кетостероиди са леко повишени за възрастта.^{8, 9} Серумната концентрация на тези и други надбъбречни хормони се повишава при приложение на глюкокортикоиди, което показва, че продукцията им е под контрола на АСТН. Се-

румните нива на надбъбречните андрогени и стероидните прекурсори обаче не се повишават ексцесивно в отговор на стимулацията с АСТН, както при пациенти с вродена надбъбречна хиперплазия,^{9, 10} и надбъбречните жлези не са увеличени. Преждевременно адренархе настъпва при деца със затлъстяване или инсулинова резистентност, при носители на 21-хидроксилазен дефицит или като първа клинична изява на вродена надбъбречна хиперплазия с късно начало.

Надбъбречни тумори

И доброкачествените, и злокачествените надбъбречни тумори могат да продуцират основно андрогени, включително тестостерон.

Андроген-секретиращите надбъбречни аденони са редки. Пациентите са с високи серумни концентрации на андрогени, които не отговарят на дексаметазон; в редки случаи туморът може да секретира само тестостерон.¹¹ Тези пациенти обикновено нямат клинично или биохимично изразен андрогенен излишък. Туморите обичайно са малки (с диаметър под 4 mm), но видими при компютърна томография (КТ) или ядрено-магнитен резонанс (ЯМР).

Андроген-секретиращите надбъбречни карциноми са по-чести от аденоните. Те се характеризират с продукция на андрогени, много стероидни метаболити и понякога кортизол. При някои пациенти туморът може да се палпира като абдоминална маса или да бъде установен чрез метастазите в момента на диагнозата; често се наблюдават клинични белези на кортизолов и андрогенен излишък. При почти всички пациенти се установяват много високи плазмени нива на DHEA и DHEAs и повишена екскреция на 17-кетостероидите в урината и тези повишени нива не се повлияват от високи дози дексаметазон. Често е понижено нивото на кортизола в серума и урината.

Повечето надбъбречни карциноми са по-големи от 5 cm в диаметър и в момента на диагноза-та често се установява засягане на капсулата на жлезата и околните тъкани. Възстановяването на симптоматиката след резекция на първичния тумор показва наличието на микрометастази дори при малки карциноми.

АСТН-зависими форми

Съществуват няколко форми на надбъбречен хиперандрогенизъм, медицирани от АСТН.

Вродена надбъбречна хиперплазия

Вродената надбъбречна хиперплазия е свързана с хиперандрогенизъм, при който синтезът на кортизол е нарушен, но андрогенният секреторен път е интактен. Тук се включват дефицитът на СYP21A2 (21-хидроксилаза) и СYP11B1 (11-бета-хидроксилаза).

АСТН-зависими форми на синдром на Кушинг

АСТН-зависимият синдром на Кушинг е най-честата причина за ендогенен хиперкортикозолизъм. Най-честата причина е кортикотропен аденом на хипофизата и по-рядко – ектопична секреция на АСТН или на кортикотропин-освобождаващия хормон (CRH). Следователно, секрецията на кортизол трябва да бъде изследвана при всички пациенти с андрогенен излишък.

Глюкокортикоидна резистентност

Редкият синдром на глюкокортикоидна резистентност се дължи на деактивираща мутация на гена за глюкокортикоидния рецептор, което води до частична резистентност към действието на кортизола във всички тъкани.⁶ В резултат на хипофизната резистентност се наблюдава повишение на секрецията на АСТН и съответно на секрецията на кортизол, надбъбречни андрогени и минералкортикоида 11-дезоксикортикостерон. Високите серумни концентрации на кортизола поддържат нормална или близка до нормалната активност в тъканите. Следователно, клиничните изяви на глюкокортикоидната резистентност варират от липса на изява до хронична умореност (вероятно отразяваща глюкокортикоидния дефицит) и изразени в различна степен хиперандрогенизъм или минералкортикоиден излишък.

Недостатъчност на 11-бета-хидроксиестероид-дехидрогеназа тип 1

Дефицитът на 11-бета-хидроксиестероид-дехидрогеназа тип 1 се нарича също „изявена кортизонредуктазна недостатъчност“. Ензимът тип 1 превръща неактивния кортизон в кортизол в черния дроб и други тъкани. Дефицитът на този ензим се компенсира от хиперсекрецията на АСТН по механизъм, подобен на този, описан при глюкокортикоидната резистентност.¹²

Недостатъчност на 11-бета-хидроксиестероид-дехидрогеназа тип 1

Дефицитът на 11-бета-хидроксиестероид-дехидрогеназа тип 1 се нарича също „изявена кортизонредуктазна недостатъчност“. Ензимът тип 1 превръща неактивния кортизон в кортизол в черния дроб и други тъкани. Дефицитът на този ензим се компенсира от хиперсекрецията на АСТН по механизъм, подобен на този, описан при глюкокортикоидната резистентност.¹²

Други етиологични причини

Хиперпролактинемия

Наблюдавани са отделни случаи на жени с изразена хиперпролактинемия, дължаща се на пролактином с белези на лек хирзутизъм и леко повишени серумни нива на DHEA, DHEAs и андростендион.^{13,14} Причината за хиперандрогенизма е неизвестна. При жени с хирзутизъм трябва да бъде измерена серумната концентрация на пролактина, независимо от наличието на други изяви на хиперпролактинемия, като олигоменорея, аменорея и особено галакторея.

Екзогенен прием на андрогени

Някои хора приемат андрогени за повишение на мускулната сила в боди-билдинга. Преди появата на еритропоетина, андрогените са се прилагали в отделни случаи

за стимулация на еритропоезата. Андрогените се прилагат главно в терапията на хипогонадизма при мъжете. Приложението им при жени е много спорно.

Приемът на DHEA се превърна в модно увлечение в САЩ. DHEA в дневна доза 50–100 mg при жени може да повиши серумната концентрация на тестостерона.¹⁵ При продължителен прием може да се наблюдават хирзутизъм, менструални нарушения, дори вирилизация.

Дефицити на плацентарните ензими

Бременните жени с ароматазен или сулфатазен дефицит на плацентата са неспособни да произвеждат естрадиол и естрол от техните прекурсори DHEAs и 16-алфа-DHEAs, които постъпват от плода.^{18,19} Майките с ароматазен плацентарен дефицит и женските плодове могат да имат клинични белези на андрогенен излишък. Жените с плацентарен сулфатазен дефицит са асимптоматични, но имат ниски нива на естрол.

Диференциална диагноза

Повишената секреция на андрогени от надбъбречните жлези почти винаги води до повишение на серумните концентрации на DHEA и DHEAs. По тази причина, един от тези два хормона (и серумният тестостерон) трябва да бъдат измерени при наличие на хирзутизъм или вирилизация при жени. Резултатът от измерването на серумните нива на DHEA и DHEAs трябва да бъде интерпретиран в съответствие с възрастта на пациента.

Измерването на серумното ниво на DHEA или DHEAs е важно, защото високите стойности при хирзутизъм показват много вероятен надбъбречен хиперандрогенизъм, докато високото ниво на тестостерона говори за надбъбречен или овариален хиперандрогенизъм. Така например жени-

те с идиопатичен хирзутизъм или поликистозен овариален синдром имат нормални или леко повишени серумни нива на DHEA и DHEAs. Серумно ниво на DHEAs >500 mcg/dL (13,6 µmol/L) при млади жени е показател за наличието на надбъбречен тумор.

Повечето андроген-секретиращи надбъбречни тумори могат да бъдат установени с КТ или ЯМР.

Терапия и прогноза

Терапията и прогнозата на пациентите с надбъбречен хиперандрогенизъм варират в зависимост от етиологичната причина. При асоциация със затлъстяване и/или инсулинова резистентност трябва да бъде препоръчана подходяща диета и промяна на начина на живот.

Преждевременно адренархе

Не е необходима терапия. Пубертетът обикновено започва в очаквания срок. При асоциация със затлъстяване или инсулинова резистентност трябва да бъде препоръчана подходяща диета и промяна на начина на живот.²²

При асоциация с късна форма на вродена надбъбречна хиперплазия, трябва да бъде назначено глюкокортикоидно заместващо лечение.

Надбъбречни тумори

Хирургичната интервенция е средство на избор при всички пациенти с хормон-секретиращи надбъбречни тумори.^{21, 23} При пациентите с аденоми едностранната адреналектомия е ефективна. Тя може да бъде извършена при отворен достъп или за предпочитане чрез лапароскопия.

Надбъбречният карцином е свързан със силно изразени прояви на андрогенен излишък, силно повишени нива на DHEA и DHEAs и наличие на големи туморни маси при образно изследване. Те изискват обстоен преглед на коремната кухина, тъй като туморът често инвазира прилежащите тъкани, и

разширена резекция. Тези тумори имат висок малигнен потенциал и оздравяването е рядко. При повечето пациенти се назначава адювантна или палиативна терапия (след резекцията) с митотан; кетоконазол или други надбъбречни ензимни инхибитори (напр. аминоглютетимид) също могат да бъдат назначени при необходимост за потискане на хормоналната секреция на надбъбречната жлеза.

Вродена надбъбречна хиперплазия

Пациентите с вродена надбъбречна хиперплазия се лекуват с глюкокортикоиди и понякога с минералкортикоиди.

АСТН-зависим синдром на Кушинг

При пациентите с АСТН-зависим синдром на Кушинг поради кортикотрофен аденом се извършва хирургична интервенция върху хипофизата. Пациентите с ектопичен АСТН- или CRH-секретиращи тумори са по-трудни за лечение.

Глюкокортикоидна резистентност

Пациентите с глюкокортикоидна резистентност трябва да бъдат лекувани с глюкокортикоид

без вътрешна минералкортикоидна активност като дексаметазон в адекватно титрирана доза.⁶ Целта на терапията е да редуцира секрецията на АСТН, а следователно и на надбъбречните андрогени (и минералкортикоиди) без да предизвика ятрогенен синдром на Кушинг. На жените може да се назначи спиронолактон или флутамид за блокиране на андрогенното действие.

Хиперпролактинемия

Терапията на хиперпролактинемията се извършва с допаминови агонисти.

Плацентарен ензимен дефицит

Жените с плацентарен дефицит на сулфатаза не се нуждаят от терапия. Жените с ароматазен дефицит, носещи женски плод, могат да бъдат лекувани с дексаметазон, който преминава през плацентарната бариера и инхибира феталната надбъбречна функция. Ефективността на този подход обаче не е потвърдена.

По материали от
www.uptodate.com

Реферирал: д-р Мая Живкова

Литература

1. Parker, LN, Lifrak, ET, Odell, WD. A 60,000 molecular weight human pituitary glycopeptide stimulates adrenal androgen secretion. *Endocrinology* 1983; 113:2092.
2. Anderson, DC. The adrenal androgen-stimulating hormone does not exist. *Lancet* 1980; 2:454.
3. Orentreich, N, Brind, JL, Rizer, RL, et al. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:551.
4. Magiakou, MA, Mastorakos, G, Oldfield, EH, et al. Cushing syndrome in children and adolescence: Presentation, diagnosis and therapy. *N Engl J Med* 1994; 331:629.
5. Chrousos, GP, Gold, PW. The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992; 267:1244.
6. Kino, T, De Martino, MU, Charmandari, E, et al. Tissue glucocorticoid resistance/hypersensitivity syndromes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 85:457.
7. SILVERMAN, SH, MIGEON, C, ROSEMBERG, E, WILKINS, L. Precocious growth of sexual hair without other secondary sexual development; premature pubarche, a constitutional variation of adolescence. *Pediatrics* 1952; 10:426.
8. Sizonenko, PC, Paunier, L. Correlation of plasma dehydroepiandrosterone, testosterone, FSH, and LH with stages of puberty and bone age in normal boys and girls and in patients with Addison's disease or hypogonadism or with premature or late adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41:894.
9. Korth-Schutz, S, Levine, LS, New, MI. Serum androgens in normal prepubertal and pubertal children and in children with precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42:117.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.