

BÀI TÓNG QUAN

BỆNH THIẾU HỤT 11 β -HYDROXYLASE

Nguyễn Thị Phương Mai^{1,2}, Nông Văn Hải¹, Nguyễn Huy Hoàng^{1,✉}

¹Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

²Bệnh viện Nhi Trung ương, Bộ Y tế

✉Người chịu trách nhiệm liên lạc. E-mail: nhhoang@igr.ac.vn

Ngày nhận bài: 15.9.2016

Ngày nhận đăng: 20.02.2017

TÓM TẮT

Tăng sản thượng thận bẩm sinh (TSTTBS) là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, được đặc trưng bởi sự thiếu hụt hoạt động của một trong các enzyme cần thiết để tổng hợp cortisol từ cholesterol của vỏ thượng thận. 90% trường hợp TSTTBS là do thiếu hụt hoạt động của enzyme 21-OH, còn lại là các trường hợp bệnh TSTTBS do các thể hiếm gặp khác. Các bệnh nhân TSTTBS có dấu hiệu và triệu chứng thiếu hụt aldosterone, bao gồm hạ Na⁺, tăng K⁺ và giảm dung lượng máu. Trẻ gái thường có các biểu hiện nam hoá, phì đại âm vật, trẻ trai có biểu hiện dậy thì sớm. Vào những năm đầu của thập niên 1950, người ta đã phát hiện có một số bệnh nhân tăng sản thượng thận bẩm sinh có kèm theo cao huyết áp hơn là hội chứng thiếu hụt muối khoáng. Phần lớn các bệnh nhân có hiện tượng rối loạn chuyển hoá do thiếu hụt 11 β -hydroxylase. Ở phần lớn các quần thể nói chung, thiếu hụt 11 β -hydroxylase chiếm khoảng từ 5-8% các trường hợp tăng sản thượng thận bẩm sinh, tỷ lệ trẻ mắc bệnh là 1/100,000 trẻ đẻ sống. Trong bài báo này, chúng tôi giới thiệu chức năng của 11 β -hydroxylase trong quá trình tổng hợp cortisol từ vỏ thượng thận, cấu trúc gen mã hoá CYP11B1, các phương pháp chẩn đoán, điều trị bệnh thiếu hụt 11 β -hydroxylase và tình hình nghiên cứu bệnh thiếu hụt 11 β -hydroxylase trên thế giới và Việt Nam.

Từ khóa: 11 β -hydroxylase, cortisol, CYP11B1, hormone steroid, tăng sản thượng thận bẩm sinh - CAH

TỔNG HỢP HORMONE STEROID TUYẾN THƯỢNG THẬN

Cortisol được tổng hợp từ cholesterol ở vùng fasciculata của vỏ thượng thận. Quá trình này bao gồm năm phản ứng chuyển hoá dưới sự xúc tác của các enzyme tương ứng: phân cắt chuỗi cholesterol thành pregnenolone; hydroxyl hoá 17-OH pregnenolone; dehydroxyl hoá 3 β -dehydrogen hoá thành 17-hydroxyprogesterone và các phản ứng hydroxyl hoá lần lượt ở các vị trí 21 và 11 β . Con đường 17-deoxy cũng được diễn ra ở vùng fasciculata (phản ứng 17 α -hydroxyl hoá không xảy ra), và sản phẩm cuối cùng là corticosterone.

Một con đường 17-deoxy tương tự xảy ra ở vùng glomerulosa, không có sự xúc tác của 17 α -hydroxylase; tuy nhiên, corticosterone không phải là sản phẩm cuối cùng. Corticosterone lần lượt được hydroxyl hoá và oxy hoá ở vị trí C18 để tạo thành aldosterone.

Ở người có hai isozyme 11 β -hydroxylase nhưng hai enzyme này tham gia vào hai quá trình tổng hợp khác nhau là tổng hợp cortisol và aldosterone. Enzyme CYP11B1 (còn gọi là 11 β -hydroxylase, P450c11 và P450XIB1)(Nelson *et al.*, 1993) và enzyme CYP11B2 (còn gọi là enzyme tổng hợp aldosterone, P450aldo, P450c18, P450cmo và P450XIB2). Các isozyme này thuộc họ cytochrome P450 nằm ở màng trong ty thể. Mỗi isozyme được tổng hợp gồm 503 amino acid và tạo thành protein hoàn chỉnh gồm 479 amino acid (Yanagibashi *et al.*, 1986). Cấu trúc hai protein này tương đồng đến 93% (Mornet *et al.*, 1989).

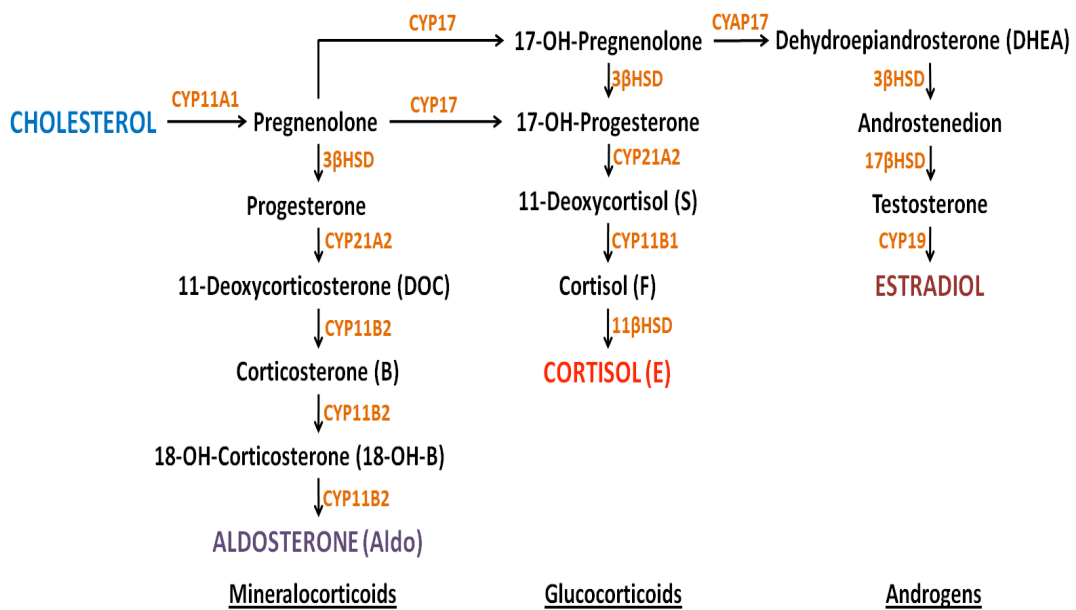
Enzyme CYP11B1 tham gia xúc tác phản ứng 11 β -hydroxyl hoá 11-deoxycortisol thành cortisol, chức năng này đã được chứng minh bởi sự biểu hiện cDNA trong các dòng tế bào nuôi cấy(Curnow *et al.*, 1991; Kawamoto *et al.*, 1992) và được tìm thấy sau khi tinh sạch từ các khối u có tích lũy aldosterone (Ogishima *et al.*, 1991). Enzyme này cũng xúc tác quá

trình chuyển hoá 11-deoxycorticosterone thành corticosterone (sản phẩm chủ yếu) hoặc 18-hydroxy, 11-deoxycorticosterone và xúc tác phản ứng 18-hydroxyl hoá thành một lượng nhỏ corticosterone. Enzyme này không xúc tác phản ứng chuyển hoá corticosterone thành aldosterone.

Ngược lại, enzyme CYP11B2 tham gia xúc tác phản ứng 18-hydroxyl hoá và phản ứng 18-oxidase của corticosterone thành aldosterone. Trong khi deoxycorticosterone được chuyển hoá thành aldosterone, phân tử steroid có cấu trúc tương tự còn lại kết hợp với enzyme cho ba phản ứng xúc tác mà không giải phóng các sản phẩm ngay lập tức. Enzyme CYP11B2 có thể chuyển hoá 11-deoxycortisol thành 18-oxycortisol. Thông thường, phản ứng này xảy ra ở cấp độ đặc biệt vì enzyme CYP11B2 không biểu hiện ở vùng fasciculata nhưng phản ứng này lại rất quan trọng với bệnh nhân mắc bệnh cường aldosterone kim hãm glucocorticoid (glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism).

Mặc dù enzyme CYP11B1 và CYP11B2 có cấu trúc khác nhau ở 33 amino acid, các nghiên cứu về sự kết hợp của hai enzyme này trên các bệnh nhân mắc hội chứng cường aldosterone kim hãm glucocorticoid đã đưa ra giả thuyết là phần còn lại đặc biệt của enzyme CYP11B2 tăng xúc tác tối đa cho hoạt động của 18-hydroxylase và 18-oxidase. Vị trí đó nằm trên đoạn giữa vùng C-terminal của enzyme (Pascoe *et al.*, 1992).

Như các enzyme P450 khác, enzyme CYP11B1 và CYP11B2 sử dụng các phân tử oxy và các phân tử nhỏ hơn (như electron) được cung cấp bởi nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (NADPH) để xúc tác các phản ứng hydroxyl hoá đặc hiệu. Adrenodoxin reductase chấp nhận các điện tử từ NADPH và ngay sau đó, đưa chúng đến adrenodoxin, và sau đó chuyển chúng đến các P450. Các protein tạm thời này rất cần thiết vì NADPH cung cấp điện tử hàng từng cặp, trong khi đó P450 chỉ có thể sử dụng các điện tử riêng lẻ.



Hình 1. Con đường tổng hợp hormone steroid vỏ thượng thận (Perrin C. White 2014).

Tất cả các hormone steroid ở cơ thể người đều được tổng hợp từ cholesterol mà chất trung gian chung cho tất cả các hormone steroid là Δ^5 pregnenolon. Các corticoid được tổng hợp từ cholesterol qua nhiều giai đoạn dưới sự xúc tác của các enzyme tương ứng. Hormone chuyển hoá muối

khoángaldosterone (mineralocorticoid) được tổng hợp ở vùng cầu (zona glomerulata-ZG). Hormone chuyển hoá đường Cortisol (glucocorticoid) tổng hợp ở vùng bó (zona fasciculata-ZF). Hormone sinh dục nam Androgen tổng hợp ở vùng lưới (zona reticularis-ZR).

CƠ SỞ DI TRUYỀN BỆNH THIỂU HỤT 11 β -HYDROXYLASE

Ở người, enzyme CYP11B1 và CYP11B2 được mã hoá bởi 2 gen nằm trên nhiễm sắc thể số 8q24.3 (Mornet *et al.*, 1989). Mỗi gen gồm 9 exon có độ lớn khoảng 7 kb. Trình tự của hai gen này có độ tương đồng đến 95% ở vùng mã hoá và 90% ở vùng intron. Hai gen này nằm cách nhau 40 kb (Pascoe *et al.*, 1992; Lifton *et al.*, 1992).

Gen *CYP11B1* biểu hiện chủ yếu ở tuyến thượng thận (Mornet *et al.*, 1989). mRNA của gen *CYP11B2* biểu hiện ở mức độ thấp trong RNA thượng thận bình thường (Mornet *et al.*, 1989; Curnow *et al.*, 1991), nhưng biểu hiện mạnh ở các khối u có tích lũy aldosterone (Curnow *et al.*, 1991; Kawainoto *et al.*, 1990). Sử dụng kỹ thuật lai tại chỗ cho thấy sự biểu hiện của bản sao mRNA *CYP11B2* ít biểu hiện ở vùng glomerulosa (Pascoe *et al.*, 1995).

Gen *CYP11B1* và gen *CYP11B2* được điều hoà tương ứng với chức năng trong quá trình tổng hợp cortisol và aldosterone. Gen *CYP11B1* được điều hoà chủ yếu bởi corticotrophin (ACTH), hoạt động thông qua protein G đặc hiệu kết hợp với receptor trên bề mặt của các tế bào của vỏ thượng thận để làm tăng cAMP (cycling adenosine 3', 5'-monophosphate). Cycling AMP có tác dụng ưu tiên tăng sự biểu hiện mRNA gen *CYP11B1* hơn mRNA của gen *CYP11B2* (Curnow *et al.*, 1991; Denner *et al.*, 1996). Sự biểu hiện của gen *CYP11B2* chủ yếu được điều hoà bởi hệ thống renin-angiotensin và bởi mức độ potassium với ACTH chỉ có ảnh hưởng rất nhỏ (Rainey 1999).

BỆNH THIỂU HỤT 11 β -HYDROXYLASE

Các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng của bệnh thiếu hụt 11 β -hydroxylase có các đặc điểm đặc trưng khác so với bệnh thiếu hụt androgen và bệnh cường aldosterone kim hãm glucocorticoid (Bảng 1). Trong thực hành lâm sàng, các bác sĩ dựa vào các đặc điểm chủ yếu sau để chẩn đoán và xác định bệnh thiếu hụt 11 β -hydroxylase

Đặc điểm lâm sàng của bệnh thiếu hụt 11 β -hydroxylase

Hiện tượng cao huyết áp

Khoảng hai phần ba các bệnh nhân thiếu hụt 11 β -hydroxylase thể cổ điển nặng có hiện tượng cao huyết áp (Rosler *et al.*, 1992), thường bắt đầu triệu chứng từ những năm đầu đời (Mimouni *et al.*, 1985).

Mặc dù cao huyết áp thường diễn biến từ vừa phải đến nặng, một phần ba các bệnh nhân có triệu chứng phì đại tâm thất trái có kèm theo hoặc không kèm theo bệnh võng mạc, hiện tượng tử vong do đột quy đã được ghi nhận ở một số các ca bệnh. Các dấu hiệu của dư thừa hormone muối khoáng như hạ K⁺ máu, yếu cơ hoặc chuột rút, xuất hiện ở một số ít bệnh nhân và không có hiện tượng cao huyết áp. Hoạt động của renin huyết thanh thường bị hạn chế với các trẻ lớn hơn, dẫn đến hậu quả là nồng độ aldosterone thấp mặc dù khả năng tổng hợp aldosterone thực tế vẫn bình thường.

Năm 1985, de Simone và cộng sự đã báo cáo các mức độ kích thích ACTH của 11-deoxycorticosterone (DOC) tăng lên đối với bệnh nhân tăng huyết áp so với nhóm đối chứng (de Simone *et al.*, 1985). Hơn nữa, sự thay đổi trong các marker của quá trình hydroxyl hoá như tăng nồng độ deoxycortisol (Connell *et al.*, 1996) hoặc tăng nồng độ tetrahydrodeoxycortisol trong nước tiểu (Barr *et al.*, 2007; Keavney *et al.*, 2005) cũng được tìm thấy trên bệnh nhân tăng huyết áp. Một số kiểu hình trong quá trình tổng hợp aldosterone có thể di truyền được (Ganapathipillai *et al.*, 2005; Imrie *et al.*, 2006) có liên quan đến các sự thay đổi của gen *CYP11B2* và/hoặc vị trí gen *CYP11B2*. Những bằng chứng này cho thấy mục đích của sự chuyển hoá 11-deoxycortisol thành cortisol sẽ dẫn đến sự tăng sinh mạn tính trong quá trình điều khiển ACTH đến vỏ thượng thận. Kết hợp với các yếu tố di truyền hoặc môi trường, sự thay đổi này có thể dẫn đến sự tổng hợp aldosterone theo một cách khác có liên quan đến angiotensin II, vì vậy sẽ dẫn đến tăng huyết áp (Padmanabhan *et al.*, 2012). Tuy nhiên, giả thuyết này vẫn cần phải được nghiên cứu thêm (New, Wilson 1999).

Mất muối

Mặc dù cao huyết áp là đặc điểm đặc trưng của thiếu hụt 11 β -hydroxylase, một số bệnh nhân khi còn nhỏ, còn có các dấu hiệu thiếu hụt các hormone muối khoáng (mineralocorticoid) như tăng K⁺, hạ Na⁺ và giảm dung lượng tuần hoàn máu ((Mimouni *et al.*, 1985; Zachmann *et al.*, 1983). Ở một số trẻ có thể được điều trị sớm bằng liệu pháp glucocorticoid để loại bỏ sự tích lũy dư thừa deoxycorticosterone ở vùng fasciculata. Do vùng glomerulosa có chức năng chủ yếu là tăng tích lũy lượng deoxycorticosterone trước khi điều trị, và giảm đột ngột lượng

deoxycorticosterone do sự tăng tích lũy lượng aldosterone tương ứng (Rainey 1999).

Nam hoá

Bên cạnh hiện tượng cao huyết áp, bệnh nhân thiếu hụt 11 β -hydroxylase thường có các dấu hiệu cường androgen giống bệnh thiếu hụt 21-hydroxylase. Các tiền chất tích lũy của cortisol ở vỏ thượng thận bị chuyển hướng (qua hoạt động của 17 α -hydroxylase/17,20-lyase) trong con đường tổng hợp androgen. Trẻ gái sinh ra sẽ có hiện tượng nam hoá, bất thường bộ phận sinh dục bao gồm phì đại âm vật, bìu chẻ đôi một phần hoặc hoàn toàn. Các trẻ gái 46,XX có hiện tượng phì đại âm vật rất khó phân biệt với các trẻ trai 46,XY có tinh hoàn lạc chỗ (Russell *et al.*, 1994). Ngược lại, với sự bất thường bộ phận sinh dục ngoài, tuyến sinh dục và các cấu trúc sinh dục bên trong (ống fallop, tử cung, cổ tử cung) đều bình thường, những trẻ gái này vẫn có khả năng sinh sản nếu các bất thường bộ

phần sinh dục ngoài được phẫu thuật.

Một dấu hiệu lâm sàng hay gặp ở cả hai giới là sự phát triển nhanh các dòng tế bào soma khi trẻ còn nhỏ, các khớp xương nhanh chóng trưởng thành dẫn đến hậu quả các đầu xương đóng sớm và gây thể trạng thấp lùn khi trưởng thành. Thêm vào đó, bệnh nhân có thể có dậy thì sớm, tăng năng tuyến thượng thận và có mụn trứng cá. Androgen có khả năng ảnh hưởng tới trục dưới đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục, dẫn đến hiện tượng vô kinh hoặc kinh nguyệt ít ở trẻ gái và dậy thì sớm thật hoặc, thiếu sản sinh tinh ở trẻ trai (Hochberg *et al.*, 1985). Trẻ mắc thiếu hụt 11 β -hydroxylase thể không cổ điển (non classic) có hiện tượng nam hoá nhẹ hoặc mọc lông mu sớm, không có hiện tượng cao huyết áp. Thể không cổ điển do thiếu hụt 11 β -hydroxylase hiếm gặp hơn thể thiếu hụt 21-hydroxylase (Zachmann *et al.*, 1983).

Bảng 1. Các triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm hoá sinh và đặc điểm di truyền của các bệnh liên quan tới thiếu hụt 11 β -hydroxylase (Perrin C. White 2014)

Bệnh	Thiếu hụt 11 β -hydroxylase	Thiếu hụt Aldosterone synthase	Cường aldosterone kim hàm glucocorticoid
Gene	<i>CYP11B1</i>	<i>CYP11B2</i>	Trao đổi chéo <i>CYP11B1/CYP11B2</i>
Ký hiệu	P450cc11	P450aldo	
Tỷ lệ mắc	1:100,000	Hiếm gặp	Hiếm gặp
Quần thể có tỷ lệ mắc cao	Do Thái- Ma Rốc	Do Thái-Iran	Anglo-Irish (?)
SỰ THAY ĐỔI HORMONES			
Glucocorticoids	↓		
Mineralcorticoids	↑	↓	↑
Renin	↓	↑	↓
Androgens	↑		
↑ Chuyển hoá	Deoxycorticosterone 11-deoxycortisol	Corticosterone (CMO I) 18-hydroxycorticosterone (CMO II)	11-oxocortisol
CÁC DẤU HIỆU LÂM SÀNG			
Phì đại âm vật	Nữ		
Cơn mất muối	Hiếm gặp sau khi được điều trị ổn định	Có	
Tăng huyết áp	Có		Có
Na ⁺	↑	↓	↑
K ⁺	↓	↑	↓

Ghi chú: ↓ *Nồng độ giảm*; ↑ *Nồng độ tăng*; P450: cytochrome P450; CMO: corticosterone methyloxidase

Các xét nghiệm cận lâm sàng

Ở bệnh thiếu hụt 11 β -hydroxylase, 11-deoxycortisol và deoxycorticosterone không được

chuyển hoá thành cortisol và corticosterone tương ứng. Các hormone glucocorticoid giảm dẫn đến sự phản hồi ngược tới vùng não và vùng trước của tuyến yên, làm tăng tích lũy ACTH, kích thích vùng

fasciculata của vỏ thượng thận sản xuất dư thừa các tiền chất steroid và 11 β -hydroxylase không tham gia xúc tác tạo hormone steroid. Sự thiếu hụt 11 β -hydroxylase có thể được chẩn đoán bằng cách định lượng sự tăng lên cơ bản hoặc nồng độ ACTH-kích thích của deoxycorticosterone hoặc 11-deoxycortisol trong huyết thanh, hoặc bởi sự tăng của chất bài tiết các chất tetrahydrometabolite có trong nước tiểu trong vòng 24 giờ. Những người mang gen dị hợp tử đột biến (carrier) gen không có bất thường nào về xét nghiệm sinh hoá (Pang *et al.*, 1980). Bệnh thiếu hụt 11 β -hydroxylase là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường.

ĐIỀU TRỊ BỆNH THIẾU HỤT 11 β -HYDROXYLASE

Liệu pháp thay thế glucocorticoid

Điều trị bệnh thiếu hụt 11 β -hydroxylase tương tự như điều trị các thể bệnh tăng sản thượng thận bẩm sinh (German *et al.*, 2008). Điều trị tập trung vào việc ngăn chặn ACTH-điều khiển tăng sản thượng thận và ngăn chặn sự tích lũy vượt mức hormone muối khoáng và/hoặc androgen. Việc dùng liệu pháp thay thế glucocorticoid cho thấy không đủ bao gồm dấu hiệu tăng huyết áp kéo dài, ức chế hoạt động renin, mức độ DOC hoặc 11-deoxycortisol cao, và có hiện tượng tiếp tục nam hoá ở bệnh nhân nữ. Hydrocortisone đường uống là liệu pháp thay thế glucocorticoid hiệu quả ở trẻ em. Liều lượng thông thường là 12-25mg/m²/ngày chia 2-3 lần. Theo dõi bệnh nhân để đánh giá tình trạng nam hoá và tác dụng phụ của điều trị hormone steroid (các dấu hiệu cushingoid) kể cả khi liều lượng thuốc trong phạm vi chỉ định. Nếu việc đáp ứng với hydrocortisone kém, dexamethasone có thể được sử dụng ở người lớn. Vấn đề lớn liên quan đến sử dụng dexamethasone là thời gian tác dụng ngắn, phải dùng nhiều lần trong ngày (thường là 4-6 giờ/lần). Một loại thuốc glucocorticoid cũng có thể được sử dụng là prednisolone, loại thuốc này có thời gian tác dụng dài hơn dexamethasone, nên chỉ cần dùng từ 2 đến 3 lần/ngày. Trong trường hợp bệnh nhân bị sốt hoặc ốm mà không đe dọa tới tính mạng, có thể tăng liều glucocorticoid từ 2-3 lần. Điều trị bệnh nhân với liều glucocorticoid liều cao được sử dụng cho quá trình phẫu thuật, trong điều trị bệnh đe dọa tính mạng như nhiễm trùng huyết, và/hoặc chấn thương nặng (sử dụng hydrocortisone với liều lượng 100mg/m² IV q6h nếu cần thiết) (German *et al.*, 2008).

Điều trị hạ huyết áp

Điều trị hạ huyết áp thường xuyên là rất cần thiết. Thuốc lợi tiểu hạn chế thải K⁺ như spironolactone hoặc amiloride, kết hợp hoặc không kết hợp với thuốc chặn kênh Ca⁺⁺ như nifedipine thường xuyên được sử dụng (Mantero *et al.*, 1995).

Điều trị trước sinh

Điều trị trước sinh là một lựa chọn cho các thai nhi có nguy cơ mắc bệnh thiếu hụt 11 β -hydroxylase thể cô điển. Điều trị trước sinh được tiến hành khi bố mẹ có kiểu gen dị hợp tử đột biến gen *CYP11B1*. Liệu pháp điều trị trước sinh vẫn còn đang được tranh luận do những ảnh hưởng chưa được chứng minh có thể xảy ra cho thai nhi. Dexamethasone có thể được sử dụng cho các sản phụ trong suốt quá trình mang thai với liều lượng 20 mcg/kg chia làm nhiều lần trong ngày. Điều trị trước sinh phải được tiến hành ngay khi sản phụ biết mình mang thai, thường bắt đầu khoảng tuần thai từ 4-5. Xét nghiệm chẩn đoán trước sinh cho thai nhi thường lấy mẫu bệnh phẩm là gai rau (chorionic villus sampling-CVS) hoặc dịch ối (Amniocentesis). Nếu thai nhi là XY hoặc XX không có đột biến gen thì sẽ dừng điều trị trước sinh. Khi điều trị trước sinh bắt đầu, sản phụ và thai nhi sẽ được theo dõi chặt chẽ. Điều trị trước sinh làm giảm nguy cơ nam hoá ở trẻ gái. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy việc điều trị trước sinh có thể gây tác dụng phụ như phát triển tình trạng cushing ở sản phụ (New *et al.*, 2012; Cerame *et al.*, 1999; Rosler *et al.*, 1979).

Ngày nay, một vài các nghiên cứu thử nghiệm liệu pháp gen (Q. Zhang *et al.*, 2016; Gobbi *et al.*, 2016; Martiny, Miteva 2013) điều trị bệnh TSTBS do thiếu hụt 21-hydroxylase trên mô hình động vật đang được tiến hành như nghiên cứu chuyển gen thiếu hụt 21-hydroxylase vào chuột và chuyển gen *CYP21A2* vào vector adenovirus hoặc trực tiếp vào tuyến thượng thận trên các mô hình động vật khác, nhưng chưa tiến hành thử nghiệm trên người.

TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU BỆNH THIẾU HỤT 11 β -HYDROXYLASE

Trên thế giới, những nghiên cứu đầu tiên về bệnh tăng sản thượng thận bẩm sinh được nhà giải phẫu học người Italy Luigi Crecchio (Delle Piane *et al.*, 2015) đưa ra vào cuối thế kỉ XIX khi ông phát hiện ra những biểu hiện nam hóa ở những bệnh nhân nữ mà ông tiến hành phẫu thuật. Những bệnh nhân đó không có đường cong ở nữ giới, có râu, cơ bắp

phát triển, âm vật bị biến đổi tuy nhiên họ vẫn có âm đạo, tử cung, ống dẫn trứng và buồng trứng bình thường. Vào giữa thế kỉ XX, nhiều nghiên cứu về hormone tuyến thượng thận trong cơ thể người đã được tiến hành và thuật ngữ “tăng sản thượng thận bẩm sinh - TSTTBS” (Congenital Adrenal Hyperplasia - CAH) đã ra đời để giảm đi sự mơ hồ về bệnh này và nhấn mạnh những biến đổi sinh lý do bệnh gây ra.

Năm 1956, Eberlein và Bongiovanni đã miêu tả hiện tượng TSTTBS có kèm theo triệu chứng cao huyết áp (Giannini, Mohn 2015). Glenthoj và cộng sự (Glenthoj *et al.*, 1979) đã chẩn đoán 3 bệnh nhân TSTTBS do thiếu hụt 11β -hydroxylase mà trước đó, 3 bệnh nhân này đã được chẩn đoán TSTTBS do thiếu hụt 21 -hydroxylase. Năm 1982, Rosler và cộng sự (Rosler *et al.*, 1982) đã báo cáo 26 bệnh nhân TSTTBS do thiếu hụt 11β -hydroxylase ở 18 gia đình Do Thái từ Morocco, Tunis, Thổ Nhĩ Kỳ và Iran. Trong đó có 7 gia đình kết hôn cận huyết. Các bệnh nhân có triệu chứng cao huyết áp nặng và hoạt độ plasma renin thấp. Các bệnh nhân nữ có triệu chứng lâm sàng đa dạng, từ âm vật phì đại đến thể nam hoá nặng. 10/14 bệnh nhân nữ được nuôi dưỡng giống như các trẻ trai và việc chẩn đoán muộn ở giai đoạn dậy thì. Các mức độ dư thừa hormone muối khoáng và mức độ nam hoá không có sự liên quan tới nhau. Triệu chứng cao huyết áp dẫn đến tình trạng tử vong do bệnh tim mạch chỉ xuất hiện ở các bệnh nhân nam hoá thể trung bình, thể giả lưỡng tính hoàn toàn thì đôi khi lại có huyết áp bình thường. Sáu bệnh nhân có hạ K^+ máu. Năm 1985, Helmborg và cộng sự (Helmborg *et al.*, 1992) đã mô tả 15 trẻ gái và 9 trẻ trai có thiếu hụt 11β -hydroxylase. Các bệnh nhân này đều là người Do Thái di cư từ Morocco và Iran. Chiều cao cuối cùng của các bệnh nhân đã bị ảnh hưởng nghiêm trọng. Trẻ trai có hiện tượng dậy thì sớm sau 1 tháng và có biểu hiện vú to lúc 4 tháng. Tất cả các bệnh nhân đều được nuôi dưỡng như các bé trai, mặc dù có 2 bệnh nhân có kết quả nhiễm sắc thể 46,XX. Điều trị bằng Hydrocortisone acetate trội hơn acetate cortisone hoặc prednisone trong việc thúc đẩy tăng trưởng. Năm 1992, Rosler và cộng sự (Rosler *et al.*, 1992) mô tả đặc điểm của 38 bệnh nhân thiếu hụt 11β -hydroxylase từ 25 gia đình trong vòng 39 năm. 19 gia đình đến từ Morocco, và 2 gia đình khác có bố hoặc mẹ đến từ Morocco. Cũng năm 1992, Helmborg (Helmborg *et al.*, 1992) đã báo cáo 1 ca bệnh là trẻ trai 8 tuổi người Thổ Nhĩ Kỳ, bố mẹ kết hôn cận huyết. Bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh TSTTBS do thiếu hụt 11β -hydroxylase. Bệnh nhân có tăng huyết áp, giả dậy thì sớm, chiều cao và

cân nặng hơn 97SD, nam hoá hoàn toàn (Prader type IV, lỗ đài thấp, phì đại âm vật). Bốn anh chị của bệnh nhân đã tử vong ngay sau đẻ. Năm 1995, Al-Jurayyan (al-Jurayyan 1995) báo cáo 78 trẻ Ả Rập mắc TSTTBS trong vòng 10 năm. Trong số đó, có 20 (25.6%) bệnh nhân từ 11 gia đình có tiền sử mắc TSTTBS do thiếu hụt 11β -hydroxylase. Hiện tượng giả dậy thì ở trẻ nam và các mức độ nam hoá ở trẻ gái đã dẫn đến 7 bệnh nhân bị chẩn đoán nhầm về giới tính (58.3%). 3 trẻ sơ sinh ở thể mất muối trước khi được điều trị. Năm 2000, Clark đã mô tả 2 bệnh nhân mắc TSTTBS do thiếu hụt 11β -hydroxylase thể không cổ điển (Clark 2000) với tỷ lệ nam hoá bào thai và cao huyết áp thấp hơn so với thể cổ điển. Bệnh nhân đầu tiên là trẻ trai 6 tuổi có triệu chứng giả dậy thì sớm. Bệnh nhân có chiều cao trung bình so với tuổi và có huyết áp bình thường ở cận trên giới hạn so với tuổi. Bệnh nhân thứ 2 là trẻ gái 1 tháng tuổi với triệu chứng âm vật phì đại nhưng không có bìu chẻ đôi. Bệnh nhân có huyết áp bình thường so với tuổi. Nồng độ 11 -deoxycortisol có tăng.

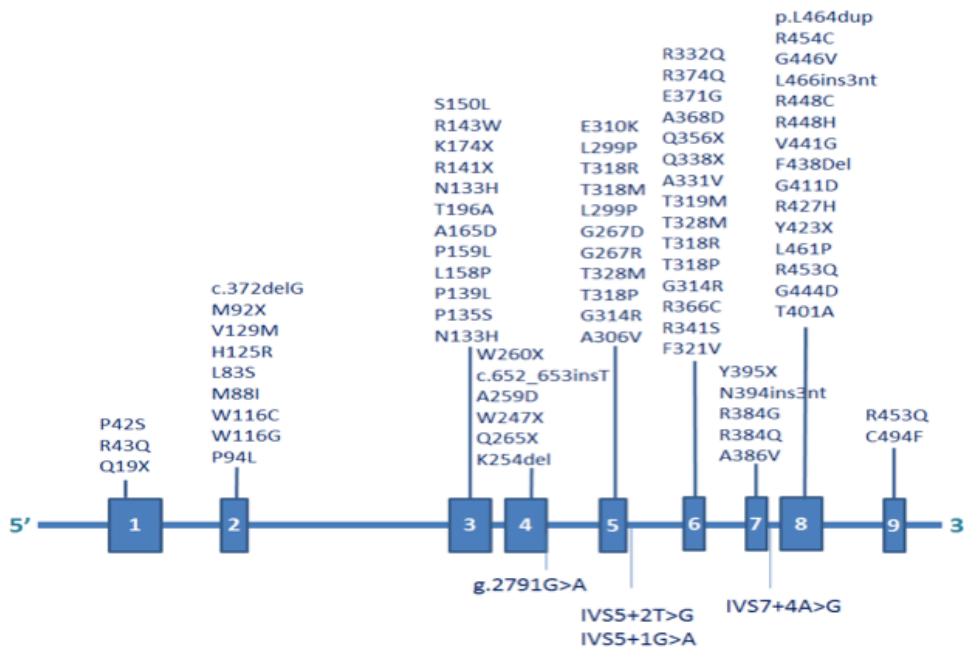
Ngày nay, nhờ áp dụng các phương pháp sinh học phân tử, các nhà khoa học đã phát hiện hơn 100 đột biến có ý nghĩa trên gen *CYP11B1* (Hình 2). Đột biến đầu tiên được nghiên cứu ở các bệnh nhân người Do Thái Ma-rốc. Đột biến điểm này xảy ra tại vị trí amino acid 448, Arg được thay thế bằng His (P. C. White *et al.*, 1991). Năm 1996 Geley và cộng sự (Geley *et al.*, 1996) cũng đã phát hiện được đột biến tại vị trí 448 thuộc nhóm dân tộc khác nhưng Arg được thay thế bằng Cys. Các đột biến xảy ra trên bệnh nhân suy giảm 11β -hydroxylase thường ở dạng thay thế amino acid (missense mutation). Các đột biến này dẫn đến sự thay đổi về chức năng của enzyme. Sự ảnh hưởng của các đột biến này được kiểm tra ở tế bào động vật cho thấy có làm giảm hoạt tính của enzyme. Curnow và cộng sự (Curnow *et al.*, 1993) đã phát hiện được các đột biến T318M, R374Q, R384Q và V441G trên exon 5, 6, 7 và 8, các đột biến này đã làm thay đổi hoạt tính của enzyme CYP11B1.

Sau đó, các đột biến V129M, A331V, E371G và R448C cũng đã được phát hiện bởi nhóm nghiên cứu của Geley (Geley *et al.*, 1996), các đột biến này làm mất hoàn toàn hoạt tính của 11β -hydroxylase. Các đột biến P42S, N133H và T319M cũng làm suy giảm một phần hoạt tính 11β -hydroxylase (Joehrer *et al.*, 1997). Krone và cộng sự (Krone *et al.*, 2006; Krone *et al.*, 2009; Krone *et al.*, 2007; Krone *et al.*, 2005) đã phát hiện được các đột biến mới W116C, L299P, DeltaF438, P94L. Đột biến A368D làm giảm 1,17%

hoạt tính của 11-deoxycortisol (Krone *et al.*, 2006), đột biến R43Q làm hoạt tính 11-hydroxylase giảm từ 30-50% (Barr *et al.*, 2006), đột biến L22P giảm 1,6% hoạt tính enzyme... Ngoài ra, khi kết hợp phân tích chức năng enzyme bằng tạo đột biến điểm trực tiếp và cấu trúc không gian sẽ cho chúng ta có hiểu biết sâu về mối quan hệ giữa cấu trúc và chức năng của enzyme (Bảng 2). Các đột biến xuất hiện trên toàn bộ 9 exon nhưng thường gặp trên exon 6 và exon 8 (Chabraoui *et al.*, 2010; Kharrat *et al.*, 2010; Parajes *et al.*, 2010; Ye *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2011; Ben Charfeddine *et al.*, 2012; Carvajal *et al.*, 2012; Melcescu *et al.*, 2012; Nguyen *et al.*, 2012; Xu *et al.*, 2012; Abbaszadegan *et al.*, 2013; Alvarez-Madrado *et al.*, 2013; Menabo *et al.*, 2013; M. Zhang *et al.*, 2013; Kamrath *et al.*, 2014; Kaynar *et al.*, 2014; Matsubara *et al.*, 2014; Polat *et al.*, 2014; Alqahtani *et al.*, 2015; Menabo *et al.*, 2015; Mooij *et al.*, 2015; Nguyen *et al.*, 2015). Điều này chỉ ra các amino acid quan trọng cũng như các vùng amino acid mã hóa quan trọng của enzyme. Ngoài dạng đột biến thay thế amino acid cũng có các đột biến khác được phát hiện như đột biến không mang nghĩa và đột biến chuyển khung đọc amino acid, các đột biến này cũng làm mất hoặc giảm hoạt tính enzyme (Cerame *et al.*, 1999; Curnow *et al.*, 1993; Chabraoui *et al.*, 2010; Parajes *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2011; Carvajal *et al.*, 2012; Xu *et al.*, 2012; Abbaszadegan *et al.*, 2013;

Alvarez-Madrado *et al.*, 2013; Menabo *et al.*, 2013; M. Zhang *et al.*, 2013; Matsubara *et al.*, 2014; Chabre *et al.*, 2000; Chabre *et al.*, 2000). Ví dụ như đột biến W247X đã được phát hiện ở những trẻ sơ sinh có nguồn gốc từ Áo, đột biến này ảnh hưởng đến hoạt tính 11 β -hydroxylase (Geley *et al.*, 1996).

Tại Việt Nam đã có một số nghiên cứu phát hiện đột biến trên gen *CYP11B1* và phân tích sự ảnh hưởng của các đột biến mới. Nguyễn Huy Hoàng và các đồng tác giả (Nguyen *et al.*, 2012) phát hiện đột biến mới trên bệnh nhân 46,XY mắc bệnh thiếu hụt 11 β -hydroxylase. Bệnh nhân có đột biến đồng hợp tử Y395X trên gen *CYP11B1* di truyền từ bố và mẹ. Lê Bắc Việt (Lê Bắc Việt 2012) mô tả một bệnh nhân mắc bệnh thiếu hụt 11 β -hydroxylase. Bệnh nhân có đột biến dị hợp tử kép R43Q và A386V. Đột biến A386V là đột biến làm thay đổi acid amin Alanine thành Valine. Đột biến này xảy ra tại vị trí amino acid thứ 386 và không nằm trên vùng quan trọng nào của trình tự amino acid. Cả hai amino acid này đều là amino acid trung tính, không làm thay đổi liên kết rỗng, đột biến này không ảnh hưởng đến hoạt tính protein. Những nghiên cứu sau đó của nhóm tác giả về sự biểu hiện của đột biến cho thấy, đột biến này hoàn toàn không làm ảnh hưởng đến hoạt tính 11 β -hydroxylase.



Hình 2. Sơ đồ cấu trúc của gen *CYP11B1* và các vị trí đột biến đã được phát hiện ở người bệnh.

Bảng 2. Một số đột biến trên gen *CYP11B1* dẫn đến sự ảnh hưởng hoạt tính 11 β -hydroxylase trong tế bào động vật.

Đột biến	Exon	3D	Ảnh hưởng <i>in vitro</i> ↓ Hoạt tính 11 β -hydroxylase (%)	Chủng tộc	Trích dẫn
D63H	1	A-Helix	2%	Trung Quốc	(Long <i>et al.</i> , 2016)
L380V... R420X	7	C-Terminal	0.2%	Trung Quốc	(Long <i>et al.</i> , 2016)
A199P	4		Đột biến chưa chứng minh	Thổ Nhĩ Kỳ	(Yurekli <i>et al.</i> , 2016)
V484D	9	Beta strand	Đột biến chưa chứng minh	Hy Lạp	(Shammas <i>et al.</i> , 2016)
Gln189Hisfs*70	3	G helix	Đột biến chưa chứng minh	Thổ Nhĩ Kỳ	(Kandemir <i>et al.</i> , 2016)
R332G	6		11 \pm 3.1%	Germany	(Nguyen <i>et al.</i> , 2015)
R454C	8	A-helix	95,5%	Trung Quốc	(M. Zhang <i>et al.</i> , 2013)
W116C	2	B-C loop	2,9%	Thổ Nhĩ Kỳ	(Krone <i>et al.</i> , 2009)
A368D	6	K-helix	1,17%	North German	(Krone <i>et al.</i> , 2006)
L299P	5	I-helix	1,2%	Iraq	(Krone <i>et al.</i> , 2005)
A331V	6	I-helix	0%	Caucasian	(Geley <i>et al.</i> , 1996)
E371G	6	K-helix	0%	Caucasian	(Geley <i>et al.</i> , 1996)
R384G	7	Heme propionate neutralisation	0%	Nhật bản	(Yang <i>et al.</i> , 1995)
T318M	5	I-helix	0%	Yemenite	(Curnow <i>et al.</i> , 1993)
R374Q	6	K-helix	0%	Lebanese Arab	(Curnow <i>et al.</i> , 1993)
V441G	8	Meander	0%	White	(Curnow <i>et al.</i> , 1993)

Ngày nay, với các tiến bộ của sinh học phân tử, các nhà khoa học đã ứng dụng các kỹ thuật tiên tiến như giải trình tự gen, MLPA... (Menabo *et al.*, 2015; Nguyen *et al.*, 2015) để phát hiện các đột biến trên gen *CYP11B1*. Các đột biến trên gen *CYP11B1* được tìm thấy rất đa dạng và rải rác trên toàn bộ gen (Hình 2). Các đột biến này được phát hiện đa dạng trên các bệnh nhân ân tình hoàn hai bên (Nour, Pacaud 2015); bệnh nhân u nang thận và Ca⁺⁺ hoá thận (Aswani *et al.*, 2015); viêm cơ tim (Alqahtani *et al.*, 2015); u tuyến thượng thận (Kaynar *et al.*, 2014)... Tuy nhiên mối liên hệ giữa kiểu gen và kiểu hình cũng chưa được sáng tỏ. Mặt khác, tỷ lệ các loại đột biến ở các chủng tộc là khác nhau. Vì vậy, cần có nhiều nghiên cứu sâu rộng hơn về các mối liên quan giữa kiểu gen và kiểu hình. Với các gia đình có tiền sử sinh con đầu mắc hội chứng thiếu hụt 11 β -hydroxylase, gia đình cần được tư vấn di truyền, sàng lọc kiểu gen và chẩn đoán và điều trị trước sinh cho những lần sinh con tiếp theo.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển khoa học và Công nghệ Quốc Gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 106-YS.02-2013.20.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- White P C (2014) Steroid 11 β -Hydroxylase Deficiency and Related Disorders. 71-85.
- Nelson D R, T Kamataki, D J Waxman, F P Guengerich, R W Estabrook, R Feyereisen, F J Gonzalez, M J Coon, I C Gunsalus, O Gotoh (1993) The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. *DNA Cell Biol* 12: 1-51.
- Yanagibashi K, M Haniu, J E Shively, W H Shen, P Hall (1986) The synthesis of aldosterone by the adrenal cortex. Two zones (fasciculata and glomerulosa) possess one enzyme for 11 beta-, 18-hydroxylation, and aldehyde synthesis. *J Biol Chem* 261: 3556-62.
- Mornet E, J Dupont, A Vitek, P C White (1989) Characterization of two genes encoding human steroid 11 beta-hydroxylase (P-450(11) beta). *J Biol Chem* 264: 20961-7.
- Curnow K M, M T Tusie-Luna, L Pascoe, R Natarajan, J L Gu, J L Nadler, P C White (1991) The product of the CYP11B2 gene is required for aldosterone biosynthesis in the human adrenal cortex. *Mol Endocrinol* 5: 1513-22.
- Kawamoto T, Y Mitsuuchi, K Toda, Y Yokoyama, K

- Miyahara, S Miura, T Ohnishi, Y Ichikawa, K Nakao, H Imura, et al. (1992) Role of steroid 11 beta-hydroxylase and steroid 18-hydroxylase in the biosynthesis of glucocorticoids and mineralocorticoids in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 1458-62.
- Ogishima T, H Shibata, H Shimada, F Mitani, H Suzuki, T Saruta, Y Ishimura (1991) Aldosterone synthase cytochrome P-450 expressed in the adrenals of patients with primary aldosteronism. *J Biol Chem* 266: 10731-4.
- Pascoe L, K M Curnow, L Slutsker, J M Connell, P W Speiser, M I New, P C White (1992) Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism results from hybrid genes created by unequal crossovers between CYP11B1 and CYP11B2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 8327-31.
- Lifton R P, R G Dluhy, M Powers, G M Rich, M Gutkin, F Fallo, J R Gill, Jr., L Feld, A Ganguly, J C Laidlaw, et al. (1992) Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase. *Nat Genet* 2: 66-74.
- Kawainoto T, Y Mitsuchi, T Ohnishi, Y Ichikawa, Y Yokoyama, H Sumimoto, K Toda, K Miyahara, I Kuribayashi, K Nakao, et al. (1990) Cloning and expression of a cDNA for human cytochrome P-450ald as related to primary aldosteronism. *Biochem Biophys Res Commun* 173: 309-16.
- Pascoe L, X Jeunemaitre, M C Lebrethon, K M Curnow, C E Gomez-Sanchez, J M Gasc, J M Saez, P Corvol (1995) Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism and adrenal tumors occurring in a single French pedigree. *J Clin Invest* 96: 2236-46.
- Denner K, W E Rainey, V Pezzi, I M Bird, R Bernhardt, J M Mathis (1996) Differential regulation of 11 beta-hydroxylase and aldosterone synthase in human adrenocortical H295R cells. *Mol Cell Endocrinol* 121: 87-91.
- Rainey W E (1999) Adrenal zonation: clues from 11beta-hydroxylase and aldosterone synthase. *Mol Cell Endocrinol* 151: 151-60.
- Rosler A, E Leiberman, T Cohen (1992) High frequency of congenital adrenal hyperplasia (classic 11 beta-hydroxylase deficiency) among Jews from Morocco. *Am J Med Genet* 42: 827-34.
- Mimouni M, H Kaufman, A Roitman, C Morag, N Sadan (1985) Hypertension in a neonate with 11 beta-hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr* 143: 231-3.
- de Simone G, A P Tommaselli, R Rossi, R Valentino, R Lauria, F Scopacasa, G Lombardi (1985) Partial deficiency of adrenal 11-hydroxylase. A possible cause of primary hypertension. *Hypertension* 7: 204-10.
- Connell J M, A J Jamieson, E Davies, M Ingram, A Soro, R Fraser (1996) 11 beta-Hydroxylase activity in glucocorticoid suppressible hyperaldosteronism: lessons for essential hypertension? *Endocr Res* 22: 691-700.
- Barr M, S M MacKenzie, E C Friel, C D Holloway, D M Wilkinson, N J Brain, M C Ingram, R Fraser, M Brown, N J Samani, M Caulfield, P B Munroe, M Farrall, J Webster, D Clayton, A F Dominiczak, J M Connell, E Davies (2007) Polymorphic variation in the 11beta-hydroxylase gene associates with reduced 11-hydroxylase efficiency. *Hypertension* 49: 113-9.
- Keavney B, B Mayosi, N Gaukrodger, H Imrie, M Baker, R Fraser, M Ingram, H Watkins, M Farrall, E Davies, J Connell (2005) Genetic variation at the locus encompassing 11-beta hydroxylase and aldosterone synthase accounts for heritability in cortisol precursor (11-deoxycortisol) urinary metabolite excretion. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1072-7.
- Ganapathipillai S, G Laval, I S Hoffmann, A M Castejon, J Nicod, B Dick, F J Frey, B M Frey, L X Cubeddu, P Ferrari (2005) CYP11B2-CYP11B1 haplotypes associated with decreased 11 beta-hydroxylase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1220-5.
- Imrie H, M Freel, B M Mayosi, E Davies, R Fraser, M Ingram, H J Cordell, M Farrall, P J Avery, H Watkins, B Keavney, J M Connell (2006) Association between aldosterone production and variation in the 11beta-hydroxylase (CYP11B1) gene. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 5051-6.
- Padmanabhan S, C Newton-Cheh, A F Dominiczak (2012) Genetic basis of blood pressure and hypertension. *Trends Genet* 28: 397-408.
- New M I, R C Wilson (1999) Steroid disorders in children: congenital adrenal hyperplasia and apparent mineralocorticoid excess. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 12790-7.
- Zachmann M, D Tassinari, A Prader (1983) Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. A study of 25 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 222-9.
- Russell A J, A M Wallace, M G Forest, M D Donaldson, C R Edwards, R G Sutcliffe (1994) Mutation in the human gene for 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II leading to male pseudohermaphroditism without salt loss. *J Mol Endocrinol* 12: 225-37.
- Hochberg Z, J Schechter, A Benderly, E Leiberman, A Rosler (1985) Growth and pubertal development in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency. *Am J Dis Child* 139: 771-6.
- Pang S, L S Levine, F Lorenzen, D Chow, M Pollack, B Dupont, M Genel, M I New (1980) Hormonal studies in obligate heterozygotes and siblings of patients with 11 beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 50: 586-9.

- German A, S Suraiya, Y Tenenbaum-Rakover, I Koren, G Pillar, Z Hochberg (2008) Control of childhood congenital adrenal hyperplasia and sleep activity and quality with morning or evening glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 4707-10.
- Mantero F, G Opocher, S Rocco, G Carpenè, D Armanini (1995) Long-term treatment of mineralocorticoid excess syndromes. *Steroids* 60: 81-6.
- New M I, M Abraham, T Yuen, O Lekarev (2012) An update on prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Semin Reprod Med* 30: 396-9.
- Cerame B I, R S Newfield, L Pascoe, K M Curnow, S Nimkarn, T F Roe, M I New, R C Wilson (1999) Prenatal diagnosis and treatment of 11beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia resulting in normal female genitalia. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3129-34.
- Rosler A, E Leiberman, A Rosenmann, R Ben-Uzilio, J Weidenfeld (1979) Prenatal diagnosis of 11beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 49: 546-51.
- Zhang Q, J Wang, J Zhu, J Liu, J Zhang, M Zhao (2016) Assessment of the endocrine-disrupting effects of short-chain chlorinated paraffins in in vitro models. *Environ Int* 94: 43-50.
- Gobbi S, Q Hu, C Zimmer, F Belluti, A Rampa, R W Hartmann, A Bisi (2016) Targeting Steroidogenic Cytochromes P450 (CYPs) with 6-Substituted 1-Imidazolylmethylxanthenes. *ChemMedChem* 11: 1770-7.
- Martiny V Y, M A Miteva (2013) Advances in molecular modeling of human cytochrome P450 polymorphism. *J Mol Biol* 425: 3978-92.
- Delle Piane L, P F Rinaudo, W L Miller (2015) 150 years of congenital adrenal hyperplasia: translation and commentary of De Crecchio's classic paper from 1865. *Endocrinology* 156: 1210-7.
- Glenthoj A, M D Nielsen, J Starup, A Svejgaard (1979) HLA and congenital adrenal hyperplasia due to 11-hydroxylase deficiency. *Tissue Antigens* 14: 181-2.
- Rosler A, E Leiberman, J Sack, H Landau, A Benderly, S W Moses, T Cohen (1982) Clinical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. *Horm Res* 16: 133-41.
- Helmborg A, B Ausserer, R Kofler (1992) Frame shift by insertion of 2 basepairs in codon 394 of CYP11B1 causes congenital adrenal hyperplasia due to steroid 11 beta-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 1278-81.
- al-Jurayyan N A (1995) Congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency in Saudi Arabia: clinical and biochemical characteristics. *Acta Paediatr* 84: 651-4.
- Clark P A (2000) Nonclassic 11 beta-hydroxylase deficiency: report of two patients and review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13: 105-9.
- White P C, J Dupont, M I New, E Leiberman, Z Hochberg, A Rosler (1991) A mutation in CYP11B1 (Arg-448---His) associated with steroid 11 beta-hydroxylase deficiency in Jews of Moroccan origin. *J Clin Invest* 87: 1664-7.
- Geley S, K Kapelari, K Johrer, M Peter, J Glatzl, H Vierhapper, S Schwarz, A Helmborg, W G Sippell, P C White, R Kofler (1996) CYP11B1 mutations causing congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2896-901.
- Curnow K M, L Slutsker, J Vitek, T Cole, P W Speiser, M I New, P C White, L Pascoe (1993) Mutations in the CYP11B1 gene causing congenital adrenal hyperplasia and hypertension cluster in exons 6, 7, and 8. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90: 4552-6.
- Joehrer K, S Geley, E M Strasser-Wozak, R Azziz, H A Wollmann, K Schmitt, R Kofler, P C White (1997) CYP11B1 mutations causing non-classic adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. *Hum Mol Genet* 6: 1829-34.
- Krone N, Y Grischuk, M Muller, R E Volk, J Grotzinger, P M Holterhus, W G Sippell, F G Riepe (2006) Analyzing the functional and structural consequences of two point mutations (P94L and A368D) in the CYP11B1 gene causing congenital adrenal hyperplasia resulting from 11-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2682-8.
- Krone N, J Grotzinger, P M Holterhus, W G Sippell, H P Schwarz, F G Riepe (2009) Congenital adrenal hyperplasia due to 11-hydroxylase deficiency--insights from two novel CYP11B1 mutations (p.M92X, p.R453Q). *Horm Res* 72: 281-6.
- Krone N, N A Hanley, W Arlt (2007) Age-specific changes in sex steroid biosynthesis and sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21: 393-401.
- Krone N, F G Riepe, D Gotze, E Korsch, M Rister, J Commentz, C J Partsch, J Grotzinger, M Peter, W G Sippell (2005) Congenital adrenal hyperplasia due to 11-hydroxylase deficiency: functional characterization of two novel point mutations and a three-base pair deletion in the CYP11B1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3724-30.
- Krone N, Y Grischuk, M Muller, R E Volk, J Grotzinger, P M Holterhus, W G Sippell, F G Riepe (2006) Analyzing the functional and structural consequences of two point mutations (P94L and A368D) in the CYP11B1 gene causing congenital adrenal hyperplasia resulting from 11-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2682-8. Epub 2006 May 2.
- Barr M, S M MacKenzie, D M Wilkinson, C D Holloway, E C Friel, S Miller, T MacDonald, R Fraser, J M

- Connell, E Davies (2006) Functional effects of genetic variants in the 11beta-hydroxylase (CYP11B1) gene. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 65: 816-25.
- Chabraoui L, F Abid, R Menassa, A Gaouzi, A El Hessni, Y Morel (2010) Three novel CYP11B1 mutations in congenital adrenal hyperplasia due to steroid 11Beta-hydroxylase deficiency in a Moroccan population. *Horm Res Paediatr* 74: 182-9.
- Kharrat M, S Trabelsi, M Chaabouni, F Maazoul, L Kraoua, L Ben Jemaa, N Gandoura, S Barsaoui, Y Morel, R M'Rad, H Chaabouni (2010) Only two mutations detected in 15 Tunisian patients with 11beta-hydroxylase deficiency: the p.Q356X and the novel p.G379V. *Clin Genet* 78: 398-401.
- Parajes S, L Loidi, N Reisch, V Dhir, I T Rose, R Hampel, M Quinkler, G S Conway, L Castro-Feijoo, D Araujo-Vilar, M Pombo, F Dominguez, E L Williams, T R Cole, J M Kirk, E Kaminsky, G Rumsby, W Arlt, N Krone (2010) Functional consequences of seven novel mutations in the CYP11B1 gene: four mutations associated with nonclassic and three mutations causing classic 11{beta}-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 779-88.
- Ye Z Q, M N Zhang, H J Zhang, J J Jiang, X Y Li, K Q Zhang (2010) A novel missense mutation, GGC(Arg454) ->TGC(Cys), of CYP11B1 gene identified in a Chinese family with steroid 11beta-hydroxylase deficiency. *Chin Med J (Engl)* 123: 1264-8.
- Wu C, Q Zhou, L Wan, L Ni, C Zheng, Y Qian, J Jin (2011) Novel homozygous p.R454C mutation in the CYP11B1 gene leads to 11beta-hydroxylase deficiency in a Chinese patient. *Fertil Steril* 95: 1122 e3-6.
- Ben Charfeddine I, F G Riepe, N Kahloul, A E Kulle, L Adala, O Mamai, A Amara, A Mili, F Amri, A Saad, P M Holterhus, M Gribaa (2012) Two novel CYP11B1 mutations in congenital adrenal hyperplasia due to steroid 11beta hydroxylase deficiency in a Tunisian family. *Gen Comp Endocrinol* 175: 514-8.
- Carvajal C A, C Campino, A Martinez-Aguayo, J E Tichauer, R Bancalari, C Valdivia, P Trejo, M Aglony, R Baudrand, C F Lagos, C Mellado, H Garcia, C E Fardella (2012) A new presentation of the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene with low prevalence of primary aldosteronism and atypical gene segregation pattern. *Hypertension* 59: 85-91.
- Melcescu E, J Phillips, G Moll, J S Subauste, C A Koch (2012) 11Beta-hydroxylase deficiency and other syndromes of mineralocorticoid excess as a rare cause of endocrine hypertension. *Horm Metab Res* 44: 867-78.
- Nguyen H H, T H Nguyen, C D Vu, K T Nguyen, B V Le, T L Nguyen, V H Nong (2012) Novel homozygous p.Y395X mutation in the CYP11B1 gene found in a Vietnamese patient with 11beta-hydroxylase deficiency. *Gene* 509: 295-7.
- Xu C, J Qiao, W Liu, X Jiang, F Yan, J Wu, B Han, H Zhang, Q Guan, L Gao, J Zhao (2012) Identification and functional characterization of a large deletion of the CYP11B1 gene causing an 11beta-Hydroxylase deficiency in a Chinese pedigree. *Horm Res Paediatr* 78: 212-7.
- Abbaszadegan M R, S Hassani, R Vakili, M R Saberi, A Baradaran-Heravi, A A'Rabi, M Hashemipour, M Razzaghi-Azar, O Moaven, A Baratian, M Ahadian, F Keify, N Meurice (2013) Two novel mutations in CYP11B1 and modeling the consequent alterations of the translated protein in classic congenital adrenal hyperplasia patients. *Endocrine* 44: 212-9.
- Alvarez-Madrado S, S M Mackenzie, E Davies, R Fraser, W K Lee, M Brown, M J Caulfield, A F Dominiczak, M Farrall, M Lathrop, T Hedner, O Melander, P B Munroe, N Samani, P M Stewart, B Wahlstrand, J Webster, C N Palmer, S Padmanabhan, J M Connell (2013) Common polymorphisms in the CYP11B1 and CYP11B2 genes: evidence for a digenic influence on hypertension. *Hypertension* 61: 232-9.
- Menabo S, S Polat, L Baldazzi, A E Kulle, P M Holterhus, J Grotzinger, F Fanelli, A Balsamo, F G Riepe (2013) Congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency: functional consequences of four CYP11B1 mutations. *Eur J Hum Genet*.
- Zhang M, Y Liu, S Sun, H Zhang, W Wang, G Ning, X Li (2013) A prevalent and three novel mutations in CYP11B1 gene identified in Chinese patients with 11-beta hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 133: 25-9.
- Kamrath C, M F Hartmann, C Boettcher, S A Wudy (2014) Reduced activity of 11beta-hydroxylase accounts for elevated 17alpha-hydroxyprogesterone in preterms. *J Pediatr* 165: 280-4.
- Kaynar M, M G Sonmez, Y Unlu, T Karatag, E Tekinarslan, A Sumer (2014) Testicular adrenal rest tumor in 11-Beta-hydroxylase deficiency driven congenital adrenal hyperplasia. *Korean J Urol* 55: 292-4.
- Matsubara K, N Kataoka, S Ogita, S Sano, T Ogata, M Fukami, N Katsumata (2014) Uniparental disomy of chromosome 8 leading to homozygosity of a CYP11B1 mutation in a patient with congenital adrenal hyperplasia: Implication for a rare etiology of an autosomal recessive disorder. *Endocr J*.
- Polat S, A Kulle, Z Karaca, I Akkurt, S Kurtoglu, F Kelestimur, J Grotzinger, P M Holterhus, F Riepe (2014) CHARACTERISATION OF THREE NOVEL CYP11B1 MUTATIONS in CLASSIC AND NON-CLASSIC 11beta-HYDROXYLASE DEFICIENCY. *Eur J Endocrinol*.
- Alqahtani M A, A A Shati, M Zou, A M Alsuheel, A A Alhayani, S M Al-Qahtani, H M Gilban, B F Meyer, Y Shi (2015) A Novel Mutation in the CYP11B1 Gene Causes

- Steroid 11beta-Hydroxylase Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia with Reversible Cardiomyopathy. *Int J Endocrinol* 2015: 595164.
- Menabo S, S Boccassini, A Gambineri, A Balsamo, R Pasquali, O Prontera, L Mazzanti, L Baldazzi (2015) Improving the diagnosis of 11beta-hydroxylase deficiency using home-made MLPA probes: identification of a novel chimeric CYP11B2/CYP11B1 gene in a Sicilian patient. *J Endocrinol Invest*.
- Mooij C F, S Parajes, I T Rose, A E Taylor, T Bayraktaroglu, J A Wass, J M Connell, D W Ray, W Arlt, N Krone (2015) Characterization of the molecular genetic pathology in patients with 11beta-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*.
- Nguyen H H, A Eiden-Plach, F Hannemann, E M Malunowicz, M F Hartmann, S A Wudy, R Bernhardt (2015) Phenotypic, metabolic, and molecular genetic characterization of six patients with congenital adrenal hyperplasia caused by novel mutations in the CYP11B1 gene. *J Steroid Biochem Mol Biol*.
- Chabre O, S Portrat-Doyen, P Chaffanjon, J Vivier, P Liakos, F Labat-Moleur, E Chambaz, Y Morel, G Defaye (2000) Bilateral laparoscopic adrenalectomy for congenital adrenal hyperplasia with severe hypertension, resulting from two novel mutations in splice donor sites of CYP11B1. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4060-8.
- Chabre O, S Portrat-Doyen, J Vivier, Y Morel, G Defaye (2000) Two novel mutations in splice donor sites of CYP11B1 in congenital adrenal hyperplasia due to 11beta-hydroxylase deficiency. *Endocr Res* 26: 797-801.
- Lê Bắc Việt T P T, Vũ Chí Dũng, Nguyễn Kim Thoa, Rita Bernhardt, Nguyễn Huy Hoàng (2012) Nhân dạng hai đột biến điểm (R43Q và A386V) trên gen CYP11B1 ở trẻ em Việt Nam có hiện tượng tăng sản thượng thận bẩm sinh. *Tạp chí Công nghệ sinh học* 10 415-422.
- Long Y, S Han, X Zhang, X Zhang, T Chen, Y Gao, H Tian (2016) The combination of a novel 2 bp deletion mutation and p.D63H in CYP11B1 cause congenital adrenal hyperplasia due to steroid 11beta-hydroxylase deficiency. *Endocr J* 63: 301-10.
- Yurekli B S, N O Kutbay, H Onay, I Y Simsir, G U Kocabas, M Erdogan, S Cetinkalp, G Ozgen, F Saygili (2016) A novel CYP11B1 mutation in a Turkish patient with 11beta-hydroxylase deficiency: An association with the severe hypokalemia leading to rhabdomyolysis. *Hormones (Athens)* 15: 300-2.
- Shammas C, S Byrou, M M Phelan, M Toumba, C Stylianou, N Skordis, V Neocleous, L A Phylactou (2016) Genetic screening of non-classic CAH females with hyperandrogenemia identifies a novel CYP11B1 gene mutation. *Hormones (Athens)* 15: 235-42.
- Kandemir N, D Y Yilmaz, E N Gonc, A Ozon, A Alikasifoglu, A Dursun, R K Ozgul (2016) Novel and prevalent CYP11B1 gene mutations in Turkish patients with 11-beta hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol*.
- Yang L X, K Toda, K Miyahara, S Nomoto, E Kinoshita, T Baba, M Yoshimoto, K Araki, T Kurashige, K Hashimoto, et al. (1995) Classic steroid 11 beta-hydroxylase deficiency caused by a C->G transversion in exon 7 of CYP11B1. *Biochem Biophys Res Commun* 216: 723-8.
- Nour M A, D Pacaud (2015) Height augmentation in 11beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol* 2015: 12.
- Aswani Y, H Thakkar, P Hira (2015) Renal Cysts and Nephrocalcinosis in a Patient Deficient in 11 beta-Hydroxylase Enzyme. *Pol J Radiol* 80: 379-81.

11β-HYDROXYLASE DEFICIENCY DISORDERS

Nguyen Thi Phuong Mai^{1,2}, Nong Van Hai¹, Nguyen Huy Hoang¹

¹Institute of Genome Research, Vietnam Academy of Science and Technology

²National Children's Hospital

SUMMARY

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a family of autosomal recessive disorders which is characterized by a deficiency of one of the enzymes involved in the synthesis of cortisol from cholesterol by the adrenal cortex. 90% CAH patients respond to 21-hydroxylase deficiency. Less causes include deficiencies of 11β-hydroxylase (11-OH), 17-hydroxylase (17-OH), 3β-hydroxysteroid dehydrogenase (3β-HSD), 20/22 Desmolase etc.. Because of the blocked enzymatic steps, cortisol precursors usually presents with signs of androgen excess which are secreted and cause in masculinization of female external genital, hyponatremia, hyperkalemia and hypovolemia in the classic form due to 21-hydroxylase deficiency. By the early 1950s, it was recognized that in some CAH patients with hypertension develops. This symptom responds to glucocorticoid replacement. Most of these patients have an 11β-hydroxylase deficiency. CAH cases arise from 11β-

hydroxylase impaired is the second most common form. Mutations in the *CYP11B1* gene are the cause of 11 β -hydroxylase deficiency. The incident of 11 β -hydroxylase deficiency is about 5% to 8% of cases with CAH, in approximately 1/100,000 live birth. Mutations have been detected from different ethnic backgrounds with the highest incidence in group of Moroccan Jews. This article reviews function of enzyme 11 β -hydroxylase in cortisol synthesis of adrenal cortex, structure of *CYP11B1* gene, diagnosis and treatment of 11 β -hydroxylase deficiency and summarised of researching in Wordwild and in Vietnam. Genetic characterization of *CYP11B1* genotype has improved our understanding of the phenotype differences in patients. This could be serve as a the basis for genetic counseling and prenatal diagnosis in the future.

Keywords: *11 β -hydroxylase, adrenal cortex, congenital adrenal hyperplasia - CAH, cortisol, hormone steroid*