

## مقایسه دو روش درمان با هیدروکورتیزون در بیماران مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال

دکتر مریم رزاقی آذر

چکیده: هیپرپلازی مادرزادی آدرنال ناشی از کمبودهای آنزیمی در مسیر ساختن هورمونهای استروئیدی است. در مورد درمان با هیدروکورتیزون در این بیماری نکات ظریفی را باید مد نظر داشت تا کودک مبتلا رشد کافی داشته باشد و قد نهایی وی نزدیک به قد پیش‌بینی شده بشود و به عوارض ناشی از درمان ناکافی مبتلا نگردد. هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک با فعالیت بیشتری در شب ترشح می‌شود (ساعت ۲ تا ۹ صبح) و به نظر می‌رسد که تجویز داروی استروئید در شب اثر بهتری بر روی ACTH داشته باشد. از طرف دیگر پذیرش درمان توسط بیمار با تعداد کمتر دارو در روز بهتر می‌شود. با توجه به نکات فوق ما دو روش درمانی مختلف تجویز هیدروکورتیزون را در ۶۷ بیمار (۴۳ دختر، ۲۴ پسر) در مدت ۴ سال مورد بررسی قرار دادیم. بیماران ابتدا تحت درمان هیدروکورتیزون به میزان  $16 \pm 5 \text{ mg}$  به ازای هر متر مربع سطح بدن در روز تقسیم به سه دوز با دوز بیشتر در صبح بودند؛ مدت مطالعه با این روش  $20/8 \pm 5/6$  ماه بود (روش قدیم). پس از آن همان بیماران تحت درمان هیدروکورتیزون به میزان  $15 \pm 3 \text{ mg}$  برای هر متر مربع سطح بدن در روز تقسیم به دو دوز با دوز بیشتر در شب قرار گرفتند و مدت مطالعه  $20/6 \pm 5/7$  بود (روش جدید). میزان  $17$ - هیدروکسی پروژسترون ( $17\text{OHP}$ ) سرم هر  $3-6$  ماه اندازه‌گیری شد و میزان آن به دو گروه کمتر از  $10 \text{ ng/ml}$  و بیشتر از  $10 \text{ ng/ml}$  تقسیم گردید و این دو گروه با روش Chi-square تجزیه و تحلیل شدند. در ضمن متوسط  $17\text{OHP}$  سرم در طول دو روش درمانی نیز با هم مقایسه شدند. در ۵۹ بیمار (۲۳ پسر، ۳۶ دختر) که زیر ۱۳/۳ سال سن داشتند و در حال رشد بودند در پایان هر روش درمانی، SDS برای قد، GVI (سرعت رشد بیمار تقسیم بر سرعت رشد نرمال برای سن  $\times 100$ )، BMI (وزن تقسیم بر مجذور قد)، WHI (وزن بیمار تقسیم بر متوسط وزن برای سن قدی  $\times 100$ ) اندازه‌گیری شدند و به روش Paired t test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. متوسط SDS برای قد در پایان روش قدیم  $10/5 \pm 3/8$ - و در پایان روش جدید  $10/4 \pm 1/4$ - بود که اختلاف آنها از نظر آماری معنی‌دار نبود. GVI در  $89 \pm 32$  در روش قدیم و  $99 \pm 34$  در روش جدید بود که اختلاف معنی‌داری نداشتند. BMI در پایان روش قدیم  $19 \pm 4/6$  و در پایان روش جدید  $19/89 \pm 5/3 \text{ kg/m}^2$  بود که اختلاف آنها معنی‌دار بود ( $P < 0/001$ ). WHI در پایان روش قدیم  $116/7 \pm 23$  و در روش جدید  $119/8 \pm 27$  بود که اختلاف آنها معنی‌دار نبود. سطح سرمی  $17\text{OHP} < 10 \text{ ng/ml}$  در  $65/4\%$  موارد در روش قدیم و  $82/7\%$  موارد در روش جدید مشاهده شد ( $P = 0/003$ ). مقدار متوسط  $17\text{OHP}$  در درمان جدید  $6/9 \pm 13$  بود که از مقدار آن در درمان قدیم  $18/9 \pm 29 \text{ ng/ml}$  به طور معنی‌داری کمتر بود ( $P = 0/003$ ). بیماران در هر دو روش از خستگی شکایتی نداشتند. در درمان جدید افزایش هیرسوتیسم و ویریلیسم مشاهده نشد و پیگمانتاسیون پوستی افزایش نیافت و حتی بهتر شد. نتیجه نهایی اینکه درمان سه بار در روز هیدروکورتیزون از نظر سرعت رشد با درمان دو بار در روز تفاوتی ندارد اگرچه افزایش اندکس توده بدنی در درمان جدید مشاهده می‌شود، ولی این اندکس در حد چاقی نیست و اندکس وزنی قدی افزایش قابل ملاحظه‌ای نشان نمی‌دهد. سطح سرمی  $17\text{OHP}$  با روش جدید بهتر کنترل می‌شود و بیمار پذیرش درمانی بهتری دارد.

واژگان کلیدی: هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، هیدروکورتیزون، ACTH

## مقدمه

صبح یک چهارم بیش از دوزهای ظهر و شب بود (روش قدیم) و بعد روی درمان هیدروکورتیزون با دوز متوسط  $15 \pm 3 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  تقسیم به دو دوز با دوز بیشتر در شب قرار گرفتند؛ نسبت تقسیم در بیشتر موارد دو سوم، یک سوم و گاهی اوقات سه چهارم، یک چهارم بود (روش جدید). زمان تجویز دارو در روش قدیم ۷ صبح، ۳ بعد از ظهر و ۹ شب و در درمان جدید ۷ صبح و ۹ شب بود. مدت تحقیق در درمان قدیم  $5/6 \pm 20/8$  ماه و در درمان جدید  $5/7 \pm 20/6$  ماه بود. سن بیماران در شروع مطالعه از یک ماه تا  $19/75$  سال با میانگین  $6/4 \pm 4/58$  بوده است. بعضی از بیماران در شروع مطالعه از یک ماه تا  $19/75$  سال با میانگین  $6/4 \pm 4/58$  بوده است.

### جدول ۱- مشخصات بیماران مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال

نوع کمبود آنزیم					جنس
20-22D	17OH	3β HSD	11 OH	21 OH	
-	-	۱	۷	۱۶	مذکر
۱	۱	-	۳	۳۸	مؤنث
-	-	۱	-	۲۱	بدون ارتباط
۱	۱	-	۲	۱۸	والدین فامیل درجه ۱
-	-	-	۴	۹	فامیل درجه ۲
-	-	-	۱	۱۸	فامیل درجه ۱ وقوع در
۱	-	-	-	-	فامیل درجه ۲

بعضی از بیماران در شروع درمان و برخی بعد از چند سال از شروع درمان وارد مطالعه شدند. شرط لازم برای ورود بیماران به مطالعه تبعیت خوب از دستورات درمانی بود که با پرسش و پاسخ بیمار و والدین مشخص می‌شد. رشد قدی، وزنی و آزمایش ۱۷- هیدروکسی پروژسترون هر بیمار را در این دو برهه زمانی با خودش مقایسه و مورد بررسی آماری قرار دادیم. در ۵۹ تن از بیماران (۲۳ پسر، ۳۶ دختر)

هیپرپلازی مادرزادی آدرنال شامل یک گروه از اختلالات آنزیمی است که سبب اختلال در ساخت کورتیزول و آلدوسترون می‌شود. کاهش کورتیزول باعث افزایش ACTH و هیپرپلازی آدرنال می‌گردد و پیشسازهای قبل از آنزیمها افزایش می‌یابند. شایعترین نوع این بیماری کمبود آنزیم ۲۱- هیدروکسیلاز و پس از آن ۱۱-بتا- هیدروکسیلاز است. در این دو نوع کمبود آنزیمی افزایش پیشسازهای کورتیزول و تبدیل آن به آندروژنها در جنین دختر سبب ویریلیسم و درجات مختلفی از ابهام تناسلی می‌گردد و درپسر بصورت بلوغ زودرس کاذب ظاهر می‌کند.<sup>۱</sup> از طرفی کمبود آلدوسترون باعث دفع نمک از انواع کمبود ۲۱- هیدروکسیلاز و زیادی DOC سبب افزایش فشارخون در انواع با کمبود ۱۱- هیدروکسیلاز می‌شود. درمان مناسب برای این بیماران سبب رشد بهتر، جلوگیری از مردسازی در دختر، جلوگیری از بلوغ زودرس کاذب در پسر، جلوگیری از دفع نمک، و در انواع همراه با پرفشاری خون موجب کاهش فشارخون می‌گردد.<sup>۲</sup> بنابراین، باید به دنبال درمانی باشیم که این اهداف را به بهترین نحو برآورده سازد. درمان این بیماری مادام‌العمر است و تقسیمات کمتر دارو موجب تابعیت بهتر بیمار از دستورات درمانی می‌گردد.

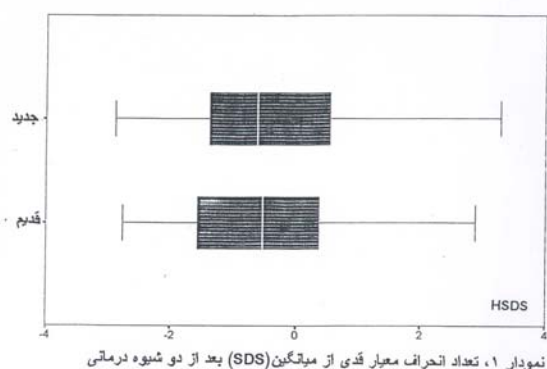
## مواد و روشها

این مطالعه بر روی ۶۷ بیمار (۲۴ پسر، ۴۳ دختر) به مدت ۴ سال انجام گردید. مشخصات بیماران مورد مطالعه در جدول (۱) نمایان است. تمام بیماران ابتدا بر روی درمان با هیدروکورتیزون به مقدار متوسط  $16 \pm 5 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  تقسیم به سه دوز با دوز بیشتر در صبح قرار داشتند. مثلاً دوز

Intra-assay coefficient of variations = ۶ هر ۳ تا ۶ ماه و در پایان هر دوره این اندازه‌گیری تکرار شده است و میانگین مقدار این ماده در طول هر دو دوره با روش paired t test مقایسه شده است. از طرف دیگر مقدار  $17\text{OHP} < 10\text{ ng/ml}$  را قابل قبول و مقدار  $17\text{OHP} > 10\text{ ng/ml}$  را نامقبول قلمداد و آنها را با روش Chi-square با یکدیگر مقایسه کردیم. هر بیمار شاهد خودش بوده است. در مورد خستگی در فعالیتهای فیزیکی روزانه از بیماران سؤال شده و در پرونده آنها درج گردیده است. هیرسوتیسم و هیپرپیگمانتاسیون با معاینه فیزیکی مشخص شده و در پرونده بیماران درج گردید.

### نتایج

در پایان درمان قدیم میانگین HSDS برابر  $0.38 \pm 1.05$  و در پایان درمان جدید  $0.4 \pm 1.04$  بود که از نظر آماری اختلاف آنها معنی‌دار نبود (نمودار ۱).



نمودار ۱- تعداد انحراف معیار قدی از میانگین (SDS) بعد از دو شیوه درمانی

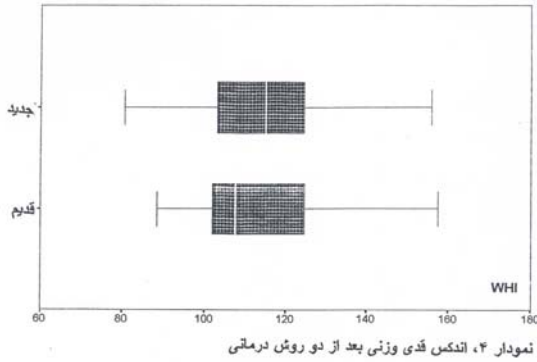
میانگین GVI در حین درمان قدیم  $89 \pm 32$  و در حین درمان جدید  $99 \pm 34$  بود. با اینکه این مقدار در

که زیر ۱۳/۳ سال سن داشتند و در حال رشد بودند، در پایان و در طول دو مطالعه اندکسهای رشدی مورد بررسی قرار گرفتند. برای مقایسه قد و وزن و وضعیت کنترل هورمونی بیماران مقادیر زیر محاسبه شد.

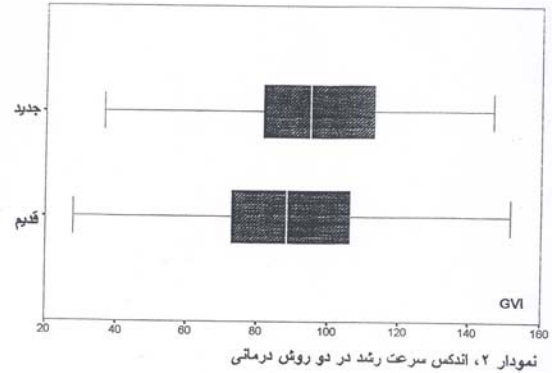
- Weight height index (WHI) (وزن بیمار تقسیم بر متوسط وزن برای سن قدی  $\times 100$ )
- Body mass index (BMI) (وزن تقسیم بر مجذور قد بر حسب متر)
- Height standard deviation score (HSDS) (تفاوت قد بیمار با قد متوسط برای سن تقسیم بر انحراف استاندارد قد در همان سن)
- Growth velocity (GV) (سرعت رشد بیمار در یک مدت زمان معین بر حسب روز تقسیم بر تعداد روزها  $\times 365$ )
- Growth velocity index (GVI) (سرعت رشد بیمار تقسیم بر سرعت رشد طبیعی برای سن  $\times 100$ )

قد توسط فرد آموزش دیده و بوسیله Harpenden stadiometer در حداکثر وضعیت کشش بدن و با دقت در وضع صاف بودن زانوها دو تا سه بار اندازه‌گیری شد. در افراد بزرگتر از ۲ ساله قد به حالت ایستاده اندازه‌گیری شد و در افراد زیر ۲ ساله به حالت خوابیده در جعبه مخصوص برای اندازه‌گیری قد انجام پذیرفت. وزن با ترازوی Seca اندازه‌گیری شد. از منحنی‌های NCHS برای مقایسه و محاسبه استفاده شده است. تمام مقادیر مورد ارزیابی به روش paired t test با هم مقایسه شده است.

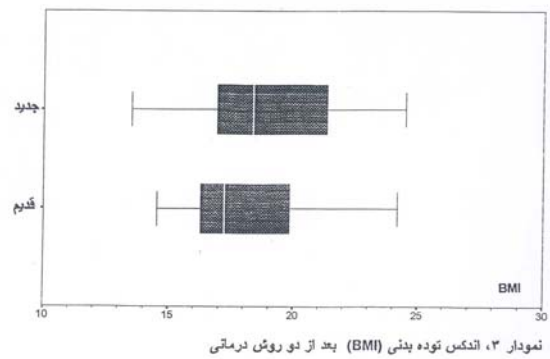
۱۷- هیدروکسی پروژسترون (17OHP) در همه بیماران در ساعت ۸ صبح و با کیت CIS Bio International اندازه‌گیری شده است. و Interassay coefficient of variations = ۷



نمودار ۴- نمایه قدی وزنی بعد از دو روش درمانی



نمودار ۲- نمایه سرعت رشد در دو روش درمانی



نمودار ۳- نمایه توده بدنی (BMI) بعد از دو روش درمانی

نمودار ۵- میزان  $17\text{OH-Progesterone}$  کمتر از  $10$  نانوگرم در میلی لیتر در دو روش تجویز هیدروکورتیزون

قبول در  $4/65\%$  موارد در درمان قدیم و در  $7/82\%$  درمان جدید مشاهده شد و این اختلاف با  $P=0/003$  معنی دار بود (نمودار ۵). مقدار متوسط  $17\text{OH-P}$  در درمان جدید  $13 \pm 6/9$  بود که از مقدار آن در درمان قدیم  $29 \pm 18/9 \text{ ng/ml}$  به طور معنی داری کمتر می باشد ( $P=0/003$ ). بیماران در هر دو روش از خستگی شکایتی نداشتند و حال

حین درمان جدید بیشتر بود، اختلاف معنی دار نبود (نمودار ۲).  $\text{BMI}$  در پایان درمان قدیم  $19 \pm 4/6$  و در پایان درمان جدید  $19/9 \pm 5/3 \text{ kg/m}^2$  بود که با  $P < 0/001$  اختلاف معنی دار بود (نمودار ۳).  $\text{WHI}$  در پایان درمان قدیم  $23 \pm 116/7$  و در پایان درمان جدید  $27 \pm 119/8$  بود که اختلاف بین آنها معنی دار نبود ( $P=\text{NS}$ ) (نمودار ۴). سطح خونی  $17\text{OH-P}$  قابل

عمومی و فعالیت فیزیکی آنها طبیعی بود. در درمان جدید افزایش هیرسوتیسم و ویریلیسم مشاهده نشد و پیگمانتاسیون پوستی افزایش نیافت و حتی بهتر شد.

### بحث

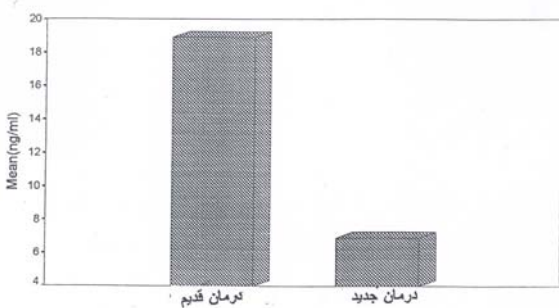
چون شدت نقص آنزیماتیک در بیماران مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال از طیف وسیعی برخوردار است، مقایسه دو بیمار مختلف با یکدیگر از نظر نتیجه درمان نمی‌تواند صحیح باشد. بدین جهت ما دو روش درمان با هیدروکورتیزون را در هر بیمار در دو برهه از زمان با خودش مقایسه کرده با روش paired t test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار دادیم. کودکان در سنین مختلف سرعت رشد قدی و وزنی متفاوتی دارند و این مسأله مقایسه رشد کودک را در دو زمان مختلف مشکل می‌سازد و اعداد خام می‌تواند گمراه کننده باشد، ولی در این مطالعه تمام نمایه‌هایی که برای بررسی رشد بکار برده شده است، رشد کودک را نسبت به رشد طبیعی کودک همسن خود می‌سنجد و بنابراین می‌توان در سنین مختلف این نمایه‌ها را با هم مقایسه و نتیجه‌گیری کرد. در درمان بیماران مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال نکات متعددی را باید مدنظر قرار داد. اگر مقدار هیدروکورتیزون تجویز شده به این بیماران زیاد باشد، عوارضی چون چاقی و کوتاهی قد ناشی از کورتن پیش می‌آید که جبران‌ناپذیر است و اگر مقدار دارو کم باشد باعث پیشرفت سن استخوانی و افزایش قد کودک نسبت به کودکان همسن می‌شود، ولی بسته شدن زودرس اپیفیزها قد نهایی را کوتاه می‌کند. ویریلیسم، پررنگ شدن پوست و افزایش فشارخون از عوارض دیگر درمان ناکافی می‌باشد. در مقالات مختلف<sup>۲،۳،۴</sup> بسیار تأکید شده است که حداقل دوز لازم هیدروکورتیزون بخصوص در زمان

شیرخوارگی و ۱/۵ سال اول عمر داده شود و این امر سبب بهتر شدن قد نهایی می‌گردد. پژوهشها نشان می‌دهد که رشد در این دوران چندان به آندروژنها حساس نیست. شاخص‌های درمانی شامل توجه به رشد، ویریلیسم، رنگ پوست و کنترل آزمایشگاهی این بیماران است. تبعیت بیماران از دستورهای درمانی نیز بسیار مهم است. تبعیت بیمار با دفعات متعدد مصرف دارو کم می‌شود. ترشح هورمون رشد در مرحله سوم و چهارم خواب یعنی خواب عمیق افزایش می‌یابد.<sup>۴</sup> بنابراین با توجه به اینکه گلوکوکورتیکوئیدها اثر بازدارنده‌ای روی رشد دارند، این طور تصور می‌شد که تجویز گلوکوکورتیکوئیدها در شب باعث کاهش رشد می‌شود، ولی گلوکوکورتیکوئیدها احتمالاً بوسیله جلوگیری از ترشح هورمون رشد باعث جلوگیری از رشد نمی‌شوند. اگر چه دوزهای بالای کورتیزول در بزرگسالان از ترشح هورمون رشد جلوگیری می‌کند، ولی در ترشح هورمون رشد کودکان اثرات کمی دارد. به علاوه در بیمارانی که افزایش گلوکوکورتیکوئید دارند، غلظت سرمی IGF-I کاهش نمی‌یابد و از طرفی تجویز هورمون رشد همراه با گلوکوکورتیکوئید کاهش رشد را جبران نمی‌کند.<sup>۴</sup> این مسایل نشان می‌دهد که رشد بوسیله عمل مستقیم گلوکوکورتیکوئید روی بافت هدف کاهش می‌یابد. مثلاً اضافه کردن گلوکوکورتیکوئیدها به غضروف در خارج از بدن از برداشت سولفات بازال جلوگیری می‌کند. و دوز بالای گلوکوکورتیکوئید، ساختن گلیکوزامینوگلیکین‌ها را کاهش داده، باعث از هم گسیختگی در ساختمان غضروف و ماتریکس خارج سلولی می‌شود.<sup>۴</sup> استروئید باعث افزایش تعداد استئوکلاستها شده، جذب کلسیم را از روده کم کرده، دفع کلسیم را از ادرار افزایش می‌دهد و اثرات کاتابولیک بر روی پروتئین ماهیچه‌ها دارد و نیز بر

برای تنظیم دوز دارو و کنترل مناسب بیماری استفاده کرد.<sup>۷</sup> استفاده از سطح سرمی 17OH-P به عنوان معیاری برای تنظیم دوز دارو و ارزیابی پاسخ به درمان نیز توسط Digeorge و New توصیه و تأیید شده است.<sup>۹،۸</sup>

Gasparini و همکاران در سال ۱۹۹۷ با مطالعه بر روی ۲۴ بیمار نتیجه‌گیری می‌کنند که رشد بدن و سن استخوانی مهمترین معیار برای مناسب بودن درمان محسوب می‌شوند.<sup>۱۰</sup> یکی از عوارض درمان این بیماری در طول زمان چاقی است. بنابراین، افزایش وزن بیماران ما در زمان مطالعه با روش جدید می‌تواند ناشی از زمان انجام مطالعه دوم باشد که دیرتر انجام شده است. ولی میانگین وزنی آنها کمتر از حد چاقی می‌باشد.

در این تحقیق ما با روش دوبار در روز هیدروکورتیزون و دوز بیشتر در شب کنترل هورمونی بهتری داشتیم و سرعت رشد و HSDS این روش با روش سه بار در روز با دوز بیشتر در صبح تفاوتی نداشت. افزایش وزن مشاهده شده در روش جدید می‌تواند ناشی از روند معمول در طول درمان این بیماران باشد. با توجه به سهولت استفاده از دارو در روش دو بار در روز پذیرش بیمار نسبت به این روش بیشتر است.



نمودار ۶: میانگین سطح سرمی 17OH-Progesterone در حین دو روش درمانی

نمودار ۶- میانگین سطح سرمی 17OH-Progesterone در حین دو روش درمانی

روی بافت همبند باعث سرکوب ساختن پروتئین DNA و RNA فیبروبلاست می‌شود. این تغییرات به طور کامل برگشت پذیر نیست و اصلاح کورتیزول اضافی باعث جبران رشد قد عقب افتاده قبلی نمی‌شود.<sup>۵،۴</sup> ترشح گلوکوکورتیکوئید ۳ تا ۵ ساعت بعد از خواب افزایش می‌یابد و در حوالی بیدار شدن و چند ساعت پس از آن به حداکثر می‌رسد و شاید تجویز کورتیزول در ساعت آخر شب بتواند از بالا رفتن پیش‌تازهای گلوکوکورتیکوئید صبحگاهی جلوگیری کند. البته در مطالعه Silva و همکارانش بر روی ۱۳ بیمار نتیجه‌گیری شده است که افزایش دوز کورتیزول در شب روی مقدار 17OH-P در صبح اثر ندارد، ولی آنها اثر تغییر فوری روش درمانی را مطالعه کرده بودند. در حالی که با تغییر دوز و یا روش درمانی، مدت‌ها طول می‌کشد تا ترشح ACTH مهار گردد و کنترل هورمونی برقرار شود.<sup>۶</sup> در مطالعه ما میزان 17OH-P قابل قبول در آنهایی که شبها هیدروکورتیزون را با مقدار بیشتری دریافت می‌کردند، بیشتر بود و تفاوت آن با کسانی که دوز صبح بیشتری دریافت می‌کردند، معنی‌دار بود. در مطالعه Silva ذکر می‌شود که چون 17OH-P در ساعات مختلف شبانه روز تغییرات زیادی دارد، سطح سرمی 17OH-P نمی‌تواند نشانگر کنترل هورمونی بیماران باشد،<sup>۷</sup> ولی اندازه‌گیری ما درست در ساعت ۸ صبح در زمانی که کورتیزول را معمولاً اندازه‌گیری می‌کنیم، انجام شده است و بنابراین، این تغییرات را شامل نمی‌شود. در مطالعه‌ای بر روی ۶ بیمار به این نتیجه رسیده‌اند که اگر در طول ۲۴ ساعت چندین بار سطح سرمی 17OH-P اندازه‌گیری شود و در مجموع زیر ۴۰ nmol/L (۱۳/۲ ng/ml) نگه داشته بشود، سرعت رشد نزدیک طبیعی (نرمال) می‌شود و بیمار از کنترل خوبی برخوردار می‌گردد و می‌توان از سطح سرمی 17OH-P به عنوان معیاری

## References

1. Jaaskelainen J, Voutilainen R. Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. *Pediatr Res.* 1997; 41: 30-3.
2. Thilen A, Woods KA, Perry LA, et al. Early growth is not increased in untreated moderately severe 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr.* 1995;84: 894-8.
3. Rasat R, Espiner EA, Abbott GD. Growth patterns and outcomes in congenital adrenal hyperplasia: effect of chronic treatment regimens. *N Z Med J.* 1995; 108: 311-4.
4. Wilson JD, Foster DW. *Williams Textbook of Endocrinology.* 8<sup>th</sup> edition. 1992; 1120,1124, 1085-86.
5. Wilson JD, Foster DW. *Williams Textbook of Endocrinology;* 9<sup>th</sup> edition 1992; 546.
6. Silva IN, Oliveira Junior DF, Simal CJ. Morning steroid profile in children with congenital adrenal hyperplasia under different hydrocortisone schedules. *Indian J Pediatrics.* 1994; 61: 341-6.
7. Pincus DR, Kelnar CJ, Wallace AM. 17-hydroxyprogesterone rhythms and growth velocity in congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Child Health.* 1993; 29: 302-4.
8. Digeorge. AM. Disorders of the adrenal gland. In *Nelson Textbook of Pediatrics.* 15<sup>th</sup> edition. 1996; pp 1621.
9. New MI. The adrenal cortex, Mark A. Sperling *pediatric endocrinology.* 1996; pp 290.
10. Gasparini N, Di Maio S, Salerno M, Argenziano A. Growth pattern during the first 36 months of life in congenital adrenal hyperplasia (21 hydroxylase deficiency). *Horm Res.* 1996; 47: 17-22.