

# Skrotal Hiperpigmentasyonu Olan Yenidoğan Bebeklerin Değerlendirilmesi

## The Evaluation of Newborns with Scrotal Hyperpigmentation

Selen Güler SELEN<sup>1</sup>, Derya BULUŞ<sup>2</sup>, Fatih Mehmet KIŞLAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) adrenal kortekste kortizol sentezinde rol oynayan beş enzimden birinin eksikliğine bağlı gelişen, otozomal resesif kalıtılan bir hastalık grubudur. KAH olgularının % 90'ından fazlasını 21-hidroksilaz enzim eksikliği oluşturmaktadır. KAH uygun tanı yöntemleri bulunan, kolay ve ucuz tedavisi olan bir hastalıktır. Erken tanı mortalite ve morbiditeyi azaltmak için önem taşımaktadır. Diğer yandan; erkek bebeklerde hekim uyaracak kuşkulu genital yapı bulunmadığı için KAH tanısında gecikmeler olmakta ve bu bebeklere ancak ciddi adrenal yetmezlik geliştiğinde tanı konulabilmektedir. Bu nedenle pek çok ülkede 21-hidroksilaz eksikliğinde artan bir ara metabolit olan 17-OHP düzeyine topuk kanından bakılarak hastalık yenidoğan döneminde taranmaktadır. Ülkemizde KAH taraması yapılmamaktadır. Çalışmamızın amacı, skrotal hiperpigmentasyon saptanan asemptomatik erkek yenidoğanlarda KAH sıklığının belirlenmesi, erken tanı ve tedavinin öneminin vurgulanmasıdır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Polikliniğinde fizik muayene sırasında skrotal hiperpigmentasyon saptanan asemptomatik 82 erkek bebek çalışmaya dahil edildi. Bebeklerin gestasyonel yaşı, doğum ağırlığı, vücut ağırlığı, vücut boyları ve diğer fizik muayene notları, serum biyokimya değerleri ve 17-hidroksiprogesteron düzeyleri (17-OHP) kaydedildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilen 82 skrotal hiperpigmentasyonu olan erkek yenidoğan bebeğin %3.65'inde (n=3) KAH hastalığı saptandı. 2'si tuz kaybettiren KAH tanısı alırken, 1'i basit virilizan KAH tanısı aldı.

**Sonuç:** Fizik muayenede skrotal hiperpigmentasyon erkek yenidoğanlarda KAH hastalığının erken tanısı için önemlidir. Skrotal hiperpigmentasyonu olan yenidoğanlar KAH açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Konjenital adrenal hiperplazi, Skrotal hiperpigmentasyon, Yenidoğan

### ABSTRACT

**Objective:** Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a group of disorders with autosomal recessive inheritance, caused by a deficiency of one of five enzymes needed for cortisol biosynthesis in adrenal cortex. %90 of CAH patients have deficiency of the 21-hydroxylase enzyme. Treatment of CAH is inexpensive and easy with an early diagnosis. Early diagnosis is very important for salt-wasting CAH to prevent mortality and morbidity. On the other hand, the diagnosis can be confusing in the male sex due to the lack of physical examination findings and severe acute adrenal crisis may develop. Many countries use a CAH screening program based on 17-OHP levels from heel-stick blood samples on filter paper is applied. However, there is no screening program for CAH in Turkey. In this study, we aimed to diagnose non-symptomatic male CAH patients with scrotal hyperpigmentation to emphasize early diagnosis and treatment.

**Material and Methods:** 82 male newborns where scrotal hyperpigmentation had been detected at the Keçiören Research and Educational Hospital Neonatology Clinic were included in the study. Gestational week, birth weight, maternal age, postnatal day, physical examination and laboratory findings were recorded.

**Results:** Three of the 82 newborns with scrotal hyperpigmentation (3.65%) were diagnosed with CAH. Two of them were diagnosed with salt wasting CAH and the other with simple virilizing CAH.

**Conclusion:** On physical examination, scrotal hyperpigmentation is important for early diagnosis of CAH in the male sex. Newborns with scrotal hyperpigmentation should be examined more carefully regarding CAH.

**Key Words:** Congenital adrenal hyperplasia, Scrotal hyperpigmentation, Newborn

## GİRİŞ

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal kortekste kortizol sentezi için gerekli olan 5 enzimden birinin eksikliğine bağlı olarak gelişen, otozomal resesif bir hastalık grubudur. Dünya genelinde yenidoğan tarama programlarından elde edilen verilere göre KAH olgularının insidansı yaklaşık 1:15000-1:18000'dir. En sık görülen tip %90-95 sıklık ile 21-Hidroksilaz eksikliği olup steroid biyosentezinde yer alan 17-hidroksiprogesteronun 11-deoksikortizole dönüşümündeki bozukluk ile ilişkilidir. Bu dönüşümdeki bozukluk temel olarak CYP21A2 genindeki mutasyonlara bağlı olarak gelişmektedir (1-4).

21-hidroksilaz eksikliğine bağlı olarak gelişen KAH, tuz kaybettiren tip, basit virilizan tip ve geç başlangıçlı KAH olmak üzere 3 farklı şekilde görülmektedir. En sık görülen tip tuz kaybettiren tipdir (4). Konjenital adrenal hiperplazili kız çocukları doğum sonrası kuşku genitalya ile erkenden fark edilebilmektedir. Erkek bebeklerin dış genital muayenelerinde belirtiler çok sılıktır ve genellikle bu çocuklar tanı almazlar. Tanı almayıp tedavi edilmeyen erkek çocukların büyük çoğunluğu kaybedilmektedir. Bu nedenle özellikle kuşku genitalyası olmayan erkek bebeklerin erken tespit edilmesi için pek çok ülkede yenidoğan bebeklerde KAH taraması yapılmaktadır. Eğer tarama programı yoksa aile hikayesi olmayan erkek bebekler ve ciddi virilize (prader evre 5) kızlar adrenal kriz oluşana kadar tanı almazlar (5,6). Bu çalışmanın amacı fizik muayenede skrotal hiperpigmentasyon saptanan asemptomatik erkek yenidoğanlarda KAH sıklığının belirlenmesi, erken tanı ve tedavinin öneminin vurgulanması amaçlanmaktadır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada 1 Ocak 2015 ve 31 Aralık 2015 tarihleri arasında Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Polikliniğine getirilen 10.885 yenidoğan bebeğin dosyaları retrospektif olarak tarandı. Erkek cinsiyetli olan 4983 yenidoğanın fizik muayene notları incelendi. Fizik muayenesinde skrotal hiperpigmentasyon tespit edilen miadında doğan 82 erkek yenidoğan çalışmamıza dahil edildi. Prematür hastalar, düşük doğum ağırlığı olanlar ve başka kronik hastalığı olan bebekler çalışma dışı bırakıldı. Poliklinik vizitlerindeki bu yenidoğanların gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, vücut ağırlığı, ve genital muayene ve serum 17-hidroksiprogesteron bulguları kaydedildi. Hastaların 17-hidroksiprogesteron düzeyleri Avrupa Pediatrik Endokrinoloji Topluluğu (European Society for Pediatric Endocrinology-ESPE) konjenital adrenal hiperplazi taraması çalışma grubu önerileri doğrultusunda değerlendirildi. 17- hidroksiprogesteron düzeyi <5 ng/ml olan bebekler normal olarak değerlendirildi. 17- hidroksiprogesteron düzeyi 5-30 ng/ml olan bebekler KAH şüphesi ile 17- hidroksiprogesteron tekrarlandı. 17- hidroksiprogesteron düzeyi >30 ng/ml olan bebekler yüksek KAH şüphesi ile tetkik edildi (7).

## İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada, elde edilen veriler SPSS 20 paket programı ile analiz edildi. Sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak %95 güven aralığı kullanılmıştır. Gruplar arasındaki sonuçlar yorumlanırken anlamlılık düzeyi olarak 0.05 kullanılmış olup; p<0.05 olması durumunda anlamlı bir ilişkinin olduğu, p>0.05 olması durumunda ise anlamlı bir ilişkinin olmadığı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya skrotal hiperpigmentasyonu saptanan 82 erkek yenidoğan dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen yenidoğanların demografik verileri Tablo I'de gösterilmiştir.

**Tablo I:** Çalışmamıza dahil edilen yenidoğan bebeklerin demografik özellikleri.

	Ortalama±SD (min/max)
<b>Doğum Haftası</b>	39.4±1.2 (37-41) hafta
<b>Doğum Ağırlığı</b>	3370±473 (2800-4300) gr
<b>*Vücut Ağırlığı</b>	3500±618 (2890-5200) gr
<b>*Postnatal gün</b>	10.3±3.8 (7-20)gün

\*17- hidroksi progesteron tetkikinin alındığı postnatal gün ve vücut ağırlığı.

Bebeklerin %15.8'inde anne baba akrabalığı vardı. Çalışmaya dahil edilen 82 yenidoğan bebekten 3'üne KAH tanısı konulmuştur. Diğer 79 yenidoğanda 17-hidroksi progesteron düzeyi 5 ng/ml altında olduğu için KAH tanısı dışlandı. KAH tanısı konulan hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo II'de gösterilmiştir.

Her üç olgumuzda anne baba arasında akraba evliliği mevcuttu. Olgu 1 ve 3'e tuz kaybettiren KAH, olgu 2'ye ise basit virilizan KAH tanısı konulmuştur.

**Olgu 1:** Postnatal 9. gününde yenidoğan poliklinik kontrol muayene sırasında, muayenesinde skrotal hiperpigmentasyonu olan hastanın yapılan tetkiklerinde 17-hidroksi progesteron yüksek, kortizol düşük, renin yüksek ve aldosteron düşük olması nedeni ile tuz kaybettiren KAH tanısı konularak hidrokortizon (15 mg/m<sup>2</sup>/gün) ve fludrikortizon (0.1 mg/kg/gün) tedavisi başlandı (Tablo II).

**Olgu 2:** Skrotal hiperpigmentasyonu nedeni ile postnatal 12. gününde bakılan 17-hidroksiprogesteron düzeyi 12.4 ng/ml olan hastanın kan şekeri, elektrolitleri, renin ve aldosteron düzeyi normaldi (Tablo II). Fizik muayenesinde bilateral testis volümü 2 ml, penis boyu (PB): 4.7 cm, skrotal hiperpigmentasyonu mevcuttu. Hastaya standart doz ACTH uyarı testi yapıldı ve pik 17-hidroksiprogesteron düzeyi 124 ng/ml bulundu. Hastaya klasik basit virilizan KAH tanısı konularak hidrokortizon (12 mg/m<sup>2</sup>/gün) tedavisi başlandı.

**Tablo II:** Konjenital adrenal hiperplazi tanısı konulan 3 hastanın demografik ve laboratuvar özellikleri.

	<b>Olgu 1</b>	<b>Olgu 2</b>	<b>Olgu 3</b>
<b>Doğum haftası</b>	38 hafta	39 hafta	40 hafta
<b>Doğum ağırlığı</b>	3357 gr	3050 gr	3250 gr
<b>Anne baba akrabalık</b>	var	var	var
<b>Tanı anında postnatal gün</b>	9	12	7
<b>Vücut ağırlığı</b>	3500 gr	3200 gr	3200 gr
<b>Kan şekeri (mg/dl)</b>	74	71	65
<b>Sodyum (mmol/L)</b>	134	131	133
<b>Potasyum (mmol/L)</b>	5.6	5.3	5.5
<b>17-hidroksi progesteron (ng/ml)</b>	142	12.4	90
<b>Kortizol (mcg/dl)</b>	1.9	6.1	4
<b>Renin (mc IU/ml)</b>	500	57	500
<b>Aldosteron (ng/dl)</b>	2	12	5.2
<b>Genetik Analiz</b>	A/C-656> G homozigot	A/C-656> G homozigot	A/C-656> G homozigot
<b>Tedavi</b>	Hidrokortizon, fludrikortizon, oral tuz	Hidrokortizon	Hidrokortizon, fludrikortizon, oral tuz

**Olgu 3:** Postnatal 7. gününde aktif şikayeti olmayan yenidoğanın skrotal hiperpigmentasyon nedeniyle bakılan 17-hidroksi progesteron düzeyi 90 ng/ml saptandı. Fizik muayenesinde bilateral testis volümü 2 ml, penis boyu:4.3 cm, skrotal hiperpigmentasyonu mevcut. Hastanın kortizol düşük, renin yüksek ve aldosteron düşük olması nedeni ile tuz kaybettiren KAH tanısı konularak hidrokortizon (17 mg/m<sup>2</sup>/gün) ve fludrikortizon (0.1 mg/kg/gün) tedavisi başlandı (Tablo II).

Her üç olgunun KAH genetik analizi A/C-656> G homozigotdu.

## TARTIŞMA

21-hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı tuz kaybettiren tip konjenital adrenal hiperplazi tanısı konulmadığı veya geç konulduğu zaman hayatı tehdit edebilmektedir. Dolayısıyla erken tanı ve tedavi hayat kurtarmaktadır (3,8). Ülkemizde KAH ile ilgili fizik muayene bulguları ve klinik şüphe dışında tarama yöntemi yoktur. Fizik muayenede kuşkululu genitalyaya sahip olmaları nedeni ile kız bebekler daha erken tanı alabilmekte ancak erkek bebekler asemptomatik olduklarından yenidoğan döneminde kaybedilmekte ya da iyi olasılıkla tanılarını gecikebilmektedir. Erkeklerde KAH tanısında skrotal hiperpigmentasyon önemli bir fizik muayene bulgusudur. Skrotal hiperpigmentasyonu değerlendirirken bebeğin ırk ve genetik özellikleri önemlidir. Cildi koyu olan bebeklerde skrotal hiperpigmentasyonu değerlendirmek zor olabilmektedir. Konjenital adrenal hiperplazili bebeklerde skrotal hiperpigmentasyon yanında meme başında, mukozalarda ve cilt kıvrım yerlerinde de hiperpigmentasyon görülmektedir. Muayene sırasında sistemik muayene yapılmalı ve bu yönden bebekler değerlendirilmelidir.

Konjenital adrenal hiperplazi otomozal resesif bir hastalık olduğu için KAH olgularında kız ve erkek bebek sayıları eşit olması beklenir (9). Ancak ülkemizde yapılan bir çalışmada KAH olgularının ancak %17'sinin erkek olması ülkemizde erkek olguların geç tanı aldığı veya kaybedildiği gerçeğini ortaya koymaktadır (10). Diğer taraftan literatürde KAH olgularının yaklaşık %70'ini klasik tuz kaybettiren formun oluşturduğu vurgulanırken Hacettepe çalışmasında KAH'lı olgularının %57'sinin basit virilizan, %35'inin klasik tuz kaybettiren formda olması, tuz kaybettiren formu olguların çoğunlukla tanı konamadan yenidoğan döneminde kaybedildiklerini düşündürmektedir. Çoğunlukla geciken tanılar erkek bebeklerde görülmekle beraber yalnızca erkekler değil asemptomatik kız bebekler ya da artmış virilizasyonu olan kız bebekler de aynı risk altındadır (10,11).

Çalışmamızda ise skrotal hiperpigmentasyonlu asemptomatik yenidoğan bebeklerde KAH hastalığını %3.65 oranında bulduk. Tanı alan 3 hastanın 2'si tuz kaybettiren tip, 1 tanesi basit virilizan tipti. Bebeklerimizin hiç birisinde toplumda da nadir görülen KAH'ın diğer tiplerinin (11 beta hidroksilaz, 17 alfa hidroksilaz eksikliği, 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği) tanısı konulmamıştır.

Çalışmamızda, erkeklerde skrotal hiperpigmentasyonun muayenedeki önemini vurguladık. Fizik muayene ile KAH sıklığı arasında daha önce yapılmış bir çalışma yoktur. Bu da bize hekimin dikkatinin ve fizik muayenenin önemini göstermektedir. Fizik muayene ile bu konuda tecrübeli merkezlerde KAH hastalarının çoğu tanınabilir, ancak bilinen en iyi halk sağlığı çabaları, erken tedavi ile korunulabilecek veya en azından sonuçları iyileştirilebilecek toplumsal yenidoğan taramalarıdır (11).

Çalışmaların verileri daha önceden belirtilen çalışmaların verileri ile karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda herhangi bir prevalans ve insidans değerine ulaşmamız, hasta sayısının azlığı, sadece erkek çocukların çalışmaya dahil edilmesi ve sadece yenidoğan dönemindeki hastalar ile çalışmamız nedeniyle mümkün değildi. Ayrıca skrotal hiperpigmentasyonun tespitinin hekimin inisiyatifine ve tecrübesine bırakılması çocuk sağlığı ve hastalıkları açısından tecrübeli bir merkezde çalışmamızın yapılmış olması nedeniyle, erkek çocuklarda KAH oranının yüksek saptanmasına neden olmuş olabilir. Bu konu ile ilgili daha az tecrübeye sahip olan merkezlerde yalnızca fizik muayene ile KAH hastalığını belirlemeye çalışmak tanıda gecikmelere ve atlanmalara sebep olabilir.

Bizim çalışmamızda tanı konulan 3 KAH hastasına baktığımızda ikisinin tuz kaybettiren ve üçüncünün ise basit virilizan olmak üzere hepsinin klasik tip konjenital adrenal hiperplazi olduğu görüldü. Tanının konulmasında hekim dikkatinin ve yakın takibinin değer kazandığı dikkat çekmektedir. Ön tanı olarak alınan kanda 17-hidroksi progesteron sınır değeri olarak 5ng/ml üstü pozitif kabul edilmiştir ve ileri tetkikler yapılmıştır. Bu durumda yalancı pozitiflik ihtimalini azaltmaktadır (7).

Ülkemizde KAH taraması yapılmamaktadır. Ülkemizde; fizik muayene bulguları, aile öyküsü ve laboratuvar bulgularıyla şüphelenilen yenidoğanlarda tanı başarıyla konulabilse de, tanısı gecikip virilizasyon nedeniyle yanlış cinsiyet grubuna dahil edilerek büyütülen çocukların sayısı da az değildir. Tanı gecikmeleri sonucu oluşan mortal durumlar, doğumda tanı almayan kız çocuklarının erkek olarak yetiştirilmesi, erken çocukluk döneminde gelişen androjen fazlalığına bağlı kemik yaşının ilerlemesi ve diğer bulgular ve bunun getirdiği sosyopsikolojik sorunlar önemlidir (12). Ayrıca bu durumdaki hastane maliyetleri de önemlidir. KAH'da erken tanı ve uygun tedavi çok önemlidir. KAH'ın klinik gidişi iyi bilinmekte ve etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir. WHO'ya göre KAH taramasının olgu bulma maliyeti (tanı ve tedavi masrafları dahil olmak üzere) bir bütün olarak olası sağlık maliyetlerine kıyasla daha ekonomiktir. Sonuç olarak Avrupa ve Amerika Çocuk Endokrinoloji Topluluğunun ortak yayınladığı bildiriye yenidoğanlarda KAH Taraması yapılmasını önermektedir (13).

KAH erken tanısı için Amerika Birleşik Devletlerindeki 50 eyalet, Avrupa'nın birçok ülkesi, Japonya ve Tayvan gibi Asya ülkeleri tarama programları uygulamaktadır (13,14). Yüksek yalancı pozitiflik oranlarına rağmen KAH tanısı, yenidoğanın ilk 48 saatinde ve/veya 1. hafta gibi zamanlarda alınan kan örnekleri yüksek oranlarda konulabilmektedir. Özellikle tuz kaybettiren tipin ölümcül seyredebilmesi, KAH tanısının en kısa sürede konulması gereğini doğurmaktadır (14). Taramanın düzenli yapıldığı bölgelerde insidansın 13 binde bir ile 18 binde bir arasında değişiyor olması da durumun ciddiyetini göz önüne sermektedir. Yenidoğanlarda KAH taramasının yapılması, tanı konulmasındaki gecikmeyi azaltacaktır. Tuz kaybettiren tipte, tanısı gecikmiş ve tedavi alamayan olgulardaki davranışsal ve

bilişsel problemler düşünüldüğünde, bu çocukların maliyet olarak topluma getirdiği yük, taramanın getireceği yükten çok daha fazladır. Dünya'da yapılan KAH Tarama Programları, KAH'lı olguların (kuşkulu genital yapıları kızlar da dahil olmak üzere) % 67'sinin klinik bulgu ortaya çıkmadan tarama programları ile tanı aldıklarını ortaya koymuştur (12-15).

Sonuç olarak; tarama programının uygulanmadığı ülkemizde yenidoğan muayenesi önem taşımaktadır. Skrotal hiperpigmentasyonu olan erkek bebeklerin KAH açısından değerlendirilmesi erken tanı ve tedavi için önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Bruque CD, Delea M, Fernández CS, Orza JV, Taboas M, Buzzalino N, et al. Structure-based activity prediction of CYP21A2 stability variants: A survey of available gene variations. *Sci Rep* 2016;14:39082.
2. Chan CL, McFann K, Taylor L, Wright D, Zeitler PS, Barker JM. Congenital adrenal hyperplasia and the second newborn screen. *J Pediatr* 2013;163:109-13.e1.
3. Nour MA, Pacaud D. Height augmentation in 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol* 2015;2015:12.
4. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. A summary of the endocrine society clinical practice guidelines on congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010;2010:494173.
5. Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349:776-88.
6. Riepe FG, Krone N, Viemann M, Partsch CJ, Sippell WG. Management of congenital adrenal hyperplasia: Results of the ESPE questionnaire. *Horm Res* 2002;58:196-205.
7. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;21:245-91.
8. Pang S, Shook MK. Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr* 1997;9:219-23.
9. Kandemir N, Yordam N. Congenital adrenal hyperplasia in Turkey: A review of 273 patients. *Acta Paediatr* 1997;86: 22-5.
10. Yeşilkaya E, Sarı E. Yenidoğan konjenital adrenal hiperplazi taraması. *TAF Prev Med Bull* 2016;15:51-7.
11. Gudmundsson K, Majzoub JA, Bradwin G, Mandel S, Rifai N. Virilizing 21-hydroxylase deficiency: Timing of newborn screening and confirmatory tests can be crucial. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:895-901.
12. Pearce M, DeMartino L, McMahon R, Hamel R, Maloney B, Stansfield DM et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State. *Mol Genet Metab Rep* 2016; 12:1-7.
13. Van der Kamp HJ, Wit JM. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2004;151:71-5.
14. White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:17-41.