

هیپرپلازی لیپوئید مادرزادی آدرنال با زردی کلاستیک

علی همایی (MD)^۱، ابوالفضل حیدری (PhD)^۲، فاطمه صفاری (MD)^{۳*}

۱- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- آزمایشگاه جامع، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

۳- مرکز تحقیقات رشد کودکان، پژوهشکده پیشگیری از بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

دریافت: ۹۹/۴/۲۸، اصلاح: ۹۹/۷/۹، پذیرش: ۹۹/۸/۵

خلاصه

سابقه و هدف: هیپرپلازی لیپوئید مادرزادی آدرنال (LCAH) شدیدترین نوع هیپرپلازی مادرزادی آدرنال بوده و جهش در ژن STAR شایعترین علت بیماری است. نارسایی آدرنال و کلاستاز در تعداد کمی از بیماران گزارش شده است. هدف از این مطالعه گزارش نتایج درمان دو خواهر با هیپرپلازی لیپوئید مادرزادی آدرنال و زردی کلاستیک می باشد.

گزارش موارد: دو دختر از یک خانواده که مورد اول در سن ۶۰ روزگی و دختر دوم در سن ۳۰ روزگی با هیپرپیلیروبینمی کونژوگه و افزایش آنزیم های کبدی و نارسایی آدرنال بستری شدند. آنها کاربوتیپ xy ۴۶ با دستگاه تناسلی زنانه خارجی بدون رحم و تخمدان داشتند. LCAH از طریق ناهنجاری های الکترولیتی، افزایش ACTH، کاهش سطح کورتیزول و هورمون های جنسی تشخیص داده شد و با تعیین توالی اگزوم و توالی سنجر (Sanger) تأیید شد. در این بیماران، یک جهش هموزیگوت (c.653C>T) در اگزون ۶ ژن STAR شناسایی شد. این بیماران در ابتدا با هیدروکورتیزون ۱۰ میلی گرم IV هر ۸ ساعت، به مدت ۳ روز تحت درمان قرار گرفتند، سپس هیدروکورتیزون خوراکی به میزان ۲/۵ میلی گرم هر ۸ ساعت و فلودروکورتیزون ۰/۲ میلی گرم روزانه تجویز شد. یک ماه پس از شروع درمان، سطح بیلی روبین و آنزیم های کبدی این بیماران طبیعی شد. بیمار اول ۷ ماه پس از قطع خودسرانه دارو توسط مادر، درگذشت. بیمار دیگر اکنون ۹ ساله است، درمان وی ادامه داشته و وضعیت بالینی خوبی دارد.

نتیجه گیری: با توجه به موارد گزارش شده، هیپرپلازی لیپوئید آدرنال را باید به عنوان یک علت نادر کلاستاز همراه با نارسایی آدرنال در بیماران مد نظر قرار داد.

واژه های کلیدی: هیپرپلازی لیپوئید آدرنال، نارسایی آدرنال، کلاستاز نوزادان، کاربوتیپ.

مقدمه

هیپرپلازی لیپوئید مادرزادی آدرنال (Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia= LCAH) شدیدترین شکل هیپرپلازی آدرنال بوده و به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد. پروتئین تنظیم کننده حاد استروئیدوژنیک (Steroidogenic Acute Regulatory protein= STAR) به طور معمول در غدد فوق کلیوی و غدد جنسی بیان می شود. جهش در ژن STAR و به ندرت در ژن رمزگذار آنزیم شکافنده زنجیره کلاسترول (سیتوکروم P450scc) عامل ایجاد LCAH هستند (۱۰۲). اختلال در بیوسنتز استروئیدهای غده فوق کلیوی و غدد جنسی در LCAH منجر به کاهش یا عدم وجود مینرالوکورتیکوئید، گلوکوکورتیکوئید و هورمون های جنسی می شود (۳). نوع کلاسیک این بیماری از ابتدای زندگی با تظاهرات بالینی شدید مشخص می گردد. در اشکال غیر کلاسیک LCAH، ۲۵-۱۰٪ از فعالیت آنزیمی حفظ شده که باعث شکل خفیف تری از بیماری می شود (۴). تخریب سلول های لیدیگ از اوایل دوره جنینی در بیماران با کاربوتایپ XY ۴۶ آغاز شده و به دلیل تجمع کلاسترول و مشتقات آن منجر به از بین بردن بیوسنتز تستوسترون و ویریلیزاسیون طبیعی می شود، در نتیجه دستگاه تناسلی خارجی در پسران شبیه دختران با کیسه واژن کور است ولی رحم و تخمدان ندارند. در دختران مبتلا هیچ ابهام جنسی دیده

نمی شود (۵). نارسایی آدرنال و کلاستاز در چند بیمار گزارش شده است. کلاستاز نوزادی با هیپرپیلیروبینمی کونژوگه طولانی مدت تشخیص داده می شود و شیوع آن تقریباً از یک مورد در هر ۲۵۰۰ تولد زنده است. افزایش بیلی روبین مستقیم پس از روز چهاردهم زندگی به عنوان کلاستاز نوزادی در نظر گرفته می شود (۷۸). به نظر می رسد کلاستاز به دلیل نارسایی آدرنال محدود به دوره نوزادی باشد و در مدل های حیوانی نیز دیده می شود (۹-۱۱). محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) بسیاری از عملکردهای کبدی را از طریق مسیرهای سیگنالینگ اعصاب و غدد تحت تأثیر قرار می دهد. عملکرد کبد توسط HPA از طریق یک جز مولکولی و مکانیسم های مختلف تنظیم می شود و فعالیت مبتنی بر HPA توسط نیازهای بدن تنظیم می شود. STAR یک پروتئین میتوکندریایی است که نقش مهمی در چرخه تولید استروئیدهای آدرنال دارد (۱۲). نارسایی اولیه آدرنال (PAI) یکی از مهمترین دلایل ناخوشی در نوزادان بوده و هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH) شایعترین علت PAI در نوزادان است (۹). در بسیاری از موارد به دنبال درمان نارسایی آدرنال، بهبود کلاستاز نوزادی گزارش شده است (۱۷-۱۲). با توجه به این واقعیت که LCAH یک علت نادر نارسایی آدرنال است و کمبود کورتیزول در نوزادان می تواند با زردی کلاستیک همراه باشد، در این مطالعه، دو بیمار مبتلا

* مسئول مقاله: دکتر فاطمه صفاری

آدرس: قزوین، بلوار شهید بهشتی، بیمارستان قدس، مرکز تحقیقات رشد کودکان. تلفن: ۰۲۸-۳۳۳۲۸۷۰۹

E-mail: drfa_saffari@yahoo.com

هیپرکالمی، زردی پوست و اسکلرا و اختلال وزن گیری بستری شد (وزن ۲۶۵۰ گرم، قد ۴۹ سانتی متر و دور سر ۳۶ سانتی متر). ضربان قلب کودک در حدود ۱۴۰ ضربان در دقیقه، فشار خون ۵۵/۴۰ میلی‌متر جیوه با نبض ضعیف بود. کشت ادرار و خون بیمار منفی بود. نوزاد اسیدوز متابولیک داشت ($\text{pH}=7.28$, $\text{HCO}_3=11$ میلی مول در لیتر، $\text{PCO}_2=37$ میلی متر جیوه). سایر آزمایشات در حد طبیعی بودند. یافته‌های آزمایشگاهی در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱. نتایج آزمایشگاهی بیماران

تست های آزمایشگاهی	بیمار اول	بیمار دوم	مقادیر نرمال
(meq/lit) Na	۱۲۴	۱/۱۶	۱۳۵-۱۴۵
(meq/lit) K	۹/۵	۶/۹۶	۳/۵-۵
(mg/dl) BS	۱۰۹	۷۳	۶۰-۹۹
(mg/dl) Ca	۸/۴	۸/۶	۸/۲-۱۰/۵
(IU/L) ALP	۴۸۵	۵۹۰	۱۸۰-۱۲۰۰
(g/L) Albumin	۴	۴/۳	۳/۹-۵
PT	۱۱	۱۲	۱۰-۱۲
(IU/L) AST	۲۶۹	۸۳	۱۰-۵۰
(IU/L) ALT	۶۴	۷۹	۵-۴۰
(IU/L) GGT	۱۱۹	۱۳۸	۸-۱۲۰
Total Bilirubin (mg/dl)	۷	۱۲/۷	۰/۲-۱/۳
Bilirubin Direct (mg/dl)	۲/۷	۷/۲	<۰/۳
(mg/dl) Cholesterol	۱۶۸	۱۲۸	۱۲۰-۲۲۰
(mg/dl) TG	۲۸۳	۱۵۷	۴۰-۱۴۰
(pg/mL) ACTH	>۱۰۰۰	۱۵۰۰	۶-۶۰
Renin activity (nmol/lit .h)	۱۸/۶	۲۴/۱	۰/۲-۲/۲
(mcg /dL) Cortisol	۲/۱	۱	۵-۲۳
(ng/ml) 170Hp	۰/۲۳	۰/۴۴	<۲/۵
Androstenedione (nmol/l)	۰/۱	۰/۳	۱/۶-۱۲/۴
(mcg/dl) DHEA	۳/۸	۶/۹	<۴۰

مطالعه کروموزومی بیمار الگوی XY ۴۶ را نشان داد. در سونوگرافی غدد فوق کلیه هیپرتروفیه بود ولی بیضه و رحم دیده نشد. نارسائی آدرنال، کاربوتیپ، معاینه فیزیکی و یافته‌های سونوگرافی و آزمایشگاهی تشخیص لیپوئید CAH را تایید کرد. بنابراین در ابتدا، ۱۰ میلی گرم هیدروکورتیزون به صورت وریدی هر ۸ ساعت به مدت سه روز تجویز شد، سپس دوز دارو به ۲/۵ میلی گرم در هر ۸ ساعت خوراکی، کاهش یافت. فلودروکورتیزون ۰/۲ میلی گرم در روز و محلول کلرید سدیم (۵٪) ۵ سی سی به ازای هر کیلوگرم در روز تجویز شد. در هفته اول پس از شروع درمان جایگزینی، اختلالات الکترولیتی اصلاح شد. به تدریج سطح بیلی روبین سرم و آنزیم های کبدی پس از یک ماه درمان به حالت نرمال بازگشت. در ویزیت های دوره ای، هر ماه در سال اول و سپس هر سه ماه در سال های بعدی، رشد و تکامل عصبی بیمار متناسب با سن، سطح بیلی روبین و گلوکز خون و آزمایش عملکرد کبد در حد طبیعی بود. قد نوزاد ۶۵ سانتی متر، وزن ۶۲۰۰ گرم و دور سرش در شش ماهگی ۴۰/۵ سانتی متر بود. در سن ۴ سالگی با لاپاراسکوپی

به LCAH و کلستاز گزارش می گردد که پس از درمان با گلوکوکورتیکوئیدها، زردی کلساتیک و نارسایی آدرنال بهبود یافته است.

گزارش موارد

این مطالعه پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین با کد IR.QUMS.REC.1399.290 گزارش می گردد.

مورد اول: یک نوزاد ۶۰ روزه با دستگاه تناسلی خارجی زنانه به دلیل اختلال در وزن گیری، استفراغ مکرر و تغذیه نامناسب در بیمارستان کودکان شهر قزوین بستری شد. این نوزاد اولین فرزند خانواده بوده و به روش سزارین متولد شد. وزن هنگام تولد ۳۲۵۰ گرم و قد و دور سر ۴۸ و ۳۴/۵ سانتی متر داشت. نوزاد در دوره پری ناتال مشکلی نداشت. وزن، قد و دور سر کودک هنگام پذیرش به ترتیب ۳۴۰۰ گرم، ۵۰ و ۳۵ سانتی متر بود. والدین بیمار سالم، اهل افغانستان و پسرعمو دخترعمو بودند. پدربزرگ ها و مادربزرگ های نوزاد نیز ازدواج خویشاوندی داشتند. مادر نوزاد ۱۷ ساله و پدرش ۲۲ ساله بود.

در زمان بستری در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان کودکان، نوزاد با کم آبی شدید، استفراغ، هیپرکالمی، هیپوناترمی، زردی و عدم رشد کافی بیمار بود. فشار خون نوزاد ۶۲/۴۰ میلی متر جیوه، ضربان قلب در حدود ۱۳۵ ضربان در دقیقه و نبض ضعیف بود. کشت ادرار و خون وی منفی بود. مطالعه گاز خون وریدی اسیدوز خفیف را نشان داد ($\text{pH}=7.32$, $\text{HCO}_3=15.3$ میلی مول در لیتر، $\text{PCO}_2=25$ میلی متر جیوه). برای رد سایر علل زردی کلساتیک، تست عرق، غربالگری متابولیک، آنتی ژن سطحی هپاتیت B، آنتی بادی ضد HIV، اندازه گیری سطح آلفا یک آنتی تریپسین و اسکن HIDA انجام شد که همه طبیعی بودند. تست های آزمایشگاهی در جدول ۱ نشان داده شد.

کاربوتیپ کروموزومی الگوی طبیعی مردانه (XY ۴۶) را نشان داد. در سونوگرافی شکم بزرگ شدن آدرنال دو طرفه گزارش شد. در سونوگرافی لگن بیضه ها در کانال اینگوینال بودند و رحم کوچکی گزارش شد. کاربوتیپ، یافته های بالینی و آزمایشگاهی تشخیص هیپرپلازی مادرزادی لیپوئید آدرنال را تایید نمودند. پس از آن، کودک با ۱۰ میلی گرم هیدروکورتیزون وریدی هر ۸ ساعت به مدت ۳ روز تحت درمان قرار گرفت، سپس دوز دارو به ۲/۵ میلی گرم هر ۸ ساعت از راه خوراکی کاهش یافت. فلودروکورتیزون ۰/۲ میلی گرم روزانه و کلرید سدیم (۵٪) ۵ سی سی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز تجویز شد.

یک هفته پس از شروع درمان با هیدروکورتیزون، اختلالات الکترولیتی برطرف شد. سطح بیلی روبین و آنزیم های کبدی حدود یک ماه پس از آغاز درمان نرمال شد. در ویزیت های دوره ای، رشد و تکامل بیمار برای سن، سطح بیلی روبین و گلوکز خون و آزمایش عملکرد کبد در حد طبیعی بود. قد نوزاد ۶۵ سانتی متر، وزن او ۶۲۰۰ گرم و دور سرش در شش ماهگی ۴۰/۵ سانتی متر بود. در سن ۸ ماهگی، مادر خودسرانه دارو را قطع کرد و نوزاد به دلیل گاستروانتریت باکتریایی در اثر نارسائی آدرنال درگذشت (شجره بیماران، شکل ۱).

مورد دوم: این بیمار دومین فرزند همین خانواده بود که به روش سزارین متولد شد. دستگاه تناسلی خارجی زنانه داشت. وزن هنگام تولد بیمار ۲۵۷۵ گرم، قد و دور سر وی ۴۸ و ۳۵ سانتی متر بود. در سن ۳۰ روزگی، نوزاد در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان کودکان با حال عمومی بد، کم آبی شدید، استفراغ، هیپوناترمی،

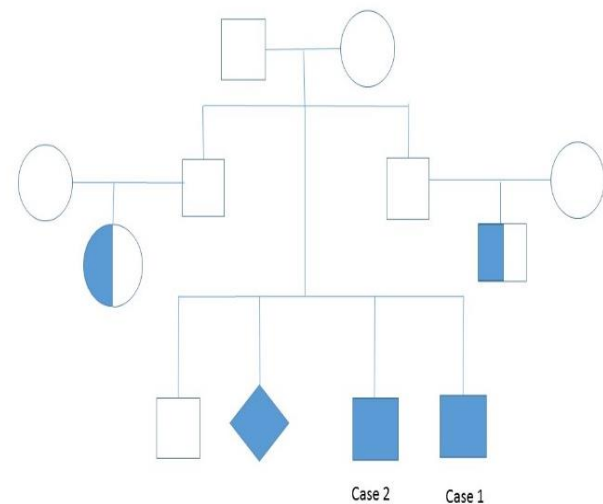
اگزونیک با Sure Select 38Mbp انجام شد. همه کیت های اگزون در مقابل ۷/۰ (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) و ۲×۷۵ جفت بازی با ترتیب جفت شده در (HiSeq2000 (Illumina Inc.) با یک پوشش متوسط ۸۰-۱۲۰ برابر، مطابق با پروتکل های سازنده تهیه شدند. تجزیه و تحلیل مقدماتی کل داده های exome به ترتیب از طریق Burrows-Wheeler Aligner (BWA) و نرم افزار Genom Analysis Toolkit (GATK) برای تولید یک نقشه هم ترازی باینری (BAM) و یک فایل Variant Call Format (VCF) انجام شد.

حاشیه نویسی از پرونده های VCF از طریق نرم افزار WANNVAR انجام شد و داده ها به صورت دستی برای حضور انواع بیماری زای کاندید، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در این بیمار، یک جهش بی نظیر هموزیگوت (c.653C>T) در اگزون ۶ ژن STAR شناسایی شد که آلانین ۲۱۸ را به والین تغییر داده بود (p. Ala218Val). برای تأیید جهش شناسایی شده از توالی Sanger استفاده شد. تجزیه و تحلیل تفکیک با استفاده از توالی سگر (Sanger) نشان داد که هر دو والد هتروزیگوسیت را در موقعیت جهش دارند.

تجزیه و تحلیل دقیق محاسبات جهش p. Ala218Val با استفاده از روش های پیش بینی (PolyPhen-2, SIFT, Mutation Taster) آن را به عنوان عامل بیماری نشان داد. پایگاه داده محلی NGS، در حال حاضر از ۱۴۰۶ داده توالی whole exome sequencing از افراد سالم، مورد بررسی قرار گرفت و هیچ نمونه ای از جهش جدید شناسایی شده در ژن STAR را به نمایش نگذاشت (شکل ۲).

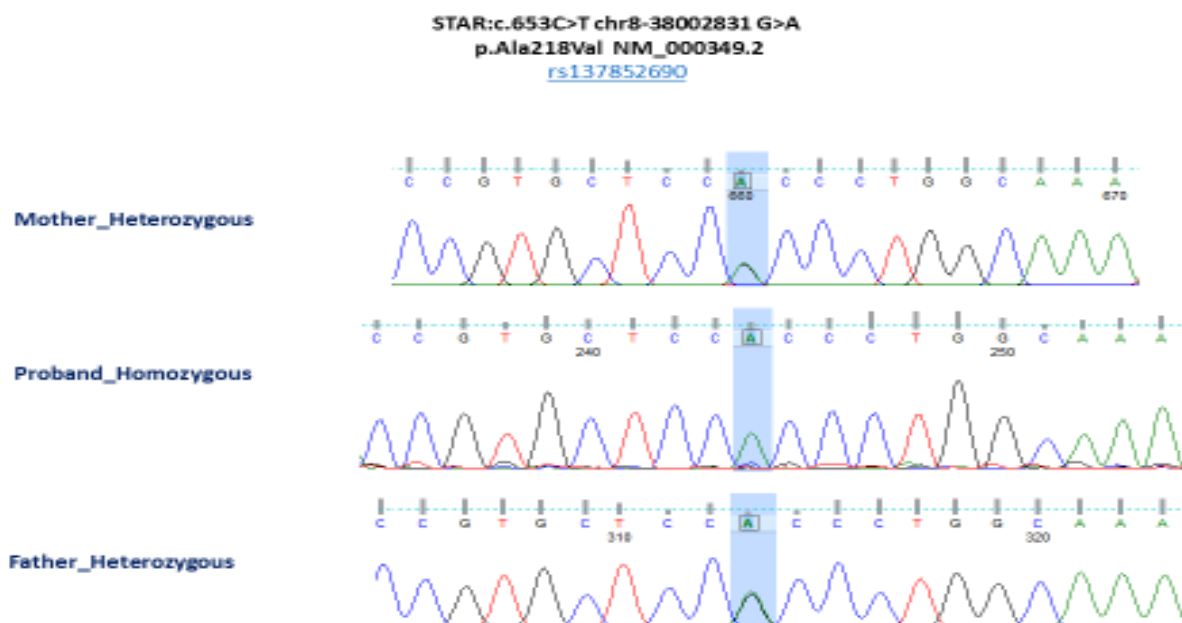
بارداری سوم مادر نیز جنین مبتلا به LCAH بود و به درخواست والدین، بارداری خاتمه یافت. یک مطالعه ژنتیکی قبل از تولد برای بارداری چهارم انجام شد که نتیجه آن یک پسر سالم بود.

بیضه ها از شکم خارج شد. تاکنون، درمان با هیدروکورتیزون و فلودروکورتیزون ادامه دارد. او اکنون ۹ ساله است و قد و وزن او بر روی صدک ۲۵ نمودار رشد CDC برای دختران است. آخرین نتایج آزمایشگاهی آزمون های ACTH، Na، K، ۱۷ OHP، رنین و آلدوسترون در حد طبیعی بود. جهش ژنی برای این بیمار و والدین تعیین شد.



شکل ۱. شجره نامه بیماران

آنالیز جهش ژنی: DNA با استفاده از کیت تجاری از لکوسیت های خون محیطی بیمار استخراج شد (High Pure PCR Template Preparation, Roche). تعیین توالی موجود بر روی DNA های غنی شده برای مناطق



شکل ۲. ساختار ژن LCAH و موقعیت جهش، توالی سگر (Sanger) در بیمار دوم، جهش هموزیگوت (c.653C>T) را در اگزون ۶ ژن STAR نشان می دهد، آلانین ۲۱۸ را به والین تغییر داده است (p. Ala218Val).

بحث و نتیجه گیری

در این گزارش، دو مورد نادر از لیپوئید CAH و هیپربیلی روبینمی مستقیم معرفی گردید. شیرخواران دارای کاریوتیپ مذکر و دستگاه تناسلی خارجی زنانه بودند که با نارسایی آدرنال در بیمارستان بستری شده بودند. پس از درمان نارسایی آدرنال، کلستاز در این بیماران بهبود یافت. ارتباط کمبود کورتیزول و زردی کلستاتیک از سال ۱۹۶۵ شناخته شده است و در موارد نادر هیپرپلازی آدرنال گزارش شده است (۱۵). دلایل زیادی برای کلستاز نوزادی وجود دارد و هیپرپلازی مادرزادی لیپوئید آدرنال، یکی از دلایل نادر کلستاز نوزادان است (۱۶).

بیماران ما علائم نارسایی آدرنال به همراه اختلالات الکترولیتی، افزایش آنزیم های کبدی و زردی کونژوگه داشتند. Hashemipour و همکاران یک کودک مبتلا به لیپوئید CAH را گزارش کردند. نوزاد کاریوتیپ ۴۶ XY با ژنتالایی خارجی زنانه داشت و با اختلالات الکترولیتی، افت قند خون و هیپربیلی روبینمی مستقیم بستری شده بود (۱۴). Kaplan و همکاران یک نوزاد ۲۶ روزه را با هیپرپلازی لیپوئید آدرنال معرفی کردند که زردی کلستاتیک و چربی خون بالا داشت. این نوزاد دارای کاریوتیپ ۴۶ XY با دستگاه تناسلی خارجی مونث بود. کلستاز و کریز آدرنال پس از درمان با دوزهای بالای هیدروکورتیزون و فلودروکورتیزون بهبود یافت (۱۳).

در بیماران مبتلا به هیپرپلازی لیپوئید آدرنال، تخریب سلول های لیدیگ از اوایل دوره جنینی در بیماران با کاریوتایپ ۴۶ XY به دلیل تجمع کلسترول و مشتقات آن منجر به از بین رفتن بیوسنتز تستوسترون و عقیم سازی طبیعی می شود، در نتیجه دستگاه تناسلی خارجی در پسران شبیه دختران با کیسه واژن کور بدون رحم و تخمدان می شود (۶). Khodadad و همکاران یک نوزاد ۴۵ روزه با هیپرپلازی لیپوئید آدرنال گزارش کردند که دارای دستگاه تناسلی خارجی زنانه با الگوی کروموزومی ۴۶ XY بود. نوزاد با نارسایی آدرنال و کلستاز بستری شد (۱۷). این مورد بسیار شبیه بیماران ما بود. بیماران ما کاریوتیپ ۴۶ XY و دستگاه تناسلی خارجی زنانه بودند. در هیپرپلازی لیپوئید آدرنال، اختلال در تولید استروئید بیضه در دوره جنینی در بیماران با ژنوتیپ ۴۶ XY منجر به یک فنوتیپ کامل زنانه

می شود. بیماران دارای ژنوتیپ XX ۴۶ نیز دارای دستگاه تناسلی زنان خارجی هستند و ابهام جنسی ندارند (۱۸). شدت تظاهرات بالینی در بیماران نیز ممکن است در هر بیمار متفاوت باشد (۱۹ و ۲۰). یکی از بیماران ما در سن دو ماهگی و دیگری در یک ماهگی در بیمارستان بستری شد. تیره شدن رنگ پوست به دلیل افزایش ACTH در هر دو بیمار ما مشاهده شد. کمبود کورتیزول در بعضی از بیماران با هیپرپلازی لیپوئید آدرنال منجر به افت قند خون می شود (۲۱) اما هیچ یک از بیماران ما هیپوگلیسمی نداشتند. در بیماران مبتلا به هیپرپلازی لیپوئید آدرنال، استروئیدهای غده فوق کلیوی تولید نمی شود، که منجر به افزایش ترشح کورتیکوتروپین از هیپوفیز و متعاقب آن تجمع بیشتر استرهای کلسترول به شکل قطرات چربی در غده فوق کلیوی و در نتیجه بزرگ شدن غدد فوق کلیوی می شود (۲۲) در بیماران ما، غدد فوق کلیوی نیز به طور قابل توجهی بزرگتر بودند.

ما دو مورد نادر از هیپرپلازی لیپوئید آدرنال را به عنوان علت کلستاز نوزادان گزارش کردیم. هر دو مورد دارای کاریوتیپ ۴۶ XY با یک ژنتالایی خارجی زنانه بودند. بیماران با تظاهرات نارسایی آدرنال و زردی کلستاتیک بستری شدند که پس از تشخیص و درمان بیماری اولیه، زردی بیماران از بین رفت. اگر کلستاز نوزادی با علائم نارسایی آدرنال در بیمار وجود داشته باشد، باید هیپرپلازی لیپوئید آدرنال را نیز در نظر داشته باشیم.

تضاد منافع: نویسندگان اعلام می کنند که هیچ تضادی در منافع ندارند.

رضایت آگاهانه: نویسندگان اظهار داشتند که افراد (یا والدین یا سرپرستان) رضایت کتبی خود را برای انتشار پرونده خود ابراز کرده اند. پروتکل مطالعه نیز توسط کمیته تحقیقات انسانی مرکز تحقیقات رشد کودکان تأیید شده است.

منابع مالی: نویسندگان هیچ منبع تأمین مالی برای اعلام ندارند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از کارکنان مرکز تحقیقات بالینی بیمارستان کودکان قزوین برای کمک در تهیه این مقاله تقدیر و تشکر می گردد.

Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia with Cholestatic Jaundice

A. Homaei (MD)¹, A. Heidari (PhD)², F. Saffari (MD)^{*3}

1.School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran

2.Reference Laboratory, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, I.R.Iran

3.Children Growth Research Center, Research Institute for Prevention of Non-Communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, I.R.Iran

J BabolUniv Med Sci; 23; 2021; PP: 119-125

Received: Jul 18th 2020, Revised: Sep 30th 2020, Accepted: Oct 26th 2020.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Lipoid congenital adrenal hyperplasia (LCAH) is the most severe form of adrenal hyperplasia and mutations in the StAR gene are the most common cause of the disease. Adrenal insufficiency and cholestasis are reported in few patients. The aim of this study was to report the results of treatment of two sisters with lipoid CAH and cholestatic jaundice.

CASE REPORTS: Here, we present two sisters at the age of 30 and 60 days with conjugated hyperbilirubinemia and elevated liver enzymes and adrenal insufficiency. They had a 46,XY karyotype with external female genitalia without uterus and ovaries. LCAH was detected through electrolyte abnormalities, increased ACTH, decreased levels of cortisol and sex hormones and was confirmed by determination of exome sequencing and Sanger sequencing. In these patients, a homozygous mutation (c.653C>T) in exon 6 of STAR gene was identified. The patients were treated with 10 mg of hydrocortisone IV every 8 hours for 3 days; oral hydrocortisone was then administered at a dose of 2.5 mg every 8 hours and 0.2 mg fludrocortisone daily. One month after the therapy, levels of bilirubin and liver enzymes of these patients became normal. The first patient died 7 months after her mother stopped giving the drugs to the child. The other patient is now 9 years old. She is in good clinical condition as her treatment goes on.

CONCLUSION: Considering the reported cases, adrenal lipoid hyperplasia should be considered as a rare cause of cholestasis with adrenal insufficiency in patients.

KEY WORDS: Lipoid CAH, Adrenal Insufficiency, Neonatal Cholestasis, Karyotype.

Please cite this article as follows:

Homaei A, Heidari A, Saffari F. Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia with Cholestatic Jaundice. J Babol Univ Med Sci. 2021; 23: 119-25.

*Corresponding Author: F. Saffari (MD)

Address: Children Growth Research Center, Qods Hospital, Shahid Beheshti Blvd, Qazvin, I.R.Iran

Tel: +98 28 33328709

E-mail: drfa_saffari@yahoo.com

References

1. Fu R, Lu L, Jiang J, Nie M, Wang X, Lu Z. A case report of pedigree of a homozygous mutation of the steroidogenic acute regulatory protein causing lipid congenital adrenal hyperplasia. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(21):e6994.
2. Baranowski ES, Arlt W, Idkowiak J. Monogenic Disorders of Adrenal Steroidogenesis. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(5):292-310.
3. Manna PR, Stetson CL, Slominski AT, Pruitt K. Role of the steroidogenic acute regulatory protein in health and disease. *Endocrine*. 2016;51(1):7-21.
4. Luo Y, Bai R, Wang Z, Zhu X, Xing J, Li X. STAR mutations causing non-classical lipid adrenal hyperplasia manifested as familial glucocorticoid deficiency. *Mol Med Rep*. 2020;22(2):681-6.
5. Bizzarri C, Pisaneschi E, Mucciolo M, Pedicelli S, Galeazzi D, Novelli A, et al. Lipoid congenital adrenal hyperplasia by steroidogenic acute regulatory protein (STAR) gene mutation in an Italian infant: an uncommon cause of adrenal insufficiency. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):57.
6. Zhao X, Su Z, Liu X, Song J, Gan Y, Wen P, et al. Long-term follow-up in a Chinese child with congenital lipid adrenal hyperplasia due to a StAR gene mutation. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):78.
7. Götze T, Blessing H, Grillhösl C, Gerner P, Hoerning A. Neonatal cholestasis - differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment. *Front Pediatr*. 2015;3:43.
8. Grammatikopoulos T, Deheragoda M, Strautnieks S, Neves Souza L, Hinds R, Thompson RJ, et al. Reduced hepatocellular expression of canalicular transport proteins in infants with neonatal cholestasis and congenital hypopituitarism. *J Pediatr*. 2018;200:181-7.
9. Gao J, Chen L. Primary adrenocortical insufficiency case series in the neonatal period: genetic etiologies are more common than expected. *Front Pediatr*. 2020;8:464.
10. Alsaleem M, Saadeh L, Misra A, Madani S. Neonatal isolated ACTH deficiency (IAD): a potentially life-threatening but treatable cause of neonatal cholestasis. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016215032.
11. Petrescu AD, Kain J, Liere V, Heavener T, DeMorrow S. Hypothalamus-pituitary-adrenal dysfunction in cholestatic liver disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:660.
12. Gunaydin M, Bozkurter Cil AT. Cholestasis in the baby and infant. *Eur Med J*. 2019;4(3):73-82.
13. Kaplan EHA, Melekoğlu NA, Keskin M, Çağatay D, Karaer K. Lipoid adrenal hyperplasia diagnosed with Severe Cholestasis in Newborn. *Eur Soc Paediatr Endocrin*. 2018;89(2018): P3-010.
14. Hashemipour M, Ghasemi M, Hovsepian S. A Case of Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia. *Int J Prev Med*. 2012;3(7):510-4.
15. Al-Hussaini A, Almutairi A, Mursi A, Alghofely M, Asery A. Isolated cortisol deficiency: a rare cause of neonatal cholestasis. *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18(5):339-41.
16. Lee W-C, Shih S-C, Wang H-Y, Wu C-L, Lee S-Y, Ku H-C. Adrenal insufficiency associated with cholestatic jaundice: a case report. *Int J Gerontol*. 2018;12(2):164-6.
17. Khodadad A, Modaresi V, Kiani M-A, Rabani A, Pakseresht B. A case of lipid congenital adrenal hyperplasia presenting with cholestasis. *Iran J Pediatr*. 2011;21(4):539-42.
18. Khoury K, Barbar E, Ainmelk Y, Ouellet A, Lavigne P, LeHoux J-G. Thirty-Eight-Year Follow-Up of Two Sibling Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia Patients Due to Homozygous Steroidogenic Acute Regulatory (STARD1) Protein Mutation. Molecular Structure and Modeling of the STARD1 L275P Mutation. *Front Neurosci*. 2016;10:527.
19. Kim S-O, Choi C, Kim CJ, Kim JS, Kwon D, Kang TW, et al. Lipoid congenital adrenal hyperplasia: pathologic features of the testis. *Urology*. 2010;75(1):176-8.
20. Ishii T, Hori N, Amano N, Aya M, Shibata H, Katsumata N, et al. Pubertal and adult testicular functions in nonclassic lipid congenital adrenal hyperplasia: a case series and review. *J Endocr Soc*. 2019;3(7):1367-74.

- 21.Katharopoulos E, Di Iorgi N, Fernandez-Alvarez P, Pandey AV, Groessl M, Dubey S, et al. Characterization of two novel variants of the steroidogenic acute regulatory protein identified in a girl with classic lipoid congenital adrenal hyperplasia. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6185.
- 22.Kang E, Kim Y-M, Kim G-H, Lee B-H, Yoo H-W, Choi J-H. Mutation spectrum of STAR and a founder effect of the p. Q258* in Korean patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *Mol Med.* 2017;23:149-54.