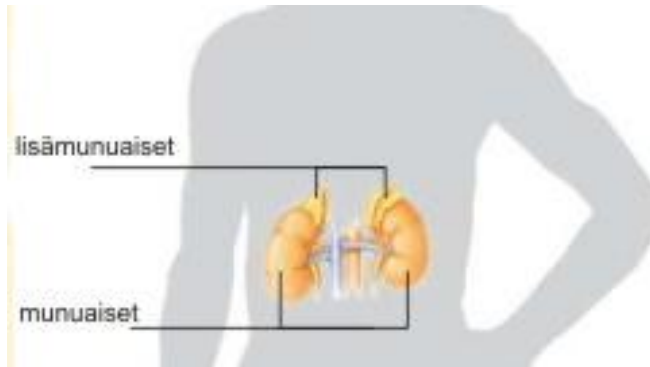


SYNNYNNÄINEN LISÄMUNUAISHYPERPLASIA

Jarmo Jääskeläinen ja Raimo Voutilainen
KYS, Lastenkliniikka



Lisämunuaiset ja lisämunuaishyperplasia

Lisämunuaiset sijaitsevat munuaisten yläpuolella, mutta toiminnallisesti ne eivät ole toisiinsa yhteydessä muutoin kuin suolatasapainon säätelyssä. Lisämunuaisten kuorikerros tuottaa kolmea eri hormonityyppiä: aldosteronia ('suolahormonia'), kortisolia ja miessukupuolihormonien esiasteita eli androgeeneja. Aldosteronin ja kortisolin tuotanto ovat elintärkeitä kaikkina ikäkausina, androgeenien tuotanto käynnistyy normaalisti vähitellen esikouluikästä alkaen.

Synnyynnäisellä lisämunuaishyperplasialla tarkoitetaan joukkoa perinnöllisiä entsyymivajeita, jotka johtavat kortisolin erityksen vähenemiseen. Tällöin aivoissa (hypotalamuksessa ja aivolisäkkeessä) oleva säätelyjärjestelmä aktivoituu, jonka seurauksena aivolisäke erittää lisää ACTH- hormonia. Tämä hormoni kiihdyttää lisämunuaisten hormonituotantoa pyrkien normaalistamaan lisämunuaisten kortisolin tuoton. Samalla lisämunuaisten kasvaa ja lisämunuaisten tuottamien muiden hormonien (yleensä miessukupuolihormonien) tuotanto lisääntyy. Lääkäreiden usein sairaudesta käyttämä lyhenne CAH tulee sanoista Congenital Adrenal Hyperplasia eli synnyynnäinen lisämunuaisten liikakasvu.

Mitä entsyymivajeita nimikkeen alle kuuluu?

21-hydroksylaasivaje

Tämä on tavallisin entsyymivaje, joka kattaa 90-95% kaikista lisämunuaishyperplasiatapauksista. Tästä muodosta on tarkempi kuvaus jatkossa.

11-hydroksylaasivaje

Tämä on toiseksi tavallisin vaje, kuitenkin huomattavan harvinainen. Suomessa on diagnosoitu vain muutamia tätä muotoa sairastavia. Oleellinen ero 21-hydroksylaasivajeeseen on se, ettei tähän muotoon poikkeuksia lukuunottamatta liity suolahormonivajeesta, vaan päinvastoin verenpaine voi olla koholla, veren natriumpitoisuus korkea ja kaliumpitoisuus matala.

3-beta-hydroksisteroididehydrogenaasivaje

Tämä muoto eroaa 21-hydroksylaasivajeesta siinä, että sen klassista muotoa sairastavan pojan ulkosukupuolielimet ovat puutteellisesti kehittyneet ja aikuisena joudutaan turvautumaan testosteronihoitoon, koska kivekset tuottavat testosteronia puutteellisesti. Tytöllä taudinkuva vastaa pitkälti 21-hydroksylaasivajetta. Suolanmenetys voi liittyä tähän kuten 21-hydroksylaasivajeeseenkin. Suomessa on diagnosoitu muutama tätä muotoa sairastava potilas.

17-hydroksylaasivaje

Tämä muoto on harvinainen. Tavallisimmin se todetaan siitä, että naisella eivät murrosiässä ulkoiset sukupuoliominaisuudet kehity normaalisti.

Lipoidi hyperplasia (SCC- tai STAR-vaje)

Tämä on kaikkein harvinaisin synnyntäisen lisämunuaishyperplasian muoto. Siinä kaikkien lisämunuaisen tuottamien steroidihormonien tuotanto on puutteellista. Lisäksi sairaus voi vaikuttaa sukupuolirauhasten toimintaan.

21-hydroksylaasivajeen ilmenemismuodot

Sairautta on olemassa monta eri vaikeusastetta, itse asiassa koko kirjo vaikeasta suolanmenetyksmuodosta vain lieviä oireita aiheuttavaan ei-klassiseen muotoon. Edellä mainittujen kahden äärimuodon lisäksi on määritelty ns. yksinkertainen virilisoiva muoto.

Suolanmenetyksmuoto

Tässä muodossa 21-hydroksylaasientsyymin vaje on niin vaikea, että lisämunuaisen suolahormonin tuotanto ei riitä ylläpitämään normaalia suola- ja nestetasapainoa. Tätä muotoa sairastavilla tytöillä voidaan aina todeta ulkosukupuolielinten poikkeava kehitys (kookas klitoris ja mahdollisesti yhteenkasvaneet häpyhuulet). Tällöin yleensä osataan epäillä oikeaa sairautta, aloittaa asianmukainen hoito, ja tarkkailla mahdollisen suolanmenetyksen ensi merkkejä, jolloin varsinaista suolanmenetykskriisiä ei pääse kehittymään. Pojilla tilanne on vaikeampi todeta (ellei perheessä ole aiemmin tätä sairautta todettu). Niinpä pojille ennättää pääsääntöisesti kehittyä suolanmenetykskriisi: kuivuminen ja suolan (natriumin) puutos, johon liittyy toki myös kortisolin puutos. Hoitamattomana tämä voi johtaa kuolemaan. Lääkityksenä tarvitaan hydrokortisonin (aikuisena hydrokortisonin, prednisonin tai deksametasonin) lisäksi myös suolahormonilääkettä (Florinef®). Suolahormonin suhteellinen tarve on yleensä ensimmäisellä elinvuodella suurin, sen jälkeen tarvittavassa annoksessa voi olla huomattavaa vaihtelua.

Yksinkertainen virilisoiva muoto

Oleellisin ero edelliseen muotoon on se, ettei tässä muodossa kehity edellä kuvattua suolanmenetykskriisiä. Tällöin pojat diagnosoidaan yleensä vasta leikki-iässä kiihtyneen kasvun ja muiden mieshormonivaikutusten (ennenaikaisen murrosiän merkkien) vuoksi. Suurin osa tätä muotoa sairastavista tytöistä diagnosoidaan jo vastasyntyneenä. Ulkosukupuolielinten poikkeava kehitys voi olla kuitenkin vastasyntyneenä siksi lievä, että diagnoosi tehdään tytöillekin vasta leikki-iässä.

Tähänkin muotoon liittyy usein lievä suolahormonivaikutuksen vajuus, ja osa potilaista hyötyy suolahormoni- (Florinef®) lääkityksestä.

Ei-klassinen muoto

Tämä on sairauden lievin muoto, joka on maailmanlaajuisesti melko yleinen mutta Suomessa harvinainen. Pojilla/miehillä tämä muoto jää pääsääntöisesti kokonaan toteamatta. Tytöllä/naisella tähän muotoon liittyy yleensä murrosiässä ilmenevä ylimääräinen karvoitus, ihon rasvoittuminen ja kuukautiskierron häiriöt. Joskus sairaus aiheuttaa lievää kasvun kiihtymistä ja on diagnosoitavissa jo ennen murrosikää. Tässä muodossa myös tytön ulkosukupuolielimet ovat vastasyntyneenä (ja myöhemminkin) normaalit. Sairauteen ei liity suolanmenetyksvaaraa. On kuitenkin tärkeää muistaa, että jos ei-klassista muotoa sairastava käyttää glukokortikoidilääkitystä, tulee stressikorvausannoksesta huolehtia samalla tavoin kuin vaikeammissa muodoissakin, koska oma lisämunuainen ei välttämättä tällöin kykene normaalisti lisäämään kortisolin tuottoa.

Perinnöllisyys

Sairaus periytyy peittyvästi. Tämä tarkoittaa sitä, että yleensä molemmat vanhemmat ovat täysin terveitä, mutta silti he ovat geenivirheen kantajia. Jos lapsi perii molemmilta vanhemmiltaan sairaan 21-hydroksylaasigeenin, hän sairastaa 21-hydroksylaasivajetta. Jos hän perii sen vain toiselta, on hän terve (mutta kantaja kuten vanhempansakin). Jos hän perii molemmilta terveen geenin, on hän luonnollisesti terve, eikä ole myöskään geenivirheen kantaja. Jos perheessä on todettu yksi sairas lapsi, on seuraavilla lapsilla 1:4 eli 25% riski saada tämä sairaus.

Potilaan omat lapset ovat todennäköisimmin terveitä, joskin geenivirheen kantajia.

Potilaan lapset voivat olla sairaita vain siinä tapauksessa, että lapsen toinen vanhempi on geenivirheen kantaja (tai potilas). Kantajuuden todennäköisyys on Suomessa noin 1:60. Täten potilaan riski saada sairas lapsi on $1:60 \times 1:2 = 1:120$ eli alle 1%.

Potilaan terveet sisarukset ovat geenivirheen kantajia todennäköisyydellä 2:3 ja ei-kantajia todennäköisyydellä 1:3. Heidän riskinsä saada sairas lapsi on siten $2:3 \times 1:60 \times 1:4$ eli 1:360 (siis huomattavan pieni).

Viime vuosina on tullut mahdolliseksi sairauden sikiökautinen hoito. Tästä saadaan se hyöty, että vastasyntyneen tytön ulkosukupuolielimet kehittyvät normaalimmin kuin ilman hoitoa. Hoito tulee aloittaa heti raskauden alkuvaiheessa ja sitä tulee jatkaa raskauden loppuun saakka. Hoidon aloitusta voidaan harkita silloin, jos tiedetään että molemmat vanhemmat ovat vähintäänkin geenivirheen kantajia. Käytännössä hoidosta olisi syytä keskustella hoitopaikassa jo ennen raskauden alkua. Tämä hoito ei kuitenkaan poista syntymänjälkeisen korvaushoidon tarvetta ja hoidon pitkäaikaistulosten vaillinaisuuden vuoksi hoitoa pidetään Suomessa ja muissa Pohjoismaissa edelleen kokeellisena.

Hoito ja seuranta

Jos tytön ulkosukupuolielinten tilanteen katsotaan edellyttävän leikkaushoitoa jo lapsuusiässä, se pyritään ajoittamaan varhaislapsuuteen. Yleensä tilanne tarkastetaan vielä murrosiässä, ja tuolloin voidaan vielä tehdä täydentävä korjausleikkaus. Pojalla näitä toimenpiteitä ei luonnollisesti tarvita.

Lääkityksellä pyritään toisaalta korjaamaan elimistön kortisolivaje ja samalla estämään lisämunuaisen miessukupuolihormonien liikatuotto. Lapsuudessa pyritään turvaamaan normaali kasvu ja normaali kehitysaikataulu. Mieshormoniylimäärä nopeuttaa kasvua ja jouduttaa luuston kypsymistä, jolloin kasvuaika jää lyhyeksi ja aikuispituus pieneksi. Toisaalta liian suuri lääkitysannos jarruttaa kasvua ja kehitystä; tällöinkin vaarana on lyhyt aikuispituus. Seurannassa käytetään kasvun arvion lisäksi luustoikäröntengenkuvausta (korkeintaan kerran vuodessa) ja verikokeita.

Aikuisiällä naispotilaan kohdalla tavoitteena on normaali kuukautiskierto ja hedelmällisyys sekä luonnollisesti yleinen hyvinvointi (kortisolivajeen hoito). Ylisuuri lääkeannos voi johtaa lihomiseen, iholle muodostuviin punaisiin arpimuodostumiin sekä luuston haurastumiseen.

Miespotilaalla todetaan joskus kiveksissä hyvänlaatuisia kasvaimia, jotka yleensä (mutta ei aina) häviävät, kun lääkeannosta nostetaan. Näiden varhainen toteaminen on mahdollista ultraäänitutkimuksella.

Kortisolivajeen hoitoon on kolme eri vaihtoehtoa: hydrokortisoni, prednisoni/prednisoloni sekä deksametasoni. Lääkkeet eroavat toisistaan vaikutusvoimakkuuden suhteen ja myös suolahormonivaikutuksen suhteen. Lapsuusiässä on eniten kokemusta hydrokortisonin käytöstä ja lähes aina tämä valmiste on käytössä kasvun loppuun saakka.

Merkittävällä osalla potilaista on kortisolin lisäksi myös suolahormonin (aldosteronin) tuotanto puutteellista, tämä vaje on syytä korjata suolahormoni (Florinef®) -lääkkeellä. Tämän hoidon tavoitteena on turvata normaali verenpaine, normaalit suola-arvot ja normaali reniiniarvo (nousee suolahormonin vajeessa). Voimakas suolahormonin vajuus aiheuttaa suolannälän tunteen. On kuitenkin huomattava, että joskus kyseessä on vain tottumus runsaaseen suolan käyttöön.

Stressitilanteessa (kuumeessa tai tapaturmassa) tarvitaan tavallista suurempi (vähintään kaksinkertainen) hydrokortisoniannos, tästä jokaisella potilaalla tulisi olla ajan tasalla oleva erillinen ohje. Yleensä Florinef®-annosta ei stressitilanteessa tarvitse nostaa. Jos potilas stressitilanteessa toistetusti oksentaa lääkkeen tai on huonokuntoinen, tulee hydrokortisonistressiannos antaa pistoksena suoneen tai lihakseen. Tällöin tarvitaan usein myös suonensisäistä nestehoitoa.

Varsinkin myöhään todetuissa tapauksissa vaarana voi olla hyvin lyhyt aikuispituus, koska luusto on ennättänyt kypsyä pitkälle ennen hoidon aloitusta. Näissä tilanteissa voidaan harkita aikuispituutta lisääviä muita hoitoja, jotka eivät kuitenkaan ole rutiinikäytössä.

Hedelmällisyydestä

Niin nais- kuin miespotilaankin on mahdollista saada lapsia. Naispotilaan kohtu ja munasarjat ovat normaalisti kehittyneet. Yleensä häiriintynyt munasarjojen toiminta on korjattavissa tarkastamalla hoitotasapaino. Osalla suolanmenetyks- tai yksinkertaista virilisoivaa muotoa sairastavista naisista lastensaannissa voi olla vaikeuksia, vaikka lääkitys olisikin kohdallaan. Tällöin on syytä hakea apua hedelmällisyysongelmien hoitoon perehtyneestä yksiköstä. Suomessa on näissäkin tilanteissa päästy hyvään lopputulokseen. Miehen hedelmällisyyden ongelmat ovat harvinaisempia mutta mahdollisia. Hedelmällisyys voi johtua joko adrenal rest –muutoksista kiveksissä tai huonosta hoitotasapainosta.

Lopuksi

On tärkeää muistaa, että hoidon onnistuessa sairaus ei yleensä merkittävästi vaikuta muuhun terveydentilaan. Ongelmat liittyvät useimmiten liian suureen tai pieneen lääkeannokseen. Stressitilanteiden korvaushoito on ehdottoman tärkeää muistaa myös aikuisiällä, näin voidaan välttää täysin turhat komplikaatiot.