

### هیپرپلازی مادرزادی کورتکس سورنال-همراه با عقب ماندگی مغزی

دکتر داریوش سامی - دکتر محمد پیراسته - دکتر حسن زمانی - دکتر نسرین برازجانی

#### گزارش یک مورد

سیر بیماری . در موقع تولد جنس نوزاد را دختر تشخیص داده - اندولی پس از سه ماه پدر و مادر متوجه شده اند که دستگاه تناسلی خارجی شبیه پسرها است . فرزند آخر خانواده است (چهارم) سه خواهر و برادر دارد که سالم اند .

از نظر سابقه فامیلی . پدر و مادر بیمار با هم دختر عمویسر عمو میباشند . سایر کودکان خانواده سالمند .

در سابقه شخصی . تا یک ماهگی سالم بوده ولی از این سن بعد بدنبال تبهای شدید مبتلا به تشنج میشده است که بفواصل نامنظم تکرار میشده و هر نوبت توام با تب بوده است . مدت هر تشنج ۳-۲ دقیقه و تا سن سه سالگی این تشنجات را داشته ولی پس از آن یعنی در عرض دو سال گذشته تشنجی نداشته است .

از نظر تکاملی . در سن یکسالگی قادر به نشستن شده است . در دوسالگی شروع به راه رفتن کرده ، در سن سه سالگی قادر به گفتن کلماتی از قبیل ماما - بابا - آب شده است و تاکنون نیز بغیر از همین چند کلمه چیز دیگری نمیتواند بیان نماید .

هیپر پلازی مادرزادی کورتکس سورنال بصورت زن مغلوب غیر وابسته به جنس منتقل شده و شیوع آن در امریکا در حدود یک در ۵۰۰۰۰ (  $\frac{1}{50000}$  ) و در سوئیس یک در ۸۰۰۰۰ (  $\frac{1}{80000}$  ) .

میزان شیوع این بیماری در ایران دقیقاً گزارش نشده است . ولی با در نظر گرفتن کثرت ازدواجهای فامیلی و مواردی از بیماری که گزارش شده این بیماری باید در ایران شایع باشد . از سال ۱۳۴۵ که برای اولین بار پنچ مورد بیماری گزارش داده شد (۱۳) موارد دیگری نیز گزارش شده است .

#### شرح بیمار

الف - ح . ۵۰ سال و ۲ ماهه اهل آبادان ساکن بوشهر بعلت رشد سریع و نامشخص بودن دستگاه تناسلی خارجی مراجعه و در بخش دوکودکان بیمارستان پهلوی تهران در تاریخ ۵۳/۶/۲۴ بستری گردیده است .

طول داشت - سوراخ مه آ در قسمت تحتانی و فاصله ۲ سانتیمتر از سرکلتیورین قرار داشت . بیضه در این ناحیه و در ناحیه انگوینال لمس نگردید .

معاینه سایر دستگاهها طبیعی بود .

#### یافته‌های آزمایشگاهی

سدیمانتاسیون ، فرمول شمارش ، آزمایش ادرار و مدفوع طبیعی بود .

سدیم خون = ۱۴۲ پتاسیم خون = ۴/۵ میلی اکیوالان در لیتر اوره خون و تست تحمل گلوکز طبیعی بود .

۱۷ الکتواستروئید = ۱۱/۷ ۱۷ هیدروکسی کورتیکوستروئید = ۹/۳ میلیگرم در ادرار ۲۴ ساعته بوکال اسمیر مثبت و کشت

کروموسومی xx-۴۶ را نشان میداد .

از نظر قد و وزن در موقع تولد ( بنایه اظهار والدین ) بیش از طبیعی بوده و از آن بعد نیز رشد سریع داشته و از دیگر فرزندان با سرعت بیشتری رشد میکرده است .

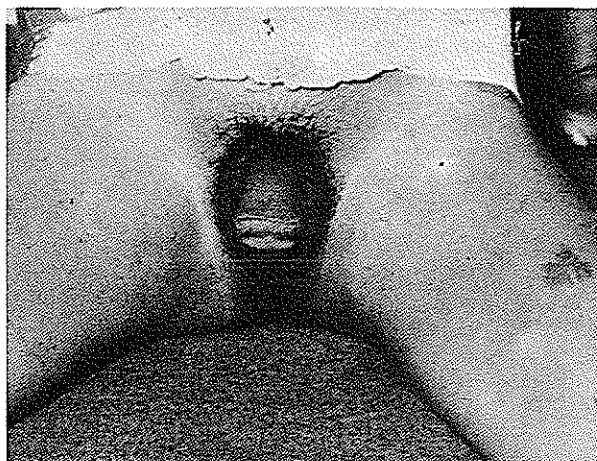
با دخترها بیشتر بازی میکند و از اسباب بازیها به ماشین ، تفنگ و این قبیل علاقه بیشتری نشان میدهد .

یافته‌های بالینی . بیمار کودکی است ۵ ساله - وزن ۲۷/۶۰۰ کیلوگرم پائین ۵۰% برای کودک ۸ ساله .

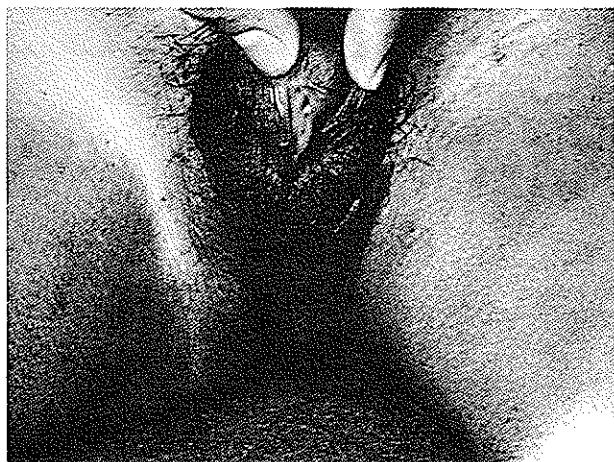
قد . ۱۳۲ سانتیمتر = ۵۰% برای کودک ۹ ساله .

فشارخون = — میلیمتر جیوه . پوست صورت و تمام بدن کاملا تیره و پیگمانته به محیط اطراف بی تفاوت و گاهی حالت خواب آلودگی داشته و بطور کلی از نظر روانی تکامل یک کودک پنج ساله رانداشت .

دستگاه تناسلی . کلتیورین بزرگ و در حدود ۴ سانتیمتر



شکل ۱



شکل ۲

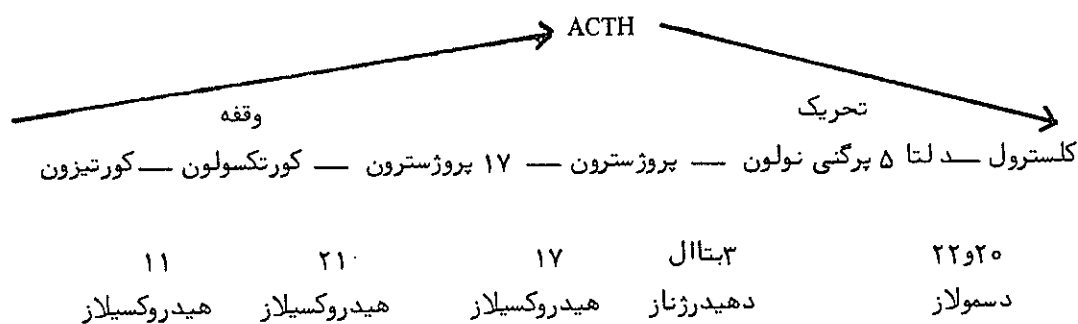
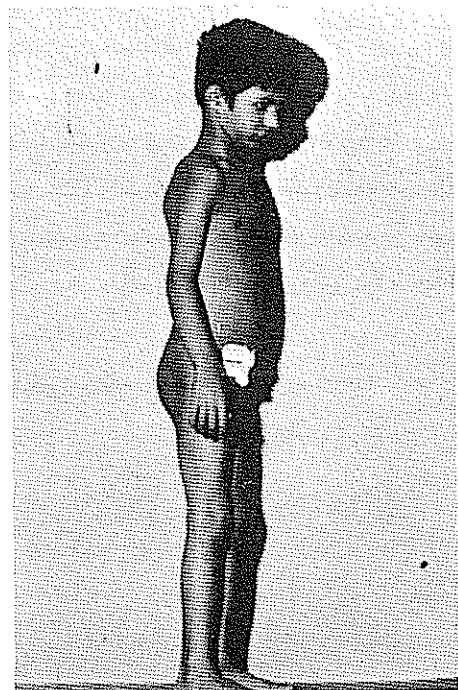
در رادیوگرافی . سن استخوانی در حدود ۱۷ سال بود .  
از نظر روانی رشد طفل حدود ۲ ساله ( = ۴۰ ) و با مشاوره  
با متخصصین روانی تغییر جنس دادن مجدد بیمار بلا مانع بنظر  
میرسید .

در الکتروانسفالوگرافی . تغییرات ایپی لپتوژنیک مشاهده شد .  
در مورد علت عقب ماندگی بیمار مورد بحث مبتلا به کمبود  
۲۱ هیدروکسیلاز با سابقه تشنج های مکرر بنظر میرسد که علت  
این تشنجات که یا ثانوی به اختلالات آب والکتروولیت شدید  
ناشی از هیپرپلازی مادرزادی سورنال بوده و یا علت ناشناخته  
دیگری سبب عقب ماندگی مغزی طفل گردیده است .

الکتروانسفالوگرافی بیمار نیز موید وجود ایپی لپسی بود . بعلت  
تردید زیادی که در ذهن پدر و مادر بیمار وجود داشت . بیمار  
لاپاروتومی شد و رحم و تخمدان هر دو وجود داشت و واژن  
آترویک بود .

تولدوژنر در حال طبیعی در کورتکس سورنال مراحل زیر برای  
تبدیل به کلسترول به کورتیزون طی میشود .

در هیپرپلازی مادرزادی کورتکس سورنال اختلالی در سیستم  
آنزیمی فوق که برای ساخته شدن کورتیزون لازم است وجود  
داشته و بالنتیجه کورتیزون کمتر ساخته شده و بعلت فقدان  
اثر وقفه ای آن روی مقادیر زیادی ترشح  
میشود که سبب هیپرپلازی و پرکاری کورتکس سورنال میگردد .  
ولی این پرکاری محدود به ترکیباتی است که ما قبل فقدان  
آنزیمی هستند . بسته باینکه کدام آنزیم اختلال داشته باشد  
انواع کلینیکی متفاوتی وجود دارد .



## علائم بالینی و تشخیص

## ۱ - کمبود آنزیم ۲ هیدرووکسیلاز

شایع ترین علت هیپر پلازی مادرزادی

کورتکس سورنال است. در این نوع تا حدودی آلدوسترون و کورتیزون ساخته میشود. بطوریکه علائم بیماری ناشی از ازدیاد ترشح آنتروژن ها است که بصورت رشد سریع، پیشرفته بودن سن استخوانی و علائم ویلیزاسیون بصورت آکنه، کلفت شدن صدا، پیدا شدن موهای زهار، زیر بغل و صورت میباشد. رشد سریع طفل به علت بسته شدن این خیزها زود متوقف شده و بیمار بلند قد در موقع بلوغ قدش از همسنان خویش کوتاهتر

در مورد رشد سریع این بیماران ممکن است هورمون رشد درل موثری بازی کند. دریک مطالعه زیادی هورمون رشد در بیماران مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی سورنال مشاهده شده است. (۱)

اثر آندروژن ها در دوره جنینی سبب تغییر شکل دستگاه تناسلی خارجی در جنین مونث شده و باعث پسوهرما فرود بسم میشود. در  $\frac{1}{3}$  موارد کمبود ترشح کورتیزول و آلدوسترون همراه با دفع مقدار زیادی سدیم از راه ادرار مشاهده میشود که این نوع را از دست دهنده نمک (SALT LOOSER) گویند. این نوع یاناشی از فقدان کامل آنزیم ۲۱ هیدرووکسیلاز است و یا علت ازدیاد دفع نمک زیاد شدن ترکیباتی است که با آلدوسترون در لوله های کلیوی رقابت میکنند. (۳)

باید دانست که تغییرات دستگاه تناسلی خارجی در نوزادان مونث (SALT LOOSER) بیشتر بوده و توجه باین موضوع از نظر تشخیص و درمان کمک موثری است. همچنین اثرات آندروژنیک در دوران جنینی تغییراتی در خطوط کف دستی جنین مونث میدهد. (۳)

برای تشخیص این کمبود آنزیمی قبل از تولد متوسل به اندازه گیری تستوسترون در مایع آمنیوتیک شده اند ولی نتایج با مایع آمنیوتیک جنین کنترل تغییر واضحی نداشت. (۴) بعلاوه در مبتلایان به هیپرپلازی مادرزادی کورتکس سورنال در موقع تولد مشاهده شده که وزن پسرهای مبتلا بیشتر از دخترهای

بیماری را قطعی میکند.

پرگانتزیول نیز که متابولیت ۱۷ پروژسترون در ادرار است افزایش واضحی یافته و ارزش تشخیص بیماری را قطعی میکند. در عیب آنزیمی ۱۱ هیدرووکسیلاز کمبود ۱۷ دزوکسی کور-تیکوستروئیدها در ادرار مشاهده نشده و فقط از راه کروماتوگرافی ادرار میتوان از دیاد متابولیت های کورتکسولون و تقلیل متابولیت های کورتیزون را مشاهده کرد.

مبتلا و نوزادان سالم میباشد. (SALT LOOSER) تفاوت وزنی واضحی با دیگران نشان ندادند. (۵)

۲ - کمبود آنزیم ۱۱ هیدرووکسیلاز. در این فرم علاوه بر علائم ازدیاد آندروژن ها بعلمت تجمع ۱۱ دزوکسی کورتیکو-سترون فشار خون نیز دیده میشود.

۳ - کمبود آنزیم ۲۰ و ۲۲ دسمولوز. بسیار نادر بوده و با تجمع مقدار زیادی کلتسترول در سلولهای غده فوق کلیوی مشاهده میگردد. این عیب آنزیمی در بیضه نیز وجود داشته و در جنین مذکر بعلمت اختلال در ساختن آندروژن ها دستگاه تناسلی خارجی بفرم زنانه رشد میکند (پسودو هرما فرود بسم مذکر) تاکنون همه موارد این عیب آنزیمی در ابتدای زندگی فوت شده اند.

۴ - کمبود آنزیم (3 BOH DEHYDROGENASE) این نوع نیز نادر بوده در جنین مذکر مبتلا باین عیب آنزیمی هیپو-سپادیاز دیده میشود و غالب بیماران در روزهای اول زندگی فوت میکنند.

یک بیمار پسر ۸ ساله گزارش شده که دستگاه تناسلی خارجی مونث داشته و ۱۷ هیدرووکسی کورتیکوستروئید ادرار ۲۴ ساعته صفر بوده و ۱۷ کتوستروئید  $0/3 - 0/6$  میلیگرم بوده و بنظر رسیده که عیب در ۲۰ آلفا هیدرووکسی کلتسترول باشد. (۶)

۵ - کمبود ۱۷ هیدرووکسیلاز. این عیب آنزیمی نیز بسیار نادر است.

یافته های آزمایشگاهی. علائم آزمایشگاهی عبارتند از. کم شدن ترکیباتی که بعد از عیب آنزیمی وجود دارند و اضافه شدن آنچه ماقبل عیب آنزیمی قرار دارند.

در نوع شایع کمبود آنزیم ۲۱ هیدرووکسیلاز - ۱۷ کتو-استروئیدهای ادرار اضافه شده و ۱۷ هیدرووکسی استروئیدها تقلیل یافته یا طبیعی است. وجود چتین تغییرانی تشخیص

در انواع دیگر عیب آنزیمی ۱۷ کتواستروئیدهای ادرار و پرگنانتزیول افزایش نیافته‌اند.

### تشخیص افتراقی

در جنس مونث دو عیب آنزیمی ۲۱ هیدروکسیلاز و ۱۱- هیدروکسیلاز تشخیص افتراقی با تمام بیماریهای که ترکیبات آندروژنی در آن اضافه شده‌است مطرح میشود. ( خوردن داروهای آندروژنیک یا پروژسترون در دوره آبستنی تومورهای فوق کلیه و تخمدان آرنوبلاستوم - سندرم اشتین لونتال) در جنس مذکر کمبود آنزیمی ۲۱ هیدروکسیلاز و ۱۱ هیدرو-کسیلاز- علائم آندروژنیک ماکروژنیتوزومی ممکن است تا مدت‌ها ناشناخته بماند و پس از شدت علائم فوق تشخیص افتراقی با بلوغ زودرس تومورهای کلیه و سلولهای لیدیک بیضه- هیپاتوم مطرح میشود.

### درمان

برای درمان باید از کورتیزون استفاده کرد و حداقل مقداری که برای مهار ACTH لازم است مصرف نمود. درمان رامی توان با مقدار بیشتری کورتیزون (۵۰-۱۰۰) روزانه و برای کودکان کمتر از دو سال ۲۵ میلیگرم شروع کرد. معمولاً بعد از ۱۰-۵ روز مهار ACTH عملی شده و مقدار ۱۷ کتواستروئیدهای ادرار کاهش مییابد.

### درمان نگاهدارنده

ترشح طبیعی کورتیزون در شخص سالم ۱۲/۵ میلیگرم برای هر متر مربع سطح بدن روزانه است و با در نظر گرفتن اینکه فقط نیمی از کورتیزون خوراکی اثر فارماکولوژیکی دارد توصیه میشود که برای درمان نگاهدارنده از ۲۵ میلیگرم هیدروکورتیزون (یا ۶ میلیگرم پردنیزولون) برای هر متر مربع سطح بدن استفاده گردد. (۷)

از نظر فیزیولوژیک بنظر میرسد که هیدروکورتیزون در درمان بیماران نتایج بهتری نسبت به کورتیزون دارد. چون کورتیزون باید در داخل بدن متابلیزه و تبدیل به هیدروکورتیزون شود. بعلاوه بنظر میرسد که در دوره شیرخوارگی استروئیدهای دیگر قبل پردنیزولون، بتامتازون، دگزامتازون، تریامسنیولون، اثر متوقف کننده بیشتری روی رشد جسمی دارند. (۸) اندازه گیری ۱۷ هیدروکسی پروژسترون در بیماران مبتلابه

هیپرپلازی مادرزادی کورتکس سورنال (کمبود ۲۱ هیدرو-کسیلاز) تغییرات واضحی بر حسب ساعات مختلف شبانه روز نشان میدهد که در صبحها حداکثر و در شبها حداقل میباشد و بنظر میرسد از ساعت ۳ صبح تا ۳ بعد از ظهر اثرات وقفه‌ای کورتیزون بیشتر است.

در یک مطالعه نشان داده شد که بیماران مبتلابه هیپرپلازی مادرزادی کورتکس سورنال که با کورتیزون درمان میشدند ۷۶٪ از نظر رشد زیر منحنی ۳٪ بودند که ممکن است ناشی از اثر آنتاگونیسمی کورتیزون روی هورمون رشد باشد. (۹)

و توصیه میکنند که مقادیر کمتری از هیدروکورتیزون باید مصرف شود و مقادیر حتی ۲۰-۱۴ میلیگرم بر حسب متر مربع روزانه هیدروکورتیزون میتواند پیشگیری از رشد نموده و تکامل اسکلتی را تاخیر بیندازد. (۱۰) بنا بر این مقدار دارویی پیشنهاد شده فوق را فقط باید بصورت یک ماخذ درمانی بحساب آورد و با توجه به رشد بیمار و همچنین موفقیت در وقفه در ترشح آندروژن ها با اندازه گیری پرگنانتزیول و ۱۷ کتواستروئید ادرار ۲۴ ساعته میزان درمانی مناسب برای هر بیمار را بدست آورد.

در کمبود ۱۱ هیدروکسیلاز همراه با فشار خون تجویز کورتیزون از راه وقفه ترشح ACTH و تقلیل هیپر پلازی کورتکس سورنال سبب کمتر ساخته شدن روزوکسی کورتیکوسترون و پائین آمدن فشار خون میشود.

در انواعی که با دفع کمک همراه است علاوه بر هیدرو-کورتیزون دزوکسی کورتیکوسترون و نمک خوراکی با ایستی تجویز گردد. (۸)

در هفته‌های اول زندگی در بیماران مبتلابه دفع نمک که معمولاً دزیدراتاسیون و کلاپس را در عرض ۲۴ ساعت و پس از شروع استفراغ نشان میدهند درمان عبارتست از .

محلول ایزوتونیک نمکی که ۲۵٪ احتیاجات ۲۴ ساعته را با ایستی در عرض ۳-۲ ساعت اول پر فزویون کرد. (۹)

DOCA بمقدار ۵-۲ میلیگرم در دو نوبت روزانه با ایستی تزریق گردد الکترولیت‌ها با ایستی مکرراً اندازه گیری شده و درمان فوق تا وقتی سدیم و پتاسیم بحد طبیعی برسد ادامه یابد. کلاپس عروقی را بوسیله تزریق عضلانی ۱۰۰ میلی گرم هیدروکورتیزون دو مرتبه در روز و یا همی سوکسینات هیدرو-

در جنس مونث با اعمال جراحی پلاستیک باید در صدد ترمیم دستگاه تناسلی خارجی برآمد. (برداشتن کلیتوریس واگروازن بسته شده باشد ایجاد واژن مصنوعی). در صورتی که در تعیین سن بیمار اشتباهی رخ داده باشد بخصوص اگر قبل از سه سالگی باشد باید هر نوع تصمیم به تعویض جنس بر پایه فرم دستگاه تناسلی خارجی باشد. (معمولا تصمیم به مونث نگاهداشتن بیمار موفقیت آمیزتر است) بعد از سه سالگی تصمیم به تغییر جنس باید با مشاوره روانپزشک باشد.

در بیماران مبتلابه هیپرپلازی مادرزادی کورتکس سورنال باید در نظر داشت که احتمال ناهنجاریهای کلیوی بیش از اطفال دیگر است. (۱۱)

درمان با کورتیزون ممکن است سبب بلوغ زودرس گردد. بنظر میرسد که در هیپرپلازی مادرزادی کورتکس سورنال هورمونهای آندروژن مانع از ترشح گونادوتروفین میشوند ولی با تجویز کورتیزون و تقلیل ترشح ACTH و آندروژن ها بابر داشته شدن اثروقفه ای آندروژن ها روی گونادوتروفین در بیماری که سن استخوانی حدود ۱۳ سال را دارد علائم بلوغ ظاهر میشود. بنظر میرسد سن استخوانی حدود ۱۲ سال بدون توجه به سن واقعی که ممکن است کمتر یا بیشتر باشد موقعیت مناسبی برای ترشح گونادوتروفین باشد. و بهمین دلیل در هیپرپلازی مادرزادی کورتکس سورنال با سن استخوانی پیشرفته درمان سبب ایجاد علائم بلوغ میشود. (۱۲)

کورتیزون ۱۰ میلیگرم برای هر کیلوگرم وزن چندین نوبت در روز بصورت وریدی درمان میکنند.

پس از اینکه دزیدراتاسیون شیرخوار برطرف والکتروولیت های

سرم بحد عادی رسید گلوکوکورتیکوئید تراپی شروع و DOCA قطع میگردد. کلرور سدیم خوراکی ۶-۳ گرم روزانه بایستی داده شود.

#### درمان نگاهدارنده بیماران با دفع نمک

برای تجویز مینرالوکورتیکوئیدها راههای مختلفی وجود دارد. DOCA بصورت قرصهای ۱۲۵ میگیرم بمقدار ۴-۲ قرص بایستی زیر پوست ناحیه کتف پیوند شود. هر قرص معادل روزانه ۵/۰ میلیگرم DOCA داخل عضلانی میباشد.

در زمانیکه قرص دیگر در زیر پوست قابل لمس نباشد قرص دیگری بجای آن باید کار گذاشت. DOCA همچنین ممکن است بصورت ترکیبات Depot تجویز گردد. (Percorten) استروئید دیگر نگاهدارنده نمک که قوی است عبارتست از

(Fluro - hydrocortisone) 9 یا (Florinef) که مقدار آن ۱/۰ میلیگرم روزانه در دو نوبت میباشد. در این بیماران باید مکررا فشار خون را اندازه گیری نمود.

در بیمارانی که مینرالوکورتیکوئید دریافت میدارند ممکن است کریز (SALT LOOSING) بعلت عفونت یا تصادفات یا عمل جراحی اتفاق بیفتد که درمان فوری را ایجاب نماید. در اغلب SALT LOOSER ها میتوان تجویز هورمون های نگاهدارنده نمک را در سن ۴-۵ سالگی متوقف کرد.

#### References

- 1- Growth Hormone Secretion in congenital adrenal hyperplasia J W. Fikestein et all J Clin endocrinol metab 36: 121, 1973.
- 2- Genital changes in congenital adrenal hyperplasia Q. Qasi, M Thompsa. The journal of pediatrics 635, Vol. 40, No. 4, 1972.
- 3- Dermatoglyphics in congenital virilizing adrenal hyperplasia. Qu tub H Qazi & Margaret W. Thompson, American J dis child vol. 22, July, 1971.
- 4- Amniotic Fluid testosterone: Implication for the prenatal diagnosis of C.A.H. the journal of pediatrics. Vol. 84, No. 5, PP. 783, Frasier wesis and Horton.
- 5- Birth weight in congenital adrenal hyperplasia. Qazi Q.H. & Thompson MW, 1971, Archive of disease in childhood 46, 350.

- 6- Congenital lipoid adrenal hyperplasia in an 8 year-old phenotypic female. R.T. Kirkland J L. Kirland C.M. Johnson J clin Endocrinal 36, 488, 1973.
- 7- Experience with long term therapaping congenital adrenal hyperplasia. C. GD Frook M.D. M. Zachaman M.D., A prader M.D. The Journal of PED 85, Vol. I, 12, 1974.
- 8- Congenital adrenal hyperplasia. Archives of disease in childhood, 1974, 49, I. GH News.
- 9- Linear Growth and growth Hormonal responsiveness in Threated congenital adrenal hyperplasia. Mark A sperling Kenny MD Y.C Schutt Aine and Al drush Amer J dis child vol 122 Nov. 1971.
- 10- Growth & Skeletal Maturation in congenital adrenal hyperplasia. C.C Baily & G.M. Komro—wer, From the Roay Manchester children's hospital Archievé of disease in child hood 1974-49, 4.
- 11- Congenital Renal anomalies associated with congenital adrenal hyperplasia. The Journal of pediatrics 1974, Vol. 84, No. 1, Stephen H La Franchi Lipple, Salmon A. Kaplan.
- 12- Precocious puberty following treatment in A 6 years old male with congenital adrenal hyperplasia Robert Penny O. Olanbiwonnie Fracies J. clin endo met. 36, 920, 1973.