

مقاله پژوهشی

بررسی معیارهای رشدی و سرعت افزایش قد در بیماران مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال

رحیم وکیلی^۱، آرمان علیزاده^۲، نصرت قائمی^۳، زینب نیازی^{۴*}، معصومه سعیدی^۲، علی خاکشور^۵

^۱استاد غدد و متابولیسم کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
^۲استادیار اطفال، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
^۳دانشیار غدد و متابولیسم کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
^۴کارشناس ارشد مدیریت آموزشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
^۵استادیار اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران.
^{*}نویسنده مسئول: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

پست الکترونیک: Niaziz2@mums.ac.ir

وصول: ۹۳/۵/۵ اصلاح: ۹۳/۷/۱۲ پذیرش: ۹۳/۸/۵

چکیده

زمینه و هدف: هیپرپلازی مادرزادی آدرنال یک اختلال اتوزومال مغلوب و شایع است که علت آن نقص در یکی از پنج آنزیم مورد نیاز در ساخت کورتیزول از کلسترول می‌باشد. طیف درمانی این بیماران باریک بوده و کنترل بیش از حد یا کمتر از میزان لازم هر دو بر رشد این بیماران تاثیر گذار می‌باشد. با توجه به این مسئله معیارهای رشدی را در این بیماران را بررسی نمودیم.

مواد و روش کار: این مطالعه مقطعی بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال که در عرض یکسال به کلینیک غدد کودکان در بیمارستان امام رضا(ع) مشهد مراجعه کرده بودند انجام شد. بررسیها شامل اندازه گیری سرعت رشد قدی، سرعت رشد وزنی، نسبت توده بدنی نسبت سگمان فوقانی به تحتانی و سطح ۱۷ هیدروکسی پروژسترون سرم بود.

یافته ها: نتایج این مطالعه نشان داد که با افزایش سطح ۱۷ هیدروکسی پروژسترون میزان سرعت رشد قدی بیماران نیز بالا می‌رود ($P < 0.05$). در گروه از دست دهنده نمک با افزایش سن افت پتانسیل قدی و انحراف معیار قد نسبت به سایر گروهها وجود داشت و این بیماران پیش آگهی قدی نامناسب تری نسبت به سایر گروههای اتیولوژیک داشتند ($P < 0.05$). سن متوسط بیماران مبتلا به کمبود ۱۱ هیدروکسیلاز بالاتر بود.

نتیجه گیری: از آنجا که بین سن تشخیص و سن شروع اولین مراجعات منظم بیماران اختلاف واضح معنی دار وجود داشت، لذا درمان مناسب و اتیولوژی خاص، بیشترین موارد تاثیرگذار بر معیارهای رشدی این بیماران می‌باشد و همچنین نیاز به استفاده از تمام ابزارهای لازم جهت مراقبت منظم این بیماران به منظور کنترل بهینه بیماری احساس میشود.

واژه های کلیدی: شاخص توده بدنی، سرعت افزایش قد، سرعت افزایش وزن، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال.

مقدمه

هیپرپلازی مادرزادی آدرنال یک اختلال اتوزومال مغلوب و شایع است، که علت آن نقص در یکی از پنج آنزیم مورد نیاز در ساخت کورتیزول از کلسترول می‌باشد. شایعترین نقص آنزیمی مسبب بیماری، نقص در آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز است. کمبود کورتیزول منجر به هیپرپلازی در کورتکس آدرنال و تولید بیش از حد متابولیت‌های واسطه‌ای می‌شود [۱]. کنترل ساخت آنزیم‌ها در بدن به عهده ژنهاست. هر فرد برای ساخت آنزیم تولید کننده کورتیزول، یک جفت ژن دارد.

افراد مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH^۱) یک جفت ژن معیوب دارند، که به درستی عمل نمی‌کنند. به علت این تغییر ایجاد شده در ژنها، یا آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز تولید نمی‌شود و یا آنزیم ساخته شده عملکرد صحیحی ندارد [۲]. بیماری CAH اثری است این بیماری هیچگاه از بین نمی‌رود و همیشه همراه بیمار خواهد ماند CAH یک بیماری عفونی قابل انتقال همانند سرماخوردگی نیست [۳].

بسته به نوع نقص آنزیمی تظاهرات و نشانه‌های بیماری و همچنین علایم آزمایشگاهی متفاوتی را شاهدیم که شایعترین تظاهرات شامل فرم از دست دهنده نمک و مردانه‌سازی ساده و بلوغ زود رس کاذب می‌باشد. مشکل این بیماران به دو بخش عمده تقسیم می‌شود، در بخش اول مسائل مربوط به عدم تشخیص به موقع این بیماران است که در این حالت بسیاری از بیماران با کریز آدرنال فوت می‌شوند، یا در اشکال SV^۲ ممکن است قسمت دوم مشکلات این بیماران مسائلی است که حین درمان آنها پیش می‌آید [۴]. با توجه به این که این بیماران نیاز به درمان مادام‌العمر با

گلوکوکورتیکوئیدها با دوز فیزیولوژیک و گاهی دوز استرس دارند، استفاده از استروئیدها و همچنین تولید بیش از حد آندروژن در مبتلایان سبب اختلال در رشد و نسبت اندام‌ها می‌شود [۵-۱۱]. اگر بیماری خوب کنترل نشود، سرعت افزایش رشد قدی در سالهای اولیه عمر افزایش یافته ولی در نهایت با بسته شدن زودرس صفحات رشدی، قدنهایی کوتاه باقی خواهد ماند. در صورت بالا بودن استروئید تجویز شده به بیماران نیز رشد قدی در ابتدا کم و رشد وزنی افزایش خواهد یافت [۱۲].

بیماری CAH نوع کلاسیک، در صورت عدم درمان، می‌تواند باعث عدم تعادل نمک در بدن و در نتیجه دهیدراتاسیون، کاهش فشار خون، استفراغ، شوک و حتی مرگ شود. همچنین این بیماری، می‌تواند مشکلاتی در رشد و نمو کودک ایجاد کند. درمان این بیماری، شامل تجویز هورمون‌هایی است که بدن کودک قادر به ساختن آنها نیست. این بیماران باید دوز داروی خود را به طور دقیق کنترل کنند تا مطمئن شوند که عملکرد جنسی آنها طبیعی است و مشکلات باروری در آنها به وجود نخواهد آمدند از این مشکلات جلوگیری کند [۱۳].

روش کار

در این مطالعه ۵۰ بیمار مبتلا به CAH که به طور دوره ای به درمانگاه غدد و متابولیسم کودکان بیمارستان امام رضا (ع) مراجعه کرده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. اهداف اختصاصی ما در این بررسی، تعیین قد و وزن در مبتلایان، بررسی سرعت رشد قدی و سرعت وزنی در طول یکسال و تعیین نمایه توده بدنی (BMI^۳) و نسبت سگمان فوقانی به تحتانی در این بیماران و مقایسه آنها با افراد هم جنس و هم سن بود. روش نمونه گیری مبتنی بر هدف و شامل تمام مبتلایان مراجعه

1- Congenital Adrenal Hyperplasia

2 -Simple Virilizing

3 -Body Mass Index

متوسط غلظت ۱۷ هیدروکسی پروژسترون در گروه‌های رشدی اندازه‌گیری شد که مطابق (جدول ۱) می‌باشد. این نتایج معرف ارتباط آماری قوی و معنی‌دار بین غلظت ۱۷ هیدروکسی پروژسترون و میزان سرعت رشد قدی می‌باشد. ($P=0/04$).

یافته‌ها نشان داد بین متغیرهای سن و قد ارتباط آماری معنی‌داری وجود دارد که بیانگر افت پتانسیل قد و انحراف معیار قد در گروه سنی بالای ۱۴ سال نسبت به سایر گروه‌های سنی می‌باشد ($P=0/03$).

با توجه به نتایج جدول ۲ در مقایسه انحراف معیار قد در گروه‌های اتیولوژیک مختلف با مقادیر نرمال آن در سن و جنس مربوطه، اختلاف آماری معنی‌دار بین انحراف معیار قد در گروه‌های مختلف بیماری و مقادیر نرمال برای همان سن و جنس بدست نیامد.

با توجه به نتایج جدول ۳ اختلاف آماری بین متوسط این نسبت در گروه‌های اتیولوژیک مختلف و متوسط نرمال آن در سن مربوط وجود نداشت. همچنین مقادیر نسبت فوق در مصرف کنندگان ۳ گروه دارویی مورد مطالعه تفاوت آماری قابل ملاحظه‌ای نداشت.

کننده بود (صرف نظیر از نوع CAH). روش جمع‌آوری داده‌های بر مبنای معاینه فیزیکی مبتلایان شرح حال و اندازه‌گیری معیارهای رشد به صورت سریال و ثبت آنها در پرسشنامه بود.

یافته‌ها

از مجموع ۵۰ بیمار تحت مطالعه: ۲۷ مورد دختر (۵۴٪) و ۲۳ مورد پسر (۴۶٪) بودند. در ۱۳ مورد (۲۸٪) بیماران کمبود ۱۷ هیدروکسیلاز اتیلوژی و در ۳۱ مورد (۶۲٪) کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز اتیلوژی و در ۶ مورد (۱۰٪) کمبود ۱۱ هیدروکسیلاز اتیلوژی بیماری مشهود بود. در ۶ بیمار جنسیت اولیه پسر بود، به عبارتی با ابهام جنسی ارجاع شده بودند که بعد از تشخیص و اقدامات درمانی لازم جنسیت نهایی آنها دختر اعلام گردید. در ۳۱ مورد (۶۲٪) درمان مورد استفاده هیدروکورتیزون در ۶ مورد (۱۲٪) پردنیزولون و در ۱۳ مورد (۱۶٪) دگزامتازون بود.

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار غلظت ۱۷ هیدروکسی پروژسترون در بیماران مورد مطالعه

| گروه‌های سنی | میانگین-انحراف معیار |
|--------------|----------------------|
| ۰-۲ سال | ۱۰/۱۲±۴/۵ |
| ۲-۶ سال | ۱۷/۱±۶/۶ |
| ۶-۱۴ سال | ۲۳/۱±۱۵ |
| بالای ۱۴ سال | ۵۰±۰ |

جدول ۲: مقایسه میانگین و متوسط انحراف معیار قد بر حسب محدوده سنی و نوع بیماری

| گروههای سنی متغیرها | ۰-۲ سال | ۲-۱۴ سال | بالای ۱۴ سال |
|---------------------------------------|-----------|-----------|--------------|
| Simple virilizing (SV) | ۱/۰۵±۰/۱ | ۱/۱±۰/۲ | -۴۹/۰±۰/۷ |
| salt wasting (SW) از دست دهنده نمک | -۰/۴۷±۱/۲ | -۰/۴۸±۱/۳ | ۱/۰۴±۰/۵ |
| ۱۱ هیدروکسیلاز | -۰/۴۵±۱/۶ | -۰/۴۵±۱/۲ | -۰/۴۵±۱/۸ |

جدول ۳: نسبت سگمان فوقانی به تحتانی در گروههای اتیولوژیک مختلف در بیماران مورد مطالعه

| نوع بیماری | متوسط سگمان فوقانی به تحتانی |
|----------------|------------------------------|
| SV | ۱/۱ ± ٪۸ |
| SW | ۱/۱ ± ٪۸ |
| ۱۱ هیدروکسیلاز | ۱/۱۲ ± ٪۸ |

بحث

نتایج نشان داد که در سطوح بالاتر ۱۷ هیدروکسی پروژسترون که معرف کنترل ضعیف تر بیماری می باشد سرعت رشد قدی بیماران افزایش می یابد و این مسئله در مطالعه دکتر سیلوا^۱ و همکاران در کشور برزیل نیز اثبات شده است [۱۴].

نتایج نشان داد که که انحراف معیار قد در طول زمان در کلیه بیماران ما اختلاف قابل توجه آماری وجود نداشت، اما اثبات شد که انحراف معیار قد در طول زمان در کلیه بیماران نسبت به جمعیت نرمال کاهش پیدا می کند، ارتباط افت انحراف معیار قد در SV در گروه SV با افزایش سن نسبت به جمعیت نرمال نسبی بود. اما ارتباط افت انحراف معیار قد در کلیه بیماران نسبت به جمعیت نرمال با افزایش سن معنی دار بود. این یافته ها مشابه یافته های دکتر مانولی^۲ و همکاران در یونان می باشد [۱۵] که طبق مطالعه فوق الذکر متوسط انحراف معیار قدنهایی در گروه SV نسبت به جمعیت نرمال کمتر بوده و این بیماران به قد نهایی نرمال نمی رسند. علاوه بر این نتایج نشان می دهد که بیماران از نظر سرعت رشد وزنی و انحراف معیار وزن با مقادیر نرمال جمعیت اختلال واضح آماری معنی داری نداشتند و کنترل بیماری در آنها منجر به اضافه وزن نشده بود این مسئله مشابه یافته دکتر وارن کپ^۳ و همکاران در هلند و آلمان می باشد [۱].

همچنین مشابه مطالعه دکتر سیلوا در کشور یونان انحراف معیار قد در فاصله تکاملی و زمانی ۱۴-۲ سالگی در گروه SV نسبت به سایر گروه های اتیولوژیک بالاتر بود و با توجه به افت بیشتر انحراف معیار قد در این گروه از بیماران در محدوده سنی بالای ۱۴ سال نسبت به سایر گروهها ی اتیولوژیک نقش عامل اتیولوژیک به عنوان مهمترین عامل تعیین پروگنوز بیماری بیش از پیش مشخص شود، با در نظر داشتن این مطلب که بین گروههای درمانی و انحراف معیار قد در مطالعه ما، ارتباط آماری وجود نداشت.

در مقایسه مقادیر متوسط نسبت سگمان فوقانی به تحتانی در گروههای اتیولوژیک و در مانعی مختلف بیماران ما و مقادیر نرمال آن در سن مربوطه اختلاف بارزی وجود نداشت. این امر مؤید کنترل مناسب و بهینه بیماران در تحقیق حاضر می باشد. با در نظر گرفتن این مطلب که در صورت کنترل نامناسب این نسبت با رشد سریع اندامها در سالهای ابتدایی کاهش و در نهایت با کوتاهی قد نهایی افزایش می یابد. بر اساس نتایج این تحقیق، پیشنهاد می گردد تستهای غربالگری در ابتدای تولد جهت همه نوزادان برای CAH انجام شود و همچنین لزوم افزایش آگاهی عموم پزشکان و دانشجویان و خانواده های بیماران نسبت به شناخت بیماری و عواقب احتمالی تاخیر در مراجعه نامنظم بیش از پیش احساس می شود.

نتیجه گیری

در مجموع به نظر می رسد بیماران ما نسبت به جمعیت نرمال از رشد وزنی و رشد قدی قابل قبول برخوردار بوده و انحراف معیار قد و وزن در بیماران ما نسبت به جمعیت نرمال چشمگیری نمی باشد.

تشکر و قدردانی

نتایج این مقاله قسمتی از پایان نامه دکتر آرمان علیزاده متخصص بیماریهای کودکان و نوزادان با شماره پایان نامه ۱۶۹۵-ت از دانشگاه علوم پزشکی مشهد استخراج گردیده است. پژوهشگران بر خود لازم می دانند از کلیه پرسنلی که به نحوی در اجرای این تحقیق آنها را یاری نموده اند کمال تشکر و امتنان را دارند.

- 1 -Silva
- 2 - Manoli
- 3 -Kamp

References

- Kamp H.J, Otten BJ, Buitengeweg N, De Muinch Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Jansen M, " et al", Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients, *Arch Dis child* 2002;87(20); 139-44.
- Bongiovanni AM, Root AM, The adrenogenital syndrome, *N Engl J Med* 1963; 268:1283-89.
- Vakili R, Congnital adrenal hyperplasia in north-east of Iran: a review of 4 patients and the role of parental consanguinity in the occurrence of disease, *MJIRI* 2002; 16 (2) :75-78[Persian]
- Hargitai G, Sólyom J, Battelino T, Lebl J, Pribilincová Z, Hauspie R, "et al", Growth pattern and Pubertal Development in Patients wite Classic 21-Hydroxylase deficiency, *Endocr Rev* 2013; 34: SAT-603.
- David M, Sempe M, Blanc M, Nicolino M, Forest MG, Morel Y, Final height in 69 patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, *Arch Pediatr* 1994; 1:363-67.
- Girgis R, Winter JS, The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia, *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3926-29.
- Hauffa BP, Winter A, Stolecke H, Treatment and disease effects on short-term growth and adult height in children and adolescents with 21-hydroxylase deficiency, *Klin Padiatr* 1997; 209:71-77.
- Klingensmith GJ, Garcia SC, Jones HW, Migeon CJ, Blizzard RM, Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effects on height, sexual maturation, and fertility, *J Pediatr* 1997; 90:996-1004.
- Lim YJ, Batch JA, Warne GL, Adrenal 21-hydroxylase deficiency in childhood: 25 years' experience, *J Paediatr Child Health* 1995;31:222-27.
- New MI, Gertner JM, Speiser PW, del Balzo P, Growth and final height in classical and nonclassical 21- hydroxylase deficiency, *Acta Paediatr Jpn* 1988; 30[Suppl]:79-88.
- Young MC, Ribeiro J, Hughes IA. Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia, *Arch Dis Child* 1989; 64:1554-58.
- Idkowiak J, Parajes S, Shenoy S, Dhir V, Arun C S, Malunowicz M, " et al", Broad phenotypic spectrum of 17(alpha)-hydroxylase deficiency:funcational characterization of 4 novel mutation national characterization of 4 novel mutations in the cyp17A1 Gene, *Ecdocr Rev* 2012; 33:SAT-531.
- Hargitai G, Solyom J, Batteline T, Lebl J, Pribilincova Z, Hauspie R, "et al", Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency, *Endocirine Reviews* 2000;3(12):245-291.
- Silva IN, kater CE, Cunha CF, Viana MB, Randomized controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia, *Arch Dis Child* 1997;77(3):214-18.
- Manoli I, kanaka-Gantenbein CH, Voutetakis A, Manoli-Christidi M, Dacou-Voutetakis C, Early growth, pubertal development, body mass index and find height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome *Clin Endocrinol* 2002 NON : 57 (5): 669-79.

Original Article

The Growing Standards and Height Increase Speed in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia

Vakili R¹, Alizadeh A², Ghaemi N³, Niazi Z^{4*}, Saeidi M², Khakshour A⁵

¹Professor of Pediatrics Endocrinology and Metabolism, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

² Assistant Professor of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

³ Associate Professor of Pediatrics Endocrinology and Metabolism, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

⁴ Master of Education Management, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

⁵Assistant Professor of Pediatrics, Faculty of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran.

*Corresponding Author:
Mashhad University of
Medical Sciences, Mashhad,
Iran.
Email: Niaziz2@mums.ac.ir

Abstract

Background & Objectives: Congenital adrenal hyperplasia is a common autosomal recessive disorder, resulting from lack of activity in one of the five enzymes which produce cortisol from cholesterol. Treatment of these patients is very difficult and overtreatment or under treatment of them both influence on their growth pattern. Accordingly, we evaluated the growth pattern of these patients during one year.

Methods and Materials: We studied 50 patients whom visited in endocrinology department of Imam Reza hospital, Mashhad, Iran, during one year. We measured height rate, weight rate, and upper segment to lower segment index, body mass index and 17-Hydroxyprogesterone (17-OHP) levels regularly.

Results: The results showed that with increasing levels of 17-hydroxyprogesterone, the height growth rate of the patients also increases ($P<0.05$). In patients with salt-wasting group, there was a potential of height reduction and height standard deviation with advancing of age comparing with other groups ($P<0.05$). The average age of the 11-Hydroxylase deficiency patients was higher than the other groups.

Conclusion: There was a significant difference between the age at diagnosis and the age that patients were visited regularly. Therefore the specific etiology and appropriate treatment are the main predictors of growth pattern at these patients, and it also requires using all necessary facilities for regular care of these patients, in order to optimally control the disease is felt.

Key words: Body mass index, Congenital adrenal hyperplasia, Height velocity, Weight velocity.

Submitted: 11 Jan 2014

Revised: 10 Mar 2014

Accepted: 26 May 2014