مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال چهارم ـ شمارهٔ ۳ ـ صفحه‌های ۱۹۴ ـ ۱۸۵ (پاییز ۱۳۸۱)

مقالهٔ پژوهشی

گزارش ۴۳۳ مورد بیمار مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال

دکتر مریم رزاقی‌آذر، دکتر فریدون زنگنه

چکیده

مقدمه: به منظور گرداوری اطلاعات از بیماران مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال در مدت ۳۳ سال، ۴۳۳ بیمار مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال مربوط به سال‌های ۱۳۴۷ تا ۱۳۸۰ مورد بررسی قرار گرفتند. مواد و روش‌ها: پرونده‌های ۴۳۳ بیمار بررسی شد. تشخیص بر اساس معاینات بالینی و آزمایش‌های هورمونی مطرح شده بود. یافته‌ها: از ۴۳۳ بیمار (۲۷۰ دختر، ۱۶۳ پسر)، ۳۴۷ نفر (۸۰/۱٪) شامل ۲۲۶ دختر و ۱۲۱ پسر، مبتلا به کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز (۲۱OHD) بودند که از آنها ۲۶۰ نفر(۷۵٪) نوع دافع نمک داشتند. ۵۴ نفر (۲۲٪) نوع ویریلیزان ساده داشتند و ۱۱ نفر (۳٪) که همگی دختر بودند نوع غیرکلاسیک (دیررس) بیماری را نشان دادند. ۶۳ نفر (۱۴/۵٪) به کمبود ۱۱ هیدروکسیلاز (۱۱OHD) یا نوع هیپرتانسیو بیماری مبتلا بودند. کمبود ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز (۳βOHD) در ۱۱ نفر (۲/۵٪) دیده شد. نوع لیپوئید در ۳ بیمار (۰/۷٪)، دو دختر و یک پسر تشخیص داده شد. نوع کمبود ۱۷ هیدروکسیلاز (۱۷OHD) در ۵ دختر (۱/۲٪) و هیپوآلدوسترونیسم با رنین بالا بدون کمبود کورتیزول در ۴ بیمار (۰/۹٪، ۲ دختر و ۲ پسر) مشاهده گردید. خویشاوندی پدر و مادر با ۱۳۴ نفر از ۲۱۸ نفر در (۶۱٪) موارد وجود داشت. وقوع فامیلی در ۷۹ نفر (۴۳٪) از ۱۸۴ مورد گزارش شد. در ۸۵ بیمار درجهٔ ویریلیسم بر حسب تقسیم‌بندی پرادر کاملاً مشخص شده بود. ۲۲ بیمار ویریلیسم نداشتند. ۱۱ نفر ویریلیسم کامل (نوع ۵ پرادر) داشتند. سه نفر از بیمارانی که ویریلیسم درجهٔ ۴ را نشان می‌دادند، علایم بالینی دفع نمک را نداشتند. الکترولیت‌های این بیماران طبیعی ولی رنین آنها بالا بود. در دو بیمار بعد از ازدواج حاملگی رخ داد. قد نهایی ۱۸۴ سانتیمتر در بین مبتلایان پسر و ۱۶۸ سانتیمتر در بین مبتلایان دختر با کنترل خوب دیده شد. مرگ و میر بیماران تا سال ۱۳۶۴ از ۲۰۸ بیمار ۲۱ مورد بود که ۱۰٪ موارد را تشکیل می‌داد، ولی از سال ۱۳۶۴ به بعد میزان مرگ و میر در ۲۱۵ مورد فقط ۲ مورد (۱٪) بود. نتیجه‌گیری: شایع‌ترین نوع بیماری، نوع دافع نمک است. قد نهایی بیماران با کنترل مطلوب بیماری افزایش و میزان مرگ و میر با آگاهی بخشیدن به والدین کاهش می‌یابد.

واژگان کلیدی: هیپرپلازی مادرزادی آدرنال،کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز، کمبود ۱۱ هیدروکسیلاز، کمبود ۳βOHD، هیپرپلازی لیپوئید آدرنال، کمبود ۱۷ هیدروکسیلاز، هیپررنینمیک هیپوآلدوسترونیسم

مقدمه

هیپرپلازی مادرزادی آدرنال یک عارضهٔ اتوزومال مغلوب است که به علت نقص در یکی از آنزیم‌های لازم برای تشکیل کورتیزول از کلسترول ایجاد می‌شود. در ۹۰٪ بیماران مبتلا به این بیماری نقص آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز (۲۱OHD) وجود دارد. این مسأله باعث افزایش سطح آندروژن‌های آدرنال و در جنین دختر باعث ویریلیزاسیون می‌شود. مردسازی (ویریلیزاسیون) از بزرگ شدن مختصر کلیتوریس تا ظاهر کاملاً پسرانهٔ دستگاه تناسلی متغیر است. پرادر، ویریلیسم را برحسب شدت به ۵ گروه تقسیم کرده است.[1] درمان شامل درمان طبی با گلوکوکورتیکوئیدها (و مینرالوکورتیکوئیدها در موارد همراه با دفع نمک) و همچنین اصلاح جراحی دستگاه تناسلی خارجی است. موافقت کلی در این امر وجود دارد که مداخلهٔ جراحی اولیه باید قبل از ۲ سالگی انجام گردد.[2,3]

بیمارستان علی‌اصغر،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران
نشانی مکاتبه: تهران، خیابان دستگردی، بین نفت و مدرس، بیمارستان حضرت علی‌اصغر، کد پستی ۱۹۱۶۴.
E-mail: mrazar@iums.ac.ir

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-19]

مواد و روش‌ها

پرونده‌های ۴۳۳ بیمار مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال از سال ۱۳۴۷ تا ۱۳۸۰ بررسی شد. ۲۰۸ مورد از این بیماران مربوط به سال‌های ۱۳۴۷ تا ۱۳۶۴ از مرکز طبی کودکان و ۲۲۵ مورد از سال ۱۳۶۴ تا ۱۳۸۰ مربوط به بیمارستان حضرت علی‌اصغر، انستیتو غدد و متابولیسم و مطب شخصی نگارنده است. در این ۲۲۵ مورد، انواع نادر بیماری با توجه به امکانات تشخیصی بیشتر با انجام آزمایش‌های هورمونی تشخیص داده شدند. تا سال ۱۳۶۴ تشخیص بر اساس اندازه‌گیری ۱۷ کتواستروئیدهای ادرار ۲۴ساعته(۲۴hU۱۷KS)،۱۷هیدروکسی کورتیکواستروئیدهای ادرار ۲۴ ساعته (۲۴hU۱۷OHCS) به همراه اندازه‌گیری عامل دی هیدروکسی ستن به روش پورتر سیلبر و اندازه‌گیری پروگنانتریول در ادرار ۲۴ ساعته بود. بعد از سال ۱۳۶۴، اندازه‌گیری ۱۷ هیدروکسی پروژسترون (OHP ۱۷) در خون، در بعضی موارد اندازه‌گیری کورتیزول، هورمون آدرنوکورتیکوتروپین، آلدوسترون و رنین، DHEA-S و آندروستندیون تشخیص را میسر ساخت. اندازه‌گیری ۱۷OHP در بیمارانی که تشخیص آنها در ابتدا توسط نویسنده داده شده است در نمونهٔ خون ساعت ۸ صبح انجام شد. اندازه‌گیری این هورمون‌ها به طریق رادیوایمونواسی صورت گرفت. تشخیص نوع دافع نمک در مبتلایان به کمبود ۲۱OHD بر اساس علایم بالینی کم‌آبی، شیر نخوردن، رشد نکردن، بی‌حالی، استفراغ، گاهی اوقات شوک و سیانوز، هیپرپیگمانتاسیون و ابهام جنسی در دختران بود که علایم آزمایشگاهی سدیم پایین و پتاسیم بالا، ۱۷KS بالا و وجود پروگنانتریول در ادرار ۲۴ ساعته یا ۱۷OHP در خون آن را تأیید نمود. انواع ویریلیزان ساده به صورت بلوغ زودرس کاذب در اوایل کودکی در پسرها و آدرنارک زودرس در دخترها نمایان شد که آزمایش‌های هورمونی آنها به صورت فوق بود. مبتلایان به انواع دیررس در اواخر دورهٔ کودکی و زمان بلوغ یا بعد از آن به علت آدرنارک یا هیرسوتیسم مراجعه کردند و علایم هورمونی کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز را نشان می‌دادند. بیماران مبتلا به کمبود آنزیم ۱۱ هیدروکسیلاز (۱۱OHD) علاوه بر بالا بودن ۱۷KS و پروگنانتریول در ادرار ۲۴ ساعته و ۱۷OHP در خون، تا قبل از سال ۱۳۶۴ به وسیلهٔ اندازه‌گیری ۱۷OHCS ادرار ۲۴ ساعته و بالا بودن آن مشخص می‌شدند. از سال ۱۳۶۴ به بعد کودکانی که مینرالوکورتیکوئید مصرف نمی‌کردند و در پیگیری یا بدو مراجعه فشارخون بالا داشتند، به عنوان مبتلایان به نوع ۱۱ هیدروکسیلاز شناخته شده‌اند.

پسرهای مبتلا به ۳βOHD با ویریلیسم ناکامل در مرحلهٔ ۴ پرادر، بیضه‌های داخل بورس یا داخل کانال اینگوئینال و هیپوسپادیازیس پرینئال همراه با علایم دفع نمک و بالا بودن ۱۷ هیدروکسی پروژسترون تشخیص داده شدند (۱۷OHP در خارج از آدرنال از ۱۷ هیدروکسی پرگنانولون ایجاد می‌شود) و دخترها علایم دفع نمک را بدون ویریلیسم نشان می‌دادند. بیماران مبتلا به نوع لیپوئید، کورتیزول و ۱۷OPH پایین، ACTH بالا، سدیم پایین و پتاسیم بالا داشتند و در بیمار با ژنو تیپ XY ۴۶، تشخیص کاملاً واضح بود و در بیمار با ژنو تیپ XX ۴۶، خویشاوند بودن وی با بیمار اول تشخیص را مسجل کرد. بیماران مبتلا به کمبود ۱۷OHD با عدم پیدایش علایم ثانویهٔ بلوغ و فشارخون بالا مراجعه کرده بودند و با بررسی هورمونی تشخیص داده شدند. آزمایش‌های آنها بالا بودن پروژسترون، FSH، LH، ACTH و پایین بودن پتاسیم، استرادیول، کورتیزول و رنین را نشان داد.

جنسیت بیمار با انجام بوکال اسمیر و تعیین کاریوتیپ مشخص گردید. قد نهایی دختران و پسران که از فرمول ۲÷ [۱۳− قد مادر + قد پدر] برای دختران و از فرمول ۲÷ [۱۳+ قد مادر+ قد پدر] برای پسران محاسبه گردید، با آزمون t زوجی با قد بینابینی پدر و مادر مقایسه شد.

یافته‌ها

از ۴۳۳ بیمار ۲۷۰ نفر دختر و ۱۶۳ نفر پسر بودند که ۳۴۷ نفر (۸۰/۱٪) آنها مبتلا به کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز (۲۱OHD) بودند. این گروه از بیماران شامل ۲۲۶ (۶۵٪) دختر و ۱۲۱ (۳۵٪) پسر بودند. ۶۳ نفر (۱۴/۵٪) به نوع کمبود ۱۱ هیدروکسیلاز (۱۱OHD) یا هیپرتانسیو بیماری مبتلا بودند که ۳۱ نفر (۴۹٪) آنها دختر و ۳۲ نفر (۵۱٪) پسر بودند. کمبود ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز (۳βOHD) در ۱۱ نفر (۲/۵٪) دیده شد که ۴ نفر از آنها دختر و ۷ نفر پسر بودند. نوع لیپوئید در سه بیمار (۰/۷٪)، دو دختر و یک پسر دیده شد. نوع کمبود ۱۷ هیدروکسیلاز (۱۷OHD) در ۵ دختر (۱/۱٪) دیده شد. هیپوآلدوسترونیسم با رنین بالا بدون کمبود کورتیزول در ۴ بیمار (۰/۹٪)، ۲ دختر و ۲ پسر مشاهده گردید (جدول ۱).

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-19]

جدول ۱ـ شیوع انواع مختلف هیپرپلازی مادرزادی آدرنال

نوع	جنس		جمع	
	دختر	پسر	تعداد	درصد
۲۱OHD	۲۲۶	۱۲۱	۳۴۷	٪۸۰/۳
۱۱OHD	۳۱	۳۲	۶۳	٪۱۴/۶
۳βOHD	۴	۷	۱۱	٪۲/۵
Lipoid	۲	۱	۳	٪۰/۷
۱۷OHD	۵	–	۵	٪۱/۲
Hypoaldo	۲	۲	۴	٪۰/۹
جمع	۲۷۰	۱۶۳	۴۳۳	٪۱۰۰

OHD: کمبود آنزیم هیدروکسیلاز: ۳βOHD: کمبود ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز؛ hypoaldo: هیپوآلدوسترونیسم

از بیمارانی که مبتلا به کمبود ۲۱OHD بودند، ۲۶۰ نفر (٪۷۵) آنها مبتلا به نوع دافع نمک بودند (۱۶۱ دختر [٪۶۲] و ۹۹ پسر [٪۳۸]. ۷۶ بیمار (٪۲۲) نوع ویریلیزان ساده داشتند (۵۴ دختر [٪۷۱] و ۲۲ پسر [٪۲۹]). ۱۱ نفر (٪۳) که همگی دختر بودند نوع غیرکلاسیک (دیررس) بیماری را نشان دادند (جدول ۲).

از بیمارانی که به نوع دیررس کمبود ۲۱OHD مبتلا بودند، یک نفر در سن ۶ سالگی با آدرنارک زودرس و کلیترومگالی خفیف و بقیه با شکایت هیرسوتیسم در حوالی بلوغ یا پس از آن مراجعه کرده بودند. این افراد ابهام تناسلی نداشتند و فقط یک نفر کلیترومگالی مختصر داشت. در همهٔ این افراد مقدار پایهٔ ۱۷ـ هیدروکسی پروژسترون در ساعت ۸ صبح بالا بود و نیازی به آزمون ACTH احساس نشد.

جدول ۲ـ شیوع انواع مختلف کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز در هیپرپلازی مادرزادی آدرنال

نوع	جنس		جمع	
	دختر	پسر	تعداد	درصد
غیرکلاسیک	۱۱	–	۱۱	٪۳
دافع نمک	۱۶۱	۹۹	۲۶۰	٪۷۵
ویریلیزان‌ساده	۵۴	۲۲	۷۶	٪۲۲
جمع	۲۲۶	۱۲۱	۳۴۷	٪۱۰۰

نتایج خویشاوندی والدین و وقوع ازدواج فامیلی

از ۲۱۸ مورد، خویشاوندی پدر و مادر در ۱۳۴ نفر (٪۶۱) گزارش شد که ۹۹ نفر (٪۷۴) خویشاوند نزدیک و ۳۵ نفر (٪۲۶) خویشاوند دور بودند (نمودار ۱). از ۱۸۴ نفر وقوع ازدواج فامیلی در ۷۹ نفر (٪۴۳) ذکر شد که ۶۵ مورد (٪۸۲) خواهر و برادر، ۷ مورد (٪۹) خویشاوند نزدیک و ۷ مورد (٪۹) خویشاوند دور بودند (نمودار ۲).

درجهٔ ویریلیسم

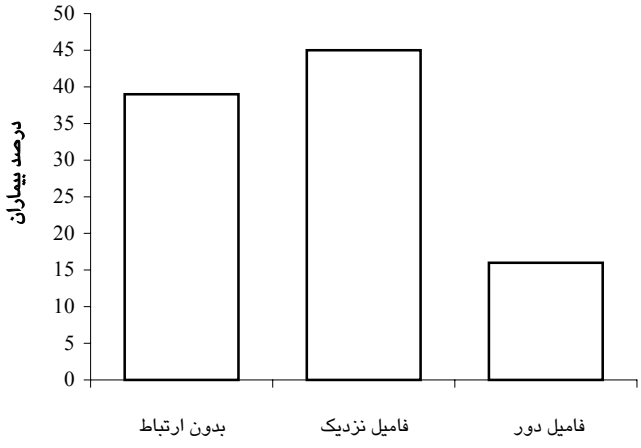
درجهٔ ویریلیسم در ۸۵ بیمار بر حسب تقسیم‌بندی پرادر مشخص شد. ۲۱ بیمار ویریلیسم نداشتند (۸ بیمار مبتلا به نوع غیرکلاسیک کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز، ۴ بیمار مبتلا به ۳βOHD، ۳ بیمار مبتلا به هیپرپلازی لیپوئید آدرنال، ۵ بیمار مبتلا به کمبود ۱۷OHD و دو بیمار مبتلا به هیپوآلدوسترونیسم). ۱۱ نفر ویریلیسم کامل یعنی نوع ۵ پرادر داشتند که ۸ نفر آنها مبتلا به کمبود ۲۱OHD بودند و ۳ نفر کمبود ۱۱OHD داشتند. شایع‌ترین نوع ویریلیسم

جدول ۳ـ درجهٔ ویریلیزاسیون بر حسب تقسیم‌بندی پرادر در بیماران دارای ابهام تناسلی

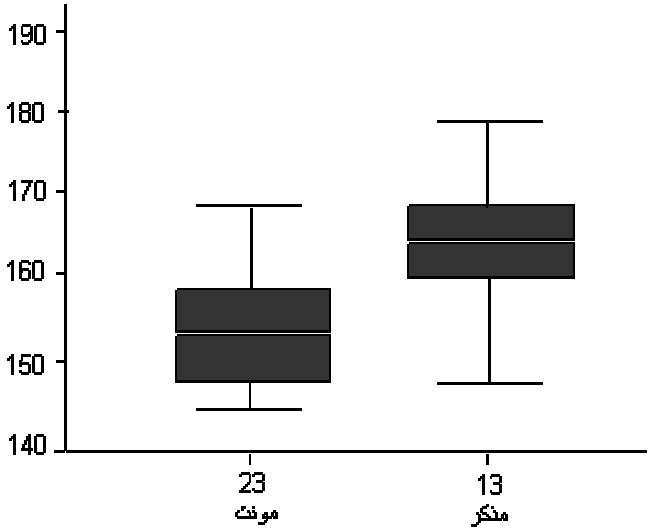
	۲۱OHD	۱۱OHD	۳βOHD	Lipoid	۱۷OHD	Hypoaldo	جمع
فاقد ویریلیزاسیون	۸	–	۴	۳	۵	۲	۲۲
درجهٔ ۱	۸	۲	–	–	–	–	۱۰
درجهٔ ۲	۳	–	–	–	–	–	۳
درجهٔ ۳	۱۲	–	–	–	–	–	۱۲
درجهٔ ۴	۲۰	۳	۴	–	–	–	۲۷
درجهٔ ۵	۸	۳	–	–	–	–	۱۱
جمع	۵۹	۸	۸	۳	۵	۲	۸۵

OHD: کمبود آنزیم هیدروکسیلاز: ۳βOHD: کمبود ۳ بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز؛ hypoaldo: هیپوآلدوسترونیسم

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-19]



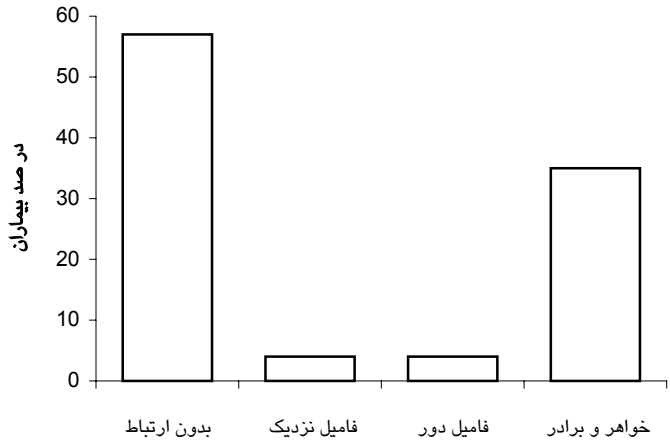
نمودار ۱ـ خویشاوندی پدر و مادر در بیماران مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال



نمودار ۲ـ وقوع ازدواج فامیلی در بیماران مبتلا به هیپرپلازی آدرنال

نوع ۴ پرادر بود (جدول ۳).

سه نفر از بیمارانی که ویریلیسم درجهٔ ۴ را نشان می‌دادند، علایم بالینی دفع نمک نداشتند ولی مقدار رنین پلاسمای آنها بالا بود که نشان‌دهندهٔ نوع ویریلیزان سادهٔ کمبود ۲۱OHD می‌باشد. در این افراد ویریلیسم شدید با کمبود خفیف مینرالوکورتیکوئید در حد سدیم و پتاسیم طبیعی و رنین بالا دیده می‌شد، اما فشارخون آنها طبیعی بود. مقادیر سرمی آزمایش‌های این بیماران در جدول (۴) نمایان است.



نمودار ۳ـ قد نهایی در بیماران مبتلا به هیپرپلازی آدرنال به جز نوع غیرکلاسیک کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز

مرگ و میر

مرگ و میر بیماران تا سال ۱۳۶۴ از ۲۰۸ بیمار ۲۱ مورد بود که ۱۰٪ موارد را تشکیل می‌داد ولی از سال ۱۳۶۴ به بعد در ۲۲۵ مورد فقط ۲ نفر (۰/۹٪) بود که یکی از آنها یک مهاجر افغانی بود و دیگری وضعیت فرهنگی ـ اجتماعی پایینی داشت.

نتایج عمل جراحی، حاملگی و بلوغ دختران

تمام دختران با ابهام جنسی تحت عمل جراحی قرار گرفتند. عمل جراحی شامل کوتاه کردن کلیتوریس و واژینوپلاستی در یک جلسه بود. در دو بیمار بعد از ازدواج حاملگی رخ داد.

مادر اول که مبتلا به نوع ویریلیزان ساده بود، تحت عمل جراحی واژینوپلاستی قرار گرفت و صاحب سه فرزند شد. اولین بارداری بعد از ۶ سال نازایی به وسیلهٔ تحریک با hCG و hMG رخ داد ولی دو بارداری دیگر بدون دخالت دارویی رخ داد. زایمان‌ها به وسیلهٔ سزارین انجام شد. هر سه فرزند در سال‌های اول عمر ۱۷–OHProgesterone طبیعی (۱–۱/۷ ng/mL) داشتند که به تدریج هر سال بر مقدار آن افزوده شد. فرزند اول در سن ۶/۸ سالگی دچار آدرنارک زودرس شد و با ۱۷OHP = ۸/۸ ng/mL (طبیعی: ۳–۰/۱)، رنین طبیعی و الکترولیت‌های طبیعی تحت درمان هیدروکورتیزون قرار گرفت. دو فرزند دیگر در سن ۵ سالگی

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-19]

و ۶/۵ سالگی هنوز علایم بالینی ندارند و ۱۷OHP آنها ۳ و ۳/۵ ng/mL است.

مادر دوم مبتلا به نوع دیررس بیماری بود. بیماری با کلیترومگالی مختصر و هیرسوتیسم در سن ۱۴ سالگی تظاهر کرده بود. سابقهٔ عمل جراحی دستگاه تناسلی را ذکر نمی‌کرد ولی تحت درمان با پردنیزولون و به علت رنین بالا تحت درمان با فلودروکورتیزون بود. در ۲۳ سالگی اولین بارداری به طور طبیعی رخ داد. او صاحب دو فرزند شد. زایمان‌ها به روش سزارین انجام گردید. در اولین فرزند رویش موهای پوبیس در ۲/۵ سالگی ذکر می‌شد ولی در سن ۴/۵ سالگی به علت آدرنارک زودرس مراجعه کرد که در آن زمان سن استخوانی وی ۷/۵ سال بود. وی با ۱۷OHP>۲۵ ng/mL تحت درمان با هیدروکورتیزون قرار گرفت و به علت رنین بالا فلودروکورتیزون نیز دریافت کرد. در سن ۷ سالگی به علت بلوغ زودرس تحت درمان آنالوگ GnRH قرار گرفت که درمان در سن ۱۲ سالگی قطع شد. فرزند دوم در ۴ روزگی ۱۷OHP=۲۰ ng/mL داشت. در حالی که هیچ یک از علایم بالینی بیماری را نشان نمی‌داد. وی در ۵/۵ ماهگی بدون علایم بالینی به علت بالا بودن رنین ۱۹/۲ ng/mL/hr (طبیعی ۱/۹-۰/۵)، ۱۷OHP=۲۷ ng/mL، سدیم = ۱۴۳ mEq/L و پتاسیم = ۴/۵ mEq/L برای جلوگیری از پیشرفت سن استخوانی و تهدید قد نهایی تحت درمان با هیدروکوتیزون و فلودروکورتیزون قرار گرفت.

یک بیمار از نوع ویریلیزان ساده به تازگی ازدواج کرده و مشکلی نداشته است. بیمار دیگری که ویریلیسم درجهٔ ۵ داشت بعد از ازدواج نیاز به دیالاتاسیون واژینال پیدا کرد. هیچ یک از بیماران عمل شده مشکل انسداد واژن نداشتند. نامنظمی پریود و آمنورهٔ ثانویه در بیمارانی که پذیرش درمانی خوبی نداشتند، دیده شد. با مصرف منظم دارو و کنترل هورمونی خوب، پریود منظم آغاز شد. برای ایجاد پریود در بعضی موارد، نیاز به تجویز سیپروترون کامپاند بود.

قد نهایی

قد نهایی دختران مبتلا به نوع غیرکلاسیک کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز حداقل ۱۵۶ و حداکثر ۱۶۱/۵ سانتیمتر با متوسط ۲±۱۵۹ بود که اکثر آنها قبل از شروع درمان به قد نهایی رسیده بودند. با حذف انواع غیرکلاسیک بیماری، ۲۳ نفر از دختران قد نهایی ۱۶۷/۵-۱۴۶ با متوسط ۶/۶±۱۵۴/۶ سانتیمتر داشتند که با قد بینابینی پدر و مادر که ۴/۴±۱۵۸/۶ سانتیمتر بود، اختلاف معنی‌داری داشت (p=۰/۰۰۵) ۱۳ نفر از پسران قد نهایی ۱۸۴/۵-۱۴۸ سانتیمتر با متوسط ۹±۱۶۴/۶۵ داشتند. قد بینابینی پدر و مادر برای پسران ۹ /۴±۱۷۰/۸ سانتیمتر بود که اختلاف بین پسران با قد بینابینی پدر و مادر معنی‌دار بود (p=۰/۰۲۴) (نمودار ۳ و ۴).

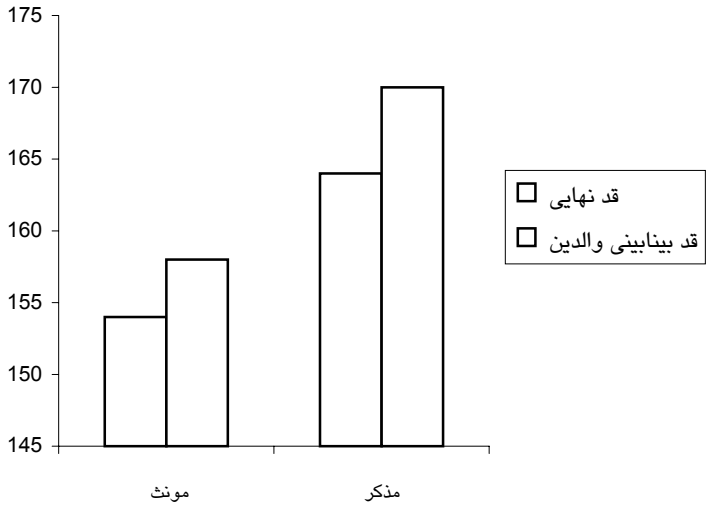
جدول ۴ـ مشخصات و آزمایش‌های بیماران مبتلا به نوع ویریلیزاسیون ساده کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز با ویرایلیزاسیون درجهٔ ۴ پرادر

بیماران	سن مراجعه	کاریوتایپ	فشارخون mmHg	سدیم mEq/L	پتاسیم mEq/L	۱۷OHP ng/mL	PRA ng/mL/hr
ز ـ ف	۵ ماه	۴۶ XX	۹۰/۵۰	۱۳۴	۴/۹	۱۰۵	۱۱/۵
ج ـ ح	۱۲/۳ سال	۴۶ XX	۱۱۰/۶۰	۱۴۳	۴/۵	۷۵۰	۱۵/۶
ر ـ ا	۱/۵ سال	۴۶ XX	۱۰۰/۷۰	۱۲۶،۱۳۷	۶/۲ و ۵/۳	۶۶/۳	۴۸/۶
طبیعی				۱۴۵-۱۳۲	۵/۵-۳/۵	۳/۰-۰/۱	۱/۹-۰/۵

۱۷OHP: ۱۷ هیدروکسی پروژسترون؛ PRA: فعالیت رنین پلاسما

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-19]

اختلاف قد دختران و قد بینابینی والدین از ۱۶/۵- تا ۵+ (متوسط ۵/۴۶±۴/۵۶-) متغیر بود. اختلاف قد پسران با قد بینابینی والدین از ۱۲- تا ۵/۵+ (متوسط ۶±۴/۷-) تغییر می‌کرد. قد بسیار کوتاه در موارد ابتلا به کمبود ۱۱ هیدروکسیلاز یا نوع ویریلیزان سادهٔ کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز دیده می‌شد. این افراد با سن استخوانی پیشرفته دیر مراجعه کرده یا در ابتدای درمان دوزهای بالای کورتیزون استات حدود $40 mg/M^2$ دریافت کرده بودند یا مدت زمانی قبل از مراجعه به جای هیدروکورتیزون پردنیزولون یا دگزامتازون مصرف کرده بودند. برای برخی از آنها آنالوگ GnRH نیز برای پیشگیری از بلوغ تجویز گردید تا حداقل تا حدودی پتانسیل قد نهایی حفظ شود. وزن همزمان با قد نهایی در دختران ۴۰ تا ۹۶ کیلوگرم با متوسط ۶۱/۶±۱۲/۶ و در پسران ۴۸ تا ۹۶ با متوسط ۶۵/۸±۱۵ بود. قد نهایی با وزن رابطهٔ معنی‌داری نداشت.



نمودار ۴ـ مقایسهٔ قد نهایی با قد بینابینی والدین در بیماران مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال به جز فرم غیرکلاسیک کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز

معرفی موارد غیرمعمول

یک دختر مبتلا به ۲۱OHD با ویریلیسم درجهٔ ۵ پرادر با وزن ۲/۶۰۰ کیلوگرم متولد شد. بیماری وی در ۱۰ روزگی با استفراغ‌های شدید تظاهر کرد و تشخیص داده شد. درمان برایش شروع شد ولی متأسفانه به علت عدم علاقهٔ پدر و مادر برای داشتن چنین فرزندی تحت درمان قرار نگرفت تا در ۱۱ ماهگی توسط مادر و دایی بیمار مخفیانه به مطب آورده شد. وزن کودک ۵/۳۵۰ کیلوگرم بود که ۲/۷۵۰ کیلوگرم در مدت ۱۱ ماه اضافه شده بود. سدیم خون ۹۰ و پتاسیم ۸ میلی‌اکی‌والان در لیتر بود که زنده ماندن وی با این شرایط جای تعجب داشت. وی به علت عدم رضایت برای بستری کردن تحت درمان سرپایی قرار گرفت. او در حال حاضر ۷/۵ ساله است، با قد ۱۲۱ سانتیمتر (روی منحنی ۲۵٪) و وزن ۲۴ کیلوگرم (روی منحنی ۵۰٪)، از هوش خوبی برخوردار است و در مدرسه نمرات خوبی دارد.

یک بیمار مبتلا به کمبود ۱۱OHD در نوزادی علایم دفع نمک خفیف با سدیم ۱۲۸ میلی‌اکی‌والان و پتاسیم ۶ میلی‌اکی‌والان در لیتر را نشان داد که حتی تحت درمان با مقدار کم فلودروکورتیزون قرار گرفت ولی بعداً فشارخون بیمار بالا رفت و در بررسی‌های مکرر بعد از قطع فلودروکورتیزون، همیشه رنین پایین داشت. در یک نفر از بیماران مبتلا به کمبود ۱۱OHD ژنیکوماستی شدید مشاهده گردید. سه بیمار مبتلا به نوع لیپوئید در یک فامیل بودند. بیمار اول از نوزادی با شک بین هیپوپلازی آدرنال و هیپرپلازی نوع لیپوئید تحت درمان قرار گرفته بود تا اینکه پسری با کاریوتیپ ۴۶XY، با ظاهری کاملاً دخترانه و ۲ بیضه در فوقانی‌ترین قسمت کانال اینگوئینال در فامیل آنها مراجعه کرد و خویشاوندی آنها مشخص شد. نوزاد سوم که به تازگی به دنیا آمده است، خواهر بیمار اول است که با علایم هیپرپیگمانتاسیون و دفع نمک در ۱۶ روزگی بیماری وی تظاهر نمود. در یک دختر علایم هیرسوتیسم، چاقی و دیابت توأماً وجود داشت که دیابت و چاقی در پدر و مادر نیز دیده می‌شد. یکی از بیماران مبتلا به کمبود ۲۱OHD از نوع دافع نمک به بیماری گریوز مبتلا شد و تحت درمان با متی‌مازول قرار گرفت.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-19]

بحث

به نظر می‌آید به دلیل شیوع ازدواج‌های فامیلی، بیماری هیپرپلازی مادرزادی آدرنال در ایران شایع باشد ولی بررسی شیوع آن احتیاج به تشخیص صحیح بیماری و ثبت نام همگانی دارد. ۸۰٪ بیماران این پژوهش مبتلا به کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز (۲۱OHD) بودند. ۷۵٪ آنها مبتلا به نوع دافع نمک بودند که در گزارش‌های دیگران هم دو سوم موارد را نوع دافع نمک تشکیل می‌دهد.[۴] ۲۲٪ نوع ویریلیزان ساده داشتند. در هر دو نوع بیشترین موارد ابتلا در دختران بود. در نوع دافع نمک ابتلای بیشتر دختران را به این مسأله نسبت می‌دهند. ممکن است بیماری در برخی پسران به علت عدم وجود ابهام تناسلی تشخیص داده نشود و آنها از بین بروند ولی این فرضیه شیوع بیشتر دختران مبتلا به نوع ویریلیزان ساده را توجیه نمی‌کند، زیرا پسران نیز در نهایت با علایم بلوغ زودرس کاذب مراجعه می‌کنند. در نوع کمبود ۱۱ هیدروکسیلاز میزان وقوع در دختر و پسر مساوی بود. شیوع هیپرپلازی مادرزادی آدرنال در نقاط مختلف دنیا با مقادیر متفاوتی گزارش شده است. شیوع آن در اسکیموهای یوپیک آلاسکایی ۱ در ۴۹۰ و در مریلند آمریکا ۱ در ۶۷۰۰۰ گزارش شده است. در غرب اروپا بین ۱ در ۵۰۰۰ تا ۱ در ۱۳۰۰۰ تخمین زده می‌شود و در غربالگری نوزادان بین ۱ در ۵۰۰۰ تا ۱ در ۱۸۰۰۰ گزارش شده است. نوع دافع نمک معمولاً در دورهٔ نوزادی با علایم استفراغ، اسهال و اختلال رشد تظاهر کرده و در صورت عدم تشخیص باعث مرگ زودرس می‌شود.[۴] ۱۱۵ مورد از این بیماری در شیراز گزارش شده است.[۵] شیوع نوع کمبود ۱۱ هیدروکسیلاز در این پژوهش، ۱۴/۶٪ بود که این آمار از گزارش‌های کشورهای غربی (۸-۵٪)[۶] بیشتر است. در مسلمانان و کلیمی‌های خاور میانه این میزان در حدود ۱۵٪ گزارش شده است.[۷] بررسی فرزندان مادران مبتلا به CAH در این پژوهش نشان می‌داد که هرچند بیماری در مادران به صورت نوع غیرکلاسیک و دیررس تظاهر کرده بود ۱۷OHP در برخی از فرزندان از همان ابتدای تولد بالا بود و در دو فرزند سرانجام خود را به صورت آدرنارک زودرس نشان داد و در نهایت این مسأله باعث بلوغ زودرس در یکی از فرزندان شد. بنابراین غربالگری و پیگیری فرزندان افراد مبتلا یا خانواده‌هایی که امکان ابتلا به این بیماری را دارند، خالی از اهمیت نیست. بعضی از پژوهشگران برنامه‌های غربالگری عمومی را برای تشخیص CAH در دوران نوزادی پیشنهاد کرده‌اند ولی با این کار به علت طولانی بودن مراحل مختلف انجام آزمایش ممکن است زمانی به تشخیص برسیم که علایم شدید بالینی در بیمار ظهور کرده باشد. موارد مثبت کاذب آزمون‌های غربالگری نیز زیاد است و آزمایش‌های مجدد و مکرر می‌طلبد.[۸] برنامه‌های غربالگری ممکن است منفی کاذب نیز داشته باشند و پزشک را به غلط از عدم ابتلا به بیماری مطمئن سازند. بونجیووانی معتقد است مطالعهٔ استروئیدها به طور مفصل و دقیق در هر زمانی که سدیم و پتاسیم برخلاف جهت یکدیگر حرکت کنند باید انجام شود.[۹] در بیماران این پژوهش که مبتلا به نوع غیرکلاسیک بیماری بودند، ۱۷OHP در ساعت ۸ صبح بالا بود و نیاز به آزمون ACTH نبود. این بیماران به غیر از یک مورد که کمی کلیترومگالی داشت و به علت آدرنارک زودرس مراجعه کرده بود، به سبب هیرسوتیسم در حوالی یا بعد از بلوغ مراجعه کرده بودند و علایمی از ابهام تناسلی نداشتند. در نوع کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز غیرکلاسیک اندازه‌گیری اتفاقی ۱۷OHP ممکن است با مقادیر طبیعی متفاوت نباشد ولی در اوج (پیک) ترشح روزانهٔ کورتیزول یعنی ساعات اولیه روز مقدار آن بالا خواهد بود.[۱۰-۱۱] بیماران مبتلا به کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز از نوع غیرکلاسیک بدون ناهنجاری ظاهری متولد می‌شوند ولی علایم و نشانه‌های افزایش آندروژن را در طول کودکی یا بلوغ نشان می‌دهند. این عارضه «نوع دیررس کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز» هم نامیده می‌شود. تظاهرات این عارضه ممکن است از نظر شدت متفاوت باشد. پسرهای مبتلا به نوع ویریلیزان ساده از پسرهای مبتلا به نوع غیرکلاسیک کمبود آنزیم تشخیص داده نمی‌شوند. بعضی از اشخاص نیز ممکن است تظاهرات بیوشیمیایی بیماری را داشته باشند ولی کاملاً بدون علامت باقی بمانند این نوع بیماری، کریپتیک نامیده می‌شود و با مطالعه بر افراد فامیل بیمار تشخیص داده می‌شود.[۱۳] در بیماران این پژوهش شیوع نوع غیرکلاسیک کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز در کل مبتلایان ۳٪ بود. چتکوسکی با انجام آزمون ACTH در بیماران مبتلا به هیرسوتیسم با تجویز دگزامتازون در شب قبل از آزمون، وقوع نوع دیررس CAH را در مبتلایان به هیرسوتیسم ۱/۲٪ گزارش کرده است. ولی بسکین بدون تجویز دگزامتازون در شب قبل، آزمون را انجام داده است و اظهار کرده که تجویز دگزامتازون باعث استراحت آدرنال و تجمع آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز می‌شود و در نتیجه این مقدار

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-19]

آنزیم در ایجاد ۱۱ دزوکسی کورتیزول از ۱۷ هیدروکسی پروژسترون کفایت کرده، شیوع بیماری را کمتر جلوه می‌دهد. بسکین با بررسی ۷۷ زن مبتلا به هیرسوتیسم و آمنوره شیوع بیماری را ۱۰/۴٪ تخمین زد. در این بیماران مقدار پایهٔ ۱۷OHP از ۱/۶ تا ۱۸/۴ ng/mL متغیر بود و بعد از تحریک با ACTH از ۷/۹ تا ۳۰ ng/mL تغییر کرد.[۱۴] در ۳ بیمار دختر پژوهش ما که مبتلا به نوع کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز بودند، ویریلیسم شدید (پرادر ۴) وجود داشت ولی دفع نمک وجود نداشت. نداشتن فشارخون بالا و بالا بودن رنین نشان داد که این بیماران، مبتلا به نوع کمبود ۱۱ هیدروکسیلاز نبودند. بنابراین شدت ویریلیسم با شدت دفع نمک متناسب نبود و این مسأله با طیف کمبود نسبی تا کامل آنزیم قابل توجیه نیست. بحث زیادی وجود دارد که چگونه بیماران طبقه‌بندی شوند. زیرا هر دستهٔ تشخیصی طیفی از بیماری را تشکیل می‌دهند. این گوناگونی به علت طیفی از اختلالات ژنتیکی در ژن P۴۵۰C۲۱ به وجود می‌آیند که روی فنوتیپ بالینی تأثیر می‌گذارد. به علاوه به دلیل وجود آلل‌های جهش یافتهٔ مختلف که در عموم مردم شایع است، اغلب بیماران هتروزیگوت مرکب‌اند که جهش‌های مختلفی را در آلل‌ها، از هر والد دریافت کرده‌اند. بالاخره عامل‌های زیادی غیر از جهش‌های مخصوص در P۴۵۰C۲۱ بر فنوتیپ بالینی تأثیر می‌گذارند که شامل ۲۱ هیدروکسیلاز خارج آدرنال (غیر از P۴۵۰C۲۱)، جهش‌های پروموتر تشخیص داده نشده در P۴۵۰C۲۱ و تغییر در حساسیت به آندروژن‌ها است. این عوامل عدم تطابق ژنوتیپ و فنوتیپ را قابل انتظار می‌سازد.[۱] نیو و سیمن[۱۵] معتقدند که ناحیهٔ فاسیکولاتا و گلومرولوزا تحت کنترل ژنتیکی جدا مثل غده‌های جدا عمل می‌کنند. در مطالعه‌های بعدی این محققان نشان داده شد که درجهٔ شدت نقص ناحیهٔ فاسیکولاتا در نوع ویریلیزان ساده از نوع دافع نمک با بررسی نسبت مادهٔ پیشتاز به مادهٔ تولید شده در آزمون ACTH قابل بررسی است.[۱۶] شاید با مطالب ذکر شده بتوان عدم دفع نمک و طبیعی بودن الکترولیت‌ها را در حضور ویریلیسم شدید بیماران ذکر شده توجیه نمود. شیوع کمبود آنزیم ۳βHSD (۳β-OHD) در بیماران ما ۲/۵٪ بود. در ۷ بیمار پسر با ابهام تناسلی و ۱۷ هیدروکسی پروژسترون بالا هیچ تشخیص دیگری به جز این نقص آنزیمی مطرح نمی‌شود و بیماری ۴ دختری که اصلاً ابهام تناسلی نداشتند ولی علایم دفع نمک را نشان می‌دادند، به حساب این نقص آنزیمی گذاشته شد. ۳β-OHD با کمبود ۱۱ و ۲۱ هیدروکسیلاز متفاوت است، زیرا تولید آندروژن‌هایی که از نظر بیولوژیک فعال هستند کمی افزایش می‌یابد؛ بنابراین ویریلیسم ممکن است در مبتلایان XX خفیف باشد و یا اصلاً وجود نداشته باشد و مرد شدن در افراد XY ناکافی است. ساخت استروئید در مرحلهٔ ترکیبات دلتا ۵ ـ پرگننولون، یعنی پرگننولون، ۱۷-OH پرگننولون و دهیدرواپی‌اندروسترون (DHEA) باقی می‌ماند. پس DHEA تنها آندروژنی است که به میزان فراوان تولید می‌شود. ۳βOHD خیلی ناشایع‌تر از کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز است و اطلاعات دقیقی از شیوع آن در دست نیست.[۱۷،۱۸]

از آنجا که این نقص آنزیمی هم در بیضه و هم در تخمدان وجود دارد، معمولاً در زمان بلوغ علایم ثانویهٔ جنسی ناکافی در پسرها ایجاد می‌کند و بلوغ خودبه‌خودی و قاعدگی در دخترها حتی با درمان جانشینی کافی گلوکو و مینرالوکورتیکوئید نیز اتفاق نمی‌افتد. علاوه بر درمان معمول، اغلب این بیماران درمان جانشین با هورمون‌های جنسی را در زمانی که سن استخوانی به حد بلوغ برسد، نیاز دارند.[۱۷] در تعداد کمی از پسران مبتلا به این بیماری بلوغ خودبخودی شرح داده شده است.[۱۹] در بیماران پسر در این پژوهش که آلت تناسلی کوچکی داشتند، آمپول تستوسترون انانتات ۲۵ میلی‌گرم هر ماه به مدت سه ماه در زیر یک سالگی داده شد تا در زمان بلوغ مشکلی از نظر جوابگویی به تستوسترون نداشته باشند. در چند مطالعهٔ گذشته‌نگر[۲۰] نشان داده شده است که متوسط قد نهایی مبتلایان به CAH کمتر از میزان گروه کنترل سالم است. ما قد بیماران خود را با قد بینابینی پدر و مادر خودشان مقایسه کردیم و طیف وسیع قد این بیماران نشان می‌دهد که عدم درمان به موقع و مناسب می‌تواند سبب کوتاه قدی شدید شود ولی آنها که پذیرش درمان خوب، تشخیص به موقع و درمان مناسب داشته باشند، قدی حتی در حدود افراد قد بلند اجتماع خواهند داشت که این امر موجب امیدواری در رعایت نکات مهم درمانی می‌شود. در مطالعه‌ای در فنلاند متوسط قد نهایی در دختران و پسران SDS-۰/۸ بود که کمتر از قد متوسط بالغان اجتماع است و در بیمارانی که دیر تشخیص داده شده بودند قد متوسط زنان SDS-۰/۵ و قد متوسط مردان SDS-۲/۱ بود که به طور معنی‌داری کمتر از قد متوسط بالغان اجتماع بود. در بیماران ما کسانی که دوزهای بالای کورتن مصرف کرده بودند، دچار چاقی مفرط شدند و با کم کردن دوز دارو نیز هیچگاه وزن آنها طبیعی نشد. ولی ارتباط معنی‌داری بین قد

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-19]

و وزن در آنها وجود نداشت. وزن زیاد به طور نسبی ارتباط منفی با قد بزرگسالی دارد. احتمال دارد که وزن نسبتاً زیاد ناشی از درمان بیش از حد باشد که لزوماً به وسیلهٔ شاخص‌های بیوشیمیایی مشخص نمی‌شود. از طرف دیگر یو و گرانت نشان دادند نمایهٔ تودهٔ بدنی بالا با قاعدگی زودرس در دختران مبتلا به کمبود ۲۱OHD همراه است. این مطلب روشن است که در درمان ۲۱OHD هدف پزشک باید رسیدن به نمایهٔ تودهٔ بدنی طبیعی باشد. سنجش دقیق زمان شروع بلوغ و درمان به موقع بلوغ زودرس بیماران با آنالوگ‌های GnRH می‌تواند راهی برای افزایش قد نهایی باشد. به نظر می‌رسد که در حین شیرخوارگی بر خلاف سنین بالاتر کودکی، هیپرآندروژنیسم همیشه باعث افزایش سرعت رشد یا پیشرفت سن استخوانی نمی‌شود.[۲۱،۲۲] لذا باید از تجویز دوزهای بیش از حد دارو در این زمان خودداری کرد. درمان با دوزهای ناکافی هیدروکورتیزون منجر به افزایش آندروژن‌ها و تشدید پیشرفت سن استخوانی و از دست دادن پتانسیل رشد می‌شود. از طرف دیگر گلوکوکورتیکوئید زیاد سبب کاهش اثرات محیطی هورمون رشد شده، با اثر مستقیم بر استخوان‌ها مستقیماً سبب کاهش رشد استخوان می‌شود.[۲۳،۲۴]

اگر هیپرآندروژنیسم برای مدت زمانی بعد از دوران نوزادی وجود داشته باشد، باعث نسبت‌های بدنی غیرطبیعی می‌شود.[۲۵] مشخص نیست که چه عواملی در تعیین قد نهایی در شیرخواران و بچه‌های درمان شده برای CAH مهم است. اگر چه تصور می‌شود که کنترل بیوشیمیایی کافی احتمال رسیدن به قد نهایی ژنتیکی بالغان را به حداکثر می‌رساند، ولی سرکوب شدید متابولیت‌های آدرنال در خون نباید یک شاخص کنترل خوب محسوب شود. تشخیص زودرس، درمان جانشین مناسب، توجه به رشد طولی و افزایش وزن، رشد استخوانی و علایم بالینی از عوامل مهم برای کنترل خوب بیماری است.[۲۶] در بیماران این پژوهش اعمال جراحی در یک جلسه انجام شد و بیمارانی که به حد بلوغ رسیدند از نظر وقوع پریود مشکلی نداشتند، تنها یک بیمار با ویریلیزاسیون کامل که در سن ۱۲ سالگی تبدیل به دختر شد، بعد از ازدواج به دیلاتاسیون زیر بیهوشی احتیاج پیدا کرد. در مطالعه‌ای بر روی ۱۰ زن جوان با CAH که تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، در ۵ تن از ۹ بیمار ژنیتالیا از نظر کاری قابل قبول بود.[۲۷]

بعضی از پزشکان ترجیح می‌دهند کوتاه شدن کلیتوریس قبل از سه ماهگی انجام شود تا نوزاد به عنوان جنس مؤنث شناخته شود و در طول سنین نزدیک بلوغ واژینوپلاستی انجام گردد. برخی دیگر از جراحان انجام توأم کوتاه کردن کلیتوریس، اینتروئیتوس پلاستی،[i] و واژینوپلاستی،[ii] را در یک جلسه در عرض دو سال اول زندگی توصیه می‌کنند.[۲۸،۲۹] حمایت روانی والدین و بیماران از زمان تشخیص لازم است. کمک‌های روانی برای آماده کردن بیمار در حال بلوغ برای عمل جراحی و قادر کردن وی برای برقراری یک رابطهٔ طبیعی لازم است.[۲۹] کم شدن مرگ و میر در بیماران این پژوهش تا حدودی به علت آگاه کردن پدر و مادر از اقدامات لازم در هنگام استرس‌های ناشی از بیماری و استرس‌های روحی است، زیرا از سال ۱۳۶۴ به بعد به هر بیمار ورقه‌ای نوشته شده مبنی بر رفتارهای درمانی خاص در زمان استرس داده شده است.

تمام انواع هیپرپلازی‌های مادرزادی آدرنال و انواع نادر آن با درجه‌های شیوع ذکر شدهٔ فوق در ایران وجود دارند. شیوع نوع ۱۱OHD در ایران بیشتر از گزارش‌های کشورهای غربی است و کاهش مرگ و میر این بیماران با درمان مناسب و آگاهی والدین از مراقبت‌های خاص در زمان استرس امکان‌پذیر است. توجه به نکات ظریف درمانی در پیگیری این بیماران باعث افزایش قد نهایی و ایجاد یک زندگی طبیعی برای آنها می‌شود، برعکس عدم تشخیص یا درمان نامتناسب، اثرات نامطلوب در چهرهٔ ظاهری آنها و کم شدن قد نهایی را به دنبال دارد و آنها را از یک زندگی طبیعی محروم می‌سازد.

i- Introitus plasty
ii- Vaginoplasty

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-19]

References

1. Miller WL. Congential adrenal hyperplasia. In: Book CGD, Hindmarsh PC. Clinicla pediatric endocrinologu. 4th ed. Oxford: Blackwell science. 2001; p. 343-44.
2. Bolkenius M, Daum R, Heinrich E. Paediatric surgical principles in the management of children with intersex. Prog Pediatr Surg. 1984; 17:33-8.
3. Whitaker RH. Genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: anatomy and technical review. Prog Pediatr Surg. 1989; 23:144-50.
4. Virdi NK, Rayner PH, Rudd BT, Green A. Should we screen for congenital adrenal hyperplasia? A review of 117 cases. Arch Dis Child. 1987; 62:659-62.
5. Karamizadeh Z, Amirhakimi GH. Experience with 115 cases of congenital adrenal hyperplasia. Med J I RI. 1996; 10:1717-20.
6. Bongiovanni AM. Congenital adrenal hyperplasia and related conditions. In: Stanbury JB, Wyngarden JB, Fredrickson DS, eds. The metabolic basis of inherited disease. 4th ed. New York: McGraw-Hill. 1978;p. 868.
7. 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; 56:222-9.
8. Larsson A, Hagenfeldt L, von Dobeln U, Curstedt T, Gustafsson J, Svensson E. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia using 17-hydroxyprogesterone assay in filter paper blood spots. Horm Res. 1988; 30:235-40.
9. Verlag S. Congenital adrenal hyperplasia due to 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. Eur J Pediat. 1996; 155:259-261.
10. Perrin CW. New MI, Dupont Bo, et al. Medical progress: congenital adrenal hyperplasia (first of two parts). The New Eng J Med 1987; 316:1519-1523.
11. Baskin HJ. Screening for late-onset congenital adrenal hyperplasia in hirsutism or amenorrhea. Arch Intern Med. 1987; 147:847-8.
12. Kohn B, Levine LS, Pollack MS, Pang S, Lorenzen F, Levy D, Lerner AJ, Rondanini GF, Dupont B, New MI. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 1982; 55:817-27
13. Kuttenn F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekkine C, Thalabard JC, Maudelonde T, Spritzer P, Mowszowicz I, et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. N Engl J Med. 1985; 313:224-31.
14. Kuttenn F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekkine C, Thalabard JC, Maudelonde T, Spritzer P, Mowszowicz I, et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. N Engl J Med. 1985; 313:224-31.
15. New MI, Seaman MP. Secretion rates of cortisol and aldosterone precursors in various forms of congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 1970; 30:361-71.
16. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, Dupont B, Stoner E, Levy DJ, Pang S, Levine LS. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. J Clin Endocrinol Metab. 1983; 57:320-6.
17. Bongiovanni AM. Unusal pattern in congenital adrenal hyperplasia: deficiency of 3β-hydroxysteroid dehydrogenase. J Clin Enocrinol Metab. 1961: 21:860-862.
18. Gendrel D, Chaussain JL, Roger M, Job JC. Congenital adrenal hyperplasia due to blockade of 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase Arch Fr Pediatr. 1979; 36:647-55.
19. Rosenfield RL, Rich BH, Wolfsdorf JI, Cassorla F, Parks JS, Bongiovanni AM, Wu CH, Shackleton CH. Pubertal presentation of congenital delta 5-3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1980; 51:345-53.
20. 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.
21. Aceto T Jr, MacGILLIVRAY MH, Caprano VJ, Munschauer RW, Raiti S. Congenital virilizing adrenal hyperplasia without acceleration of growth or bone maturation. JAMA. 1966; 198:1341-3.
22. Thilen A, Woods KA, Perry LA, Savage MO, Wedell A, Ritzen EM. Early growth is not increased in untreated moderately severe 21-hydroxylase deficiency. Acta Paediatr. 1995; 84:894-8.
23. Reiter EO, Rosenfeld RG. Cushing's syndrome. In: Williams RH, Wilson JD eds. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Philadelphia WB. Saunders Company. 1998; p. 1461.
24. 24.Brook CG, Zachmann M, Prader A, Murset G. Experience with long-term therapy in congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr. 1974; 85:12-9.
25. Young MC, Ribeiro J, Hughes IA. Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child. 1989; 64:1554-8.
26. Gasparini N, Di Maio S, Salerno M, Argenziano A, Franzese A, Tenore A. Growth pattern during the first 36 months of life in congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). Horm Res. 1997; 47:17-22.
27. Van der Kamp HJ, Slijper FM, Brandenburg H, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL, Molenaar JC. Evaluation of young women with congenital adrenal hyperplasia: a pilot study. Horm Res. 1992; 37:45-9.
28. Hecker WCH. Genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: Anatomy and technical review. Prog Pediatr Surg. 1989; 23:144-150.
29. Nihoul-Fekete C: Feminizing genitoplasty in the intersex child. Pediatr Adolesc Endocrinol. 1981; 8247-8260.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-12-19]