

بررسی ۱۰ ساله تظاهرات بالینی و شیوع انواع هیپرپلازی مادرزادی آدرنال در انستیتو غدد درون‌ریز و متابولیسم

چکیده

زمینه و هدف: هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (Congenital Adrenal Hyperplasia=CAH) شامل گروهی از بیماری‌های ارثی است که به علت نقص‌های آنزیمی در مسیر سنتز کورتیزول از کلسترول ایجاد می‌شود و به اشکال مختلف: ابهام تناسلی و کریز آدرنال در شیرخواران، بلوغ زودرس در کودکان، هیرسوتیسم، اولیگومنوره و نازایی در بالغین تظاهر می‌نماید. علی‌رغم این که CAH یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مادرزادی غدد اندوکراین است، برخی از بیماران تشخیص داده نمی‌شوند یا ممکن است به علت کریز آدرنال بدون این که تشخیص داده شوند، فوت کنند. با توجه به شیوع و تنوع تظاهرات بالینی CAH و اشکالات تشخیصی فراوان، در این مطالعه سعی شد تا فراوانی تظاهرات بالینی و انواع مختلف CAH بررسی و شناسایی شوند و بدین ترتیب با معرفی آنها به جامعه پزشکی، گامی بزرگ در جهت تشخیص و درمان زودرس این بیماری برداشته شود.

روش کار: در این مطالعه مشاهده‌ای - توصیفی، شیوع تظاهرات بالینی و انواع اختلالات آنزیمی در بیماران مبتلا به CAH که در طی سال‌های ۱۳۷۰ تا ۱۳۸۰ به انستیتو غدد و متابولیسم مراجعه نموده بودند، مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: ۱۹ بیمار شامل ۱۱ دختر (۵۸٪) و ۸ پسر (۴۲٪) مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران در ۳ گروه شیرخواران (۵ پسر و ۵ دختر)، کودکان (۳ پسر) و بالغین (۶ دختر) طبقه‌بندی شدند، که به ترتیب به علت ابهام تناسلی و یا کریز آدرنال، بلوغ زودرس محیطی، آکنه و هیرسوتیسم مراجعه نموده بودند. متوسط سن شیرخواران دختر و پسر مبتلا به بیماری CAH نوع دافع نمک در هنگام تشخیص به ترتیب ۱۷/۳ و ۴۳/۵ روز بود. شایع‌ترین تظاهرات بالینی عبارت بود از: ابهام تناسلی (۴۲/۱٪)، ابهام تناسلی و کریز آدرنال (۳۱/۵٪)، آکنه و هیرسوتیسم (۳۱/۵٪) و بلوغ زودرس محیطی (۱۵/۷٪). از نظر انواع اختلالات آنزیمی؛ ۱۴ بیمار (۷۳/۷٪) به کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز، ۴ بیمار (۲۱٪) به کمبود ۳ بتا‌هیدروکسی استروئید دهیدروژناز و ۱ بیمار (۵/۲٪) به کمبود ۱۱ هیدروکسیلاز مبتلا بودند.

نتیجه‌گیری کلی: هیپرپلازی مادرزادی آدرنال باید در هر شیرخوار با ابهام تناسلی، هیپوناترمی و هیپرکالمی، و در هر پسر با بلوغ زودرس محیطی در نظر گرفته شود. CAH در دختران آسان‌تر و زودتر از پسران تشخیص داده می‌شود. در این مطالعه شایع‌ترین انواع CAH به ترتیب عبارت بودند از: کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز، کمبود ۳ بتا‌هیدروکسی استروئید دهیدروژناز و کمبود ۱۱ هیدروکسیلاز. به منظور تشخیص زودرس و پیشگیری از مرگ شیرخواران به علت کریز آدرنال (به خصوص پسران)، اختلالات هویت جنسی و ویریلیزاسیون نامتناسب؛ انجام غربالگری در دوران نوزادی و افزایش دادن سطح آگاهی جامعه پزشکی از بیماری فوق ضروری است.

کلیدواژه‌ها: ۱ - هیپرپلازی مادرزادی آدرنال ۲ - ابهام تناسلی ۳ - بلوغ زودرس محیطی
۴ - هیرسوتیسم

تاریخ دریافت: ۸۳/۹/۸، تاریخ پذیرش: ۸۴/۲/۱۰

I) استادیار و فوق‌تخصص بیماری‌های غدد و متابولیسم در کودکان، انستیتو غدد و متابولیسم، خیابان کریمخان زند، خیابان آبان جنوبی، خیابان ورشو، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (*مؤلف مسئول).
II) پزشک عمومی

مقدمه

هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH) شامل گروهی از بیماری‌های ارثی است که به علت نقص‌های آنزیمی در مسیر سنتز کورتیزول از کلسترول ایجاد می‌شود.^(۱) هر نقص آنزیمی سبب تغییرات اختصاصی در نسبت پیش‌سازهای هورمونی به هورمون نهایی می‌شود. این عدم تعادل هورمونی به علایم کلینیکی متفاوت از جمله ابهام تناسلی، اختلال در هموستاز سدیم و پتاسیم، هیپرتانسیون، بلوغ زودرس، هیرسوتیسم و آمنوره منجر می‌شود.^(۲،۳)

علی‌رغم این که CAH یکی از شایع‌ترین بیماری‌های غدد اندوکرین ارثی است^(۴)، بعضی بیماران تشخیص داده نمی‌شوند یا ممکن است به علت کریز آدرنال بدون این که بیماری آنها تشخیص داده شود، فوت کنند. در واقع بهترین راه تشخیص CAH، مد نظر قرار دادن بیماری و مشکوک شدن به آن است که این مهم، جز با شناخت تظاهرات بالینی آن میسر نیست. عوارض بیماری در صورت عدم تشخیص و درمان، شامل کوتاهی قد، نازایی، اختلال هویت جنسی و مرگ ناشی از کریز آدرنال است.

لذا با توجه به شیوع CAH و تنوع تظاهرات بالینی و عوارض مهم آن در این مطالعه سعی شد تا فراوانی تظاهرات بالینی و انواع مختلف CAH بررسی و شناسایی شوند و بدین ترتیب با معرفی آنها به جامعه پزشکی، گامی بزرگ در جهت تشخیص و درمان زودرس این بیماری برداشته شود.

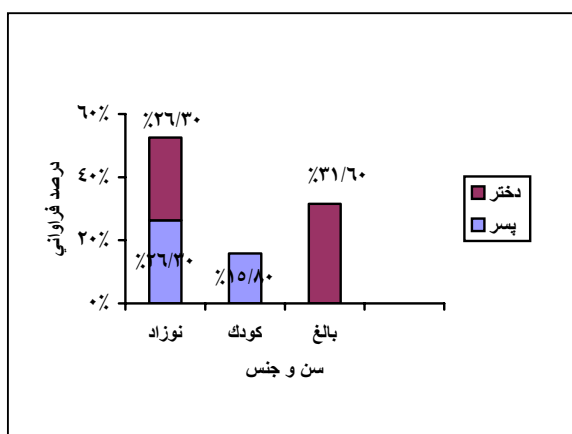
روش بررسی

در این مطالعه که به صورت مشاهده‌ای - توصیفی انجام شد، پرونده بیماران که در سال‌های ۱۳۷۰ تا ۱۳۸۰ به انستیتو غدد و متابولیسم مراجعه نموده و به عنوان مورد CAH تشخیص داده شده بودند، بررسی شد. اطلاعات مربوط به سن، جنس، علت مراجعه، علایم بالینی، سطح خونی ۱۷ هیدروکسی پروژسترون، تستوسترون، اندروستندیون و دی‌هیدرواپی‌اندروسترون قبل و در صورت لزوم بعد از تحریک با ACTH و سطح خونی سدیم، پتاسیم، رنین و

آلدوسترون و همچنین کاریوتیپ پس از استخراج از پرونده‌ها در فرم‌های اطلاعاتی ثبت شدند. اطلاعات به دست آمده به کمک نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

از ۲۴ بیماری که به علت هیپرپلازی مادرزادی آدرنال در سال‌های ۱۳۷۰ تا ۱۳۸۰ به انستیتو مراجعه نموده بودند، ۵ بیمار به علت ناقص بودن اطلاعات ثبت شده در پرونده از مطالعه حذف شدند و در نهایت ۱۹ بیمار شامل ۱۱ دختر (۵۸٪) و ۸ پسر (۴۲٪) مورد بررسی قرار گرفتند.

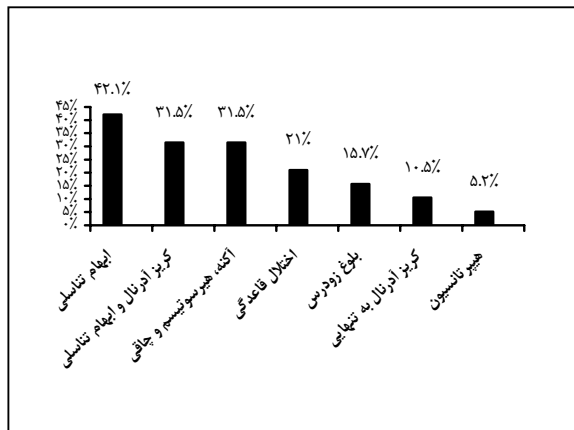
بیماران از نظر سن مراجعه و تظاهرات بالینی به ۳ گروه تقسیم شدند. تقسیم‌بندی براساس مراجعه بدین صورت بود که؛ گروه اول شامل ۵ پسر و ۵ دختر بود که در ۲ ماهه اول زندگی به علت ابهام تناسلی و یا بروز کریز آدرنال مراجعه نموده بودند. متوسط سن پسران و دختران این گروه هنگام تشخیص به ترتیب ۴۳/۵ و ۱۷/۳ روز بود. گروه دوم شامل ۳ پسر بود که در سنین کودکی به علت بروز علایم بلوغ زودرس مراجعه نموده بودند. سن متوسط این بیماران هنگام تشخیص $5 \pm 1/63$ سال بود. گروه سوم شامل ۶ دختر بود که پس از بلوغ به علت بروز علایم هیپراندرورژنیسم مراجعه نموده بودند. سن متوسط این بیماران هنگام تشخیص $25 \pm 5/2$ سال بود. توزیع سنی و جنسی بیماران در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است.



نمودار شماره ۱- توزیع سنی و جنسی بیماران

مبتلا به شکل غیرکلاسیک کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز و ۱ دختر مبتلا به شکل غیرکلاسیک کمبود ۳ بتاهیدروکسی استروئید دهیدروژناز بود.

در مجموع شایع‌ترین تظاهر بالینی در بیماران بررسی شده در این تحقیق در درجه اول ابهام تناسلی و سپس ابهام تناسلی و کریز آدرنال و در درجه سوم آکنه و هیرسوتیسم بود. درصد فراوانی تظاهرات بالینی بیماران نمودار شماره ۲ آمده است.



نمودار شماره ۲- درصد فراوانی تظاهرات بالینی بیماران به مراکز درمانی

از نظر انواع اختلالات آنزیمی، ۱۴ بیمار (۷۳/۷٪) مبتلا به کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز، ۴ بیمار (۲۱٪) مبتلا به کمبود ۳ بتاهیدروکسی استروئید دهیدروژناز و ۱ بیمار (۵/۲٪) مبتلا به کمبود ۱۱ هیدروکسیلاز بود که درصد فراوانی و توزیع جنسی بیماران در انواع اختلالات آنزیمی در جدول شماره ۱ آمده است.

از نظر تظاهرات بالینی تقسیم‌بندی بدین صورت بود، که از ۱۰ بیمار گروه اول، ۶ بیمار به علت ابهام تناسلی و بروز کریز آدرنال مراجعه نموده بودند، که ۳ دختر مبتلا به کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز از نوع دافع نمک و ۳ پسر مبتلا به کمبود ۳ بتاهیدروکسی استروئید دهیدروژناز از نوع دافع نمک بودند. ۲ دختر به علت ابهام تناسلی مراجعه نموده بودند که یکی مبتلا به کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز از نوع ویریلیزان ساده بود و دیگری علاوه بر ابهام تناسلی در دوره نوزادی، در سن ۱۵/۵ سالگی دچار هیپرتانسیون شده بود و تنها بیمار مبتلا به کمبود ۱۱ هیدروکسیلاز بود. ۲ پسر با دستگاه تناسلی خارجی کاملاً پسرانه و بیضه نزول نکرده به صورت یک طرفه به علت اختلال رشد، دهیدراتاسیون، هیپوناترمی و هیپرکالمی (کریز آدرنال) مراجعه نموده بودند که مبتلا به کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز از نوع دافع نمک بودند.

هر ۳ پسر گروه دوم که به علت بروز علائم بلوغ زودرس محیطی (رشد موهای زهار، بزرگی آلت تناسلی) مراجعه نموده بودند، مبتلا به کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز از نوع ویریلیزان ساده بودند. یکی از پسران این گروه به علت تشخیص دیرنگام و پیشرفته بودن سن استخوانی، در سن ۷ سالگی دچار بلوغ زودرس مرکزی شده بود.

بیماران گروه سوم (۶ دختر) به علت هیرسوتیسم و چاقی مراجعه نموده بودند، که ۴ نفر از آنها اختلالات قاعدگی نیز داشتند. ۵ دختر از این گروه

جدول شماره ۱- جدول توزیع جنس انواع اختلالات آنزیمی

بیماری	21-OHD دافع نمک	21-OHD ویریلیزان ساده	21-OHD غیرکلاسیک	3B-HSD کلاسیک دافع نمک	3B-HSD غیرکلاسیک	11B-OHD
پسر	۱۰/۵٪	۱۵/۷٪	-	۱۵/۷٪	-	-
دختر	۱۵/۷٪	۵/۳٪	۲۶/۳٪	-	۵/۳٪	۵/۳٪
جمع	۲۶/۳٪	۲۱٪	۲۶/۳٪	۱۵/۷٪	۵/۳٪	۵/۳٪

بحث

شایع‌ترین پسودوهرمافرودیسیم مونث، CAH است.^(۱۶-۱۸) دستگاه تناسلی خارجی پسران مبتلا به نوع ویریلیزاسیون ساده، در زمان تولد نرمال است، لذا در زمان تولد تشخیص داده نشده و در دوران کودکی به علت هیپراندروژنیسم با علائم بلوغ زودرس محیطی به صورت رشد موهای زهار، بزرگی آلت تناسلی، تسریع رشد قدی، پیشرفته بودن سن استخوانی و در نهایت بسته شدن زودرس صفحات رشد اپی‌فیزی و کوتاهی قد مراجعه می‌نمایند.^(۲۰ و ۲۱) نوع ویریلیزاسیون ساده کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز شایع‌ترین علت بلوغ زودرس محیطی در پسران است.^(۲۲ و ۲۱)

از ۱۹ بیمار مورد مطالعه، ۵۸٪ را دختران و ۴۲٪ را پسران تشکیل می‌دادند که این نسبت دختر به پسر با نتایج مطالعات دیگر (جدول شماره ۲) نیز هماهنگی دارد و با توجه به این که CAH بیماری ارثی اتوزوم مغلوب است و برتری جنسی ندارد، می‌توان گفت تشخیص بیماران پسر مبتلا به CAH دشوارتر از دختران می‌باشد.

اولین مورد CAH در سال ۱۸۶۵ توسط Neapolitan گزارش شد.^(۱) در بیش از ۹۰٪ موارد، CAH ناشی از کمبود آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز است^(۷-۱۰) که به دو شکل کلاسیک و غیرکلاسیک تظاهر می‌نماید. شیوع شکل کلاسیک آن براساس مطالعات غربالگری از حدود ۱ در ۵۰۰۰ تا ۱۵۰۰۰ تولد زنده در جمعیت غربی^(۱۲ و ۱۱) تا ۱ در ۳۰۰ تا ۷۰۰ تولد زنده در میان اسکیموهای Yupik متغیر است.^(۱۴ و ۱۳) شکل کلاسیک بیماری نیز به دو شکل ویریلیزاسیون ساده و دافع نمک تظاهر می‌نماید.

بیمارانی که تنها، علائم هیپراندروژنیسم دارند به کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز از نوع ویریلیزاسیون ساده مبتلا هستند. در نوع ویریلیزاسیون ساده، دختران به علت هیپراندروژنیسم با کلیتورومگالی، فیوژن لب‌های فرج و چین‌های اورترال و در نتیجه ابهام تناسلی مراجعه می‌نمایند.^(۱۵) گاهی ابهام تناسلی آن قدر شدید است که به تشخیص نامتناسب جنسیت در بدو تولد منجر می‌شود.

جدول شماره ۲- توزیع جنسی و فراوانی انواع اختلالات آنزیمی CAH در مطالعات مختلف

تعداد بیماران	دختر	پسر	شکل کلاسیک 21OHD	ویریلیزاسیون ساده 21OHD
Kovacs J* کشورهای اروپای مرکزی (۲۳ و ۲۴)	۵۷٪	۴۳٪	۸۴٪	-
Kandemir N ترکیه (۲۵)	۸۱٪	۱۹٪	۸۵/۷٪	۶۱/۲٪
Thilen A سوئد (۲۶)	۵۵/۳٪	۴۴/۶٪	۹۷٪	۲۹/۸٪
Werder EA سوئیس (۲۷)	-	-	۸۹٪	۲۵٪
Lubani MM کویت (۲۸)	۶۸٪	۳۲٪	۹۰٪	۲۲/۲٪
رزاقی آذر ایران (۲۹)	-	-	۸۱٪	۲۰٪
Loke KY* سنگاپور (۳۰)	۵۰٪	۵۰٪	۴۲ بیمار	۳۵/۷٪
Takayanagir ژاپن (۳۱)	-	-	۸۷٪	-
دافع نمک 21OHD	غیرکلاسیک 21OHD	11OHD	3BHSD	17OHD
Kovacs J* کشورهای اروپای مرکزی (۲۳ و ۲۴)	۷/۹٪	۱/۳٪	-	-
Kandemir N ترکیه (۲۵)	-	۱۳/۵٪	۱/۸٪	۰/۴٪
Thilen A سوئد (۲۶)	۵٪	۱/۵٪	۱/۵٪	-
Werder EA سوئیس (۲۷)	-	۴/۵٪	۲/۷٪	-
Lubani MM کویت (۲۸)	۷۷/۸٪	۵٪	۵٪	-
رزاقی آذر ایران (۲۹)	۷۶٪	۱۶٪	۱/۸٪	۰/۵٪
Loke KY* سنگاپور (۳۰)	۶۴/۳٪	-	-	-
Takayanagir ژاپن (۳۱)	-	-	-	-

* کشورهای اروپایی مرکزی عبارتند از: اتریش، جمهوری چک، اسلواکی، اسلوانیا، مجارستان. * مطالعه loke فقط در مورد بیماران مبتلا به کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز بوده است. 21OHD: کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز، 3BHSD: کمبود ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز، 11OHD: کمبود ۱۱ هیدروکسیلاز، 17OHD: کمبود ۱۷ هیدروکسیلاز

زیرا هنگام تولد علامت دیگری (مثل ابهام تناسلی) که به تشخیص کمک نماید، ندارند^(۳۸) و معمولاً دیرتر از دختران تشخیص داده می‌شوند.

بیماران مبتلا به نوع دافع نمک شامل ۳ دختر و ۲ پسر بودند. از ۳ دختر مبتلا، ۲ بیمار به علت ابهام تناسلی در بدو تولد و ۱ بیمار که به علت ویریلیزاسیون شدید، پسر شناخته شده بود در ۵۰ روزگی به علت بروز علائم کریز آدرنال تشخیص داده شدند.

سن متوسط تشخیص در دختران و پسران مبتلا به نوع دافع نمک به ترتیب ۱۷/۳ و ۴۳/۵ روزگی بود. در مطالعه مولتی سانترال در ۵ کشور اروپایی نیز سن متوسط تشخیص CAH در دختران و پسران به ترتیب ۱۳ و ۲۶ روزگی^(۲۳ و ۲۴) و در سوئد سن متوسط تشخیص این بیماری در پسران ۲۱ روزگی بوده است^(۳۶) که نشانگر عدم توانایی تشخیص پسران مبتلا، قبل از ظهور علائم کریز آدرنال می‌باشد.

تشخیص زودرس پسران و دختران مبتلا به CAH به منظور پیشگیری از بروز کریز آدرنال و مرگ ناشی از آن در دوره نوزادی و اختلالات تعیین جنسیت، از فواید انجام غربالگری CAH در دوران نوزادی می‌باشد، به طوری که در سوئد سن متوسط تشخیص CAH در پسران و زمان تشخیص صحیح جنسیت بدون انجام غربالگری به ترتیب ۲۱ و ۲۲ روز^(۳۶ و ۳۹) و در صورت انجام غربالگری به ترتیب ۹ و ۳ روز بوده است.

شکل خفیف هیپرپلازی آدرنال با شروع دیررس، اولین بار توسط متخصصین زنان که گلوکوکورتیکوئید را در درمان زنان مبتلا به هیپراندروژنیسم و نازایی به کار می‌برند، مورد توجه قرار گرفت. علائم کلینیکی شکل غیرکلاسیک کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز، از رویش زودرس موهای زهار در کودکان^(۴۰) تا آکنه‌های شدید کیستیک^(۴۱)، هیرسوتیسم و اولیگومنوره^(۴۲) در زنان متفاوت است.^(۴۳ و ۴۴) شکل غیرکلاسیک کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز شایع‌ترین اختلال اتوزوم مغلوب در انسان است^(۴۵) که از هر ۱۰۰ نفر جمعیت عادی در ۱ نفر رخ می‌دهد.

در مطالعه فوق کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز شایع‌ترین (۶۸/۴٪ موارد) اختلال آنزیمی بود که ۵۵/۶٪ موارد آن را نوع دافع نمک و ۴۴/۴٪ موارد آن را نوع ویریلیزاسیون ساده تشکیل می‌داد. درصد بیماران مبتلا به نوع ویریلیزاسیون ساده و دافع نمک در مطالعات مختلف^(۳۱-۳۲) در جدول شماره ۲ ذکر شده است که در اکثر مطالعات، نوع دافع نمک شایع‌تر از نوع ویریلیزاسیون ساده بوده است.

مبتلایان به نوع ویریلیزاسیون ساده کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز در این مطالعه عبارت بودند از: ۱ دختر که به علت ابهام تناسلی در دوران نوزادی و ۳ پسر که به علت بلوغ زودرس محیطی در سن ۳، ۵ و ۷ سالگی مراجعه نموده بودند. پسری که در سن ۷ سالگی مراجعه نموده بود، بعدها به بلوغ زودرس مرکزی (بزرگی بیضه‌ها) نیز مبتلا شد. بلوغ زودرس مرکزی یکی از عوارض شناخته شده هیپرپلازی مادرزادی آدرنال است که مکانیسم آن فعال شدن محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد، ثانویه به تماس طولانی مدت با استروئیدهای جنسی (استروژن یا اندروژن) به علت تشخیص دیر هنگام یا عدم کفایت درمان می‌باشد.^(۳۲ و ۳۳)

در مطالعات Woelfle و Bridges که روی ۱۶ بیمار مبتلا به CAH با ویریلیزاسیون کامل صورت گرفت نیز ۱ مورد بلوغ زودرس مرکزی به دنبال CAH گزارش شد.^(۳۴ و ۳۵)

متوسط سن پسران هنگام تشخیص بیماری ۱/۶۳±۵ سال بود که در مقایسه با زمان تشخیص بیماری در دختران که در دوران نوزادی است، به طور مشخصی بالاتر می‌باشد و نشانگر تاخیر در تشخیص CAH در پسران مبتلا می‌باشد.

بیماران مبتلا به کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز نوع دافع نمک، علاوه بر کمبود کورتیزول و علائم هیپراندروژنیسم، کمبود آلدوسترون نیز دارند که معمولاً به صورت هیپوناترمی، هیپرکالمی، دهیدراتاسیون و در نهایت شوک (کریز آدرنال) در طی دو هفته اول زندگی بارز می‌شود.^(۳۶ و ۳۷) این گروه ۷۵٪ موارد کلاسیک را تشکیل می‌دهند. نوع دافع نمک هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، شایع‌ترین علت نارسایی آدرنال در شیرخواران می‌باشد.^(۳۸) بیماران پسر مبتلا به نوع دافع نمک، در خطر بیشتری از نظر کریز آدرنال قرار دارند،

مبتلا به کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز، دستگاه تناسلی خارجی پسرانه نرمال و حتی هیپراندروژنیسم دارند، اما بیماران مبتلا به کمبود ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز به علت کمبود تستوسترون و اندروستندیون ابهام تناسلی دارند. لذا با توجه به معاینه بالینی این بیماران و غلظت سرمی بالای DHEA و نسبت بالای DHEA به اندروستندیون در حضور ۱۷ هیدروکسی پروژسترون اندکی افزایش یافته و یا نرمال و تستوسترون پایین، تشخیص کمبود ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز برای این بیماران مطرح شد البته تأیید تشخیص مذکور با اندازه‌گیری ۱۷ هیدروکسی پرگنولون و پرگنولون است که در کشور ما امکان‌پذیر نیست.

کمبود ۱۱ هیدروکسیلاز، ۵٪ همه انواع CAH را تشکیل می‌دهد.^(۴۵) دختران مبتلا به علت هیپراندروژنیسم با ابهام تناسلی در دوران نوزادی و پسران مبتلا، با بلوغ زودرس در دوران کودکی مراجعه می‌نمایند.^(۵۰) این بیماران به علت افزایش ترشح دی‌اکسی کورتیکوسترون (DOC = DiOxy Corticosterone) بعدها دچار هیپرتانسیون خواهند شد.

در مطالعه حاضر نیز ۱ بیمار دختر که به علت ابهام تناسلی (کلیتورومگالی و اتصال لایباماژورها) از بدو تولد، مراجعه نموده و ابتدا سدیم، پتاسیم، رنین و فشار خون نرمال داشت، در ۱۵/۵ سالگی دچار هیپرتانسیون شد که تنها مورد مبتلا به کمبود ۱۱ هیدروکسیلاز بود و ۵٪ موارد هیپرپلازی مادرزادی آدرنال را تشکیل می‌داد. البته تأیید تشخیص مذکور با اندازه‌گیری دی‌هیدروکسی کورتیکوسترون است، که در کشور ما امکان‌پذیر نیست. در مطالعات دیگر نیز کمبود ۱۱ هیدروکسیلاز، ۱/۳ تا ۱۶٪ موارد هیپرپلازی مادرزادی آدرنال را تشکیل داده است.

شایع‌ترین تظاهرات بالینی بیماران مورد مطالعه به ترتیب ابهام تناسلی، ابهام تناسلی و کریز آدرنال، هیرسوتیسم و بلوغ زودرس محیطی بود که با ویژگی‌های بالینی CAH به عنوان شایع‌ترین علت پسودوهرمافرودیسیم مونث، شایع‌ترین

در این مطالعه ۳۵/۷٪ بیماران به شکل غیرکلاسیک کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز مبتلا بودند. درصد بالای این بیماران نسبت به مطالعات دیگر که در مراکز بیماری‌های کودکان انجام شده را شاید بتوان با اختلاف گروه سنی بیماران مراجعه کننده به انستیتو غدد (بالغین و کودکان) و مراکز فوق (عمدتاً کودکان) توجیه نمود.

کمبود آنزیم ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز سبب کاهش سنتز کورتیزول و گاه آلدوسترون و افزایش ترشح دی‌هیدرواپی اندروسترون (= DiHydro Epi Androsterone) و پرگنولون می‌شود.^(۴۶ و ۴۷) افراد مبتلا علاوه بر کمبود کورتیزول و آلدوسترون، ابهام تناسلی نیز دارند. افزایش ترشح DHEA در دختران سبب کلیتورومگالی^(۴۷) و کمبود ترشح تستوسترون در پسران سبب هیپوسپادیازیس و میکروفالوس می‌شود. شیوع دقیق کمبود ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز نامشخص است. (۴۵) نسبت بالای استروئیدهای $\Delta 5$ (پرگنولون - DHEA) به استروئیدهای $\Delta 4$ (پروژسترون - اندروستندیون) مشخصه کمبود ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز است.^(۴۸ و ۴۹)

در مطالعه فوق ۱۵/۶٪ بیماران، مبتلا به شکل کلاسیک کمبود ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز بودند که در مقایسه با مطالعات دیگر درصد قابل توجهی از بیماران را به خود اختصاص داده است (جدول شماره ۲). در بررسی مجدد پرونده‌ها مشخص شد که هر ۳ پسر مبتلا به کمبود ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز به علت ابهام تناسلی مراجعه کرده بودند و در طی مدت بررسی هیپوناترمی و هیپرکالمی نیز پیدا کرده بودند. کاریوتیپ هر ۳ بیمار 46XY بود، هر ۳ بیمار دافع نمک بودند و در معاینه دستگاه تناسلی هر ۳ بیمار، میکروفالوس، هیپوسپادیازیس و اسکروتوم دو شاخه داشتند. با توجه به کاریوتیپ و دافع نمک بودن بیماران، ۳ تشخیص StAR deficiency (Steroidogenic Acute Regulatory Protein)، کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز و کمبود ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز مطرح شد. پسران مبتلا به StAR deficiency علی‌رغم ژنوتیپ 46XY، فنوتیپ کاملاً دخترانه دارند، پسران

Becker Kenneth L. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3 rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p. 743-751.

8- White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. 2. N Endl J Med; 1987. 316: 1580-1586.

9- Miller WL. Genetics Diagnosis and management of 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab; 1994. 78: 241-246.

10- Donohoue PA, Parker K, Migeon CJ. Congenital adrenal hyperplasia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular basis of Inherited disease. 7 th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 2929-2966.

11- Cacciari E, Balsamo A, Cassio A, Piazzzi S, Bernardi F, Salardi S, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child; 1983. 58: 803-806.

12- New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency (congenital adrenal hyperplasia). Am J Med; 1995. 98: 2S-8S.

13- Hirschfeld AJ, Fleshman JK. An unusually high incidence of salt-losing congenital adrenal hyperplasia in the Alaskan Eskimo. J Pediatr; 1969. 75: 492-494.

14- Pang S, Murphey W, Levin LS, Spence DA, Leon A, Lafranchi S, et al. A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. J Clin Endocrinol Metab; 1982. 55: 413-420.

۱۵- روحانی - فرزانه. هیپرپلازی مادرزادی آدرنال در هشتمین کنگره بین‌المللی بیماری‌های کودکان، تهران، ایران، مهر سال ۱۳۷۵؛ صفحه: ۵۶۹-۵۵۹.

16- New MI. Congenital adrenal hyperplasia. In: De Groot L, ed. Endocrinology. 3 rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 1813-1835.

17- Styne DM. The testes disorders of sexual differentiation and puberty in the male. In Mark A Sperling MA. Pediatric Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2002. p. 585.

18- Miller WL, Tyrell JB. The adrenal cortex. In: Felig P, Baxter JD, Frohmer LA, eds. Endocrinology and Metabolism. 3 rd ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 555-711.

19- Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult height and fertility in men with congenital adrenal hyperplasia. N Engl Med; 1978. 299: 1392-1396.

علت نارسایی آدرنال شیرخواران و شایع‌ترین علت بلوغ زودرس محیطی پسران هم‌هنگی دارد.

نتیجه‌گیری

هیپرپلازی مادرزادی آدرنال باید در هر شیرخوار با ابهام تناسلی و یا هیپوناترمی و هیپرکالمی و در هر پسر با بلوغ زودرس محیطی در نظر گرفته شود. این بیماری در دختران آسان‌تر و زودتر از پسران تشخیص داده می‌شود.

با توجه به تظاهرات بالینی متفاوت CAH و اهمیت فراوان آن به عنوان شایع‌ترین علت پسودوهرمافرودیسزم مونث، نارسایی آدرنال شیرخواران، بلوغ زودرس محیطی و بروز عوارض آن مثل مرگ ناشی از کریز آدرنال، اختلال هویت جنسی (عدم تعیین صحیح جنسیت) و اختلالات رشد و نازایی؛ این بیماری نیازمند توجه بیشتر همکاران پزشک می‌باشد، لذا انجام غربالگری در دوران نوزادی و آگاهی بیش‌تر جامعه پزشکی جهت تشخیص و درمان به موقع این بیماری ضروری می‌باشد.

منابع

1- Beek speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia. In: Brook CGD. Clinical Pediatric Endocrinology. 3th ed. Oxford: Rockwell Seince; 1997. p. 262-268.

2- Donohoue PA, Parker K, Migeon CJ. Congenital adrenal hyperplasia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic basis of inherited disease. 7th ed. New York: Mc Graw Hill; 1995. p. 2943-50.

3- White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. 1. N Engl J Med; 1987. 316: 1519-1524.

4- Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am; 1997. 26: 853-891.

5- New MI. 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. J Steroid Biochem Mol Biol; 1994. 48: 15-22.

6- De Crecchio L. Sopra un caso do apparenze virile in una donna. Morgani; 1865. 17: 1951.

7- Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia. In:

- 32- Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F, Dwyer AJ, Poth MA, Sperling MA, et al. True precocious puberty complicating adrenal hyperplasia. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab*; 1984. 58: 857.
- 33- Soliman AT, Allamki M, AlSalmi I, Asfour M. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty, linear growth during infancy and treatment with gonadotropin-releasing hormone analog. *Metabolism*; 1997. 46: 513.
- 34- Woelfle J, Hoepffner W, Sippell WG, Bramswing JH, Heidemann P, Deiss D, et al. Complete virilization in congenital adrenal hyperplasia; clinical course, medical management and disease related complications. *Clin Endocrinol*; 2002. 56(2): 231.
- 35- Bridges NA, Christopher JA, Hindmarch PC, Brook CG. Sexual precocity, sex incidence and aetiology. *Arch Dis Child*; 1994. 70(2): 116-8.
- 36- Bongiovanni AM, Root AW. The adrenogenital syndrome. *N Engl J Med*; 1963. 268: 1283-1289.
- 37- Pearce J. Congenital adrenal hyperplasia a potential diagnosis the neonate in shock. *Aus Crit Care*; 1995. 8(1): 16-9.
- 38- Levine LS, DiGeorge AM. Disorder of the adrenal glands. In: Behrman Kliegman. *Nelson Text Book of Pediatrics*. 16 th ed. Philadelphia: WBSaunders CO; 2000. p. 1725-1737.
- 39- Thilen A, Nordenström A, Hagenfeldt L, Dobeln U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-Hydroxylase Deficiency) in Sweden. *Pediatr*; 1998. 101(4), 1998. p. e11.
- 40- Lucky AW, Rosenfield RL, McGuire J, Rudy S, Helke J. Adrenal androgen hyperresponsiveness to adrenocorticotropin in women with acne and/or hirsutism: Adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarche. *J Endocrinol Metab*; 1986. 62: 840-8.
- 41- Gibson M, Lackritz R, Schiff I, Tulchinsky D. Abnormal adrenal responses to adrenocorticotropin hormone in hyperandrogenic women. *Fertil Steril*; 1980. 33: 43-8.
- 42- Chrousos GP, Loriaux DL, Mann DL, Cutler GB Jr. Late-onset 21-hydroxylase deficiency mimicking idiopathic hirsutism of polycystic ovarian disease. An allelic variant of congenital verbalizing adrenal hyperplasia with a milder enzymatic defect. *Ann Intern Med*; 1982. 96: 143-8.
- 43- Kohn B, Levine LS, Pollack MS, Pang S, Lorenzen F, Levy, et al. Late-onset 21-hydroxylase deficiency a variant
- 20- Muloikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med*; 1987. 316: 178-182.
- 21- Grumbach MM, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 8th ed. Philadelphia: WBSaunders; 1992. p. 83: 951.
- 22- Colaco P. Precocious puberty. *Indian J Pediatr*; 1997. 64(2): 165-75.
- 23- Frisch H, Waldhauser F, Lebl J, Solyom J, Hargitai G, Kovacs J, Pribilincova Z, et al. MEWPE-CAH study group. Congenital adrenal hyperplasia: lessons from a multinational study. *Horm Res*; 2002. 57 (Suppl 2): 95-101.
- 24- Kovacs J, Votava F, Heinze G, Solyom J, Lebl J, Pribilincova Z, et al. The Middle European workshop on paediatric endocrinology-Congenital adrenal hyperplasia study group. Lessons from 30 years of clinical diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia in five middle European countries. *J Clin Endocrinol Metab*; 2001. 86(7): 2958-64.
- 25- Kandemir N, Yordam N. Congenital adrenal hyperplasia in Turkey, a review of 273 patients. *Acta Paediatr*; 1997. 86(1): 22-5.
- 26- Thilen A, Larsson A. Congenital adrenal hyperplasia in Sweden 1969-1986. Prevalence symptoms and age at diagnosis. *Acta Paediatr Scand*; 1990 Feb. 79(2): 168-75.
- 27- Werder EA, Siebenmann RE, Knorr-Murset G, Zimmermann A, Sizanenko PC, Theintz P, et al. The incidence of congenital adrenal hyperplasia in Switzerland-a survey of patients born in 1960 to 1974. *Helv Paediatr Acta*; 1980. 35(1): 5-11.
- 28- Lubani MM, Issa AR, Bushnaq R, al-Saleh QA, Dudin KI, Reavey PC, et al. Prevalence of congenital adrenal hyperplasia in Kuwait. *Eur J Pediatr*; 1990. 149(6): 391-2.
- ۲۹- رزاقی آذر - مریم. بررسی ۳۹۰ مورد بیماری هیپرپلازی مادرزادی آدرنال در سمینار بزرگداشت دکتر محمد قریب، تهران، ایران، بهمن سال ۱۳۷۹؛ صفحه: ۳۶۳-۳۵۷.
- 30- Loke KY, Tan IT, Lee WR, Lee YS. Epidemiology of 21-hydroxylase deficiency in Singapore. *J Pediatr Endocrinol Metab*; 2002. 15(4): 397-403.
- 31- Takayanagi R, Miura K, Nakagawa H, Nawata H. Epidemiologic study of adrenal gland disorders in Japan. *Biomed Pharmacother*; 2000. 54 (Suppl 1): 164S-168S.

of classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*; 1982. 55: 817-27.

44- Migeon CJ, Rosenwaks Z, Lee PA, Urban MD, Bias WB. The attenuated form of congenital adrenal hyperplasia as an allelic form of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*; 1980. 51: 647-9.

45- Miller WL. The adrenal cortex. In: Sperling MA, *Pediatric Endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: WBSaunders CO; 2002. p. 404-405.

46- Orth DN, Kovacs WJ. Adrenal Cortex. In: Wilson, Foster, Kronenberg. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9 th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 1187-1188.

49- Bongiovanni AM. The adrenogenital syndrome with deficiency of 3 beta-hydroxy steroid dehydrogenase. *J Clin Invest*; 1962. 41: 2086.

48- Bongiovanni AM. Urinary excretion of pregnanetriol and pregnetriol in two forms of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Invest*; 1971. 60: 2751.

49- Cara JF, Moshang T Jr, Bongiovanni AM, Marx BS. Elevated 17 hydroxyprogesterone and testosterone in a newborn with 3 B-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med*; 1985. 313: 618-21.

50- Zachmann M, Tassinari D, Prader A. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency. A study of 25 patients. *J Clin Endocrinol Metab*; 1983. 56: 222.

A 10-year Review of Clinical Manifestations and Frequency of Enzyme Defects in Patients with CAH in the Institute of Endocrinology and Metabolism

^I
*F. Rohani, MD

^{II}
A. Gregorian, MD

Abstract

Background & Objective: Congenital Adrenal Hyperplasia(CAH) includes a group of inherited diseases which are caused by enzyme defects in the synthesis of cortisol from cholesterol. It manifests itself in different forms like ambiguous genitalia, adrenal crisis in infants, precocious puberty in children, hirsutism, oligomenorrhea and infertility in adults. Although CAH is one of the most common endocrine congenital diseases, some patients are not identified, or may even die of adrenal crisis without being diagnosed. Considering the prevalence and diversity of clinical manifestations of CAH and numerous diagnostic problems, the objective of this study is to identify and determine the frequency of clinical manifestations and different types of CAH in order to introduce them to medical community and facilitate diagnosis of CAH and its early treatment.

Method: In this observational-descriptive study, we observed the frequency of clinical manifestations and different types of enzyme defects in patients with CAH who had referred to the institute of endocrinology and metabolism during the period of 10 years from 1370-1380.

Results: 19 patients including 11 girls(58%) and 8 boys(42%) were under examination. Patients were categorized into 3 groups; infants(5 boys and 5 girls), children(3 boys) and adults(6 girls). These patients had manifested ambiguous genitalia and/or adrenal crisis, premature puberty, acne and hirsutism respectively. The average age of girls and boys with salt loss type of CAH at the time of diagnosis was 17.3 and 43.5 days respectively. The most common clinical manifestations were ambiguous genitalia(42.1%), ambiguous genitalia and adrenal crisis(31.5%), acne and hirsutism(31.5%) and peripheral precocious puberty(15.7%). The incidence of different types of enzyme defects was 14 patients(73.7%) with 21-hydroxylase deficiency, 4 patients(21%) with 3-beta hydroxysteroid dehydrogenase deficiency and 1 patient(5.2%) with 11-hydroxylase deficiency.

Conclusion: Congenital Adrenal Hyperplasia(CAH) should be taken into consideration in infants with ambiguous genitalia, hyponatremia and hyperkalemia and also in every boy with peripheral precocious puberty. The diagnosis of CAH is established in girls more and earlier than boys. The most common types of CAH in our patients were 21-hydroxylase deficiency, 3-beta hydroxysteroid dehydrogenase deficiency and 11-hydroxylase deficiency respectively. Therefore, for an early diagnosis and prevention of infants death(especially boys) due to adrenal crisis, incorrect gender assignment and inappropriate virilisation, neonatal screening and greater awareness of medical community about the disease seem to be necessary.

Key Words: 1) Congenital Adrenal Hyperplasia 2) Ambiguous Genitalia
3) Precocious Puberty 4) Hirsutism

*I) Assistant Professor of Pediatric Endocrinology. Institute of Endocrinology & Metabolism. Varsho St., South Aban St., Karimkhan Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (*Corresponding Author)*

II) General Practitioner.