

Konjenital adrenal hiperplazide prenatal tanı ve tedavi: Bir vaka takdimi ve literatürün gözden geçirilmesi

Enver Şimsek¹, Hatice Ilgın Ruhi², Nüket Yürür Kutlay³, Gönül Güllal⁴, Yıldız Dallar¹
Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği ¹Pediyatri Doçenti, ⁴Pediyatri Araştırma Görevlisi,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Tıbbi Genetik Doçenti, ³Tıbbi Genetik Yardımcı Doçenti

SUMMARY: Şimsek E, Ruhi HI, Yürür-Kutlay N, Güllal G, Dallar Y. (Department of Pediatrics, Ankara Research and Training Hospital, Ulucanlar, Ankara, Turkey). Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia: a case report and review of the literature. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009; 52: 203-212.

Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (CAH) by direct mutation detection in previously genotyped families from the aspects of CAH permits prenatal treatment of affected females. This spares the affected female the consequences of genital ambiguity, genital surgery, possible sex misassignment, and gender confusion. Here, we present a homozygous affected female fetus. The family also has a son affected by salt-losing type CAH. Genetic mutation analyses of 21-hydroxylase gene (CYP21A2) in the parents and their son were performed previously from the second pregnancy. Parents and their son (index case) harbored a Q318X mutation in the CYP21 gene encoding the steroid 21-hydroxylase enzyme. Dexamethasone was introduced at the sixth week of the second gestation. After 10 completed weeks, a chorionic villus sampling (CVS) was taken, followed by sex typing and CYP21A2 genotyping. The affected female fetus with the same mutation was confirmed and dexamethasone treatment was continued until term. A significant increase in weight gain and blood pressure was observed during the pregnancy. At the 34th week of gestation, a small gestational age (SGA) female baby with normal female genitalia was delivered. The diagnosis was confirmed postnatally by mutation analysis using peripheral blood sampling. The molecular study performed in this family allowed us to give prenatal treatment and to avoid the genital virilization of external genitalia of the affected female fetus. The medical treatment of CAH before birth is a rare example of the successful prevention of a major congenital malformation. However, there is still a need to collect more data concerning possible rare unfavorable effects of this therapy. Long-term follow-up of the safety of prenatal treatment is currently underway. To the best of our knowledge, this is the first reported Turkish case of prenatally diagnosed and treated CAH.

Key words: congenital adrenal hyperplasia, prenatal diagnosis and treatment.

ÖZET: Daha önceden konjenital adrenal hiperplazi (KAH) açısından genotipi belirlenmiş ailede direkt mutasyon analizi ile prenatal tanının konulması etkilenen kız çocuklarında prenatal tedavi olanağı sağlamaktadır. Bu yaklaşım ile etkilenen kız çocuklarında dış genital belirsizlikler, genital cerrahi girişimler, gerçek cinsiyet konusunda yanlış kararlar ve cinsiyet karışıklıkları gibi önemli problemlerin ortaya çıkması engellenmektedir. Burada homozigot olarak etkilenmiş bir kız olgu sunuyoruz. Tuz kaybı ile giden tipinde KAH'lı bir erkek çocukları olan ailede ikinci gebelik öncesi eşlerden ve erkek çocuklarından 21-hidroksilaz geni (CYP21A2) mutasyon analizi yapıldı. Eşler ve indeks olgu olan erkek çocuklarında CYP21A2'de Q318X mutasyonu saptandı. İkinci gebeliğin altıncı haftasının başında deksametazon tedavisi başlandı. Gebeliğin onuncu haftası tamamlanınca korionik villus biyopsisi yapıldı. Biyopsi örneğinden sırasıyla fetal cinsiyet tayini ve CYP21A2 genotiplendirme çalışması yapıldı. Fetal cinsiyetin kız olduğu ve fetusun KAH açısından etkilendiği gösterildi. Deksametazon tedavisinin doğuma kadar devam edilmesine karar verildi. Gebeliğin gidişinde annenin aşırı kilo aldığı ve tansiyonunun yükseldiği

gözlendi. Gebeliğin otuz dördüncü haftasında gebelik yaşına göre küçük ve normal kız dış genital yapısı olan bir kız çocuğu doğdu. Bebekten alınan periferik kandan izole edilen DNA materyalinden doğum sonrası da tanı doğrulandı. Bu ailede prenatal tanı ve tedavi ile KAH açısından homozigot etkilenmiş kız çocuğunda dış genital virilizasyon başarılı şekilde önlendi. KAH, doğumdan önce tıbbi tedavi ile major konjenital malformasyon gelişiminin başarılı şekilde önlenilecek seyrek görülen örneklerden birisidir. Bununla birlikte prenatal deksametazon tedavisinin olası olumsuz etkileri olup olmadığının kanıtlanması için daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Prenatal tedavinin güvenilirliğinin gösterilmesi açısından uzun süreli izlem çalışmaları devam etmektedir. Bu olgu bildiğimiz kadarı ile Türkiye’den ilk defa bildirilen prenatal tanı ve tedavisi yapılan KAH olgusudur.

Anahtar kelimeler: konjenital adrenal hiperplazi, prenatal tanı ve tedavi.

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) 46XX süt çocuklarında belirsiz genital yapının en sık nedenidir. Konjenital adrenal hiperplazi kortizol sentez basamaklarından sorumlu beş enzimden birisinin fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan ve otozomal resesif kalıtılan bir grup hastalıktır. Dünya genelinde yenidoğan tarama programlarından elde edilen verilere göre KAH olgularının insidansı yaklaşık 1:15000 olup, bunların %90-95’inden 21-hidroksilaz enziminin eksikliği sorumludur¹. Enzim eksikliğinin derecesine göre olgularda farklı klinik gidiş görülür. KAH’ın tiplendirmesi klinik, hormonal ve moleküler kriterler ile yapılmaktadır. Klinik fenotiplendirme klasik, ciddi gidiş gösteren tip veya klasik olmayan hafif gidiş gösteren tip olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Klasik tip KAH olguları aldosteron eksikliğinin derecesine göre tuz kaybı ve basit virilizan tip olarak ikiye ayrılır. Klasik tipteki KAH olgularında hiperandrojenizm kız fetusun dış genital yapısında virilizasyona neden olur. Kız bebekler yenidoğanda “belirsiz genital yapı” veya cinsel diferansiyon bozukluklarında yeni sınıflandırmaya göre “46,XX cinsiyet gelişim bozukluğu” ön tanısı alırlar^{1,2}. Klasik tip KAH’dan etkilenen kız bebeklerin cinsiyetlerinin yanlış değerlendirilerek erkek yönünde kabul edilmeleri, klitoris ve vajina düzeltme ameliyatları yapılma zorunluluğunun olması ve ailenin psikososyal travmaya uğraması sık karşılaşılan problemlerdendir.

Prenatal tanı ve tedavi uygulamaları 1984 yılından beri başarı ile yapılmaktadır^{3,4}. 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH olgularında 100’den fazla mutasyon tanımlanmıştır⁵. Bunlar nokta mutasyonları, eksilmeler (deletions) veya eklenmeler (insertions) ve gende karmaşık

yeniden düzenlemeler (complex rearrangements) şeklinde bildirilmiştir¹. Bazı olgular dışında, sıklıkla genotip ile fenotip arasında ilişki saptanmış olup, sık rastlanan 9-10 mutasyonun klasik KAH olgularının %90-95’ni kapsadığı gösterilmiştir (Şekil 1c). Bu nedenle riskli gebeliklerde prenatal dönemde ilk trimesterde alınan fetal doku örneğinden ailede önceden belirlenmiş KAH’a yol açan mutasyonlara bakılarak erken tanı konulabilmektedir. Kız fetusta klasik KAH olgularına neden olan mutasyonun gösterilmesi prenatal tedaviye olanak sağlamaktadır. Böylece prenatal tanı ve tedavi ile klasik KAH olgularında etkilenen kız çocukları genital virilizasyona uğramadan veya çok az etkilenme ile doğmaktadırlar. Bu yazıda Türkiye’de ilk olarak bildirilen, prenatal tanı ve tedavisi yapılan konjenital adrenal hiperplazi olgusu ve literatür bilgilerinden özet derleme sunuldu.

Vaka Takdimi

On iki yaşında erkek hasta, bir başka merkezde tuz kaybı tipi konjenital adrenal hiperplazi tanısı ile izlenmekte iken hipertansif konvülsiyon kliniği ile hastanemizin çocuk acil polikliniğine getirildi. Hastanın epikrizinden yenidoğan döneminde doğumdan sonra ikinci haftada dehidratasyon, konvülsiyon, metabolik asidoz tablosunda çocuk endokrinoloji departmanı tarafından değerlendirildiği, yapılan incelemeler sonunda hipoglisemi, hiponatremi, hiperkalemi, prerrenal böbrek yetmezliği, 17-hidroksiprogesteron ve plazma renin aktivasyonunun yüksek olması, serum kortizol ve aldosteron değerlerinin düşük olması nedeniyle “tuz kaybı tipi” konjenital adrenal hiperplazi tanısı konulduğu, sıvı-elektrolit tedavisinden sonra hidrokortizon, 9α-

florohidrokorizon önerileriyle izleme alındığı, zaman zaman hipertansiyon ataklarının aile tarafından izlendiği, bu konuda herhangi bir tedavi almadığı, anne ve babanın dördüncü dereceden akraba olduğu, yakınlarında benzer hastalık öyküsünün olmadığı ve ailenin ilk çocuğu olduğu öğrenildi. Hastanın hipertansiyonuna yönelik araştırmada, diyetini tuzlu olarak aldığı ve günde 200 µg fludrokortizon kullandığı saptandı. Diyetindeki tuzun azaltılması, almakta olduğu günlük 200 µg fludrokortizon tedavisi iki hafta kadar kesildikten sonra 50 mg/gün olarak tekrar kullanması ve hidrokortizonu 15 µg/m²/gün dozundan, günde üç defada alması önerilerek izleme alındı. Hastalığın özellikleri ile ilgili aileye eğitim verildi. Ailenin tekrar çocuk sahibi olmak istemeleri durumunda olası riskler açısından bilgilendirme yapıldı. İndeks olguda 21-hidroksilaz gen mutasyonu için moleküler araştırma planlandı. İndeks olgudan alınan periferik kandan elde edilen DNA örneğinden dokuz sık görülen 21- hidroksilaz gen mutasyonu (8 bç'lik delesyon, büyük gen delesyonu, I172N, V281L, P30L, R356W, E6 cluster, Q318X ve I2A/C656G) için moleküler çalışma yapıldı. Moleküler çalışmada PCR, RFLP, agaroz jel elektroforez tekniği kullanıldı. Söz konusu mutasyonları içine alan DNA bölgesi uygun primerler kullanılarak PCR yöntemi ile çoğaltıldı. Elde edilen PCR ürünü mutasyona özgü restriksiyon enzimi ile kesilerek kesim ürünü agaroz jel elektroforezi sonrası görüntülendi^{6,7}. Hastanın mutasyon analizi belirlendikten sonra benzer çalışma anne ve babadan da yapıldı. Aile bundan sonraki gebelik olasılığında prenatal tanı ve tedavi açısından bilgilendirildi.

Anne ikinci gebeliğinin olduğunu, gebeliğinin altıncı hamilelik haftasında bildirdi. Aileye prenatal tedavinin fetus üzerine kesin bilinen etkileri, kesinlik kazanmayan olası etkiler, bu tedavinin %100 sonuç veremeyebileceği, 10-12. haftalarda alınacak korionik villus örneğinde (CVS) moleküler inceleme yapılması, bu işlemin riskleri ve başlanacak tedavinin anne üzerinde olası istenmeyen etkileri anlatıldı. Aileden yazılı izin alındıktan sonra uluslararası KAH prenatal tanı ve tedavi protokolüne uygun izleme alındı (Şekil 2). Anneye az tuzlu diyet alması ve sık tansiyon izlemi yaptırması önerildi. Gebeliğin onbirinci haftasında korionik villus biyopsisi yapıldı. Fetal doku örneğinden DNA elde edilerek önce SRY ile cinsiyet belirlenmesi,

arkasından ailede belirlenmiş olan 21-hidroksilaz genindeki mutasyon analizi planlandı. SRY bölgesi uygun primerler kullanılarak PCR ile çoğaltıldı ve elde edilen ürünler agaroz jel elektroforezi sonrasında görüntülendi. Mutasyon analizi daha önce tanımlandığı şekilde yapıldı. Anne hastanemizin riskli gebelikler birimince düzenli aralıklar ile izlendi.

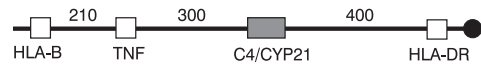
Yapılan moleküler çalışma sonucunda indeks olgunun Q318X mutasyonu açısından homozigot mutant olduğu gösterildi. Bakılan diğer mutasyonlar açısından olgu homozigot normaldi. Anne ve babanın da Q318X açısından heterozigot oldukları saptandı. Fetal DNA örneğinde SRY negatif olarak bulundu. Bu bulgu fetusun kız cinsiyette olduğunu gösteriyordu. Mutasyona yönelik moleküler inceleme sürdürüldüğünde fetusun Q318X mutasyonu açısından homozigot mutant olduğu saptandı. Böylece fetusun klasik KAH açısından tanısı kesinleşmiş oldu. Kız fetus olması nedeniyle deksametazon tedavisi doğuma kadar devam edildi. Annenin gebelik tamamlanıncaya kadar toplam 23.5 kg kilo aldığı, cildinde çok sayıda çatlakların olduğu ve sık sık baş ağrısı problemlerinin olduğu izlendi. Gebeliğin son üç aylık döneminde annenin sistolik tansiyonu 155-170 mmHg, diyastolik tansiyonu 95-110 mmHg arasında gitti. Diyetteki tuz tamamen kesildi. Kadın Hastalıkları Prenatal Takip Bölümü'nde gebeliğin yirmi dokuzuncu haftasında bebeğin kilo almasının ve gelişiminin tamamen durakladığı bildirildi. Annenin sergilediği klinik tablo preeklampsi olarak değerlendirildi. Üçüncü trimester başında yapılan oral glukoz tolerans testinde 120 dakikada glukoz 165 mg/dl saptandı. Otuzuncu haftada bebeğin 900-950 gr civarında olduğu, preeklampsi nedeniyle erken doğum yapılması önerildi. Bebeğin doğum sonrası karşılaşılabileceği yaşamsal riskleri aileye anlatıldı. Aile erken doğumu kabul etmedi ve gebeliğin devamına karar verdi. Anne hastaneye yatırılarak 24 saatlik tansiyon monitörizasyonu ile izlendi. Otuzdördüncü haftada sezaryen ile doğum gerçekleştirildi. Bebeğin doğumda Apgar skoru birinci dakikada yedi, beşinci dakikada dokuz, doğum ağırlığı 1320 gr, uzunluk 37 cm, baş çevresi 26.5 cm, genital muayenesinde hafif kitoris büyüklüğü (Prader I) vardı. Genital pigmentasyon ve vaginal füzyon bulguları izlenmedi. Anne sütü ile beslendi. Doğumdan altı hafta sonra vücut ağırlığı 1780 gr'a ulaşınca taburcu edildi.

Tartışma

Konjenital adrenal hiperplazinin doğum öncesi tanısı için günümüze kadar çeşitli yöntemler kullanılmıştır. İlk defa 1965 yılında Jeffcoate ve arkadaşları⁸ gebeliğin onaltıncı haftasında amniyosentez yöntemiyle alınan amnion sıvısında 17-ketosteroid ve pregnantriol düzeylerine 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH olgusu bildirdiler. Steroid analizi basit, hızlı, ucuz ve güvenilir yöntemdir. Ancak amniyosentez yöntemi ile prenatal tanının tercih edilmesi önünde önemli sakıncalar vardır. Amnion sıvısından 17-OH progesteron ve pregnantriol bakılması ile sadece klasik tip KAH tanısı konulabilirken, bu yöntem ile klasik olmayan şekillerde tanı mümkün olmamaktadır^{9,10}. Diğer taraftan amniyosentezin 15-18 haftalarda yapılması nedeniyle, bu dönem prenatal tedavi için çok geçtir. Çünkü genital virilizasyon gebeliğin sekizinci haftasında başlayıp, gebeliğin onikinci haftasına kadar önemli oranda tamamlanmaktadır (Şekil 3). Diğer taraftan amniyosentez öncesi tedavi başlanan hastalarda, hormonal yöntemle tanı konulabilmesi için amniyosentezden iki hafta önce baskılayıcı steroid tedavisine ara verilmesi gerekmektedir. Bu dönem androjenlerin yüksek olduğu ve virilizasyon etkilerinin belirgin olduğu dönemdir (Şekil 3). Bu yaklaşım etkilenen kız fetus için yüksek risk taşımaktadır. Daha sonra 1980'li yıllarda HLA tiplendirmesi yapılarak CYP21 lokusunun tanımlanması ile tanı konulma çalışmaları başlatıldı. Ancak bu yöntem daha karmaşık olup, eşlerden birisinin taşıyıcı olması durumunda, HLA kontaminasyonunun yalancı pozitifliklere neden olduğu bildirildi⁹. Günümüzde prenatal tanı yöntemi olarak moleküler genetik yöntem ile mutasyonun belirlenmesi, hormonal ve HLA tiplendirme metodlarının yerini almıştır^{1,4,11,12}. Bu amaçla 9-11. haftalarda korionik villus biyopsisi ile fetal doku örneği elde edilmektedir. Spesifik moleküler yöntemlerle elde edilen fetal DNA örneğinden 21-hidroksilaz geninin (CYP21A2) genotiplendirilmesi yapılmaktadır. Fetal cinsiyet belirlenmesinde en son gelişme gebeliğin altıncı haftasında maternal serum veya plazmasından PCR tekniği ile serbest fetal DNA elde edilerek cinsiyet belirlenmesinin yapılmasıdır¹³. Cinsiyetin ve mutasyonun belirlenmesi ile 21-hidroksilaz eksikliği açısından riskli gebeliklerin sekizde yedisinde gereksiz yere deksametazon tedavisi önlenmiş olacaktır.

21-hidroksilaz (CYP21A2) aktivitesini kodlayan gen kromozom 6p21.3 üzerinde HLA "histokompatibilite kompleksi" içerisinde (Şekil 1a), 21-hidroksilaza yapıcı çok benzer inaktif "psödogen" CYP21P ile birlikte yer almaktadır (Şekil 1b). KAH'da mutant alellerin yaklaşık %95'i CYP21P ve CYP21A2 arasındaki rekombinasyondan kaynaklanmaktadır^{1,14,15}. Moleküler genetik tekniklerin kombine kullanılması ile KAH nedeni mutasyonların yaklaşık %95-98'i gösterilebilmektedir. CYP21A2'in mutant alellerinin yaklaşık %75'i normalde CYP21P'de bulunan zararlı sekansların aktif gene transfer olması ile ortaya çıkmaktadır (Şekil 1c). Bu duruma "gen konversiyonu" denilmektedir. KAH olgularının %1-2 kadarı spontan mutasyonlara bağlı ortaya çıkmaktadır¹⁶. KAH'ın ciddiyeti CYP21A2 mutasyonunun neden olduğu 21-hidroksilaz enzimi aktivitesindeki eksikliğin derecesi ile ilişkilidir. Birçok çalışmada 21-hidroksilaz eksikliğinin yol açtığı fenotip ile genotip arasında iyi korelasyon gösterilmiştir¹⁶⁻¹⁹. Büyük delesyonlar veya "gen konversiyonu" açısından homozigot olgularda tuz kaybı tipi KAH görülmektedir (Şekil 1c).

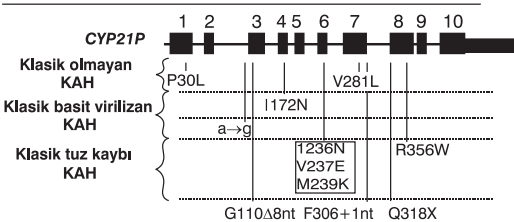
A 6p21.3



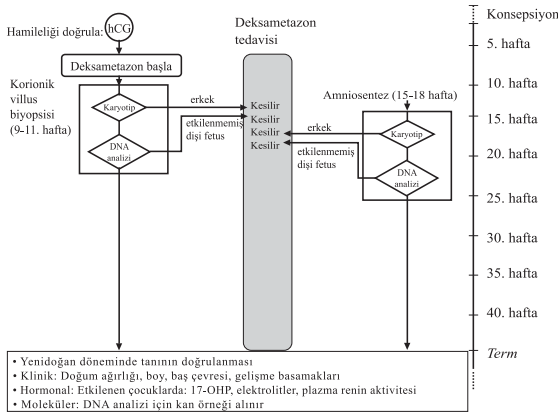
B



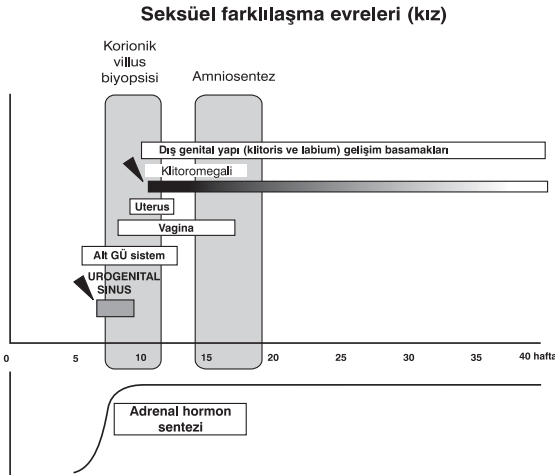
C



Şekil 1a. CYP21 geninin altıncı kromozom (6p21.3) üzerinde HLA major histokompatibilite" kompleksi içindeki yeri. **b).** 21-hidroksilaz (CYP21) geni çevresinin genetik haritası. Ok transkripsiyon yönünü işaret etmektedir. CYP21P, 21-hidroksilaz "psödogen"; C4A ve C4B, serum kompleman dördüncü komponentini kodlayan genler; RP1, fonksiyonu bilinmeyen nükleer protein kodlayan gen; RP2, RP1 geninin kopyası. **c).** 21-hidroksilaz eksikliğine yol açan mutasyonlar. Mutasyonlar ile fenotip arasındaki ilişki CYP21 geninin altında gösterilmiştir (Kaynak 1'den uyarlanmıştır).



Şekil 2. Konjenital adrenal hiperplaziye prenatal tanı ve tedavisinde önerilen şema. Gebelik doğrulandıktan sonra deksametazon annenin gebelik öncesi kilosu esas alınarak 20 µg/kg/gün (en çok 1.5 mg), iki dozda başlanır. Koryonik villus biyopsisi (9-11. haftalarda) veya amniosentez (15-18. haftalarda) ile fetüsün cinsiyeti ve hastalık olup olmadığı araştırılır. Erkek cinsiyette tedavi kesilir. Kız cinsiyette ise etkilenmemiş fetuslarda tedavi kesilir, etkilenmiş fetuslarda doğuma kadar tedaviye devam edilir. Doğum sonrası tanı doğrulanmalıdır (Kaynak 9 ve 22'den uyarlanmıştır).



Şekil 3. Dişi cinsel farklılaşmanın gebelik haftalarına göre gelişim aşamaları (Kaynak 4'den uyarlanmıştır).

Fenotip bir alele ciddi mutasyon bulunması ile belirlenmektedir. Bir alele hafif mutasyon olması durumunda 21-hidroksilaz enzim aktivitesi %20-50 korunmaktadır. Eşlerden birinin ciddi mutasyon taşıması durumunda dişi fetus ciddi olarak etkilenme riski taşımaktadır. Bu durumda diğer eşin hangi mutasyonu taşıdığı da önem kazanmaktadır. Sonuç olarak fenotipin belirlenmesinde en önemli faktör genotiptir. Bu nedenle aile içerisinde klasik tipde KAH tanısı alan olgu bulunması durumunda, indeks olgu ve eşlerde genotip çalışması ile mutasyonun

belirlenmesi bundan sonraki gebeliklerde prenatal tanı ve tedavi şansını verecektir. Burada sunulan olgu, erkek kardeşinde (indeks olgu) klinik olarak tuz kaybı tipinde klasik KAH tanısı konulması ve buna yönelik olarak ailenin yeni gebeliğinde KAH prenatal tanı ve tedavi protokolüne alınması açısından önemlidir. Her ne kadar sorumlu mutasyonun gebelik öncesi dönemde belirlenmiş olması gerekse de, burada sunulan aile örneğinde olduğu gibi gebeliğin hemen başında indeks olguda moleküler araştırmanın başlatılması ve CVS zamanına kadar incelemenin tamamlanması son derece önemlidir. Mutasyon önceden belirlenmiş olduğunda fetus en kısa zamanda buna yönelik araştırılabilir. Fetusun erkek ve/veya etkilenmemiş olduğu durumda anneye gereksiz yere ilaç verilmemiş olur. Sunulan ailede indeks olguda, araştırılan dokuz mutasyondan birinin bulunması da bir şans olarak değerlendirilebilir. Daha önceden belirtildiği gibi, literatürde bu dokuz mutasyonun 21-hidroksilaz eksikliğinin neden olduğu KAH olgularının %90'ından fazlasında saptandığı bildirilmiştir. Ancak aynı yöntemin uygulandığı ülkemizden yapılan bir çalışmada bu dokuz mutasyonun olguların %78'inde belirlendiği bildirilmektedir⁷. Bu da ülkemizdeki mutasyon spektrumunun çok daha çeşitli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle prenatal tanı ve tedavi için ailedeki mutasyonun yeni gebelik öncesi belirlenmiş olması son derece önemlidir. Araştırılan mutasyonların saptanamadığı ailelerde istenen düzeyde prenatal tanı ve tedavi uygulaması mümkün olmayacaktır. Sunduğumuz ailede indeks olguda Q318X mutasyonu homozigot, anne ve babada ise heterozigot olarak saptanmıştır. Fetus bu mutasyon açısından araştırılmış ve onun da homozigot olarak mutasyonu taşıdığı belirlenmiştir. Mutasyon incelemesi öncesinde SRY geninin varlığı araştırılarak fetüsün cinsiyetinin kız olduğu belirlenmiştir. Arta kalan fetal doku örneklerinden sitogenetik inceleme de yapılmış ve fetüsün kız olduğu doğrulanmıştır. Etkilenmiş kız fetus nedeniyle de deksametazon tedavisinin doğuma kadar devam ettirilmesine karar verilmiştir. Doğumdan sonra yenidoğanın periferik kanından elde edilen DNA örneğinde moleküler çalışma yapılarak prenatal tanı doğrulanmıştır.

Yukarıda da bir kısmından bahsedildiği gibi moleküler yöntemle tanının bazı olumsuz ve zor yönleri de unutulmamalıdır. Bu olumsuzluklar

henüz tanımlanmamış mutasyona bağlı KAH olabileceği²⁰, mutasyonu saptamada kullanılan moleküler genetik metodun teknik zorluklarından kaynaklanan yalancı negatiflikler²¹ veya fetal DNA'nın maternal DNA ile kontamine olması gibi özetlenebilir.

Uygun dozda glukokortikoid etkili ilacın anneye verilmesinin amacı fetal hipotalamik-hipofiz-adrenal aksı baskılayarak etkilenen dişi fetusta genital virilizasyonun engellenmesidir^{3,4}. Önceleri prenatal tedavi amacı ile anneye hidrokortizon verilmekte idi. Bu yaklaşımda etkilenen kız çocuklarında dış genital virilizasyonun tam önlenemediği bildirilmiş, ancak cerrahi gerektirecek derecede genital virilizasyon olmadığı bildirilmiştir²². Bu durum amnion sıvısında 17-OH progesteronun da baskılanmamış olması nedeniyle "tedavide başarısızlık" olarak değerlendirilmiş, daha etkili glukokortikoid arayışına yönelinmiştir³. Bu amaçla deksametazon en etkili tedavi seçeneği olmuştur. Deksametazonun tercih edilmesinin nedenleri; deksametazonun transkordine bağlanmaması nedeniyle plasentada etkin geçiş göstermesi, daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması ve ACTH üzerine kortizolden daha etkili baskılayıcı güçte olmasıdır³.

Prenatal tedavi kime başlanmalıdır? İdeal olarak prenatal deksametazon tedavisi, sadece ailede klasik tipte konjenital adrenal hiperplazili olgu bulunması ve indeks olgu ile annesinin moleküler çalışma ile 21-hidroksilaz enzimini kodlayan gende mutasyon saptanması durumunda, daha sonraki gebelikler için düşünülmelidir. Prenatal tedavi amacı ile kullanılacak deksametazonun tedavi edici etki ve yan etkileri anneye ayrıntılı anlatılmalı ve eşlerin yazılı izinleri alındıktan sonra tedaviye başlanmalıdır. Dış genital organ virilizasyonu gebeliğin sekizinci haftasından itibaren başladığından (Şekil 3), gebelik doğrulanır doğrulanmaz deksametazon başlanması önerilmektedir (Şekil 2). Deksametazonun başlandığı dönemde fetusun hastalıktan etkilenip etkilenmediği ve cinsiyeti henüz bilinmemektedir. Prenatal tanı açısından halen rutinde en fazla kullanılan yöntem gebeliğin 9-11. haftalarında korionik villus biyopsisi yapılarak fetal doku örneğinin elde edilmesi yöntemidir. Fetal doku örneğinden cinsiyet tayini yapılmakta, erkek cinsiyet saptanırsa tedavi sonlandırılmaktadır. Kız cinsiyet saptanırsa moleküler çalışma ile fetal DNA örneğinden

CYP21A2'nin klasik tip KAH'a yol açan ve sık görülen mutasyonlarına bakılmaktadır. Kız fetusta CYP21A2'de ailede saptanmış olan mutasyon fetusta yok ya da sadece taşıyıcı ise deksametazon tedavisi kesilmelidir. Kız fetus söz konusu mutasyon açısından homozigot yada "compound" heterozigot durumda ise fetal dış genital virilizasyonun önlenmesi için deksametazon tedavisi doğuma kadar sürdürülmelidir. Erkek cinsiyette tedavinin kesilmesinin nedeni androjen artışının erkek fetus için genital gelişim bozukluğu riski oluşturmamasıdır. Prenatal önerilen şekilde deksametazon tedavisi alan annelerin etkilenmiş dişi fetuslarının %85'inde doğumda dış genital organlar normal olarak izlenmiştir²³. Tedavinin başarısı deksametazon tedavisinin önerilen şemaya uygun kullanılmasına bağlıdır (Şekil 1). Yirmi yıldan uzun bir zamanda elde edilen bilgilerin ışığında 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazinin prenatal tanı ve tedavisinde ortak görüş birliği sağlanmıştır²³. En uygun deksametazon dozu annenin gebelik kilosu esas alınarak 20 µg/kg olarak belirlenmiş olup, günde üç dozda kullanılması ve son menstrüel döngüden sonraki dönemde dokuzuncu haftadan önce başlanması önerilmektedir^{4,10,11,23}. Deksametazon tedavisi başlanan gebeler glukokortikoid tedavisinin beklenen yan etkilerinden olan ödem, glukozüri, "stria", kan basıncı değişiklikleri, kilo alımı ve HbA_{1c} düzeyi açısından yakından izlenmelidir. Prenatal tedavinin başarısızlık nedenleri içinde tedaviye geç başlanması, erken kesilmesi, ilaç kullanımında uyumsuzluklar ve dozun yeterli olmaması gibi nedenler sayılabilir.

21-hidroksilaz eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazinin prenatal tedavisi ile cinsel farklılaşma evresinde etkilenen dişi fetusun dış genital organ virilizasyonunun engellenmesi veya en aza indirilmesi yanında, fetus beyнинin bu dönemde yüksek androjenle karşılaşmasını da engellenmiş olacaktır. Genital farklılaşma döneminde yüksek düzeyde androjenle karşılaşma hastalıktan etkilenen kız çocuklarının bazılarında yapısal cinsiyet belirsizliği yanında psikolojik cinsiyet belirsizliği olasılığını da arttırmaktadır^{24,25}. 21-hidroksilazın ciddi mutasyonlarını taşıyan eşler de etkilenmiş virilize kızlarının olabileceği endişesini sürekli hissetmektedirler. Eşler virilize kız çocuklarının ileride evlenip evlenemeyeceği, normal cinsel fonksiyonunun olup olamayacağı, gebe kalıp kalamayacağı, virilize genital yapının cerrahi

düzeltilme operasyonları ile ne derece düzeltilip düzeltilmeyeceği endişelerini taşımaktadırlar. Bu problemler hem eşlerde hem de hastada ciddi psikolojik travma oluşturmaktadır. Prenatal tedavi hem yapısal hem de psikolojik problemleri engelleyecek veya en aza indireyecektir.

Konjenital adrenal hiperplazinin prenatal tedavisi ile ilgili çözüm bekleyen önemli bir sorun gebelik boyunca veya gebeliğin bir döneminde kullanılan deksametazon tedavisinin tam olarak güvenilir olup olmadığı ile ilgilidir²⁶. Geniş serileri içeren ve çok merkezli çalışmalarda, prenatal deksametazon tedavisi alan çocuklarda deksametazonun çocuklar üzerinde zararlı etkilerinin gözlenmediği bildirilmiştir²⁷. New ve arkadaşları prenatal tanı ve tedavi ile ilgili en geniş seriyi oluşturan bir çalışmada, 600 gebelikte 27 olgunun gebeliğin sonuna kadar prenatal tedavi aldığı, 27 erkek fetus olgusunun ise kısa süreli tedavi aldığı, deksametazon tedavisi alan çocukların boy, kilo ve baş çevresi açısından tedavi almayan çocuklar ile anlamlı bir farklılık göstermediği bildirilmiştir^{4,12}. İkinci geniş seriye sahip olan Forest ve arkadaşları⁹ tarafından yürütülen çok merkezli çalışmada da doğumsal anomali bildirilmemiştir. Üçüncü geniş serilik çalışmada prenatal deksametazon tedavisi alan 44 olgu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında prenatal ve postnatal büyümede anlamlı bir farklılık gösterilememiştir²⁷. Fetal anomali gelişiminde veya fetal ölüm hızında artış bildirilmemiştir. Bu üç çalışma KAH'ın prenatal tanı ve tedavisi ile ilgili literatürde bildirilen olguların %95'den fazlasını oluşturmaktadır. Prenatal deksametazon alan çocuklarda seyrek olarak bildirilen sağlık problemleri; gelişme geriliği, hidrosefali, korpus kallozum agenezisi, hipospadias, ataksi, mental retardasyon ve boy kısalığı gibi problemlerdir²⁷. Bu problemlerin hiçbirisi deksametazona özgün olmayıp herhangi bir gebelikte de gözlenebilen problemlerdir. Toplam literatür verileri değerlendirildiğinde deksametazon tedavisinin teratojenik olmadığı yönünde sonuç çıkarılmaktadır²⁸.

Prenatal tedavinin henüz %100 güvenilir bir yaklaşım olmadığını ve deneysel olduğunu ileri süren araştırmacılar da vardır. Bu araştırmacıların böyle düşünme sebepleri üç gerekçe ile açıklanmaktadır²⁹.

(1) Hastalığın otozomal resesif olması nedeniyle, eşlerin ikisinin de taşıyıcı olması durumunda hastalıktan etkilenen fetus oranı 1:4, fetusun dişi olma olasılığı ise 1:2 olacaktır. Etkilenen

dişi fetus olasılığı 1:8 olacaktır. Başka bir ifade ile her sekiz fetustan yedisi gereksiz yere en az altı hafta deksametazon tedavisi almaktadır.

(2) Erken fetal yaşamda hipotalamo-hipofiz-adrenal aksı konusunda yeterli bilgi olmadığından deksametazonun hangi dozunun bu aksı baskılamada fizyolojik olduğu da bilinmemektedir. Prenatal tedavide kullanılan deksametazon dozu 20 µg/kg/gün'dür. Bu doz 50-75 kg'lık bir anne adayı için 1.0-1.5 mg/gün olup, hipotalamo-hipofiz-adrenal aksının baskılanması için gerekli dozdur. Bu doz erişkin için fizyolojik dozun iki katıdır. Fetal kortizol konsantrasyonu erişkin kortizol konsantrasyonunun yaklaşık %20'si olup, 20 µg/kg/gün deksametazon fetus için fizyolojik dozun on katı olduğu öne sürülmektedir²⁹. Glukokortikoid fazla dozunun annelerde Cushingoid özelliklere^{10,30} ve fetusta büyüme geriliğine yol açtığı bildirilmiştir³⁰⁻³². Deksametazonun fetal adrenal aksı nasıl baskıladığı henüz kesin olarak bilinmemektedir. Genital virilizasyonun önlenmesi açısından iyi sonuç elde edebilmek için prenatal deksametazon tedavisi altıncı gebelik haftasında başlanmalıdır. Ancak fonksiyonel hipotalamo-hipofiz-adrenal aksı daha geç dönemde gelişmektedir. Anensefali fetuslarda dolaşımda ölçülemeyecek kadar düşük ACTH varken bile, 14-15. haftaya kadar morfolojik olarak normal sürrenal korteks saptanmaktadır³³⁻³⁵. Bu bulgu fetal adrenal steroidogenezin ilk trimesterde ACTH'dan bağımsız olduğunu göstermektedir. İnsan fetusunda birinci trimesterde deksametazonun farmakolojisi ve metabolizması ile ilgili henüz bir çalışma bulunmamaktadır.

(3) Deksametazonun yüksek dozlarının hayvan deneylerinde yarı damak, düşük doğum ağırlığı, böbrek ağırlığında ve glomerül sayısında azalma, sodyum retansiyonu, hipertansiyon, hipokampal piramidal ve "dentate" granüler nöronlarda azalmaya yol açtığı bildirilmiştir³⁶⁻³⁸. Yüksek doz deksametazonun insan fetusunda "hydrometrocolpos", santral sinir sistemi gelişim anomalisi, psikomotor gelişimde gecikme, büyüme ve gelişme geriliğine yol açtığı nadir de olsa bildirilmiştir³⁹.

Bizim olgumuzda da ciddi intrauterin gelişme geriliği saptanmıştır. Bu durumun deksametazonun doğrudan etkisinden çok annede üçüncü trimester boyunca süren hipertansiyona bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Preeklampsi kliniği sergileyen bütün gebeliklerde intrauterin gelişme

geriliği sıklıkla beklenen problemlerdendir. Hastamızdaki bulgu deksametazon tedavisine sekonder annedeki hipertansiyona bağlı olabilir. Ancak diğer preeklampitik gidiş gösteren gebeliklerde de intrauterin gelişme geriliği beklenen bulgu olup, intrauterin gelişme geriliğinin deksametazon tedavisine bağlı olduğunu kanıtlamak mümkün değildir.

Prenatal deksametazon tedavisinin insanlarla ilgili uzun süreli izlem verileri henüz yeterli düzeyde değildir. Özellikle prenatal deksametazon tedavisinin beyin gelişimi üzerine uzun dönem etkileri bilinmemektedir⁴⁰. Prenatal tedavinin geçici gelişme geriliği dışında süt çocukları ve daha büyük yaş gruplarındaki çocuklar üzerine istenmeyen kalıcı etkisi bildirilmemiştir. Prenatal deksametazon tedavisi alan ilk olgunun³, normal büyüme ve pubertal gidiş gösterdiği, halen 24 yaşında başarılı bir genç kız olduğu bildirilmiştir²⁸. Geniş serileri içine alan çalışmalarda prenatal tedavi alan kız çocukların intrauterin normal gelişim gösterdikleri, postnatal gelişim basamaklarının normal olduğu bildirilmiştir, ancak tedavinin uzun dönem sonuçları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. İlk tedavinin uygulandığı 1984 yılından günümüze kadar toplanan bilgilerin ışığında, deksametazon tedavisinin teratojenik herhangi bir etkisinin izlenmediği, bu olguların normal büyüme ve gelişme sergiledikleri, uzun dönem sonuçları açısından prenatal tedavi alan her olgunun izlenmesi ve bildirilmesi önerilmektedir^{9,41,42}.

Prenatal tanı ve tedavinin anne üzerindeki etkisi de ayrıntılı olarak bildirilmiştir. New ve arkadaşları çalışmalarında prenatal tedavi gören annelerin tamamının tekrar gebe kalmaları durumunda deksametazon tedavisini tekrar almak istediklerini bildirdiklerini bildirmişlerdir^{4,12}. İsveç'te yürütülen bir çalışmada ise annelerin sadece dörtte üçünün gebe kalmaları durumunda tekrar deksametazon tedavisini kabul edebilecekleri bildirilmiştir³⁹. Forest ve arkadaşları 12 saatte bir verilen 0.50 mg/kg uygulamasının anneler tarafından iyi tolere edildiğini, kilo alma ve tansiyon gibi problemlerin tuz kısıtlaması ile kontrol altına alınabildiğini bildirmişlerdir^{31,43}. Bu geniş serilik çalışmalardan elde edilen verilere göre prenatal deksametazon tedavisi alan annelerde %9-30 arasında değişen oranlarda deksametazonun yan etkilerine bağlı ortaya çıkan yakınmalar bildirilmiştir. Annelerde ortaya

çıkan semptom ve bulgular gastrik şikayetler, fazla kilo alma, ruhsal dalgalanmalar, ödem ve hipertansiyon olarak sıralanmıştır. Bunların tamamının tedavinin sonlandırılmasından sonra kısa sürede düzeldiği, hiçbir annenin bu problemlerden dolayı tedavinin kesilmesi isteğinde bulunmadığı bildirilmiştir. Tedavi alan anneler ile almayan anneler karşılaştırıldığında tedavi alan annelerin daha fazla kilo aldıkları, daha fazla deri çatlakları ve ödem oluştuğu gözlenmiştir. Gebelik diyabet ve hipertansiyon gelişimi açısından tedavi alan anneler ile almayan anneler arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bizim izlemimizde annenin gebelik sırasında aşırı kilo alması, tansiyon probleminin hastanede izlemi gerektirecek boyutlarda olması ve yenidoğan bebekte belirgin intrauterin gelişme geriliği saptanması nedeniyle eşler bir daha çocuk yapmak istemediklerini bildirdiler. Kanımızca tek olgudan elde edilen verilerle KAH'ın prenatal tanı ve tedavisi açısından gerçek anlamda sonuç çıkarılmaması, geniş serilik çalışmaların verilerinin dikkate alınması daha gerçekçi yaklaşım olacaktır. Bizim olgumuzda izlenen oral glukoz tolerans testi bozukluğu, hipertansiyon, ödem ve bebekteki intrauterin gelişme geriliği problemleri deksametazona özgün bulgular değildir. Benzer problemler deksametazon almayan gebeliklerde de gözlenmektedir. Bununla birlikte deksametazon tedavisi alan annelerde seyrek de olsa ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir olması nedeniyle deksametazonun en düşük etkili dozlarının kullanılması, tedavi zorunluluğu olmayan olgularda tedavinin geciktirilmeden kesilmesi komplikasyon sıklığını azaltacaktır.

Sonuç olarak prenatal deksametazon tedavisi fetal malformasyonu önleyebilen yaklaşımlardan birisidir. Etkilenen çocukta genital organ anomalileri ile ilgili yapısal ve psikososyal problemler önlenmektedir. Diğer taraftan açıklık kazanmayan tartışmalı yönleri olan tedavi olması nedeniyle olgular mutlaka konunun uzmanı olan merkezler tarafından belirli bir protokole uyularak seçilmeli ve izlenmelidir. Tedavi sırasında anne hipertansiyon ve glukoz tolerans bozukluğu açısından yakın izleme alınmalıdır. Prenatal dönemde tanı alan KAH olgularının tanıları postnatal dönemde doğrulanmalıdır ve çocuk endokrinoloji merkezi tarafından izlenmelidir. Her olgu geniş serileri olan merkezler ile paylaşarak tedavinin tartışmalı yönleri ile ilgili bilgi birikimi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245-291.
2. Houk CP, Hughes IA, Ahmed SF, Lee PA. Writing Committee for the International Intersex Consensus Conference Participants. Summary of consensus statement on intersex disorders and their management. International Intersex Consensus Conference. *Pediatrics* 2006; 118: 753-757.
3. David M, Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 1984; 105: 799-803.
4. New MI, Carlson A, Obeid J, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5651-5657.
5. Stenson PD, Ball EV, Mort M, et al. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. *Hum Mutat* 2003; 21: 577-581.
6. Kharrat M, Tardy V, M'Rad R, et al. Molecular genetic analysis of Tunisian patients with a classic form of 21-hydroxylase deficiency: identification of four novel mutations and high prevalence of Q318X mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 368-374.
7. Sadeghi F, Yurur-Kutlay N, Berberoglu M, et al. Identification of frequency and distribution of the nine most frequent mutations among patients with 21-hydroxylase deficiency in Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 781-787.
8. Jeffcoate TN, Fliegner JR, Russell SH, Davis JC, Wade AP. Diagnosis of the adrenogenital syndrome before birth. *Lancet* 1965; 2: 553-555.
9. Forest MG, David M, Morel Y. Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 75-82.
10. Mercado AB, Wilson RC, Cheng KC, Wei JQ, New MI. Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2014-2020.
11. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 469-485.
12. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 405-413.
13. Avent ND, Chitty LS. Non-invasive diagnosis of fetal sex; utilisation of free fetal DNA in maternal plasma and ultrasound. *Prenat Diagn* 2006; 26: 598-603.
14. Tajima T, Fujieda K, Fujii-Kuriyama Y. De novo mutation causes steroid 21-hydroxylase deficiency in one family of HLA-identical affected and unaffected siblings. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 86-89.
15. White PC, Tusie-Luna MT, New MI, Speiser PW. Mutations in steroid 21-hydroxylase (CYP21). *Hum Mutat* 1994; 3: 373-378.
16. Speiser PW, Dupont J, Zhu D, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1992; 90: 584-595.
17. Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2322-2329.
18. Jääskeläinen J, Levo A, Voutilainen R, Partanen J. Population-wide evaluation of disease manifestation in relation to molecular genotype in steroid 21-hydroxylase (CYP21) deficiency: good correlation in a well defined population. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3293-3297.
19. Krone N, Braun A, Roscher AA, Knorr D, Schwarz HP. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1059-1065.
20. Nimkarn S, Cerame BI, Wei JQ, et al. Congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) without demonstrable genetic mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 378-381.
21. Day DJ, Speiser PW, Schulze E, et al. Identification of non-amplifying CYP21 genes when using PCR-based diagnosis of 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia (CAH) affected pedigrees. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 2039-2048.
22. Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, Kowarski A, Migeon CJ. The metabolic clearance rate, blood production, interconversion and transplacental passage of cortisol and cortisone in pregnancy near term. *Pediatr Res* 1973; 7: 509-519.
23. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4048-4053.
24. Saenger P. Abnormal sex differentiation. *J Pediatr* 1984; 104: 1-17.
25. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, Ehrhardt AA, New MI. Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. *Arch Sex Behav* 2006; 35: 667-684.
26. Seckl JR, Miller WL. How safe is long-term prenatal glucocorticoid treatment? *JAMA* 1997; 277: 1077-1079.
27. Lajic S, Nordenström A, Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev* 2008; 13: 82-98.
28. Forest MG, Morel Y, David M. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 284-289.
29. Miller WL. Dexamethasone treatment of congenital adrenal hyperplasia in utero: an experimental therapy of unproven safety. *J Urol* 1999; 162: 537-540.
30. Pang S, Clark AT, Freeman LC, et al. Maternal side effects of prenatal dexamethasone therapy for fetal congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 249-253.
31. Forest MG, Bétuel H, David M. Prenatal treatment in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: up-date 88 of the French multicentric study. *Endocr Res* 1989; 15: 277-301.
32. Haan EA, Serjeantson SW, Norman R, et al. Prenatal diagnosis and successful intrauterine treatment of a female fetus with 21-hydroxylase deficiency. *Med J Aust* 1992; 156: 132-135.

33. Benirschke K. Adrenals in anencephaly and hydrocephaly. *Obstet Gynecol* 1956; 8: 412-425.
34. Allen JP, Greer MA, McGilvra R, Castro A, Fisher DA. Endocrine function in an anencephalic infant. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 94-98.
35. Gray ES, Abramovich DR. Morphologic features of the anencephalic adrenal gland in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 491-495.
36. Goldman AS, Sharpior BH, Katsumata M. Human foetal palatal corticoid receptors and teratogens for cleft palate. *Nature* 1978; 272: 464-466.
37. Celsi G, Kistner A, Aizman R, et al. Prenatal dexamethasone causes oligonephronia, sodium retention, and higher blood pressure in the offspring. *Pediatr Res* 1998; 44: 317-322.
38. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res* 1990; 53: 157-167.
39. Lajic S, Wedell A, Bui TH, Ritzén EM, Holst M. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3872-3880.
40. Trautman PD, Meyer-Bahlburg HF, Postelnek J, New MI. Effects of early prenatal dexamethasone on the cognitive and behavioral development of young children: results of a pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 439-449.
41. Migeon CJ. Comments about the need for prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 836-837.
42. Levine LS, Pang S. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol* 1994; 7: 193-200.
43. Forest MG, Dorr HG. Prenatal therapy in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: retrospective follow-up study of 253 treated pregnancies in 215 families. *Endocrinologist* 2003; 13: 252-259.