مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال اول، شماره ۳، صفحات ۲۰۱-۱۹۶ (پاییز ۱۳۷۸)

فرم دیررس هیپرپلازی مادرزادی آدرنال ناشی از کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز در بیماران با هیرسوتیسم براساس تست تحریکی با ACTH

دکتر فرانک شریفی، دکتر فریدون عزیزی
مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

خلاصه

مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی است که روی ۳۴ زن مبتلا به هیرسوتیسم مراجعه کننده به یک کلینیک غدد درون‌ریز و ۱۶ زن سالم به‌عنوان گروه شاهد در تهران صورت گرفت. هدف، بررسی شیوع موارد بررسی فرم دیررس هیپرپلازی مادرزادی آدرنال ناشی از کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز از (LOCAH) بعنوان علت هیرسوتیسم بود. افراد مورد بررسی با سیستم F-G آبی score لحاظ هیرسوتیسم درجه‌بندی شدند و سپس افراد مورد تست تحریکی با تزریق و ACTH شکل وریدی به میزان ۲۰IU قرار گرفتند. میزان پایه ۱۷- هیدروکسی پروژسترون (۱۷-OHP)، کورتیزول، پرولاکتین، FSH، LH و پروژسترون و تستوسترون و DHEA-S نیز مقدار ۱۷-OHP در زمانهای ۲۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق ACTH اندازه‌گیری شدند. معیار برای تشخیص فرم هموزیگوت ۱۱/۲ ولی LOCAH، افزایش ۱۷-OHP به بالاتر از ۳۳/۶ بود. این معیار ۳۳/۶nmol/L و برای فرم هتروزیگوت آن به بالاتر از nmol/L کمتر از این مطالعه ۹ نفر از nmol/L براساس نتایج حاصل از گروه شاهد و نیز مطالعات قبلی بود. در بیماران دارای فرم هتروزیگوت کمبود ۲۱- هیدروکسیلاز بودند ولی هیچ، درجهٔ هیرسوتیسم

فرم هموزیگوتی یافت نشد. بررسی سطح پایهٔ تستوسترون، تفاوتی را با بیماران DHEA-S یا شدت اختلالات قاعدگی در بیماران با تست مثبت نشان نداد. ACTH با تست منفی
براساس این نتایج، تعداد قابل توجهی از بیماران دارای نقائص جزئی در سنتز استروئیدهای آدرنال هستند که تنها توسط تست تحریکی ACTH نمایان شده و اندازه‌گیری مقادیر پایه استروئیدها به تشخیص کمک نمی‌کند.

کلمات کلیدی: هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز، هیرسوتیسم، ACTH

مقدمه

هیرسوتیسم یکی از شایعترین علل مراجعه افراد به کلینیک‌های غدد درون‌ریز محسوب می‌شود و یکی از علل آن فرم دیررس هیپرپلازی مادرزادی غده فوق کلیه می‌باشد که ناشی از یک نقص خفیف آنزیمی در مسیر تولید استروئیدها است؛ بیش از ۹۰٪ این اختلالات آنزیمی مربوط به کمبود نسبی ۲۱- هیدروکسیلاز می‌باشد؛ این بیماران ممکن است فرم هموزیگوت از یک نقص خفیف آنزیمی یا فرم هتروزیگوت از یک آلل با موتاسیون شدید و یک آلل با موتاسیون خفیف را داشته باشند (۱).

در مورد شیوع این بیماری اختلاف نظر وجود داشته و آمارهای متفاوتی ذکر شده (۴-۱)، لذا این مطالعه به منظور بررسی شیوع فرم دیررس هیپرپلازی مادرزادی آدرنال ناشی از کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز در گروهی از بیماران با هیرسوتیسم در تهران انجام شد.

روش بررسی

کلیه زنانی که با شکایت اصلی پرمویی به یک کلینیک غدد درون‌ریز در تهران مراجعه می‌کردند، پس از رد عللی مثل کوشینگ، تومورهای مولد آندروژن، مصرف دارو و... جهت بررسی ارجاع شده و اطلاعات پایه، براساس پرسشنامه در مورد سن، سابقه مصرف دارو، وضعیت عادات ماهیانه، فرتیلیتی و... و نیز اطلاعات ناشی از معاینه مثل ویریلیزاسیون و یا defeminization توسط یک پزشک ثبت می‌گردید. مرحله بعد ۳۴ زن با هیرسوتیسم قابل توجه (score≧۸) و نیز ۱۶ فرد سالم بدون سابقهٔ خانوادگی هیرسوتیسم و دارای سیکلهای ماهیانه نرمال مورد تست تحریکی با ACTH آبی قرار گرفتند. تمام آزمایشات بین ساعات ۱۰-۸ صبح و در حالت ناشتا در فاز فولیکولر و بدون مصرف قبلی دگزامتازون صورت گرفت. خون وریدی زمان صفر و ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق وریدی و بولوس ۲۰ واحد محلول آبی ACTH سنتیتک نمونه‌گیری و سرم آنها جدا گردیدند. در نمونه LH زمان صفر، مقادیر ۱۷- هیدروکسی پروژسترون، تستوسترون، DHEA-S، کورتیزول FSH، LH و پرولاکتین و در نمونه‌های بعدی، سطح ۱۷- هیدروکسی پروژسترون (۱۷-OHP) به روش RIA و با استفاده از کیتهای تجارتی، همگی در یک آزمایشگاه و توسط یک نفر به صورت duplicate اندازه‌گیری شدند.

میزان ۲SD + میانگین برای ۱۷- هیدروکسی پروژسترون تحریک شده در گروه شاهد تعیین و به‌عنوان ماکزیمم نرمال (۹۵ پرسنتایل) در نظر گرفته شد. این مقدار عدد ۳/۲ng/ml (۱۱/۲nmol/l) بود. مقادیر ۱۷-OHP تحریک شده تک‌تک بیماران با این مقدار مقایسه و مقادیر بیش از سه برابر حد ماکزیمم،

یعنی بیش از ۱۱/۱ng/ml (۳۳/۶nmol/l) به‌عنوان فرم هموزیگوت و مقادیر بین ۳/۷-۱۱/۱ng/ml به‌عنوان فرم هتروزیگوت کمبود ۲۱- هیدروکسیلاز درنظر گرفته می‌شد. همچنین از نوموگرام M-New نیز جهت ارزیابی نتایج به‌دست آمده استفاده شد. برای مقایسه مقادیر کمی از تست مزدوج و برای متغیرهای کیفی از مجذور خی و نیز برای تعیین ارتباط متغیرها از ضریب همبستگی استفاده شد.

نتایج

۳۴ زن در گروه هیرسوت دارای متوسط سنی ۲۴/۴±۵ سال بودند که تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد، با میانگین سنی ۲۶±۳/۵ سال، نداشتند. در

جدول ۱) مقایسه چهار گروه افراد مورد مطالعه شامل گروه شاهد گروه بیماران که شامل دو زیرگروه یکی با تست تحریکی منفی و دیگری با گروه تست تحریکی مثبت با ACTH، از نظر میانگین سطح هورمون‌های تیروئیدی، LH، FSH و Score هیرسوتیسم

	نتایج (انحراف معیار ± میانگین)			
شاخص	گروه شاهد (۱۶ نفر)	گروه بیمار (۳۴ نفر)	بیماران با تست منفی (۲۵ نفر)	بیماران با تست تحریکی مثبت (۹ نفر)
سن	۲۶±۳/۵	۲۴±۵	۲۵/۴±۳	۲۱/۵±۵
F.G Score	–	۱۱±۳/۳	۱۱±۳	۱۰/۶±۲/۲
Score جدید	–	۱۳±۴/۲	۱۳±۳/۹	۱۲/۷±۵/۳
۱۷ OH-P ng/ml پایه	۱/۷±۱/۱	۲±۱/۷۷	۱/۴±۰/۶۵	۳/۰۱±۲/۱۲
۱۷ OH-P ng/ml تحریک شده	۲/۲۴±۰/۷۳	۳/۳±۲	۲/۵±۰/۹	۶/۱۲±۱/۹
تستوسترون nmol/l	۱/۳±۰/۶	۲/۹±۱/۹	۲/۹±۱/۸	۲/۹±۲/۳۵
DHEA-S ng/ml	۱۹۱۱±۵۹۸	۱۹۱۴±۹۱۰	۱۹۶۹±۸۹۶	۱۷۶۳±۱۰۱۹
پرولاکتین ng/ml	۳/۴±۴/۶	۳/۹±۵/۲	۹/۵۵±۸/۸	۲/۸±۴
پروژسترون ng/ml	۴/۲±۴/۶	۵/۸±۷/۶	۳/۸±۶	۱۲±۸/۷
کورتیزول μg/dl	۲۰/۵±۴/۵	۱۹/۴±۹/۹	۱۴/۶±۱۰/۲	۱۸/۱±۹/۸
FSH (mIu/ml)	۱۵/۷±۵/۸	۱۵/۶±۵/۳	۱۵/۵±۶/۵	۱۵/۸±۶
LH (mIu/ml)	۱۵/۱±۶/۹	۱۷±۹/۲	۱۶/۳±۱۰/۲	۱۹/۱±۳

گروه هیرسوت، ۱۰ نفر (۲۹٪) دارای سابقهٔ فامیلی هیرسوتیسم بودند که هیچکدام بعداً جزء گروه با تست تحریکی مثبت قرار نگرفتند. ۱۷ نفر (۵۰٪) از افراد مورد مطالعه دارای اختلالات قاعدگی بودند که در دو مورد آمنوره ثانویه وجود داشت که هر دو بعداً جزو گروه با تست تحریکی مثبت قرار گرفتند.

غلظت پایهٔ هورمونها (از جمله سطح پایهٔ DHEA-S) در گروه شاهد و هیرسوت تفاوت معنی‌داری نداشت؛ مگر در مورد تستوسترون و پروژسترون که در گره هیرسوت بیشتر از گروه شاهد بود [به ترتیب ۱/۳±۰/۶nmol/L در مقابل ۲/۹±۱/۹nmol/l و ۴/۲±۴/۶ng/ml در مقابل ۸±۷/۶ng/ml (P<۰/۰۵)].

غلظت پایه ۱۷-OHP در گروه شاهد و هیرسوت تفاوت معنی‌داری نداشت ولی پس از تزریق ACTH در گروه هیرسوت به مراتب بیش از گروه شاهد بود (۲±۱/۸ng/ml در مقابل ۳/۳±۲ng/ml و P<۰/۰۵). اختلاف مقادیر قبل و بعد از تحریک ۱۷-OHP در گروه هیرسوت به‌طور متوسط (۱/۶±۱/۴ng/ml) بیشتر از گروه شاهد (۱/۲±۰/۵ng/ml) بود (P<۰/۰۵). تنها در ۶٪ افراد گروه شاهد تغییر ۱۷-OHP بعد از تزریق ACTH نسبت به مقادیر پایه آن مساوی یا بیشتر از ۲ng/ml بود؛ در حالی که این میزان در گروه بیمار در ۲۹٪ افراد وجود داشت.

تعداد ۹ نفر از افراد با هیرسوتیسم (۲۶/۴٪)، جزء گروه هتروزیگوت LOCAH قرار گرفتند (۳/۷<۱۷OHP<۱۱/۱ng/ml) که با انطباق با نوموگرام خانم New نیز اثبات شد، هیچ‌یک از افراد مورد مطالعه ما جزء گروه هموزیگوت LOCAH نبودند. یک نفر از گروه شاهد بر طبق آزمایشات، کمبود نسبی ۲۱- هیدروکسیلاز را داشت که فرم کریپتیک بیماری تلقی شد. از افراد با تست تحریکی مثبت، ۳ نفر (۳۳٪) دارای سطح پایهٔ ۱۷-OHP بالای ۵ng/ml بودند که حتی بدون نیاز به تست تحریکی نیز می‌شد آنها را بیمار تلقی کرد. سه نفر، یعنی $\frac{1}{3}$ افرادی که تست تحریکی مثبت داشتند، مقادیر پایه ۱۷-OHP زیر ۲ng/ml را دارا بودند که در یک مورد حتی زیر ۱ng/ml بود. ضریب همبستگی بین مقادیر پایه و تحریک شده ۱۷-OHP از نظر آماری معنی‌دار بود (r=۰/۸۳۵ و P<۰/۰۱).

گروه بیماران با تست تحریکی ACTH مثبت دارای میانگین سنی ۵±۲۱ سال بودند که به مراتب کمتر از کل افراد مورد بررسی و نیز گروه هیرسوتهای با تست تحریکی منفی بود (P<۰/۰۵). هیچیک از افراد با تست تحریکی مثبت سابقه خانوادگی هیرسوتیسم نداشتند ولی ۵۵٪ آنها دارای اختلالات سیکل قاعدگی بودند که در دو مورد، آمنوره ثانویه وجود داشت. از جهت شیوع اختلالات قاعدگی، تفاوت معنی‌داری بین این گروه و گروه با تست منفی وجود نداشت. میزان تستوسترون، DHEA-S، در بین دو گروه با تست تحریکی مثبت و منفی تفاوت معنی‌داری نداشت ولی گروه هیرسوت با تست تحریکی مثبت دارای سطح ۱۷-OHP پایه و تحریک شده بیشتر (P<۰/۰۵) و همچنین پروژسترون و کورتیزول بیشتر (P<۰/۰۵) و پرولاکتین (P<۰/۰۵) کمتر از گروه با تست تحریکی منفی بود.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که در میان افراد با هیرسوتیسم، شیوع نسبتاً بالایی از نقایص خفیف در آنزیم ۲۱- هیدروکسیلاز وجود دارد. این افراد را نمی‌توان با سطح پایه هورمونها، سابقه خانوادگی هیرسوتیسم یا اختلالات قاعدگی شناخت. بلکه مطمئن‌ترین راه اثبات آن تست تحریکی ACTH است.

تاکنون مطالعات زیادی برای یافتن شیوع LOCAH (فرم دیررس هیپرپلازی مادرزادی آدرنال) در بیماران،

هیرسوتیسم انجام و شیوع از ۲ تا ۶٪ برای آن بیان شده است، که احتمالاً مربوط به تفاوتهای نژادی و تا حدی تفاوت در معیارهای مثبت قلمداد کردن تست در مطالعات مختلف می‌باشد؛ یکی از کاملترین این مطالعات در سال ۱۹۸۹ توسط عزیز (Azziz) و زاکور (Zaccur) در آمریکا، برای یافتن ارزش تشخیص مقادیر پایه ۱۷-OHP در مقایسه با تست تحریکی ACTH، برای غربالگری LOCAH روی ۱۶۴ بیمار و ۲۱ زن سالم به‌عنوان گروه شاهد انجام شد (۱). براساس نتایج حاصله، معیار تشخیص افزایش غیر طبیعی ۱۷-OHP پس از تحریک، بالاتر از ۳/۵ng/ml بود که با نتایج مطالعه حاضر که اعداد بالاتر از ۳/۷ng/ml را غیرطبیعی می‌داند، تفاوت چندانی ندارد. همچنین مطالعه باسکین (Baskin) (۲) در سال ۱۹۸۷ نیز عدد ۳/۵ng/ml را در نظر گرفته که مشابه عدد بدست آمده در مطالعه ما می‌باشد. همچنین معیار ۱۱/۲ng/ml در مطالعه ما برای تشخیص فرم هموزیگوت LOCAH با مقادیر بیان شده در مطالعهٔ عزیز (۱) که ۱۲ng/ml بود، مشابه می‌باشد. نتیجهٔ مطالعه ما، عدم کفایت سطح بازال ۱۷-OHP را بعنوان شاخص LOCAH و ضرورت انجام تست تحریکی ACTH را نشان داد که این مسئله در مطالعات عزیز (۱) و سی‌گل (Siegel) (۳) نیز تأکید شده است. البته برخی مطالعات قبلی برای مقادیر پایه ۱۷-OHP زیر ۲ng/ml، ارزش پیشگویی منفی ۱۰۰٪ قائل شده‌اند؛ در حالی که $\frac{1}{3}$ بیماران ما که تمام معیارهای مثبت شدن تست تحریکی را داشتند دارای مقادیر پایه ۱۷-OHP زیر ۲ng/ml بودند و ما ارزش پیشگویی منفی آن را معادل ۸۶٪ یافتیم و برای مقادیر بالای ۲ng/ml ارزش پیشگویی مثبت ۵۰٪ در مقایسه با ۸۰٪ ذکر شده در مطالعه آقای عزیز (۱) بود. با این وجود، ضریب همبستگی بین مقادیر پایه و تحریک شده ۱۷-OHP معنی‌دار بود؛ که این مسئله در مطالعه آقای عزیز (۱) هم مورد تأکید قرار گرفته است. عدم ارتباط بین سطح پایه آندروژنها با نتیجه تست تحریکی ACTH که در مطالعه حاضر وجود داشت در بسیاری مطالعات قبلی از جمله مطالعه آقای سی‌گل (۳) که در سال ۱۹۹۰ روی ۳۱ زن با هیرسوتیسم و ۲۲ زن سالم انجام شد، نیز مطرح شده است. همچنین در این مطالعه، عدم ارتباط شدت هیرسوتیسم و اختلالات قاعدگی با نتیجه تست تحریکی ACTH بیان شده که در مطالعهٔ سی‌گل هم بدان اشاره شده است (۳، ۴ و ۵). شیوع به‌دست آمده در مطالعه ما ۲۶/۴٪ برای فرم هتروزیگوت LOCAH بود و مورد فرم هموزیگوت را نیافتیم. در مطالعات انجام شده قبلی حداکثر درصد ذکر شده در مطالعه سی‌گل (۳) ۶۱٪ و حداقل آن در یک مطالعه (۶) در امریکا بود که حدود ۲٪ ذکر شده است. در مطالعه عزیز (۱) این شیوع ۷/۹٪ برای فرم هتروزیگوت و ۲/۱٪ برای فرم هموزیگوت بیماری بوده است. می‌تال (Mithal) (۷) در سال ۱۹۸۸ در هندوستان شیوع فرم هموزیگوت را ۸/۳٪ ذکر کرد و باسکین (۲) در سال ۱۹۸۷ این شیوع را ۱۰/۴٪ برای فرم هموزیگوت و ۲۳٪ برای فرم هتروزیگوت بیان کرد. همچنین شیوع در مطالعات ال دیر (Eldear) (۸) در سال ۱۹۹۰، هاسیاکس (Hassiakes) (۹) در سال ۱۹۹۱ و آرناوت (Arnaout) (۱۰) در سال ۱۹۹۲ به‌ترتیب ۱۰٪، ۱۷٪ و ۳۷٪ بود. بنابراین تفاوتهای واضح در مطالعات مختلف وجود دارد که به نظر می‌رسد مسایل نژادی در این زمینه نقش داشته باشد و نتایج به دست آمده ما برای فرم هتروزیگوت بیماری جزو آمار نسبتاً بالا در بین مطالعات قبلی محسوب می‌گردد.

نتیجه گیری

حدود $\frac{1}{4}$ بیمارانی که به‌عنوان ایدیوپاتیک در کلینیک درنظر می‌گیریم فرم هتروزیگوت LOCAH ناشی از کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز را دارند. برای تشخیص این موارد نباید به دنبال تفاوت عمده‌ای در

بالین یا سطح هورمون‌های پایه بود. راه مطمئن‌تر، انجام تست تحریکی ACTH است که با توجه به شیوع نسبتاً بالای فوق، انجام آن در بیماران با هیرسوتیسم بدون علت واضح توصیه می‌شود. در پایان لزوم انجام مطالعات گسترده‌تر و همراه کردن آن با آنالیز ژنتیکی افراد بیمار و خانواده آنها برای رسیدن به نتایج دقیق‌تر را یادآور می‌شویم.

منابع

1) Azziz R, Zacur HA. 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism, screening and diagnosis. J Clin Endocrinol Metab 1989; 2: 577-83.
2) Baskin JH. Screening for late onset congenital adrenal hyperplasia in hirsutism or amenorrhea. Arch Intern Med 1997; 147: 847-48.
3) Siegel SF, Finegold DN. ACTH stimulation tests and plasma DHEA-S levels in women with hirsutism. N Engl J Med 1990; 323: 849-54.
4) Randall RV. late onset congenital adrenal hyperplasia due to 21-04 dificiency. In Degroot's endocrinalogy, 2nd ed, leslie J. Dergrosts (eds) philadelphia, saunders, 1989; PP: 1687-91, 1982-91.
5) Randall RV. Nonclassic 21-Hydroxylase deficiency. In: DeGroot LJ (editor). Endocrinology. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1995, P: 1818-1820.
6) Killeen AA, Hauson NQ. Prevalence of nonclassic CAH among women self referred for electrolytic treatment of hirsutism. Am J Med Genet 1992; 42: 197-200.
7) Mithal A, Ammini AC. Late onset adrenal hyperplasia in North Indian hirsute women. Horm Res 1988; 30: 1-4.
8) Eldear G, Hurwitz A. Secondory biosynthetic defects in women with LOCAH. N Engl J Med 1990; 323: 855-63.
9) Hassiakos DK, Toner JP. Late onset CAH in a group of hyperadrogenic women. Arch Gynecol Obstet 1991; 249: 165-171.
10) Arnaout MA. Late onset CAH in women with hirsutism. Eur J Clin Invest 1992; 22: 651-658.