مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال چهارم، شمارهٔ ۱، صفحه‌های ۶۲ ـ ۵۹ (بهار ۱۳۸۱)

گزارش موردی

# گزارش یک مورد شکل غیرکلاسیک کمبود ۳ ـ بتا هیدروکسی‌استروئید دهیدروژناز

دکتر فرزانه روحانی

## چکیده

**پوبارک زودرس که با ظهور زودرس موهای عانه قبل از ۸ سالگی در دختر و قبل از ۹ سالگی در پسر مشخص می‌شود، اغلب به علت یک وضعیت خوش‌خیم ثانویه به تکامل زودرس کورتکس آدرنال است که آدرنارک زودرس نامیده می‌شود. با این وجود ممکن است این بیماری به صورت تظاهر اشکال غیرکلاسیک هیپرپلازی آدرنال، از جمله کمبود ۲۱- هیدروکسیلاز یا کمبود ۳ـ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز باشد، که تشخیص زودرس و درمان اختصاصی را طلب می‌کند. امروزه شکل غیرکلاسیک کمبود ۳ـ بتاهیدروکسی‌استروئید دهیدروژناز (NC3HSD) به طور فزاینده‌ای به عنوان یکی از علل پوبارک زودرس تشخیص داده می‌شود. در این مقاله یک پسر ۸ ساله با پوبارک زودرس، رشد قدی تسریع شده (بدون علایم بلوغ)، سن استخوانی پیشرفته و مبتلا به شکل غیرکلاسیک ۳ـ بتاهیدروکسی‌استروئید دهیدروژناز گزارش شده است. تشخیص بر اساس افزایش مشخص سطح DHEA و نسبت ۱۷ ـ هیدروکسی به ۱۷ ـ هیدروکسی پروژسترون و نسبت DHEA به آندروستندیون بعد از تجویز ACTH مطرح شده است؛ بنابراین، اگر چه شایعترین علت پوبارک زودرس آدرنارک زودرس است، در تعدادی از بیماران که رشد قدی آنها تسریع شده و سن استخوانی آنها پیشرفته است، باید جهت تشخیص NC3HSD که نیازمند درمان اختصاصی است، آزمون تحریکی ACTH انجام شود.**

**واژگان کلیدی:** پوبارک زودرس، شکل غیرکلاسیک کمبود ۳ـ بتاهیدروکسی‌استروئیددهیدروژناز، آدرنارک زودرس

## مقدمه

پوبارک زودرس با ظهور موهای عانه (با یا بدون موهای زیر بغل، بوی عرق، آکنه) قبل از ۸ سالگی در دختر و قبل از ۹ سالگی در پسر مشخص می‌شود.[۱،۲] پوبارک زودرس اغلب به علت پدیدهٔ خوش‌خیم ثانویه به تکامل زودرس زونارتیکولاریس قشر آدرنال است که منجر به افزایش تولید آندروژن‌های آدرنال شده و آدرنارک زودرس نامیده می‌شود.[۱] با وجود این، پوبارک زودرس ممکن است تظاهری از اشکال غیرکلاسیک هیپرپلازی مادرزادی آدرنال باشد، که تشخیص و درمان زودرس را طلب می‌کند. شیوع اشکال غیرکلاسیک هیپرپلازی آدرنال به عنوان علت پوبارک زودرس ۴۰-۰٪ در منابع مختلف گزارش شده است.[۳] در میان اشکال غیرکلاسیک هیپرپلازی آدرنال، اغلب کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز به عنوان علت پوبارک زودرس ذکر می‌شود. با وجود این آنچه اخیراً به طور فزاینده‌ای به عنوان علت پوبارک زودرس تشخیص داده می‌شود، شکل غیرکلاسیک کمبود ۳ـ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز است.[۳-۵] به طوری که در یک مطالعه،[۳] در بررسی ۱۷۱ بیمار با پوبارک زودرس، ۱۰٪ بیماران مبتلا به شکل غیرکلاسیک کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز، ۶/۲٪ مبتلا به کمبود ۳ـ بتاهیدروکسی استروئید دهیدروژناز، ۱۱٪ مبتلا به شکل هتروزیگوت کمبود

بیمارستان حضرت علی‌اصغر ،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران
**آدرس مکاتبه:** تهران، خیابان کریم‌خان زند، خیابان آبان جنوبی، خیابان ورشو، انستیتو غدد و متابولیسم.

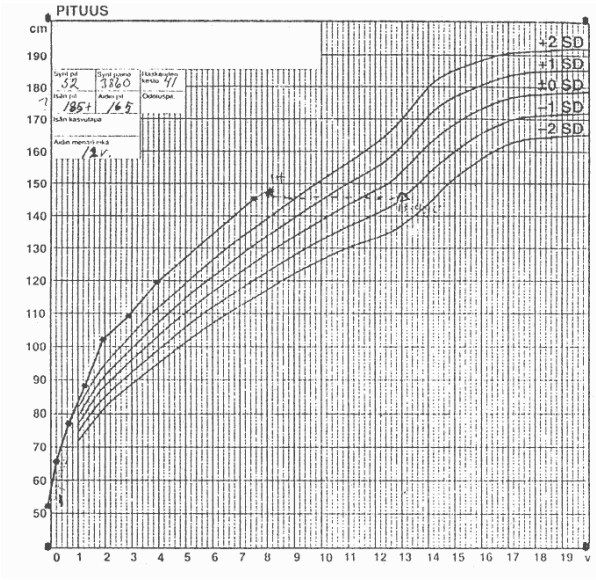
[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10 ]

۲۱ هیدروکسیلاز و بقیهٔ ۱۳۵ بیمار مبتلا به آدرنارک زودرس بودند. از آنجا که شکل غیرکلاسیک کمبود ۳ـ بتا هیدروکسی‌استروئید دهیدروژناز یکی از علل پاتولوژیک پوبارک زودرس و نیازمند درمان اختصاصی است، در هر بیمار با پوبارک زودرس و رشد خطی سریع و سن استخوانی پیشرفته، شکل غیرکلاسیک کمبود ۳ـ بتاهیدروکسی استروئید دهیدروژناز را باید به عنوان علت پوبارک زودرس در نظر داشت.

## معرفی بیمار

بیمار پسر ۸ ساله‌ای است که به علت ظهور زودرس موهای عانه مراجعه نموده است. وی فرزند اول خانواده است. در هنگام تولد دارای ۳۸۶۰ گرم وزن، ۵۲ سانتیمتر قد و دور سر ۳۷/۵ سانتیمتر بوده است. بیمار تاکنون مشکل خاصی نداشته و رشد وی نیز طبیعی بوده است. در شروع فصل مدارس، پزشک مدرسه در معاینهٔ روتین متوجه ظهور موهای عانه می‌شود و وی را به فوق تخصص غدد ارجاع می‌دهد. بررسی سوابق خانوادگی، بیماری خاصی را نشان نمی‌دهد. قد مادر ۱۶۵ سانتیمتر و قد پدر ۱۸۵ سانتیمتر است و خانوادهٔ پدری قد بلند هستند. سابقهٔ بلوغ زودرس در فامیل وجود ندارد. قد بیمار ۱۴۵ سانتیمتر و بالاتر از منحنی 2SD می‌باشد که از ۱۸ ماهگی تسریع شده است (شکل ۱).

در معاینه چند عدد مو در ناحیهٔ زیر بغل و تعدادی آکنه در صورت وجود دارد. موهای عانه معادل مرحلهٔ دوم تانر است. آلت در اندازهٔ قبل از بلوغ، (۱۵*۴۵ میلی‌متر) و بیضه‌ها نیز در مرحلهٔ اول تانر (۱۰*۱۵ / ۱۰*۱۵ میلی‌متر) قرار دارند. در رادیوگرافی دست، سن استخوانی معادل ۱۳ سال است. آزمون تحریکی ACTH با تزریق وریدی ۰/۲۵ میلی‌گرم سیناکتن انجام شد و نمونهٔ خون قبل از تزریق و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق جهت اندازه‌گیری استروئیدهای آدرنال گرفته شد که نتیجهٔ آن در جدول ۱ آمده است. آزمایش فوق در کلینیک اطفال دانشگاه هلسینکی (فنلاند) انجام شد.




**شکل ۱ـ مقایسهٔ منحنی قد بیمار با منحنی استاندارد**

**جدول ۱ـ مقادیر استروئیدهای سرم پس از آزمون ACTH**

| | قبل از تزریق (مقادیر طبیعی) | ۶۰ دقیقه بعد از تزریق (مقادیرطبیعی) |
|---|---|---|
| کورتیزول | ۲۲۹* | ۹۶۱ (۸۷۵ بعد از ۳۰ دقیقه) |
| ۱۷ هیدروکسی‌پروژسترون | ۰/۶۱ (۱/۵–۵/۷) | ۱/۸۰ (۳/۱۸–۶/۹) |
| ۱۷ هیدروکسی پرگننولون | ۰/۹۸ (۰/۹۶–۸/۹۳) | ۱۰/۳۱ (۶/۶–۲۵/۸) |
| DHEA | ۱۸/۴ (۳/۵–۱۳/۹) | ۴۱ (۶/۹–۱۷/۶) |
| آندرستندیون | ۳/۵ (۱/۹–۵/۲) | ۳/۸ (۲/۷–۷/۵) |
| ۱۷ هیدروکسی پرگننولون / ۱۷ هیدروکسی پروژسترون | ۱/۴۶ (۰–۳) | ۵/۷۳ (۲–۵) |
| DHEA/A | ۵/۲۶ (۲–۴) | ۱۰/۷۹ (۲–۴) |
| پروژسترون | ۶/۴ | ۵/۱۰ |
| پرگننولون | ۹/۶ | ۲۹/۲ |
| تستوسترون | ۰/۲۶ | ـ |

* واحد تمامی اعداد جدول nmol/L است.

[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10 ]

## بحث و نتیجه‌گیری

**کمبود ۳ـ بتاهیدروکسی‌استروئید دهیدروژناز:** شکل کلاسیک کمبود ۳ ـ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز در شیرخوارگی با نارسایی آدرنال و ویریلیزاسیون خفیف در دختر و یا ویریلیزاسیون ناقص در پسر تظاهر می‌کند. اخیراً فرم خفیف‌تر بیماری به طور فزاینده‌ای به عنوان یکی از علل پوبارک زودرس در دختر و پسر تشخیص داده می‌شود که همچنین می‌تواند سبب اختلالات عادت ماهیانه یا هیرسوتیسم در دخترها بعد از بلوغ باشد.[۱]

**علایم کلینیکی:** در شکل غیرکلاسیک، کمبود ۳ـ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز، نارسایی آدرنال و ابهام تناسلی رخ نمی‌دهد. این بیماران با ظهور زودرس موهای عانه (با یا بدون موهای زیر بغل، بوی عرق یا آکنه) مراجعه می‌کنند و دیگر علایم بلوغ یا ویریلیزاسیون، شامل بزرگی سینه، بزرگی فالوس، کلیتورومگالی و غیره وجود ندارد. سرعت رشد قدی ممکن است طبیعی و سن استخوانی ممکن است طبیعی یا پیشرفته (بیشتر از 2SD بالای مقادیر متوسط برای سن) باشد.[۶،۲،۳-۹]

**علایم آزمایشگاهی:** پنگ و همکاران در سال ۱۹۸۵ معیارهای بیوشیمیایی تشخیص NC3HSD را در زنان بالغ اثبات کردند. معیارهای مشابه برای بچه‌ها نیز توسط تمک و همکاران بر اساس استروئیدهای سرم و نسبت آنها پس از آزمون تحریکی ACTH پیشنهاد شد[۳] که عبارت است از:

۱. افزایش ۱۷ ـ هیدروکسی پرگننولون.
۲. افزایش نسبت ۱۷ ـ هیدروکسی پرگننولون به ۱۷ هیدروکسی پروژسترون.
۳. افزایش دی‌هیدرواپی آندروسترون (DHEA).
۴. افزایش نسبت ۱۷ـ هیدروکسی پرگننولون به کورتیزل.

افزایش سطوح تحریک شدهٔ استروئیدهای فوق و نسبت آنها بیشتر از 2SD بالای مقادیر متوسط برای مراحل آخر بلوغ پس از آزمون تحریکی ACTH تشخیصی است.[۳،۱۰] قابل ذکر است در بعضی مقالات افزایش نسبت DHEA به اندروستندیون (A) با شرایط فوق، به جای معیار چهارم ذکر شده است.[۱۱]

متأسفانه سطح پایهٔ استروئیدها در تشخیص NC3HSD کمک کننده نیست و جهت تشخیص NC3HSD آزمون تحریکی ACTH باید انجام شود.[۳-۵]

**تشخیص افتراقی:** در کودکی که با پوبارک زودرس بدون علایم بلوغ و ویریلیزاسیون مراجعه می‌کند، شایعترین علت، آدرنارک زودرس است که در تشخیص افتراقی آن شکل غیرکلاسیک کمبود ۲۱ـ هیدروکسیلاز (NC21OHD) و NC3HSD و کمبود ۲۱ـ هیدروکسیلاز هتروزیگوت نیز مطرح می‌شود. از نظر بالینی، رشد قدی و سن استخوانی در آدرنارک زودرس معمولاً طبیعی است اما در NC3HSD و NC21OHD و در کمبود ۲۱ـ هیدروکسیلاز هتروزیگوت معمولاً پیشرفته است. از نظر آزمایشگاهی، سطح پایهٔ ۱۷ـ هیدروکسی پروژسترون درNC21OHD اغلب تشخیصی است که با آزمون تحریکی ACTH نیز تأیید می‌شود. سطح پایهٔ استروئیدها در NC3HSD و شکل هتروزیگوت کمبود ۲۱ـ هیدروکسیلاز و آدرنارک زودرس تداخل دارد. بنابراین جهت تشخیص موارد فوق باید آزمون تحریکی ACTH انجام شود. تفسیر یافته‌های آزمایشگاهی برای تشخیص NC3HSD مشکل است، چرا که در آدرنارک زودرس نیز به علت کاهش فعالیت 3HSD و افزایش فعالیت ۱۷ـ۲۰ لیاز، سطح پایه و تحریک شدهٔ استروئیدهای دلتا ـ ۵ (۱۷ـ هیدروکسی پرگننولون و DHEA) و به میزان کمتر استروئیدهای دلتا ـ ۴ (به خصوص آندروستندیون) نسبت به کنترل هم سن (قبل از بلوغ) افزایش می‌یابد؛ البته، باید توجه داشت که سطح تحریک شده استروئیدهای دلتا ـ ۵ در آدرنارک زودرس قابل مقایسه با مقادیر یافته شده در مراحل اولیهٔ بلوغ (تانر II-III) است. حال آنکه در NC3HSD، سطوح تحریک شده این استروئیدها بیشتر از 2SD بالای مقادیر متوسط برای مراحل آخر بلوغ است.

**در بیمار فوق** که با پوبارک زودرس بدون دیگر علایم بلوغ (رشد بیضه‌ها) و ویریلیزاسیون (بزرگی آلت) مراجعه نموده تشخیص‌های افتراقی زیر مطرح می‌شود:

- **آدرنارک زودرس:** به علت سطوح بالای DHEA (بیشتر از 2SD بالای مقادیر متوسط برای مراحل آخر بلوغ) و رشد قدی و سن استخوانی پیشرفته (۴ سال) جهت بیمار محتمل نیست.
- **شکل غیرکلاسیک و هتروزیگوت کمبود ۲۱ ـ هیدروکسیلاز**، با توجه به سطوح طبیعی ۱۷ ـ

[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10 ]

هیدروکسی پروژسترون قبل و بعد از آزمون تحریکی ACTH مطرح نمی‌شود.

- **تومور ویریلیزان آدرنال**، با توجه به سطح طبیعی آندروستندیون و تستوسترون (علیرغم سطح بالای DHEA)، و افزایش سطح DHEA پس از تحریک با ACTH (که از مشخصات انواع CAH است) برای بیمار مطرح نمی‌شود.

از طرف دیگر با توجه به پیشرفته بودن سن استخوانی و رشد قدی، سطح پایهٔ بالای DHEA و افزایش قابل توجه آن پس از آزمون ACTH، افزایش نسبت ۱۷ ـ هیدروکسی پرگننولون به ۱۷ ـ هیدروکسی پروژسترون پس از آزمون ACTH، و افزایش نسبت DHEA به آندرستندیون پس از آزمون ACTH تشخیص شکل غیرکلاسیک کمبود ۳ـ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز مطرح شد و بیمار تحت درمان با هیدروکورتیزون قرار گرفت.

شیوع اشکال غیرکلاسیک هیپرپلازی آدرنال در بیماران با پوبارک زودرس ۴۰-۰٪ گزارش شده که این اختلاف ممکن است به علت فاکتورهای مختلف مانند فاکتور نژادی و اختلاف در معیارهای تشخیصی و... باشد. اگر چه شایعترین علت پوبارک زودرس، آدرنارک زودرس است، در تعداد کمی از بیماران که دارای اثرات سیستمیک آندروژن‌ها از جمله رشد قدی تسریع شده یا سن استخوانی پیشرفته، NC21OHD و NC3HSD را باید در تشخیص‌های افتراقی قرار داد و از آنجا که مقادیر پایهٔ استروئیدها در تشخیص NC3HSD کمک‌کننده نیست، انجام آزمون تحریکیACTH در این گروه بیماران ضرورت دارد.

## سپاسگزاری

نهایت قدردانی و سپاس خود را از آقایان پروفسور لئودونکل و دکتر تیمواوتونکوسکی به سبب مساعدت در انجام آزمایش‌های بیمار ابراز می‌دارم.

## References


1. Levine LS. DiGeorge AM. Disorders of adrenal glands. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Textbook of Pediatrics: 16th edition: Philadelphia W.B. Saunders Co. 2000; p. 1732-36.
2. Miller WL. Genetic lesion in steroidogenesis. In: Brook CGD (ed). Hindmarsh PC, editors. Clinical Pediatrics Endocrinology. 4th edition: Oxford: Blockwell Science. 2001; 338-52.
3. Balducci R, Boscherini B, Mangiantini A, Morellini M, Toscano V .Isolated precocious pubarche: an approach. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 79:582-9
4. Eugster EA, Pescouitz OH. Precocious Puberty. In: De Groot LJ, Jameson JL. Endocrinology: 4th edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 2001; p 2012-2013.
5. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia. In: Becker KL. Principles and practice of Endocrinalogy and Metabolism. 3rd edition, Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins. 2001; p. 743-50.
6. Grumbach M, Styne DM. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg MM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 9th edition, Philadelphia WB. Saunders Co. 1998; p. 1572-99.
7. Zachmann M. Congenital adrenal hyperplasia due to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. Eur J Pediatr. 1996; 155:259-61
8. del Balzo P, Borrelli P, Cambiaso P, Danielli E, Cappa M. Adrenal steroidogenic defects in children with precocious pubarche. Horm Res. 1992; 37:180-4.
9. Nishi Y, Tezuka T. Mild adrenal 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in children with accelerated growth, premature pubarche and/or hirsutism. Eur J Pediatr. 1992; 151:19-23
10. Solyom J, Halasz Z, Hosszu E, Glaz E, Vihko R, Orava M, Homoki J, Wudy SA, Teller WM. Serum and urinary steroids in girls with precocious pubarche and/or hirsutism due to mild 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. Horm Res. 1995; 44:133-41.
11. Cathro DM, Golombek SG. Non-classical 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in children in central Iowa: Difficulties in differentiating this entity from cases of precocious adrenarche without an adrenal enzyme defect. J Pediatr Endocrinol. 1994; 7 :19-32.


[ Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-10 ]