

دکتر الهام شاهقلی

دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان کودکان امیرکبیر

دکتر علی ربانی

دانشگاه علوم پزشکی تهران - مرکز طبی کودکان

دکتر سیمین حائری

هیپرپلازی مادرزادی آدرنال از نوع هیپرتانسیو

(نقص ۱۱-بتا هیدروکسیلاز)

مقدمه

هیپرپلازی مادرزادی آدرنال یکی از علل مهم ابهام تناسلی و بلوغ زودرس در کودکان پسر می باشد. به علت تنوع اختلالات آنزیمی طیف وسیعی از علایم دیده می شود. از ابهام تناسلی و اختلال الکتروولیتی مرگبار در روزهای اول زندگی گرفته تا بلوغ زودرس در سنین کودکی و آمنوزه و پرمویی در سنین جوانی و بلوغ، همگی می توانند تابلویی از هیپرپلازی مادرزادی سورنال را ترسیم کنند. در سالهای اخیر به روشهای غربالگری هیپرپلازی مادرزادی آدرنال توجه زیادی شده است. یکی از انواع آن نقص آنزیم ۱۱-هیدروکسیلاز می باشد که ۵ تا ۸ درصد کل انواع هیپرپلازی مادرزادی غدد فوق کلیوی را تشکیل می دهد ولی به نظر می رسد شیوع آن در کشورهایمانند ایران، مراکش و اسرائیل بیشتر و تا حدود ۱۵ درصد کل موارد باشد.

این مقاله مطالعه ای است پس نگرانه برای بررسی میزان شیوع و علایم بالینی بیماران مراجعه کرده به بخش غدد مرکز طبی کودکان تهران در خلال ۱۰ سال گذشته. طی سالهای ۱۳۶۴ تا ۱۳۷۴ جمعاً ۵۸ بیمار تشخیص هیپرپلازی مادرزادی آدرنال داشتند و ۶ مورد آن از نوع نقص ۱۱-بتا هیدروکسیلاز بود.

شرح حال بیماران

بیمار اول: طاهره ص. ۴ ساله اهل و ساکن گرگان. در تاریخ ۷۱۵ر۴ بیمار اول: طاهره ص. ۴ ساله اهل و ساکن گرگان. در تاریخ ۷۱۵ر۴ در سن ۱۷ ماهگی با شکایت و تشخیص ابهام جنسی بستری شد. قد ۸۲ سانتی متر (بالای ۹۷ درصد منحنی)، فشار خون ۱۴۰ روی ۱۱۰ میلی متر جیوه

(بالای ۹۵ درصد)، ابهام جنسی به صورت کلیتورومگالی به بزرگی پنیس داشت؛ بیضه ای لمس نمی شد. رویش غیرعادی مو در ناحیه پوبیس و هیپرتروفی عضلانی دیده می شد.

کاریو تیپ بیمار 46XX بود، جسم کروماتین مثبت بود. سونوگرافی وجود رحم و ضمایم آن را نشان داد.

بعد از دیلاتاسیون واژن و ترمیم لبهای کوچک فرج مرخص شد.

بیمار دوم: منیره م. ۱۵ ساله اهل و ساکن تهران. در ۶ ماهگی هیپرپلازی مادرزادی آدرنال تشخیص داده شده بود. دو برادر بزرگتر او نیز مبتلا به نقص آنزیم ۲۱ هیدروکسیلاز بودند. یک خواهر سالم داشت. کلیتورومگالی و چسبندگی لبهای فرج دیده می شد. قد ۸۶ سانتی متر (بالای ۹۷ درصد)، فشار خون ۱۱۷/۷۰ میلی متر جیوه (بالای ۹۵ درصد)، سن استخوانی ۳ ساله بود.

جسم کروماتین مثبت بود. در سونوگرافی رحم و ضمایم آن دیده شد.

بیمار سوم: اسماعیل ر. ۱۰ ماهه اهل و ساکن میانه. در تاریخ ۳۰/۱/۶۹ به علت وجود ابهام جنسی بستری شد. فرزند اول خانواده پسر ۶ ساله مبتلا به بلوغ زودرس با تشخیص هیپرپلازی مادرزادی غده فوق کلیوی از نوع نقص آنزیم ۱۱-هیدروکسیلاز فوت شده است.

هیپوسپادیاس داشت، بیضه ها لمس نشد. سن استخوانی با سن تقویمی منطبق بود، قد ۷۸ سانتی متر (بالای ۹۷ درصد)، فشار خون ۸۰/۵۰ میلی متر جیوه (طبیعی) بود. در سونوگرافی رحم و ضمایم آن دیده نشد. جسم کروماتین مثبت بود.

بیمار چهارم: هادی ط. ۵ ماهه اهل و ساکن تهران. در تاریخ ۲۷/۵/۶۶ به علت ابهام جنسی بستری شد. پدر و مادر دخترعمو-پسرعمو هستند.

کلیتورومگالی و چسبندگی لبهای فرج را داشت. قد بیمار ۵۸ سانتی متر (بالای ۹۵ درصد)، فشار خون ۱۱۰/۷۰ میلی متر جیوه، سن استخوانی منطبق بر سن تقویمی بود. جسم کروماتین مثبت بود. در سونوگرافی رحم و ضمایم آن دیده شد.

بیمار پنجم: جمال ا.، ۱۲ ساله اهل و ساکن لرستان. در سه ماهگی بلوغ زودرس به صورت بزرگی آلت، پیدایش موهای زهار و هیپرپیگمانتاسیون

سطح بدن داشت. در ۱۱ سالگی سن استخوانی ۱۳ ساله داشت. والدین غیرمنسوب می باشند.

قد بیمار ۱۵۹ سانتی متر (بالای ۹۵ درصد)، فشار خون ۱۶۰/۱۲۰ میلی متر جیوه بود.

فشار خون با کورتیزول استات، تری آمترن H و آدالات درمان شد. بیمار ششم: عبدالله آ. ۶ ساله اهل و ساکن ماکو. به علت بلوغ زودرس هتروسکسوال و فشارخون بالا در سال ۱۳۶۸ بستری شد. فرزند اول والدین غیرمنسوب می باشد. بلوغ زودرس بالینی با قد بالای ۹۵ درصد، آکنه، رویش موهای زیربغل و زهار و خشن شدن صدا دارد. هیپریگمانتاسیون منتشر پوستی به خصوص در چین های پوست و نوک پستانها دارد. اسکروتوم دوشاخه و هیپوسپادیاس پرینه وجود دارد. بیضه ها لمس نشدند. فشار خون بالا دارد. سن استخوانی ۱۷ ساله بود. جسم کروماتین مثبت و کاریوتیپ 46XX بود.

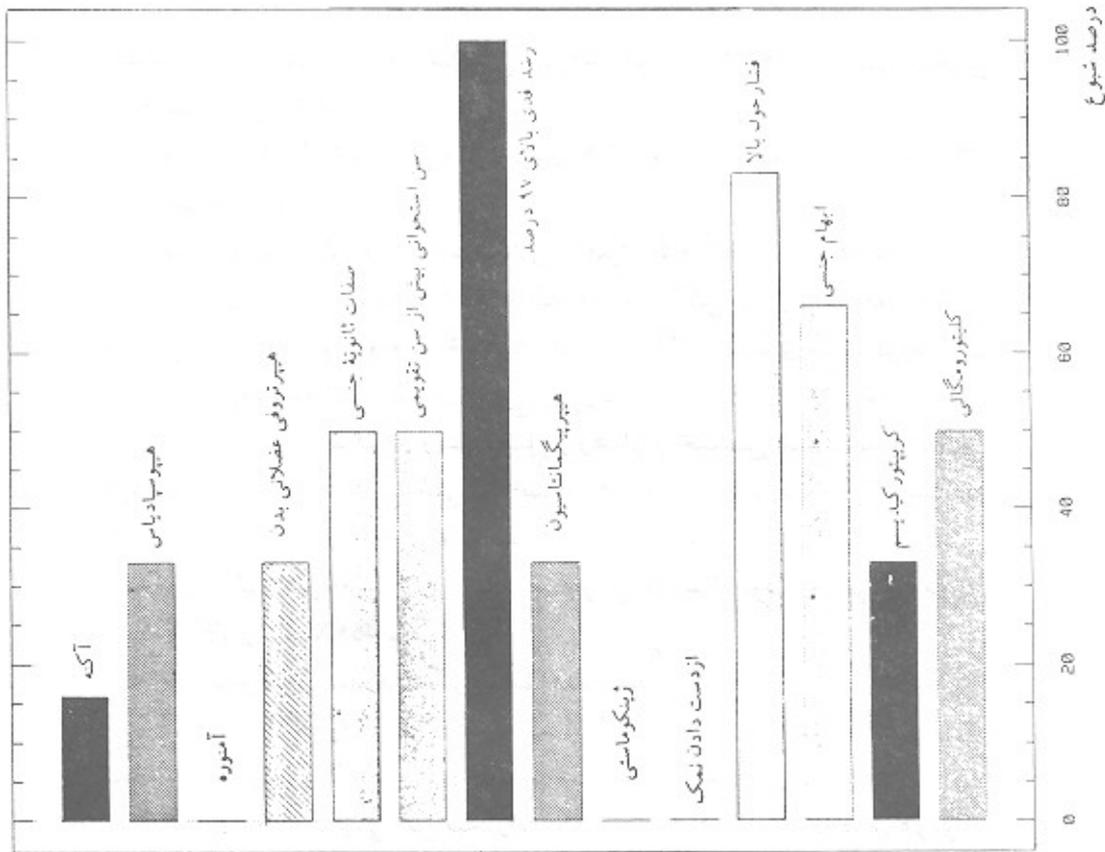
در سونوگرافی تخمدان و رحم مشاهده نشد.

درمان با کورتیزول استات انجام گرفت و پس از برداشتن رحم و تخمدانها ترمیم ژنیتال خارجی و هیپوسپادیاس انجام شد. شیوع علائم بالینی این بیماران در نمودار شکل ۱ و یافته های هرمونی آنان در جدول ۱ جمع آوری شده است.

بحث

مروری بر کار غدد فوق کلیوی و هیپرپلازی مادرزادی آن: قشر آدرنال از سه لایه گرانولوزا، فاسیکولاتا و رتیکولر تشکیل شده است که به ترتیب محل تولید سه گروه عمده از هرمون های استروئیدی مینرالوکورتیکوئیدها، گلوکوکورتیکوئیدها و آندروژن ها می باشند.

تولید هرمون های آدرنال و عمدتاً گلوکوکورتیکوئیدها توسط هرمون ACTH هیپوفیز قدامی کنترل می شود که خود تابعی از ترشح Corticotropin releasing factor (CRF) هیپوتالاموس است. محرک اصلی ACTH همین CRF است ولی ADH مترشحه از هیپوتالاموس که در هیپوفیز خلفی ذخیره می شود نیز می تواند در تولید و افزایش آن مؤثر باشد.



شکل ۱ - درصد شیوع علائم بالینی در بیماران مبتلا به کمبود ۱۱-بتا-هیدروکسیلاز

جدول ۱ - یافته های آزمایشگاهی در بیماران

17-OHCS	17-KS	DHASO4	Progesteron	Testosterone	Cortisol	Na: K	Progenantriol	
ادارار	ادارار	سرم	سرم	سرم	سرم	سرم	سرم	مقادیر طبیعی
۰٫۱-۰٫۵	<۰٫۵	۸۰-۵۶۰	۰٫۱-۰٫۵	۱٫۱-۱۱٫۶	-	-	-	بیمار ۱
-	-	-	-	-	-	-	-	بیمار ۲
۱٫۶۸	۰٫۹۳	۸٫۲۵	۱٫۸۵	۰٫۳	***	طبیعی	***	بیمار ۳
۰٫۱۱	***	۷۲	۱۲٫۹	۲٫۶۷	۲٫۳	طبیعی	***	بیمار ۴
۸٫۷۶	۶٫۶۴	۲۲۵	۱۵	۴٫۴	۱۰٫۹	طبیعی	۱	ط ۰٫۵ تا ۰٫۸
۰٫۷۱	۰٫۱۷	***	***	***	۱٫۱	طبیعی	۰٫۰۹	بیمار ۵
							ط ۰٫۵ تا ۰٫۸	
۱٫۶۳	۱٫۶۸	۱۶٫۴	۱	۴٫۹	***	طبیعی	۰٫۱۳	بیمار ۶
							ط ۰٫۵ تا ۰٫۸	

بررسی های انجام شده به وسیله New و همکارانش نشان داد که منطقه گرانولوزا و فاسیکولاتا از نظر بیوشیمیایی کاملاً مستقلند و در واقع به صورت دو غده آندوکرین مجزا که در مجاورت هم واقع شده اند عمل می کنند و ترشح هرمونی کاملاً متفاوتی دارند. در منطقه فاسیکولاتا سنتز استروئیدها تابعی از ACTH است ولی در منطقه گرانولوزا سنتز هرمون ها به وسیله سیستم رنین- آنژیوتانسین کنترل می شود و ACTH تنها نقش ثانویه در کنترل آلدوسترون دارد (۲).

بیماری هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (Congenital adrenal hyperplasia, CAH) از اختلال تولید کورتیزول ثانوی به نقص یکی از ۵ آنزیم مهم استروئیدوژنز ناشی می شود.

یافته های بالینی در هر یک از انواع اختلالات آنزیمی نه تنها به علت ساخته نشدن هرمون های استروئیدی به مقدار کافی است بلکه ناشی از تجمع پیشتازهای استروئیدی مقدم به محل نقص آنزیمی می باشد که به مسیرهای متابولیک باز به خصوص مسیر تولید آندروژن ها هدایت می شوند.

یکی از انواع CAH کمبود آنزیم P450c11 یا (11-OH) می باشد. دو ژن مربوط به این آنزیم تاکنون شناسایی شده اند که روی بازوی بلند کروموزم ۸ قرار گرفته اند و به نظر می رسد تنها یکی از این ژن ها فعال و دارای عملکرد و دیگری فاقد اثر باشد.

آنزیم ۱۱-هیدروکسیلاز از گروه آنزیم های سیتوکروم P450 است و محتوی تقریباً ۵۰۰ اسید آمینه و یک گروه منفرد هم می باشد. به نظر می رسد این آنزیم هم در لایه فاسیکولاتا عهده دار نقش مهمی در مسیر نهایی سنتز مینرالوکورتیکوئیدها و گلوکورتیکوئیدها باشد. سه فعالیت آنزیماتیک ۱۱-هیدروکسیلاسیون، ۱۸-هیدروکسیلاسیون و ۱۸ اکسیداسیون به وسیله این آنزیم انجام می گیرد (۳).

این بیماری به صورت اتوزومی مغلوب منتقل می شود و بر خلاف کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز به HLA خاصی وابسته نیست.

شیوع بیماری در اروپاییان کم و حدود ۱ در ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده سفیدپوست را تشکیل می دهد، در کل مبتلایان به CAH بعد از کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز مقام دوم را دارد و تقریباً ۵ تا ۸ درصد موارد را شامل می شود. این بیماری در مسلمانان و یهودیان خاورمیانه شایع تر است و

تقریباً ۱۵ درصد مبتلایان به CAH را در بر می گیرد. در کلیمیان ایران اشکال کمبود ۱۱- هیدروکسیلاز با اختلال ۱۸ اکسیداز شایع است و سندرم بالینی «کمبود ۱۸ متیل اکسیداز» را ایجاد می کند (۵).

در کمبود ۱۱- هیدروکسیلاز کلاسیک، ۱۱- دزکسی کورتیزول قادر به تبدیل شدن به کورتیزول نیست و در نتیجه پیشنازهای تجمع یافته در پشت محل نقص آنزیم به مسیر سنتز و تولید آندروژن ها هدایت می شوند. از طرف دیگر دزکسی کورتیکوسترون (DOC) نیز قادر به تبدیل شدن به کورتیکوسترون و نهایتاً به آلدوسترون نیست و نتیجتاً DOC که مینرالوکورتیکوئید ضعیفی است در قشر آدرنال جمع می شود و سطح پلاسمایی آن افزایش می یابد. بیشتر این DOC انبارشده، در ناحیه فاسیکولاتا تجمع می یابد.

دو نوع کمبود ۱۱- هیدروکسیلاز تاکنون شناخته شده اند. در یک نوع هر دو اختلال ذکر شده دیده می شود ولی در نوع دیگر فقط سنتز کورتیزول مختل شده و DOC طبیعی است. تا کنون موردی که در آن تنها تبدیل DOC به آلدوسترون مختل شود گزارش نشده است (۷).

علائم بالینی بیماری: علائم بیماری در افراد مختلف از نظر شدت و تنوع طیف وسیعی دارند. در اشکال کلاسیک اکثراً علائم بیماری در جنس مؤنث به صورت ابهام جنسی از ابتدای عمر، بلوغ زودرس در سالهای اولیه و علائم ویریلیزاسیون که منجر به مذکرنمایی می شود می باشد و در سالهای میانی کودکی هیپرتانسیون نیز به علائم فوق اضافه می شود. در پسرها معمولاً بلوغ زودرس حقیقی و افزایش فشارخون از علائم شایع بیماری است. در اشکال خفیف کمبود ۱۱- هیدروکسیلاز نیز اغلب عدم وقوع قاعدگی و پرمویی از علل مراجعه زنان مبتلا به پزشک می باشد (۷).

در ۷۵ درصد مبتلایان به اشکال کلاسیک بیماری، هیپرتانسیون متوسط تا شدید دیده می شود که گاه منجر به انسفالوپاتی و مرگ می گردد. هیپرتانسیون ممکن است با اختلال الکترولیتی مانند هیپوکالمی همراه باشد. هیپرتانسیون شاخص خوبی برای تشخیص کمبود آنزیمی نیست زیرا بسیاری از بیماران در سالهای اولیه عمر فشار خون طبیعی دارند و بعداً دچار افزایش فشار خون می شوند. علت عمده افزایش فشار خون افزایش DOC و متابولیت های ۱۸- هیدروکسی آن می باشد. مواردی از بیماران گزارش شده اند که

علیرغم DOC بالا فشارخون طبیعی داشته اند (۷). به نظر می رسد افزایش فشار خون ارتباط مستقیمی با شدت ویریلیزاسیون و مذگرنمایی دارد. زنان مبتلا که علایم نرینگی و افزایش آندروژن ها را به طور شدید نشان می دهند نسبت به زنانی که فنوتیپ طبیعی دارند بیشتر دچار علایم افزایش مینرالوکورتیکوئیدها و افزایش فشار خون می شوند (۶).

اگرچه همان طور که قبلاً اشاره شد در ۷۵ درصد موارد هیپرتانسیون در مرحله ای از زندگی ظاهر می شود مع الوصف مواردی از نمک پالی به خصوص در دوره نوزادی دیده شده است. احتمالاً پروژسترون، پرگنانولون و فرآورده های ۱۶-هیدروکسی بقایای آدرنال جنینی مسئول این حالت می باشند (۷).

در بعضی موارد با شروع درمان کورتن و رژیم کم نمک تعادل منفی سدیم رخ می دهد. البته بسیاری از بیماران با شروع کورتن درمانی با افزایش ترشح رنین و سنتز مقادیر کافی آلدوسترون به درمان پاسخ می دهند. این مسئله نشان دهنده تنوع بالینی در بیماران مختلف است. در بیشتر موارد نمک پالی بعد از شروع کورتن رخ داده که علت آن نیز مهار ترشح DOC و اختلال در سنتز و تولید آلدوسترون است (۷).

مذگرنمایی (Virilization) و بزرگی پستانها (Gynecomastia) در این بیماران به خصوص در نوع شدید آن دیده می شود. بدون درمان جانشینی با کورتن تظاهرات اولیه افزایش تولید آندروژن ها به صورت رویش موهای تناسلی، زیربغل، صورت و کلفت شدن صدا، آکنه و نعوظ رخ می دهد.

رشد سریع اندامها، افزایش توده عضلانی و تکامل سریع استخوانی متعاقباً به وقوع می پیوندند.

اگرچه بیمار در خلال سالهای اولیه عمر به علت تغییرات فوق الذکر نسبت به گروه همسال از قد و وزن بالاتری برخوردار است ولی نهایتاً به علت بسته شدن زودرس صفحه رشد، در سنین بالاتر قد کوتاه تری خواهد داشت. افزایش ترشح آندروژن های آدرنال و کاهش ترشح گونادوتروپین ها علت عمده ای برای عدم بروز سیکل های قاعدگی در دختران مبتلا است ولی در پسران مبتلا حتی در صورت عدم درمان اسپرمتوزن رخ می دهد. در برخی از بیماران ژینکوماستی گزارش شده که با شروع درمان بهبود

یافته است. علت ژینکوماستی دقیقاً روشن نشده ولی به نظر می رسد علل دیگری غیر از نسبت بالای استروژن به آندروژن در ایجاد آن دخیل باشند (۷).

شیوع کریپتورکیدیزم (بیضه های نهفته) در پسران مبتلا بالا است و از این نظر تفاوتی بین این بیماران و مبتلایان به کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز وجود ندارد. علت آن احتمالاً مهار ترشح گونادوتروپین های هیپوفیز به علت اثر فیدبکی آندروژن های آدرنال در طول زندگی داخل رحمی می باشد (۶).

تومور دو طرفه بیضه در پسرهایی که درمان کنترل نشده دریافت کرده اند دیده شده که احتمالاً به علت تحریک مزمن ACTH روی سلول های پلوری پتانسیل، سلول های لیدینگ یا بقایای آدرنال در بیضه می باشد. این تومورها معمولاً برخلاف سایر تومورهای بیضه نیاز به ارکتومی ندارند (۴).

یکی از شاخص های هیپرپلازی مادرزادی آدرنال تیرگی پوست و هیپرپیگمانتاسیون آن است که حتی از بدو تولد مشاهده می شود و با درمان نیز ممکن است به طور کامل برطرف نشود. شاید بتوان گفت که وجود پیگمانتاسیون شدید در بیمار مبتلا به CAH که علایم نمک پالی را ندارد شاخص تشخیصی برای کمبود ۱۱-هیدروکسیلاز محسوب می شود.

غیراز علایمی که در فوق به آنها اشاره شد این نکته نیز قابل ذکر است که بعضی از اشکال خفیف کمبود ۱۱-هیدروکسیلاز را کسانی دارند که تنها به علت پرمویی (Hirsutism)، الیگومنوزه یا آمنوزه و تخمدان پلی کیستیک به درمانگاه زنان یا غدد مراجعه می کنند. این اشکال به مراتب شایع تر از شکل کلاسیک است و تشخیص افتراقی آنها از کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز مشکل می باشد (۷).

تشخیص آزمایشگاهی: تشخیص آزمایشگاهی اشکال کلاسیک با نشان دادن سطح بالای سرمی ۱۱-دزکسی کورتیزول، DOC، افزایش ۱۷-هیدروکسی پروژسترون، آندروستن دیون، تستوسترون سرم، غلظت پایین رنین و آلدوسترون سرم و سطح بالای متابولیت های تتراهیدرو، DOC، ۱۱-دزکسی کورتیزول، افزایش ۱۷-کتوستروئید در ادرار امکان پذیر است.

در اشکال غیرکلاسیک افزایش چندین برابر سطح تتراهیدرو و ۱۱-دزوکسی کورتیزول در ادرار بعد از تست تحریکی با ACTH ارزش تشخیصی دارد.

حاملان هتروزیگوت حتی بعد از تست تحریک با ACTH اختلال بیوشیمیایی نشان نمی دهند (۶).

درمان: مانند کمبود ۲۱-هیدروکسیلاز درمان این بیماری درمان جانشینی با کورتن به صورت تجویز کورتیزول استات یا معادل آن می باشد. دوز درمانی کورتیزول استات در بچه های زیر ۵ سال ۱۰ تا ۱۵ میلی گرم، ۵ تا ۱۲ سال ۱۵ تا ۲۰ میلی گرم و بالای ۱۲ سال ۲۰ تا ۳۰ میلی گرم است که بهتر است در دو دوز منقسم تجویز شود (۱). در شرایط دیسترس، بیماری، عفونت، جراحی و حتی محدودیت نمک، بهتر است دوز کورتن ۲ تا ۳ برابر افزایش یابد. گاهی هیپرتانسیون بیمار با درمان کورتن بهبود نمی یابد و به داروهای ضد فشارخون نیاز پیدا می کند.

بعضی مواقع درمان با کورتن به خصوص در کودکان خردسال باعث آشکار شدن اختلال سنتز مینرالوکورتیکوئیدها و کمبود آلدوسترون می شود و اختلال الکترولیتی ظاهر می گردد. در چنین مواردی تجویز نمک و حتی گاه درمان جانشینی با مینرالوکورتیکوئیدها می تواند مؤثر باشد (۶).

ترمیم ابهام جنسی و کلیتورومگالی در بیماران دختر بهتر است با عمل جراحی انجام شود. سن مناسب برای جراحی ۶ ماهگی تا یک سالگی است. در پسرها معمولاً بیماری تا سن ۳ تا ۷ سالگی تشخیص داده نمی شود و اغلب این کودکان با سن استخوانی پیشرفته و علائم بلوغ جنسی حقیقی که متناسب با سن استخوانی رخ داده است مراجعه می کنند. در این موارد می توان با تجویز آنالوگ های LHRH روند بلوغ را مهار کرد (۱).

گاهی درمان ناکافی می تواند به تغییرات آدنوماتوئید در آدرنال یا ظهور تومور خوش خیم دو طرفه بیضه منجر شود که قبلاً به آن اشاره شد (۱). قطع درمان می تواند با علائم آکنه، قطع قاعدگی و ظهور مجدد ویریلیزاسیون در دخترها همراه باشد ولی در پسرها معمولاً اسپرmatوژنز ادامه می یابد (۶).

یک تست آزمایشگاهی با ارزش عبارت است از اندازه گیری 17OHCs که متابولیت ادراری کورتیزول و همچنین ۱۱-دزکسی کورتیزول می باشد. اگرچه با بالا بودن 17OHP نیز می توان به غیرطبیعی بودن این اندیس پی برد.

کنترل سن استخوانی و سن قذی نیز همراه آن باید انجام گیرد و دوز کورتن تجویز شده براساس آهنگ رشد استخوانی تنظیم گردد.

بیماری کمیود ۱۱- هیدروکسی یک بیماری اتوزومی مغلوب است و بنا براین شیوع فامیلی دارد. تشخیص قبل از تولد با اندازه گیری تتراهیدرو و ۱۱- دزوکسی کورتیزول در مایع آمنیوتیک و DNA-Probe مقدور است (۱).

خلاصه

هیپرپلازی مادرزادی آدرنال به علت نقص ۱۱-بتا-هیدروکسیلاز در ایران نسبتاً شایع است و حدود ۱۵ درصد از موارد هیپرپلازی مادرزادی غدد فوق کلیوی را شامل می شود.

در ۱۰ سال گذشته ۵۸ بیمار مبتلا به هیپرپلازی آدرنال در مرکز طبّی کودکان تهران بستری شده اند که ۶ مورد از آنان به نقص ۱۱-بتا-هیدروکسیلاز مبتلا بودند.

در این مقاله ضمن گزارش علایم بالینی و یافته های آزمایشگاهی این بیماران در باره خصوصیات بالینی و پاتوفیزیولوژی این بیماری بحث می شود.

Elham Shahqoli, MD
A Rabbani, MD

Tehran University of Medical Sciences
Children's Medical Center

ABSTRACT

11- β -Hydroxylase Deficiency

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 11- β -hydroxylase deficiency has been reported to be 15 per cent of all CAHs in some ethnic groups of middle east countries.

During the last 10 years we found 58 cases of CAH in The Childrens' Medical Center in Tehran. Six of these had 11- β -hydroxylase deficiency.

We report on these cases and give a brief review of clinical aspects and pathophysiology of this congenital anomaly.

مآخذ

1. Behrman RE: Adrenal hyper-function. In: Behrman RE, Kliegman RM: Nelson Textbook of Pediatrics. 14th ed. Pp 1444-8. Saunders, Philadelphia 1992
2. Drucker S, New MI: Disorder of adrenal steroidogenesis. *Ped Cl N Am* 34: 1055-66, 1987
3. Miller WL: Adrenal cortex. In: Rudolph AM: Rudolph's Pediatrics. 19th ed. Pp 1584-601. Appleton and Lange, Norwalk 1991
4. Srikanth MS, West BR, Ishitani M: Benign testicular tumor in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Surg* 27: 639-41, 1992
5. Werder EA: The incidence of congenital adrenal hyperplasia. *Helv pediatr Acta* 35:5, 1988
6. White PC, New, MI, Dupont BO: Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 316: 1580-9, 1987
7. Zachmann M, Tassinari D, Prader A: Clinical and biochemical variability in congenital adrenal hyperplasia due to 11-hydroxy deficiency. *J Clin Endoc Metab* 56:222-9, 1983