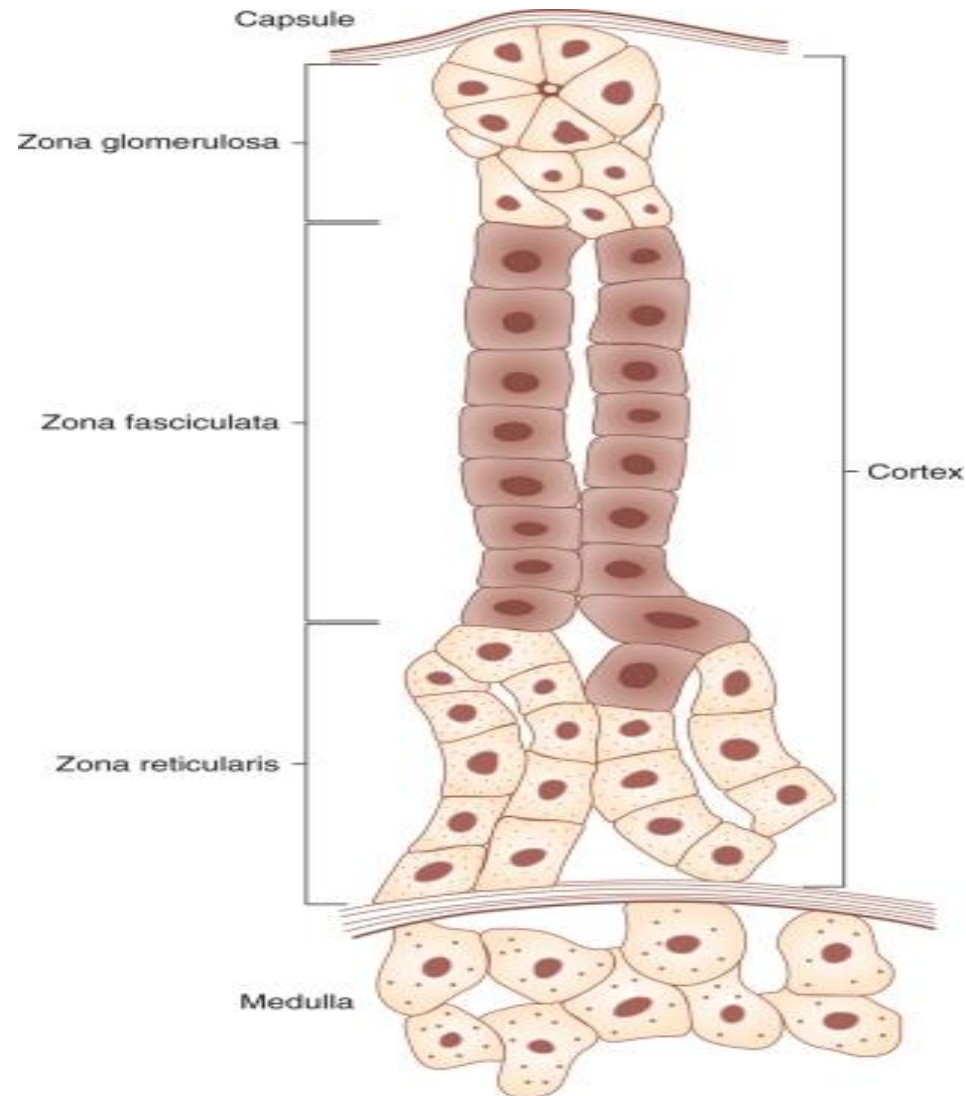


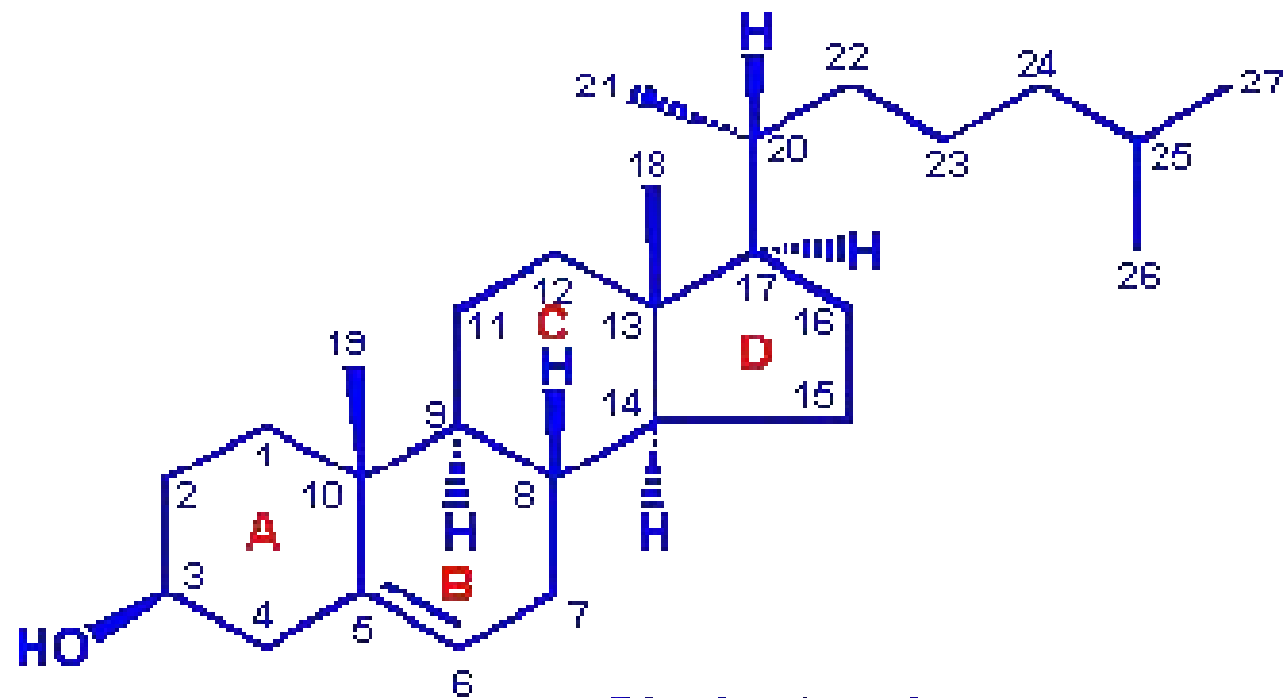
אדרנל  
קורס הכנה לבחינות גמר 2009

ד"ר ענת יפה  
אנדוקרינולוגיה מ"ר הלל יפה

# איור - מבנה קורטקס בלוטת אדרנל

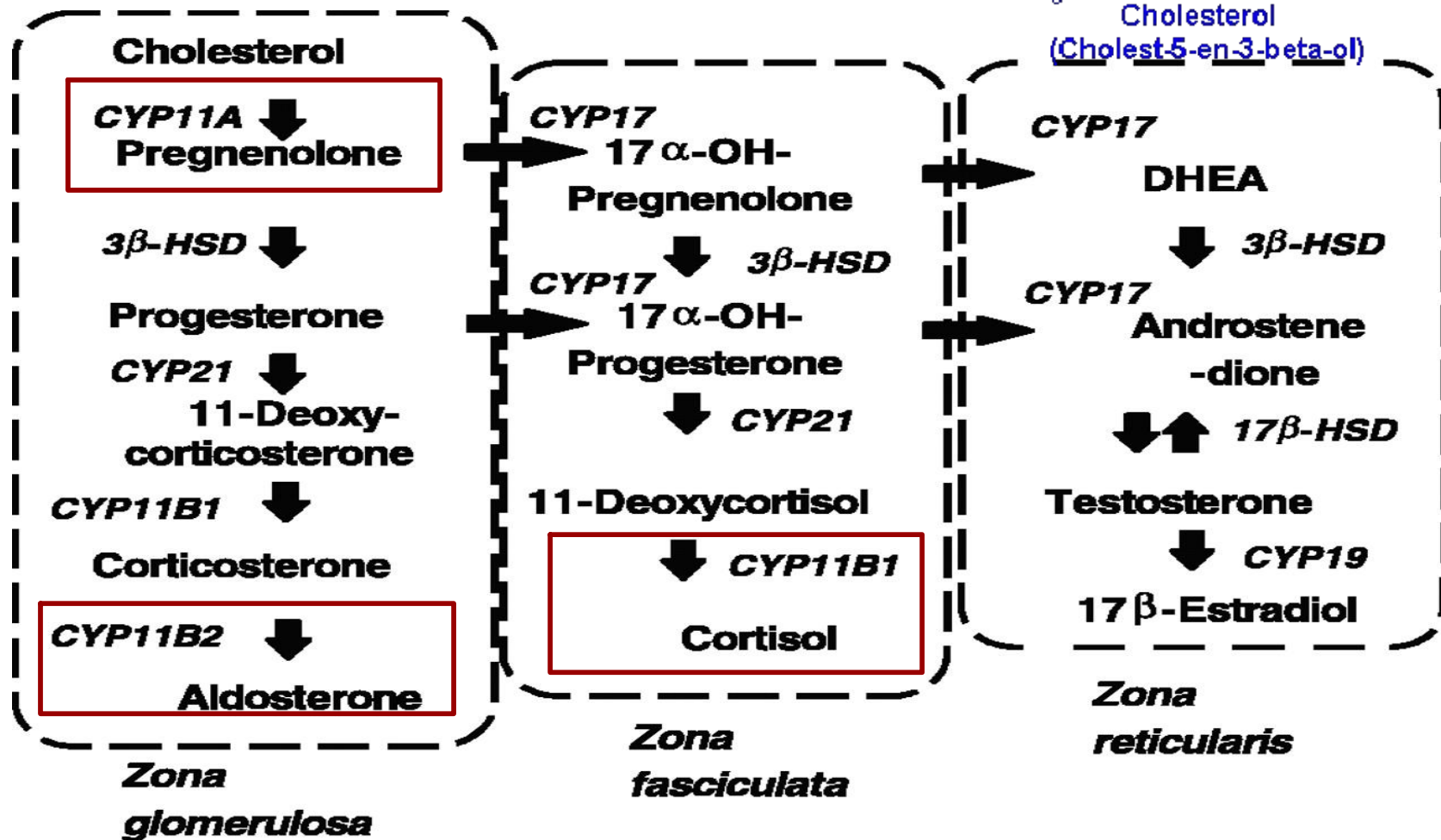
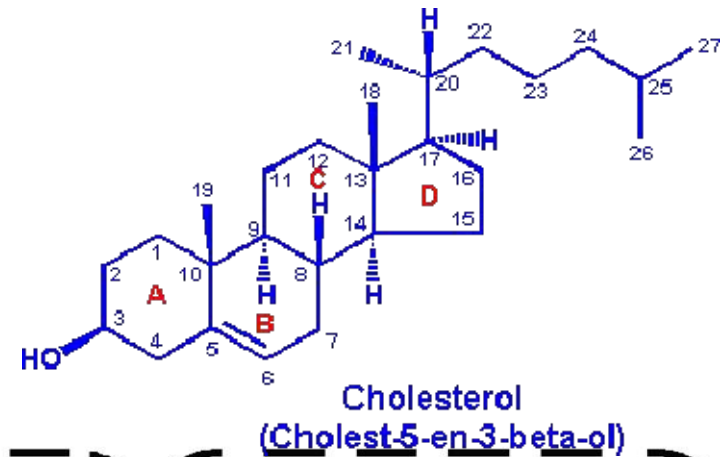


# איור - חומר המוצא כולסטרול



**Cholesterol**  
**(Cholest-5-en-3-beta-ol)**

# איור – מסלולי ביוסנטזה של הורמונים סטרואידלים



# מקרה ראשון

מ.ט.

1997 אפריל

- בן 33 רווק, מוצא רוסי ללא קרבת דם בין ההורים
- אושפז עקב היפוקלמיה ספונטנית תסמינית ויתר לחץ דם
- משפחה: יתר לחץ דם לשני ההורים וקומה נמוכה
- יתר לחץ דם ידוע מגיל 27
- מחלות עבר: א.מ.ל.
- לא מעשן
- תזונה: רגילה
- תרופות: קונקור, נורבסק
- בבדיקה גופנית: השמנה כללית, מ- 67.5 ג-150 דופק 120 ל.ד.-110/160 [זהה בשתי הידיים] ללא אורטוסטזיס
- אולטרסאונד כליות ומיפוי כליות עם קפוטן - תקין

# ***LOW RENIN AND HIGH ALDOSTERONE***

## ***Primary Aldosteronism***

- ***Aldosterone-producing adenoma (APA)—35% of cases***
- ***Bilateral idiopathic hyperplasia (IHA)—60% of cases***
- ***Primary (unilateral) adrenal hyperplasia—2% of cases***
- ***Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma—<1% of cases***
- ***Familial Hyperaldosteronism (FH)***
  - ***GRA=Glucocorticoid-remediable aldosteronism (FH type I)—<1% of cases***
  - ***FH type II (APA or IHA)—<2% of cases***
  - ***FH type III***
- ***Ectopic aldosterone-producing adenoma or carcinoma—< 0.1% of cases***

# **LOW RENIN AND LOW ALDOSTERONE**

## **Hyperdeoxycorticosteronism**

- **Congenital adrenal hyperplasia**
  - 11 $\beta$ -Hydroxylase deficiency**
  - 17 $\alpha$ -Hydroxylase deficiency**
- **Deoxycorticosterone-producing tumor**
- **Primary cortisol resistance**
- **Apparent Mineralocorticoid Excess =AME**
  - 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency**
  - Genetic**
    - Type 1 AME**
    - Type 2 AME**
  - Acquired**
    - Licorice or carbenoxolone ingestion (type 1 AME)**
    - Cushing's syndrome (type 2 AME)**

# **Cushing's Syndrome**

- **Exogenous glucocorticoid administration**  
**—most common cause!**
- **Endogenous**
  - ACTH-dependent—85% of cases (pituitary, ectopic)**
  - ACTH-independent—15% of cases**
    - unilateral adrenal disease,**
    - bilateral adrenal disease:**
      - massive macronodular hyperplasia [rare];**
      - primary pigmented nodular adrenal disease [rare]**

### When to consider testing for primary aldosteronism:

- Hypertension and hypokalemia
- Resistant hypertension
- Adrenal incidentaloma and hypertension
- Onset of hypertension at a young age (<20 y)
- Severe hypertension ( $\geq 160$  mm Hg systolic or  $\geq 100$  mm Hg diastolic)
- Whenever considering secondary hypertension

Morning blood sample in seated ambulant patient

- Plasma aldosterone concentration (PAC)
- Plasma renin activity (PRA or PRC)

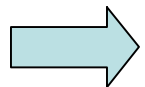
$\uparrow$  PAC ( $\geq 15$  ng/dL)  
 $\downarrow$  PRA ( $< 1.0$  ng/mL per hour) or  
 $\downarrow$  PRC ( $<$  lower limit of detection for the assay)  
**and**  
PAC/PRA ratio  $\geq 20$  ng/dL per ng/mL per hour

**Investigate for primary aldosteronism**

# **Case detection**

- **BP: 160–179/100–109 mm Hg or stage 3 (>180/110 mm Hg),**
- **drug-resistant hypertension**
- **hypertension and spontaneous or diuretic-induced hypokalemia**
- **hypertension with adrenal incidentaloma**

- **a family history of early-onset hypertension or cerebrovascular accident at a young age (<40 yr)**
- **all hypertensive first-degree relatives of patients with PA**



**use of the plasma aldosterone to renin ratio (ARR)**

# **Preparation for ARR measurement:**

- 1. correct hypokalemia,**
- 2. Liberalize sodium intake.**
- 3. Withdraw agents that markedly affect the ARR for at least 4 wk:**
  - a. Spironolactone, eplerenone, amiloride, and triamterene, b. Potassium-wasting diuretics from licorice root (e.g. confectionary licorice, chewing tobacco) c. Products derived*
- 4. ARR not diagnostic? Stop for at least 2 wk:**
  - a.  $\beta$ -Adrenergic blockers, central  $\alpha$ -2 agonists (e.g. clonidine and  $\alpha$ -methyldopa), nonsteroidal antiinflammatory drugs*
  - b. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, renin inhibitors, dihydropyridine calcium channel antagonists*
- 5. If necessary, commence verapamil slow-release, hydralazine prazosin, doxazosin, terazosin**
- 6. Estrogen-containing medications may lower DRC and cause false-positive ARR when DRC**

## **Conditions for collection of blood**

- 1. Collect blood mid-morning, after the patient has been up (sitting, standing, or walking) for at least 2 h and seated for 5–15 min.**
- 2. Collect blood carefully, avoiding stasis and hemolysis**
- 3. Maintain sample at room temperature (and not on ice, because this will promote conversion of inactive to active renin) during delivery to laboratory and before centrifugation and rapid freezing of plasma component pending assay.**

## **Factors to take into account when interpreting results**

- 1. Age: in patients aged >65 yr, renin can be lowered more than aldosterone by age alone, leading to a raised ARR**
- 2. Time of day, recent diet, posture, and length of time in that posture**
- 3. Medications**
- 4. Method of blood collection, including any difficulty doing so**
- 5. Level of potassium**
- 6. Level of creatinine (renal failure can lead to false-positive ARR)**

# Interpretation

	<b>PRA (ng/ml·h)</b>	<b>PRA (pmolliter·min)</b>	<b>DRC<sup>1</sup> (mU/liter)</b>	<b>DRC<sup>1</sup> (ng/liter)</b>
<b>PAC (ng/dl)</b>	<b>20</b>	<b>1.6</b>	<b>2.4</b>	<b>3.8</b>
	<b>30</b>	<b>2.5</b>	<b>3.7</b>	<b>5.7</b>
	<b>40</b>	<b>3.1</b>	<b>4.9</b>	<b>7.7</b>
<b>PAC (pmolliter)</b>	<b>750</b>	<b>60</b>	<b>91</b>	<b>144</b>
	<b>1000</b>	<b>80</b>	<b>122</b>	<b>192</b>

**PAC (in ng/dL)/PRA (in ng/mL/hr)**

**ARR of 20 or more and PAC of at least 15 are found in more than 90% of patients with surgically confirmed APA.**

ט.מ

1997 אפריל

- $PAC=25.3$  ng/dl , PRA-הופשר
- K-2.9
- קורטיזול חופשי בשתן- $97.4$  nmol/24h
- חשד גבוה ל- PA

# Confirmatory Tests

## any of the four ...

### 1. Oral Sodium Loading Test

-high-sodium diet for 3 days, 5-6 g/d of sodium

-On the end of third day, a 24-hour urine specimen is collected for measurement of aldosterone, sodium, and creatinine. [ sodium excretion > 200 mEq ].

-**Urinary aldosterone > 12 mg/24 h = PA.** The sensitivity and specificity are 96% and 93%, respectively

### 2. Intravenous Saline Infusion Test

-after an overnight fast. Two liters of 0.9% sodium chloride solution are infused intravenously with an infusion pump over 4 hours into the recumbent patient PAC levels in normal subjects decrease to less than 5 ng/dL;

-**most patients with primary aldosteronism do not suppress to less than 10 ng/dL;** post-saline infusion PAC values between 5 and 10 ng/dL are indeterminate and can be seen in patients with IHA

### 3. Fludrocortisone Suppression Test

-fludrocortisone acetate is administered for 4 days (0.1 mg every 6 hour) in combination with sodium chloride tablets (2 g three times daily with food).

-**PAC > 6 ng/dL on day 4 is diagnostic of PA.** provided PRA is < 1 ng/ml-h, cortisol < the value obtained at 0700 h

-note- an increased QT dispersion and deterioration of left ventricular function

### 4. Captopril challenge test

Patients receive 25–50 mg captopril orally after sitting or standing for at least 1 h. Blood samples are drawn for measurement of PRA, plasma aldosterone, and cortisol at time zero and at 1 or 2 h after challenge, with the patient remaining seated during this period.

-Plasma aldosterone is normally suppressed by captopril (>30%).

-**In patients with PA, it remains elevated and PRA remains suppressed.**

Differences may be seen between patients with APA and those with IHA, in that some decrease of aldosterone levels is occasionally seen in IHA

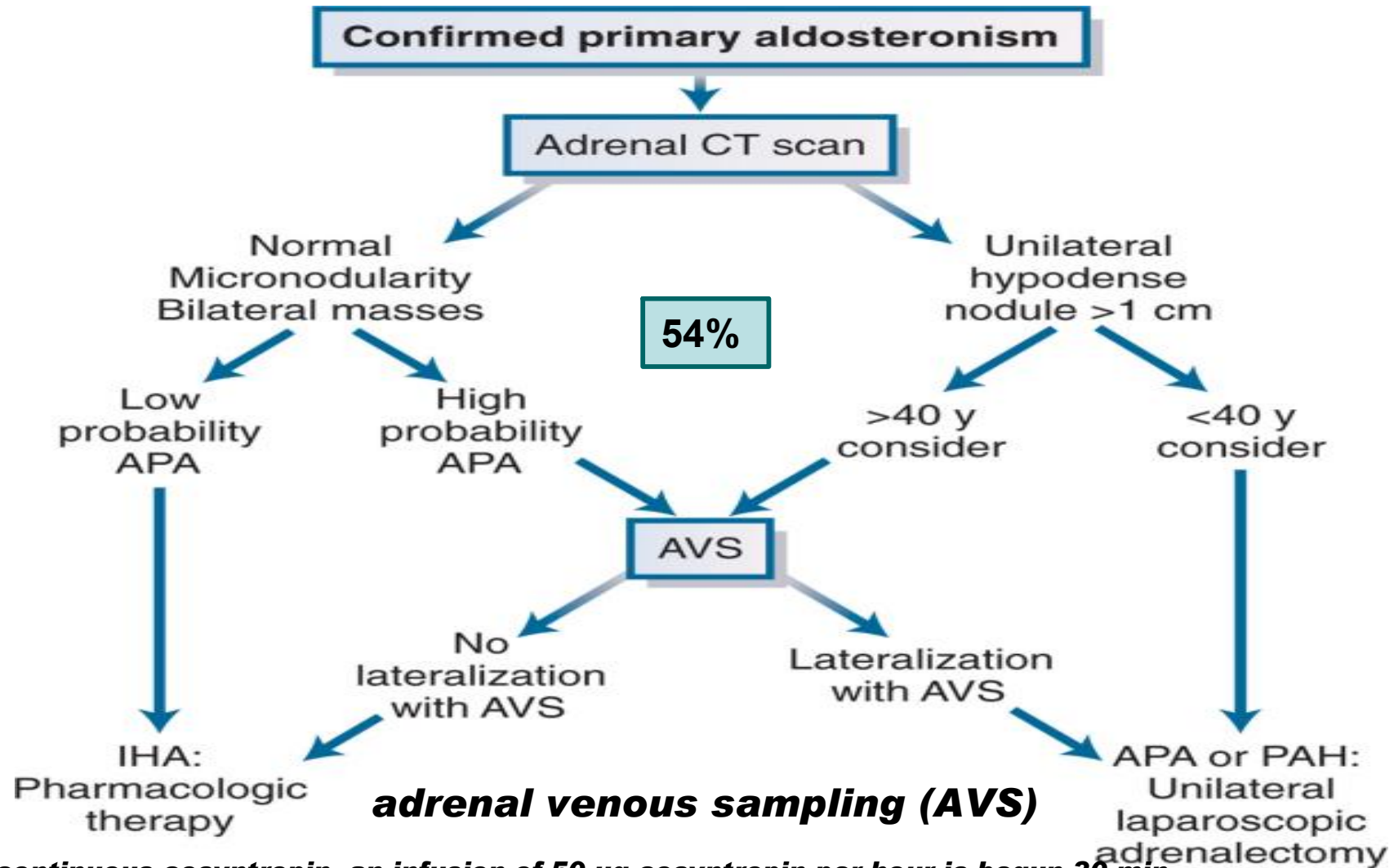
# ט.מ

המשך  
מאי 1997

• בוצע מבחן העמסת סלין 0.9% למשך 4 שעות

<u>K</u>	<u>PRA</u>	<u>PAC</u>	<u>קורטיזול</u>	<u>–</u>
3	0.6	22.4	15	<u>זמן 0</u>
		12.7	8.5	<u>זמן 240</u>

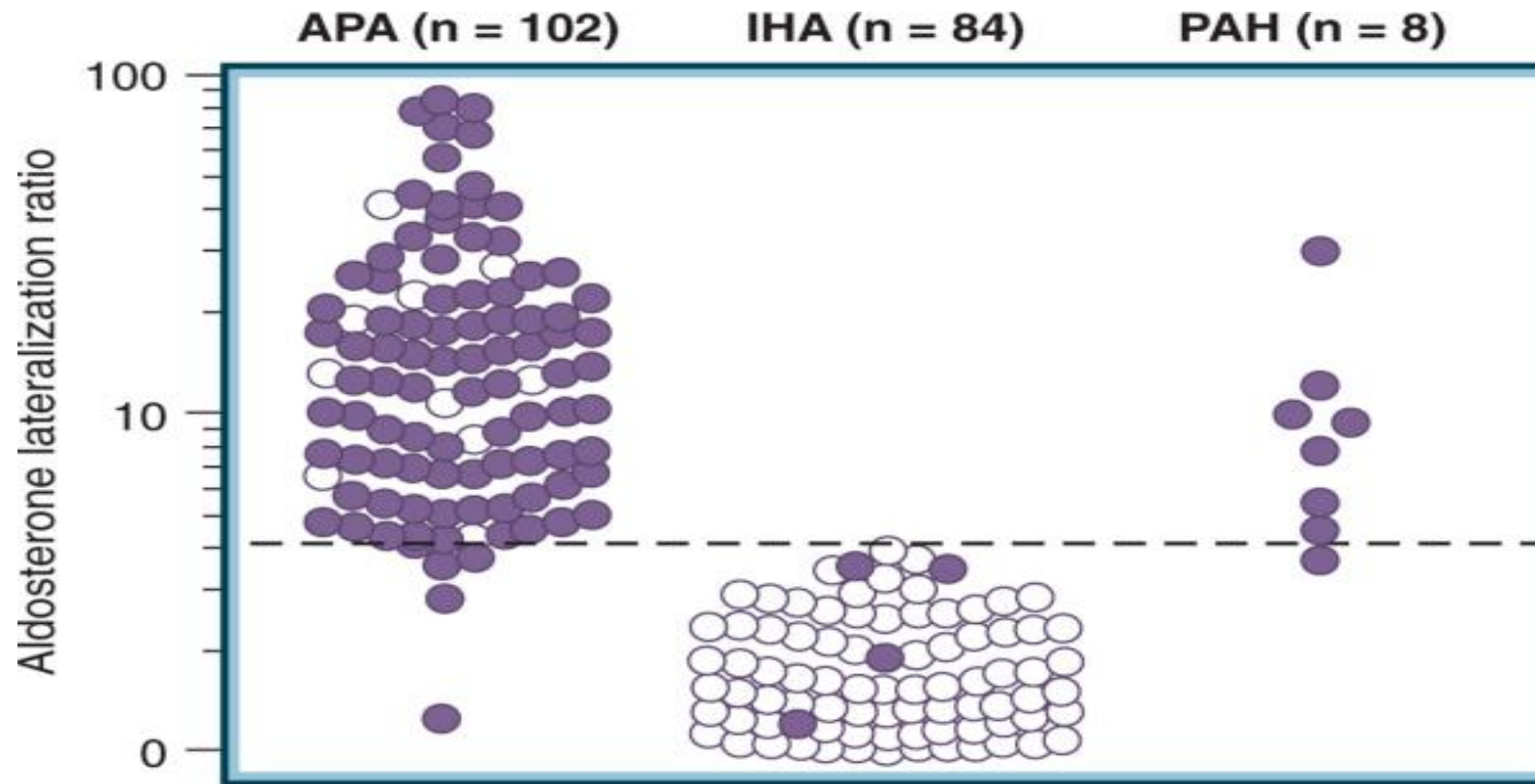
# Subtype Studies



- For continuous cosyntropin, an infusion of 50 µg cosyntropin per hour is begun 30 min before adrenal vein catheterization and continued throughout the procedure
- adrenallperipheral vein cortisol ratio > 10:1

# Interpretation

- **APA-side PAC/cortisol:normal adrenal PAC/cortisol)**
- **4:1 is used to indicate unilateral aldosterone excess**
- **3 - 1 is suggestive of bilateral aldosterone hypersecretion**



ט.מ.

יולי 1997

- CT בטן- כליות בגודל וצורה תקינים,  
אדרנל ימין חשד לגוש בעל צפיפות נמוכה- 1 סמ' בזרוע  
לטרלית  
אדרנל שמאל- תקין

- AVS- בוצע בהלל יפה תחת גירוי סינקטן

<u>שמאל</u>	<u>ימין</u>	<u>פריפרי</u>	
507	257.5	28.4	<u>קורטיזול</u>
14,464	2,958	120	<u>PAC</u>
<b>285</b>	<b>115</b>	<b>42</b>	<b>יחס</b>

## ט.מ

- במהלך הפרוצדורה;  
בשלב ראשון כישלון בקנולציה של וריד אדרנל מימין.

- בוצע ניסיון החדרה נוסף דגימה, הדמיה  
ובעקבותיו VT

- שט"ד באדרנל

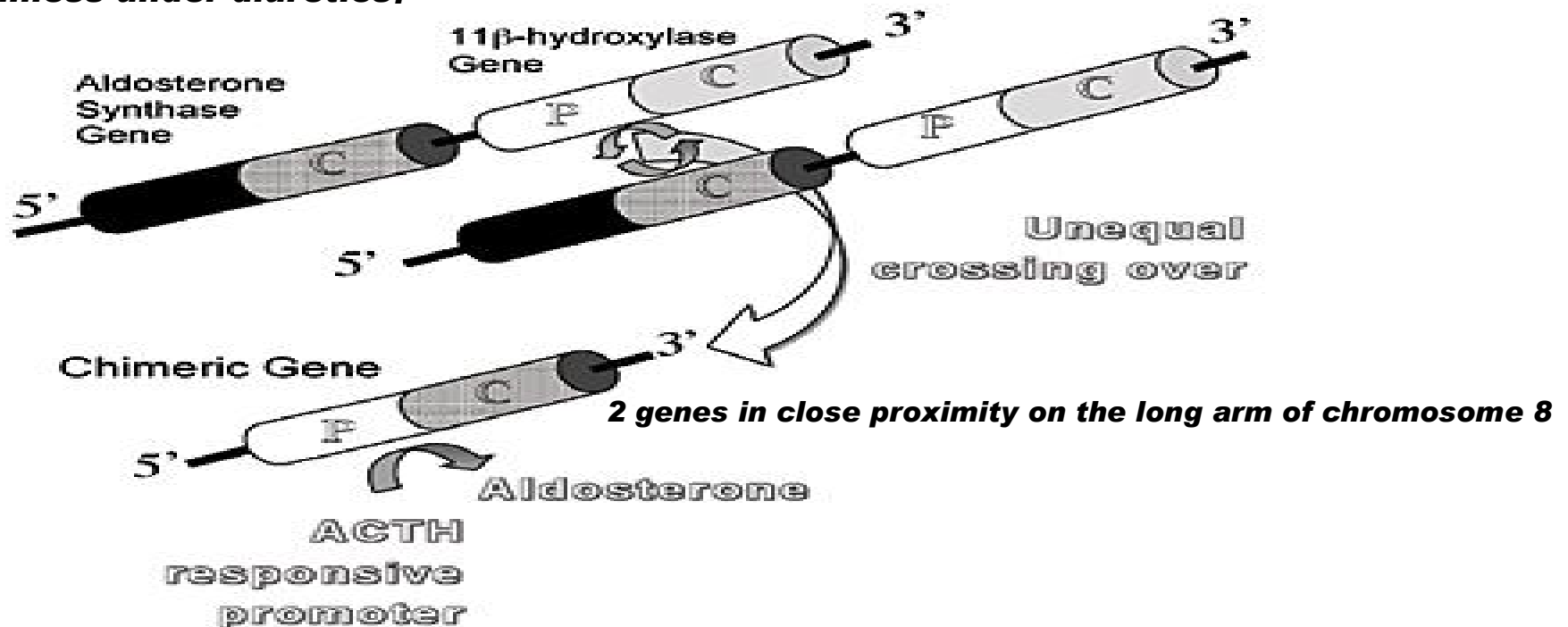
בוצעה דגימה מהאדרנל  
הפרשה מוגברת דו"צ

# ***FH type I***

## ***Glucocorticoid-Remediable***

### ***Aldosteronism (GRA)***

- ***autosomal dominant fashion***
- ***early onset hypertension < 20 years, severe and refractory to conventional antihypertensive therapies***
- ***aldosterone excess, suppressed PRA***
- ***hypokalemia is uncommon [unless under diuretics]***



# ***FH type I Glucocorticoid-Remediable Aldosteronism (GRA)***

- ***autosomal dominant fashion***
- ***early onset hypertension < 20 years, severe and refractory to conventional antihypertensive therapies***
- ***aldosterone excess, suppressed PRA***
- ***hypokalemia is uncommon***
- ***excess production of the hybrid steroids, 18OHcortisol (18OHF) and 18oxo-cortisol (18oxoF) (10 times the normal)***
- ***elevated ACTH-dependent aldosterone secretion [dexa suppress]***
- ***chimeric gene : 3' corticotropin-responsive portion of the promoter from the 11 $\beta$ -hydroxylase gene fused to the 5' coding sequence of the aldosterone synthase gene.***
- ***The result is ectopic expression of aldosterone synthase activity in zona fasciculata***
- ***Genetic testing for GRA - family history of primary aldosteronism  
- onset of primary aldosteronism < 20 years  
-primary aldosteronism patients with a family history of strokes at a young age.***

**Table 1. Algorithm for GRA diagnosis and treatment.**

---

**Screening**

---

Recommended for hypertensive individuals who:

- are diagnosed with primary hyperaldosteronism without demonstrable tumor
  - are young (especially children) and have suppressed plasma renin activity
  - have a family history of cerebral hemorrhage or hypertension before age 30 years
  - have refractory hypertension (hypertensive on 3 classes of agents including a diuretic)
  - are members of known GRA kindreds
- 



---

**Diagnosis**

---

Dexamethasone suppression test	Easily performed. Dexamethasone 0.5mg every 6hrs x 2 days, normally aldosterone < 4ng/dl on day 3 at 8am
Genetic Test	Can be arranged through the International GRA registry ( <a href="http://www.brighamandwomens.org/gra">http://www.brighamandwomens.org/gra</a> )
24 hour urinary 18-hydroxycortisol & 18-oxocortisol levels	Impractical since assays only available in specialized centers. Elevated > 2x upper limit of normal; a urinary level of 18-hydroxycortisol > 10nmol/l is diagnostic (5)

---



---

**Treatment**

---

Glucocorticoids	Dexamethasone 0.125-0.25mg, or prednisolone 2.5-5mg daily, titrated to normotension.
Mineralocorticoid receptor antagonists	Eplerenone and spironolactone are effective treatment choices.
Sodium epithelial channel antagonists	Amiloride and triamterene have also been used successfully.
Non-directed anti-hypertensives	$\beta$ -blockers and ACE-inhibitors are less likely to be efficacious in the setting of a suppressed renin-angiotensin system (9). Dihydropyridine calcium channel blockers can be useful adjunctive treatments to the above diuretic agents.

---

ט.מ  
יולי 1997

- בוצע ניסיון דיכוי ע"י דקסמטזון למשך 4 ימים
- במינון 0.5 מג מדי 6 שעות, תוך תוספת אשלגן במינון גבוה

<u>קורטיזול</u>	<u>PAC</u>	
-	37.2	<u>תחילת הטיפול</u>
5	35.1	<u>סוף הדיכוי</u>

# ***FH Type- II***

- ***autosomal dominant (mlp)***
- ***primary aldosteronism that is not GRA within an extended kindred [APA or hyperplasia]***
- ***generally normotensive as children***
- ***present with HTN and either adrenal adenomas or bilateral adrenal hyperplasia as adults***
- ***does not suppress with dexamethasone***
- ***increased production of 18OHF and 18oxoF (3–4 times the normal)***
- ***GRA mutation testing is negative***
- ***FH type II is more common than FH type I***
- ***molecular basis for FH type II is unclear***
- ***linkage analysis study showed an association with chromosomal region 7p22***

# ***FH type- III***

- ***early onset hypertension < 20 years, severe and refractory to conventional antihypertensive therapies***
- ***on DST; paradoxical increase of aldosterone to twice basal levels and a lack of suppression of cortisol levels [ being within the normal range]***
- ***the adrenal glands are markedly enlarged (3–6 times the normal weight) with a diffuse hyperplasia of the zona fasciculata and atrophy of the zona glomerulosa but without evidence of nodularity***
- ***normal but autonomous cortisol production that is not suppressed by dexamethasone***
- ***increased production of 18OHF and 18oxoF (10 times and 1000 times higher, respectively )***

***David S. Geller, JCEM 93: 2008***

## ***More tests...***

- ***Posture stimulation test***
- ***Iodocholesterol scintigraphy***  
***[[6 $\beta$ -131I]iodomethyl-19-norcholesterol (NP-59)]***
- ***18-Hydroxycorticosterone levels***

מ.ט.

ינואר 2005

- הופנה להדסה י-ם לביצוע מפוי אדרנלים עם NP59 מסומן ב- <sup>131</sup>I.
- תוך מתן דקסמטזון 2 מג / יממה שהחל יומיים טרם המיפוי ונמשך כל ימי המיפוי
- מודגמת קליטה דומיננטית באזור אדרנל הימני החל מיום שלישי ועד יום שביעי לאחר ההזרקה.
- יש לציין שהאדרנל השמאלי מודגם במידה קלושה כבר ביום השלישי לאחר ההזרקה. רמת קורטיזול מדידה

פברואר 2005

- CT בטן- כליות בגודל וצורה תקינים
- אדרנל הימני מודגם גוש 1.8 סמ' צפיפות HU
- אדרנל שמאלי מעובה ונודולרי ללא גושים מוגדרים

C: CONTRAST  
Se: 8974/2  
m: 85/193  
Ax: S1369.0

Acc: 060161237+1  
2006 Nov 02  
Acq Tm: 19:01:49

Mag: 0.9x

512 x 512  
C

R

L

190709-1A7



# ***Treatment***

***-APA***

***-unilateral adrenal hyperplasia***

→ ***unilateral laparoscopic adrenalectomy***

→ ***N/A medical treatment with a MR antagonist***

***-bilateral adrenal disease***

→ ***medical treatment with an MR antagonist***

***spironolactone or eplerenone as sec. Alternative***

***-GRA,***

→ ***lowest dose of glucocorticoid to normalize BP  
& k<sup>+</sup>***

# Medical treatment

## **Spironolactone:**

- **83% of these patients requiring additional antihypertensive medication**
- **side effects of spironolactone:**
  - breast tenderness (54%)**
  - breast engorgement (33%)**  
6.9% at a dose <50 mg/d and 52% > 150 mg/d
  - muscle cramps (29%)**
  - decreased libido**

Atacand 16mg/d  
Nifedipin 60mg/d  
Neoblock 100mg 2/d  
Spironolacton 25mg 2/d  
Amiloride 5mg 3/d

## **Amiloride, triamterine**

- **distal tubular epithelial sodium channel antagonists**

## **Eplerenone**

תאור מקרה – 2-

יפתח בן 15 הופנה למיון עקב כאב ראש עז וורטיגו.

בקבלתו לחץ דם 200/110 דופק 82, ללא אושיות על פני הבטן.

גובה 1.65 משקל- 49 ק"ג, **BMI: 18.0**

שיער ערווה **[Tanner Stage] 5** גניטליה **[Tanner Stage] 5**

בעברו; הופעת גינקומסטיה בגיל 3 שנים, הופעת שיעור בבתי שחי אקנה

והתבגרות מינית מוקדמת בגיל 6 שנים.

במעבדה- **Cr = 1.3; Na = 136; K= 3.0; Ca= 10.6; Mg= 2.4**

בבדיקת שתן: קריסטלים של ח.אורית +3 פינוי קריאטינין- **49**

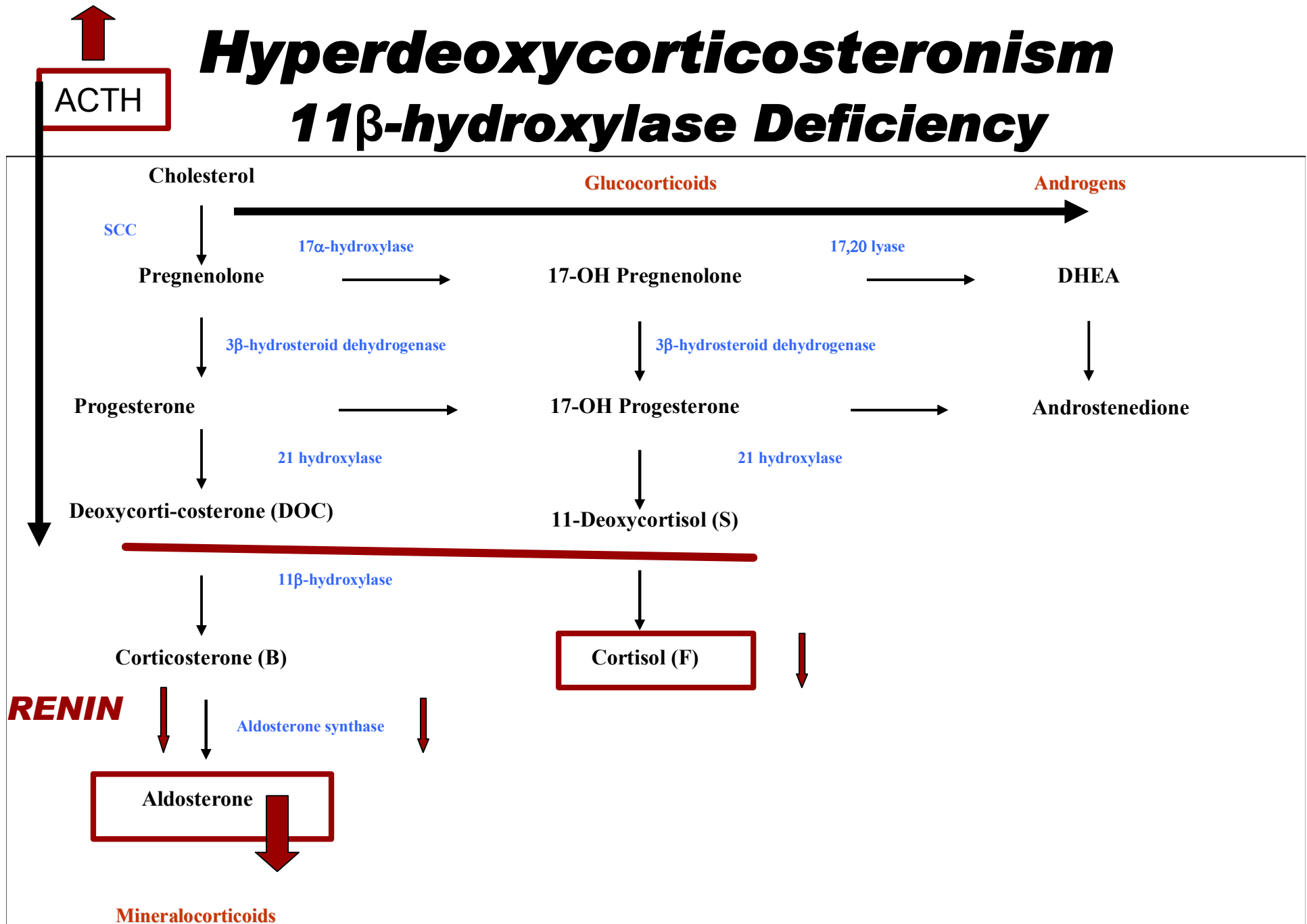
**442 mg/ml/min/1.73m<sup>2</sup>** הפרשת חלבון-

באקג- קצב סינוס עם סימני **LVH**, בצילום חזה –הגדלת צל הלב.

## תאור מקרה – 2

- .1** אלדוסטרון-30 (*N: 37.5 to 240 pg/ml*) **PRA** - נמוך,  
קורטיזול בוקר-3.5 (*N: 5 to 25 micg/dl*) **ACTH** -498 (*N < 60 pg/ml*) ,  
סטטוסטרון-789 (*N: 241 -827 ng/dl*) ,  
**28-Androstenedione** (*N: 0.4 to 2 ng/ml*) ,  
**109-17-OH progesterone** (*N: 50 to 300 ng/dl*) ,  
**421-DHEA-S** (*N: 4 to 68 mg/dl*) **11-deoxycortisol** מעל 200 (*N:0.13 to 3.35 nmol/l*) .
- .2** אלדוסטרון-3030 (*N: 37.5 to 240 pg/ml*) **PRA** - נמוך,  
קורטיזול בוקר-3.5 (*N: 5 to 25 micg/dl*) **ACTH** -498 (*N < 60 pg/ml*) ,  
סטטוסטרון-789 (*N: 241 -827 ng/dl*) ,  
**28-Androstenedione** (*N: 0.4 to 2 ng/ml*) ,  
**109-17-OH progesterone** (*N: 50 to 300 ng/dl*) ,  
**421-DHEA-S** (*N: 4 to 68 mg/dl*) **11-deoxycortisol** מעל 200 (*N:0.13 to 3.35 nmol/l*) .
- .3** אלדוסטרון-3030 (*N: 37.5 to 240 pg/ml*) **PRA** - מוגבר,  
קורטיזול בוקר-3.5 (*N: 5 to 25 micg/dl*) **ACTH** -498 (*N < 60 pg/ml*) ,  
סטטוסטרון-789 (*N: 241 -827 ng/dl*) ,  
**28-Androstenedione** (*N: 0.4 to 2 ng/ml*) ,  
**109-17-OH progesterone** (*N: 50 to 300 ng/dl*) ,  
**421-DHEA-S** (*N: 4 to 68 mg/dl*) **11-deoxycortisol** מעל 200 (*N:0.13 to 3.35 nmol/l*) .
- .4** אלדוסטרון-30 (*N: 37.5 to 240 pg/ml*) **PRA** - נמוך,  
קורטיזול בוקר-3.5 (*N: 5 to 25 micg/dl*) **ACTH** -498 (*N < 60 pg/ml*) ,  
סטטוסטרון-789 (*N: 241 -827 ng/dl*) ,  
**28-Androstenedione** (*N: 0.4 to 2 ng/ml*) ,  
**109-17-OH progesterone** (*N: 50 to 300 ng/dl*) ,  
**421-DHEA-S** (*N: 4 to 68 mg/dl*) **11-deoxycortisol** לא מדיד.

# Hyperdeoxycorticosteronism 11 $\beta$ -hydroxylase Deficiency



# **Hyperdeoxycorticosteronism**

## **11 $\beta$ -hydroxylase Deficiency**

- **Approximately 5% of all cases of CAH**
- **Prevalence in white patients is 1 in 100,000**
- **Increased prevalence among Sephardic Jews from Morocco**
- **Prenatal virilization, with varying degrees of genital ambiguity in the affected newborn female**
- **Females present in infancy or childhood with hypertension, hypokalemia, acne, hirsutism, and virilization,**
- **Males present with pseudoprecocious puberty**
- **Approximately two thirds of patients have mild to moderate hypertension**
- **Glucocorticoid replacement normalizes the steroid abnormalities and hypertension**

- סוזאן בת 15 הופנתה למרפאה עקב יתר לחץ דם עמיד לטיפול תרופתי, עיכוב בהתפתחות מינית, דיכאון וניסיון אובדני.
- לחץ דם מוגבר אובחן בבדיקות שגרה על ידי אחות בית הספר בהיותה בת 13. אין קרבת משפחה בין ההורים.
- בבדיקה: לחץ דם 163/81 דופק 74, ללא אוושות על פני הבטן. גובה 1.61 משקל- 48 ק"ג,
- שיער ערווה **1 [Tanner Stage]** שדיים **1 [Tanner Stage]**.
- מעבדה: ביקרבונט-תקין **Cr = 0.8; Na = 138; K= 2.8;**

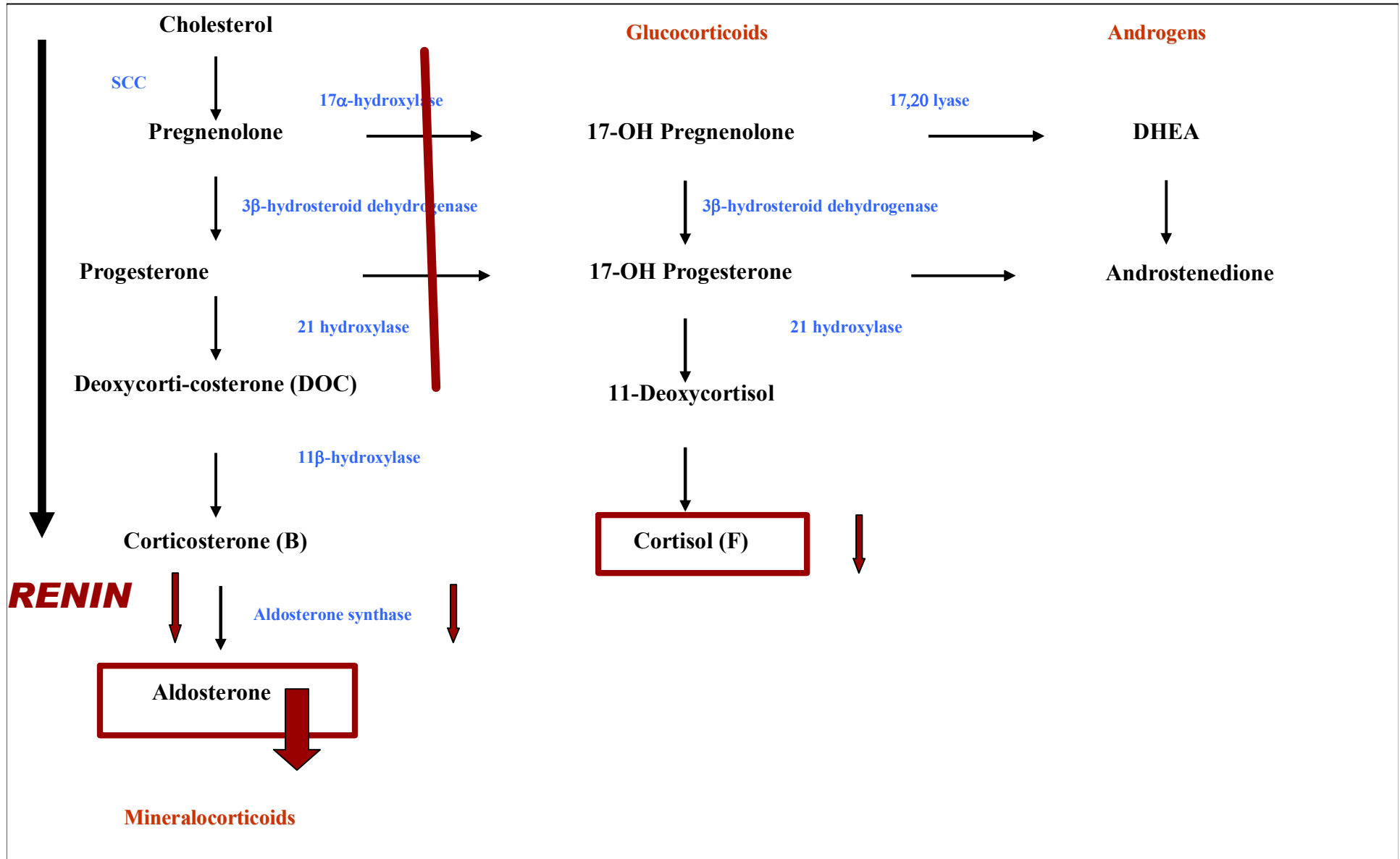
### תאור מקרה - 3-

- .1** אלדוסטרון-400 **(N: 37.5 to 240 pg/ml)** -PRA נמוך,  
קורטיזול בוקר-2.9 **(N: 5 to 25 micg/dl)**-ACTH **(N < 60 pg/ml)** 210,  
סטטוסטרון- לא מדיד, E2 לא מדיד, FSH-70, LH-30.5,  
progesterone =1.7 **(N<0.6 ng/ml)** -Androstenedione 0.2 **(N: 0.4 to 2 ng/ml)** ,  
17-OH progesterone =20 **(N: 50 to 300 ng/dl)** ,  
4-DHEA-S **(N: 4 to 68 mg/dl)** ,  
11-deoxycortisol לא מדיד.
- .2** אלדוסטרון-20 **(N: 37.5 to 240 pg/ml)** -PRA נמוך,  
קורטיזול בוקר-2.9 **(N: 5 to 25 micg/dl)**-ACTH **(N < 60 pg/ml)** 210,  
סטטוסטרון- לא מדיד, E2 לא מדיד, FSH-70, LH-30.5,  
progesterone =1.7 **(N<0.6 ng/ml)** -Androstenedione 0.2 **(N: 0.4 to 2 ng/ml)** ,  
17-OH progesterone =20 **(N: 50 to 300 ng/dl)** ,  
4-DHEA-S **(N: 4 to 68 mg/dl)** ,  
11-deoxycortisol לא מדיד.
- .3** אלדוסטרון-400 **(N: 37.5 to 240 pg/ml)** -PRA מוגבר,  
קורטיזול בוקר-2.9 **(N: 5 to 25 micg/dl)**-ACTH **(N < 60 pg/ml)** 210,  
סטטוסטרון- לא מדיד, E2 לא מדיד, FSH-70, LH-30.5,  
progesterone =1.7 **(N<0.6 ng/ml)** -Androstenedione 0.2 **(N: 0.4 to 2 ng/ml)** ,  
17-OH progesterone =20 **(N: 50 to 300 ng/dl)** ,  
4-DHEA-S **(N: 4 to 68 mg/dl)** 400,  
11-deoxycortisol לא מדיד.
- .4** אלדוסטרון-20 **(N: 37.5 to 240 pg/ml)** -PRA נמוך,  
קורטיזול בוקר-2.9 **(N: 5 to 25 micg/dl)**-ACTH **(N < 60 pg/ml)** 210,  
סטטוסטרון- לא מדיד, E2 לא מדיד, FSH-70, LH-30.5,  
progesterone =0.1 **(N<0.6 ng/ml)** -Androstenedione 0.2 **(N: 0.4 to 2 ng/ml)** ,  
17-OH progesterone =20 **(N: 50 to 300 ng/dl)** ,  
4-DHEA-S **(N: 4 to 68 mg/dl)** 400,  
11-deoxycortisol לא מדיד.



ACTH

# Hyperdeoxycorticosteronism 17 $\alpha$ -Hydroxylase Deficiency



# **17 $\alpha$ -Hydroxylase Deficiency**

- **Rare**
- **Increased prevalence among Dutch Mennonites**
- **17 $\alpha$ -Hydroxylase is essential for the synthesis of cortisol and gonadal hormones, and deficiency results in decreased production of cortisol and sex hormones**
- **46,XY males present with either pseudohermaphroditism or as phenotypic females**
- **46,XX females present with primary amenorrhea**
- **Come to medical attention in puberty**
- **Biochemical findings include: low plasma adrenal androgens, plasma 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone, aldosterone, and cortisol. The plasma concentrations of DOC, corticosterone, and 18-hydroxycorticosterone are increased and PRA is suppressed**
- **Glucocorticoid replacement normalizes the steroid abnormalities and hypertension**

#### תאור מקרה – 4-

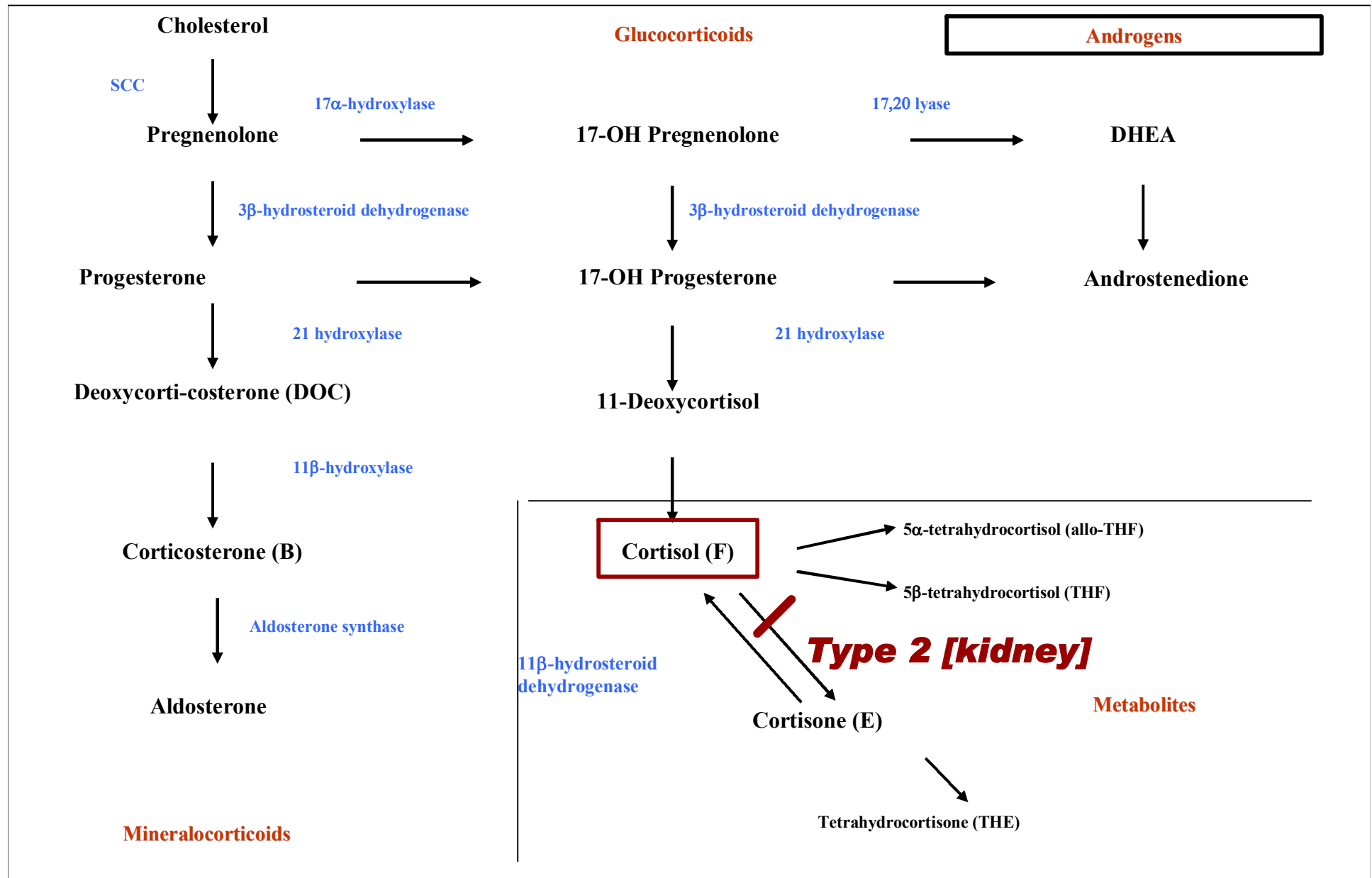
- נקראנו למיון לבדוק גבר בן 76 -מנחם עם היפוקלמיה משמעותית אשר הגיע עקב שתוק של הגפיים.
- 6 שעות טרם הפניה למיון החל קושי בהליכה. מנחם שלל הקאה, שלשול או שימוש בתרופות דיורטיות.
- יתר לחץ דם אובחן לפני שנה- אך לא עבר ברור. מעבר לכך ללא בעיה רפואית.
- בבדיקה: לחץ דם 160/96 דופק 70, גובה 1.71 משקל- 78 ק"ג, חום גוף תקין, ללא אוושות על פני הבטן. בלוטת מגן לא מוגדלת, שיתוק רפה וחוסר רפלקסים בגפיים ללא אטרופיה של השרירים.
- במעבדה:  **$HCO_3 = 36 \text{ mmol/L}; Cr = 0.8; Na = 147; K = 1.8;$**  הפרשת **K** בשתן מוגברת. תפקודי בלוטת מגן תקינים. בא.ק.ג קצב סינוס עם גלי **U** בולטים.
- אולטרסאונד בטן הדגים כליות ואדרנלים בגודל ומרקם תקינים.

מה האבחנה?

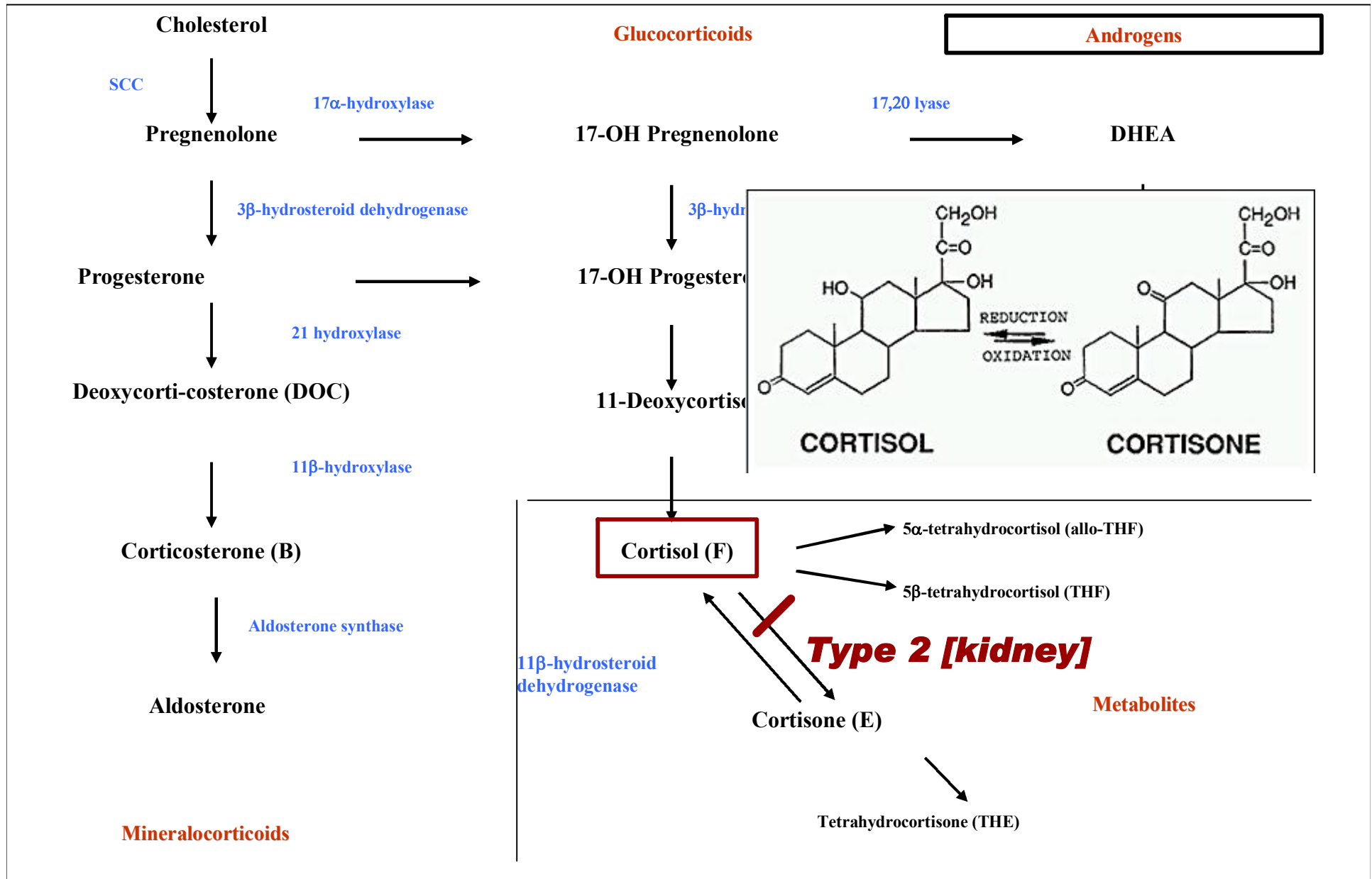
תאור מקרה – 4-

- .1** אלדוסטרון-10 (***N: 37.5 to 240 pg/ml***), ***PRA*** - נמוך, קורטיזול בוקר-18 (***N: 5 to 25***)  
(***N: 4 to 68 mg/dl***) ***50-DHEA-S***, (***N < 60 pg/ml***) ***78-ACTH, micg/dl***  
בדם ריכוז ***glycyrrhizic acid*** מוגבר.  
באסוף שתן 24 שעות יחס ***THF / THE*** נמוך מאד,  
קורטיזול חופשי 600 (***N: 60 to 250 nmol/l***)
- .2** אלדוסטרון-10 (***N: 37.5 to 240 pg/ml***), ***PRA*** - נמוך, קורטיזול בוקר-18 (***N: 5 to 25***)  
(***N: 4 to 68 mg/dl***) ***50-DHEA-S***, (***N < 60 pg/ml***) ***28-ACTH, micg/dl***  
בדם ריכוז ***glycyrrhizic acid*** מוגבר.  
באסוף שתן 24 שעות יחס ***THF / THE*** מוגבר,  
קורטיזול חופשי 200 (***N: 60 to 250 nmol/l***)
- .3** אלדוסטרון-710 (***N: 37.5 to 240 pg/ml***), ***PRA*** - נמוך, קורטיזול בוקר-18 (***N: 5 to***)  
(***N < 60 pg/ml***) ***28-ACTH, 25 micg/dl***  
באסוף שתן 24 שעות יחס ***THF / THE*** מוגבר,  
קורטיזול חופשי 200 (***N: 60 to 250 nmol/l***) ***50-DHEA-S*** (***N: 4 to 68 mg/dl***)
- .4** אלדוסטרון-710 (***N: 37.5 to 240 pg/ml***), ***PRA*** - נמוך, קורטיזול בוקר-18 (***N: 5 to***)  
(***N: 4 to 68 mg/dl***) ***50-DHEA-S***, (***N < 60 pg/ml***) ***28-ACTH, 25 micg/dl***  
בדם ריכוז ***glycyrrhizic acid*** מוגבר.  
באסוף שתן 24 שעות יחס ***THF / THE*** נמוך מאד,  
קורטיזול חופשי 200 (***N: 60 to 250 nmol/l***)

# Apparent mineralocorticoid excess



# Apparent mineralocorticoid excess



# ***Apparent mineralocorticoid excess***

- Decreased 11 $\beta$ -HSD2 activity may be hereditary or secondary to pharmacologic inhibition [glycyrrhizic acid]
- **Congenital forms are rare**
- Autosomal recessive disorders, and children present with low birth weight, failure to thrive, hypertension, polyuria and polydipsia, and poor growth
- **The clinical phenotype of patients with apparent mineralocorticoid excess includes hypertension, hypokalemia, metabolic alkalosis, low PRA, low PAC, and normal plasma cortisol levels**
- The diagnosis is confirmed by demonstrating an abnormal ratio of cortisol to cortisone in a 24-hour urine collection
- **Treatment includes blockade of the mineralocorticoid receptor with a mineralocorticoid receptor-antagonist or suppression of endogenous cortisol secretion with dexamethasone**
- The mineralocorticoid excess state caused by ectopic ACTH secretion, commonly seen in patients with Cushing's syndrome, is related to the high rates of cortisol production that overwhelm 11 $\beta$ -HSD2 activity. DOC levels may also be increased in severe ACTH-dependent Cushing's syndrome and contribute to the hypertension and hypokalemia in this disorder.

-1

אחרונה חביבה...

תאור מקרה – 5-

- ליאורה בת 16, הופנתה על ידי רופאת משפחה עקב יתר לחץ דם חמור והיפוקלמיה תסמינית. בחודש שקדם להפניה, סבלה מהתקף אסטמה ממושך ומאז מטופלת ע"י מינון גבוה של הדרוקורטיזון לווריד ובהמשך הדרוקורטיזון 100 מג" באופן פומי.
- אמה של ליאורה בת 58 סובלת מזה 8 שנים מיתר לחץ דם והיפוקלמיה קלה.
- אב נורמוטנסיבי.

1. אלדוסטרון-1000 (N: 37.5 to 240 pg/ml) -PRA, נמוך, קורטיזול בוקר-25 (N: 5 to 25 micg/dl) 8-ACTH, (N < 60 pg/ml), 25-DHEA-S (N: 4 to 68 mg/dl). באסוף שתן 24 שעות יחס **THF /THE** מוגבר, קורטיזול חופשי 600 (N: 60 to 250 nmol/l). בדיקות חוזרות לאחר שטיפול בהדרוקורט הופסק והוחלף בדקסמטזון 2 מג" ליממה: אלדוסטרון-10, -PRA, נמוך, קורטיזול בוקר-תחת גבול מדידה, ACTH -תחת גבול מדידה. באסוף שתן 24 שעות יחס **THF /THE** מוגבר, קורטיזול חופשי 60.
2. אלדוסטרון-10 (N: 37.5 to 240 pg/ml) -PRA, נמוך, קורטיזול בוקר-25 (N: 5 to 25 micg/dl) 8-ACTH, (N < 60 pg/ml), 25-DHEA-S (N: 4 to 68 mg/dl). באסוף שתן 24 שעות יחס **THF /THE** מוגבר, קורטיזול חופשי 600 (N: 60 to 250 nmol/l). בדיקות חוזרות לאחר שטיפול בהדרוקורט הופסק והוחלף בדקסמטזון 2 מג" ליממה. אלדוסטרון-10, -PRA, עלה, קורטיזול בוקר-מתחת גבול המדידה, ACTH -מתחת גבול המדידה. באסוף שתן 24 שעות יחס **THF /THE** תקין, קורטיזול חופשי 60.
3. אלדוסטרון-1000 (N: 37.5 to 240 pg/ml) -PRA, נמוך, קורטיזול בוקר-5 (N: 5 to 25 micg/dl) 28-ACTH, (N < 60 pg/ml), 25-DHEA-S (N: 4 to 68 mg/dl). באסוף שתן 24 שעות יחס **THF /THE** תקין, קורטיזול חופשי 600 (N: 60 to 250 nmol/l). בדיקות חוזרות לאחר שטיפול בהדרוקורט הופסק והוחלף בדקסמטזון 2 מג" ליממה. אלדוסטרון-10, -PRA, נמוך, קורטיזול בוקר-תחת גבול מדידה, ACTH -תחת גבול מדידה. באסוף שתן 24 שעות יחס **THF /THE** מוגבר, קורטיזול חופשי 60.
4. אלדוסטרון-10 (N: 37.5 to 240 pg/ml) -PRA, נמוך, קורטיזול בוקר-35 (N: 5 to 25 micg/dl) 58-ACTH, (N < 60 pg/ml), 50-DHEA-S (N: 4 to 68 mg/dl). באסוף שתן 24 שעות יחס **THF /THE** נמוך, קורטיזול חופשי 600 (N: 60 to 250 nmol/l). בדיקות חוזרות לאחר שטיפול בהדרוקורט הופסק והוחלף בדקסמטזון 2 מג" ליממה. אלדוסטרון-10, -PRA, נמוך, קורטיזול בוקר-12, ACTH -39. באסוף שתן 24 שעות יחס **THF /THE** נמוך, קורטיזול חופשי 600.

בהצלחה