



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بیماری های غدد

از سری کتاب های

Effortless Medicine

تألیف:

دکتر پری خدام



مقدمه مؤلف

به نام او که هر چه داریم ز اوست

سلام دوستای خوبم

امیدوارم همچنان شاد، پرانرژی و پرتراوت باشید...

کتابی که پیشرو دارید، ویرایش ۹۸ کتاب بیماری‌های غدد هست؛ که با مجموعه تغییرات زیر (نسبت به ویرایش قبلی) تقدیم حضورتان می‌شود:

- متن روان‌تر و البته جامع‌تر
- بولد نمودن مطالب مهم
- استفاده از تصاویر بیشتر جهت درک بهتر مفاهیم
- استفاده از کلمات و جملات یادیار برای به‌خاطر سپاری بهتر مطالب

امیدوارم، این کتاب هم مورد رضایت شما دوستای خوبم قرار بگیرد. راستی همزمان با تألیف این کتاب، کتاب‌های زیر هم تألیف شده است.

- کتاب Learning By Test غدد
- کتاب حرف آخر غدد

در مجموعه کتاب‌های Learning By Test، تمامی سوالات شناسنامه‌دار آزمون‌های قطبی، دستیاری و دیگر آزمون‌های استاندارد داخل و خارج کشور در کنار سوالات تألیفی، به صورت کاملاً هدفمند (با هدف آموزش بر اساس تست) آورده شده است و تمام سعی‌مان بر این بوده است که با چینه‌ش خاص سوالات، به خوبی در کنار هم تمرین تست‌زنی داشته باشیم و بتوانیم به طور کامل، به مطالب مهم و سوال‌خیز مباحث آزمون دستیاری مسلط شویم.

شیوه‌ی تألیف این کتاب‌ها، به گونه‌ای می‌باشد، که تقریباً تمامی همکاران عزیزی که برای آزمون‌های مختلف آماده می‌شوند، بی‌نیاز از مطالعه متن خشک و خسته کننده‌ی کتاب‌های دستیاری خواهند شد و آن‌شاله با تمرین هدفمند تست‌های شناسنامه‌دار، بیش از پیش آماده‌ی آزمون‌های پیشرو خواهند شد.

کتاب‌های حرف آخر، هم کتاب‌های خلاصه در خلاصه‌ای می‌باشند، که حاوی ۱۰۰٪ نکات لازم برای پاسخگویی به سوالات آزمون‌های برگزار شده و (آن‌شاله آزمون‌های پیشرو) بر اساس رفرنس جدید می‌باشند، این کتاب‌ها، برای دوستان و همکاران عزیزی که برای آزمون رزیدنتی آماده می‌شوند و همین‌طور برای جمع‌بندی مطالب آن‌شاله مفید خواهد بود.

با یاری خداوند، من بعد، تمامی کتاب‌های Effortless همراه با کتاب‌های Learning By Test و حرف آخر مربوطه تقدیم حضور شما همکاران گرامی خواهد شد.

امیدوارم با تألیف این مجموعه کتاب‌های جدید، گام‌های سریع‌تر و مطمئن‌تری برای آزمون‌های پیشرو داشته باشیم و این مجموعه کتاب‌ها، بیش از پیش مورد رضایت شما دوستای خوبم قرار بگیرد.

البته مسلماً برای هر چه بهتر شدن این کتاب‌ها و سایر کتاب‌های مجموعه، نیازمند نظرات خوب شما دوستان عزیز هستیم. بنابراین خوشحال می‌شوم، اگر نظر، پیشنهاد یا انتقادی در مورد کتاب‌های مجموعه دارین، حتماً از راه‌های ارتباطی زیر با ما در میان بگذارین:

۰۹۳۳۸۶۱۸۷۷۴ SMS

اینستاگرام: Pari_khoddam

سایت: www.em21.ir

راستی در کانال تلگرام هم با آخرین اخبار مرتبط با کتاب‌ها و همین‌طور بررسی یک تست و یک نکته در خدمت شما دوستان عزیز خواهیم بود. برای عضویت در این کانال، لطفاً از آدرس (Telegram.me/effortless) استفاده نمایید.

منتظر حضور گرم همه‌ی شما دوستان عزیز در پیج اینستاگرام و کانال تلگرام هستیم.

شاد و موفق باشید

دکتر پری خدام

تابستان ۹۸



فصل اول

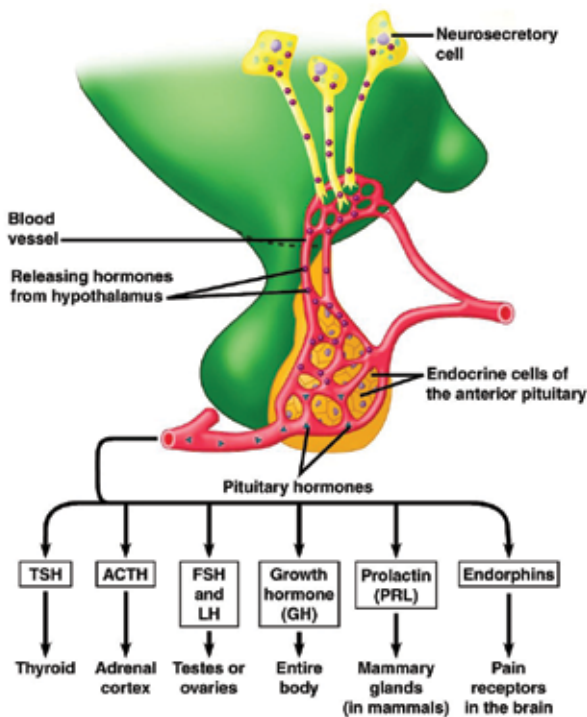
محرور ہیپوٹالاموس ہیپوفیز

فصل اول

محور هیپوتالاموس هیپوفیز

همان طور که می‌دانیم، غده هیپوفیز، در قاعده جمجمه، در داخل یک ساختمان استخوانی با نام **Sella Turcica** استخوان اسفنوئید، قرار گرفته است. وزن این غده، حدود ۶۰۰mg است و از سه بخش به شرح زیر تشکیل شده است:

- آدنوهیپوفیز (لوب قدامی)
- نوروهیپوفیز (لوب خلفی)
- لوب میانی



توجه: همان طور که در شکل مقابل رؤیت می‌نماییم، هیپوفیز قدامی از طریق ساقه‌ای با نام ساقه‌ی انفاندیبولار^۱، با هیپوتالاموس در ارتباط می‌باشد و هیپوتالاموس از طریق همین ساقه (که حاوی گردش خون پورت می‌باشد) هورمون‌های مهاری و تحریکی خود را به هیپوفیز تحمیل می‌کند.

نکته: از مهم‌ترین مجاورات غده هیپوفیز، می‌توانیم به موارد زیر اشاره کنیم:

- کیاسمای بینایی (در بالا)
- سینوس‌های کاورنو (در طرفین)؛ این سینوس‌ها، حاوی عروق کاروتید داخلی و اعصاب ۳، ۴، ۵ و ۶ می‌باشند.

پیست: لطفاً به نکات زیر توجه کنید:

۱. در قسمت قدامی هیپوفیز، شاهد تولید ۶ هورمون (GH، ACTH، FSH، LH و TSH و پرولاکتین) می‌باشیم. هورمون‌های GHRH،

CRH، GnRH و TRH (که از هیپوتالاموس آزار می‌شوند)، به ترتیب تحریک کننده‌ی ۵ هورمون اول می‌باشند.

۲. از هورمون‌های مهاری هیپوتالاموس، می‌توان به دوپامین و سوماتوستاتین اشاره نمود که به ترتیب باعث مهار عناصر زیر می‌گردند:

- پرولاکتین

1. Infundibular stalk

• TSH و GH

۳. از مهم ترین عوامل تأثیرگذار، در تحریک ترشح پرولاکتین می توان به موارد زیر اشاره نمود:

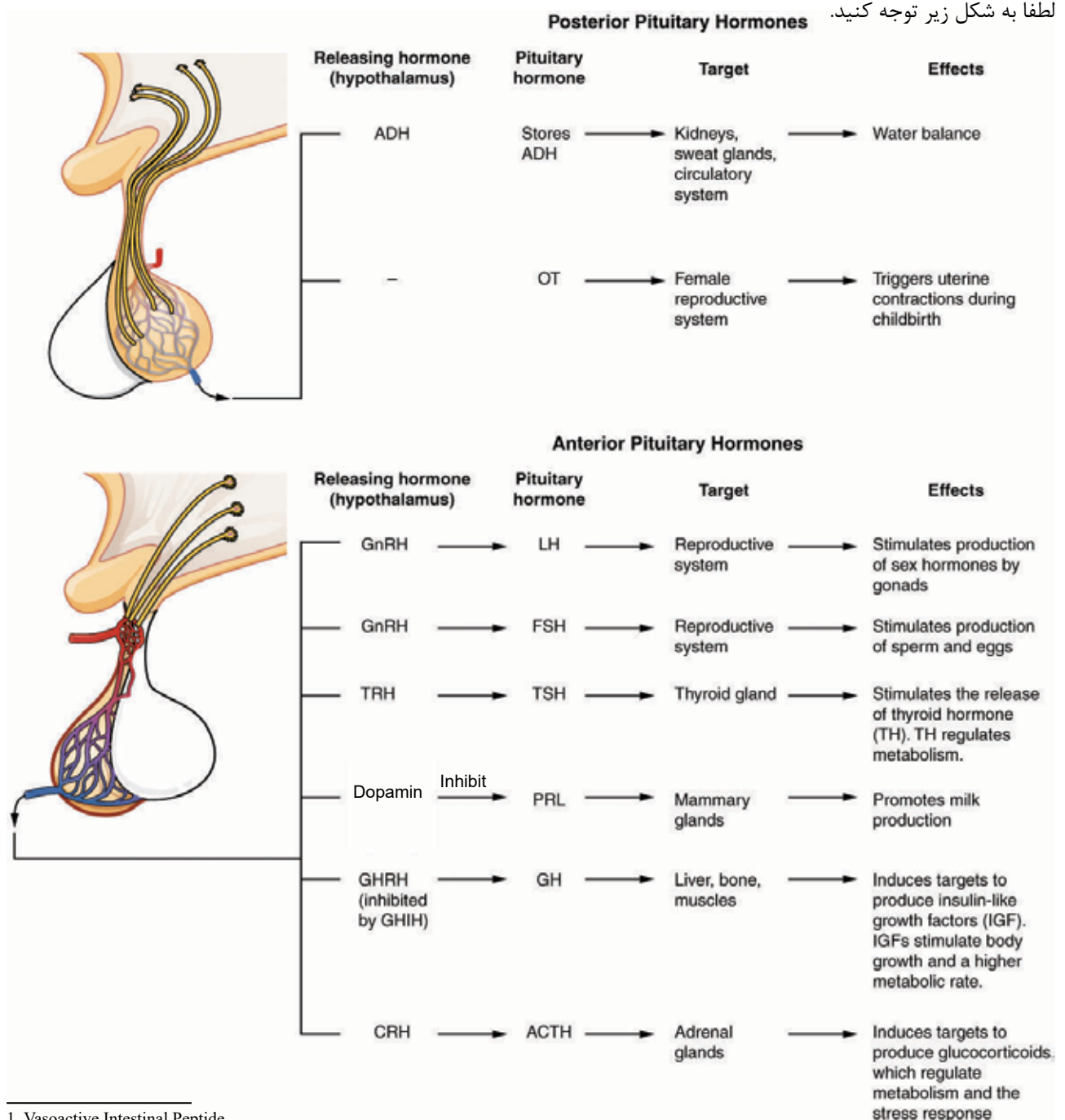
• TRH، اکسی توسین، وازوپرسین و استروژن

• VIP و فاکتور رشد اپیدرمال

۴. از هورمون های هیپوفیز خلفی، هم می توان به وازوپرسین و اکسی توسین اشاره نمود. (این هورمون ها، در هیپوتالاموس ساخته می شوند و در بخش خلفی هیپوفیز ذخیره می شوند)

۵. لوب میانی هیپوفیز، در هفته ۱۵ بارداری، دچار Regression می گردد و در انسان بالغ، دیگر خبری از این لوب وجود ندارد.

لطفاً به شکل زیر توجه کنید.



تومورهای هیپوفیز

تومورهای هیپوفیز، شایع‌ترین تومورهای کشف شده در ناحیه‌ی **Sella Turcica** می‌باشند. (طبق ادعای سیسیل، در حدود ۲۰-۱۰٪ از رادیولوژی‌های انجام شده، شاهد کشف تومورهای هیپوفیزی می‌باشیم)؛ اما خوشبختانه، این تومورها، در اغلب موارد، خوش‌خیم بوده و خطری را متوجه‌ی بیمار نمی‌کنند. (اما با این‌حال، در برخی از بیماران، هم ممکن است شاهد حضور تومورهای هیپوفیزی پر سروصدا باشیم)

توجه: تومورهای هیپوفیزی، با توجه به سایز و میزان فانکشنال بودن توده، در انواع زیر مورد طبقه‌بندی قرار می‌گیرند:

- میکروآدنوم (این اصطلاح، برای توصیف تومورهایی با قطر کمتر از ۱۰ mm به کار می‌رود)
- ماکروآدنوم (این اصطلاح، برای توصیف تومورهایی با قطر بیش از ۱۰ mm به کار می‌رود)
- آدنوماهای **Secretory** (این اصطلاح، برای توصیف آدنوم‌هایی به کار می‌رود که فانکشنال بوده و هورمون ترشح می‌نمایند)
- آدنوماهای **Non Secretory** (این اصطلاح، هم اشاره به آدنوم‌هایی دارد، که فانکشنال نبوده و علاقه‌ای به ترشح هورمون هم ندارند)

نکته: شایع‌ترین آدنوم **Secretory** هیپوفیز، تومور است با نام پرولاکتینوما.

سوال: لطفاً در ارتباط با علائم و نشانه‌های بالینی مربوط به تومورهای هیپوفیز اندکی توضیح دهید؟

Response: همان‌طور که اشاره شد، اغلب بیماران مبتلا به تومورهای هیپوفیزی، معمولاً بدون علامت می‌باشند؛ اما در برخی از بیماران، هم ممکن است (بسته به شرایط) شاهد بروز مجموعه آلام زیر باشیم:

۱. علائم ناشی از **Hypersecretion** تومور (البته به شرط فانکشنال بودن توده)؛ این علائم، معمولاً جزء زودرس‌ترین آلام در بیماران مبتلا به توده‌های فانکشنال هیپوفیز می‌باشند.



Acromegaly



Moon Face

Stria



Proptosis



Galactorrhea



Hirsutism



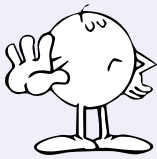
Infertility

۲. علائم فشاری (ناشی از سایز بزرگ تومور و تمت فشار قرار گرفتن عناصر مهم حیاتی در اطراف بافت هیپوفیز)؛ از شایع ترین این علائم، می توان به موارد زیر اشاره نمود:

- **Headeache**
- **Bitemporal Hemianopia** (در صورت دست اندازی تومور به فضای Suprasellar و تمت فشار قرار گرفتن کیاسمای بینایی)
- بروز افتالموپلژی، **Diplopia** و پتوز (در صورت Extension تومور، به داخل سینوس کاورنو و تمت فشار قرار گرفتن اعصاب کرانیا ۳، ۴ و ۶)
- راستی همین که تومور بزرگ و بزرگ تر می شود، ممکن است ثانویه به تحت فشار قرار گرفتن بافت طبیعی هیپوفیز، توسط این تومور، شاهد کاهش ترشح هورمون های هیپوفیز و در نتیجه Sign و Symptom های مربوط به کم کاری هیپوفیز باشیم.

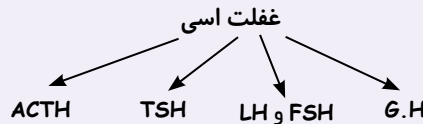
آیه

آیا می دانستید در حضور ضایعات تخریبی هیپوفیز، معمولاً شاهد کاهش هورمون های هیپوفیز، به این ترتیب می باشیم:



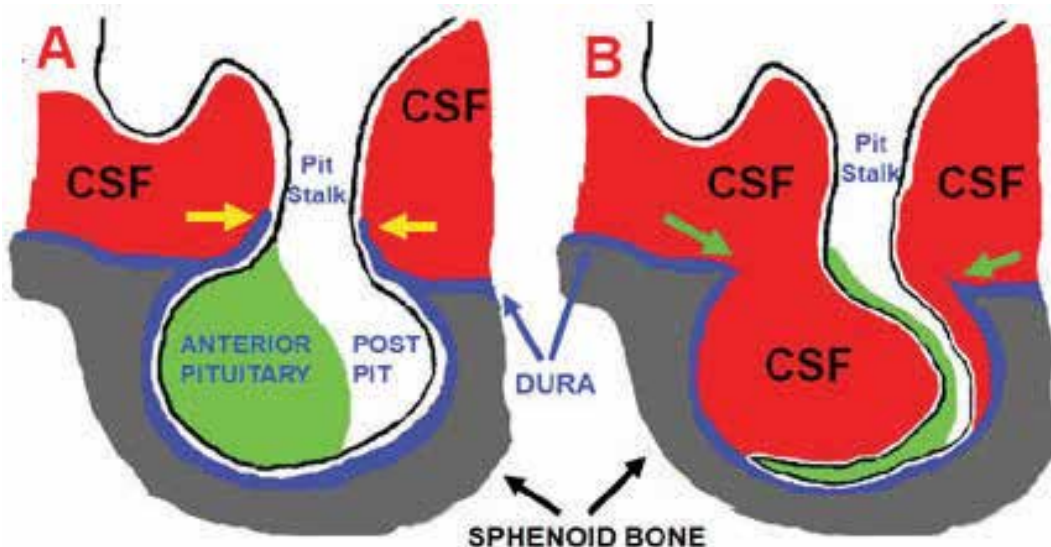
- G.H
- FSH و LH
- TSH
- و نهایتاً ACTH

برای فراگیری ترتیب کاهش هورمون های فوق، می توانید از کلمه ی یادیار "غفلت اسی" استفاده نمایید.



سوال: منظور از اصطلاح Empty Sella Syndrome چیست و این سندرم به چه اشاره دارد؟

Response: در Empty Sella Syndrome ثانویه به هرنیاسیون اراکنوئید، شاهد فشار CSF بر روی هیپوفیز بی پناه! و در نتیجه آتروفی بافت این غده می باشیم؛ البته طبق ادعای سیسیل این بیماران خوشبختانه هیچ گونه علامتی از پان هیپوپیتوتاریسم (Panhypopituitarism) را بروز نمی دهند، چرا که باقی مانده ی بافت هیپوفیز (موجود در کف سلا) به اندازه ی کافی به تولید هورمون های هیپوفیزی می پردازد.

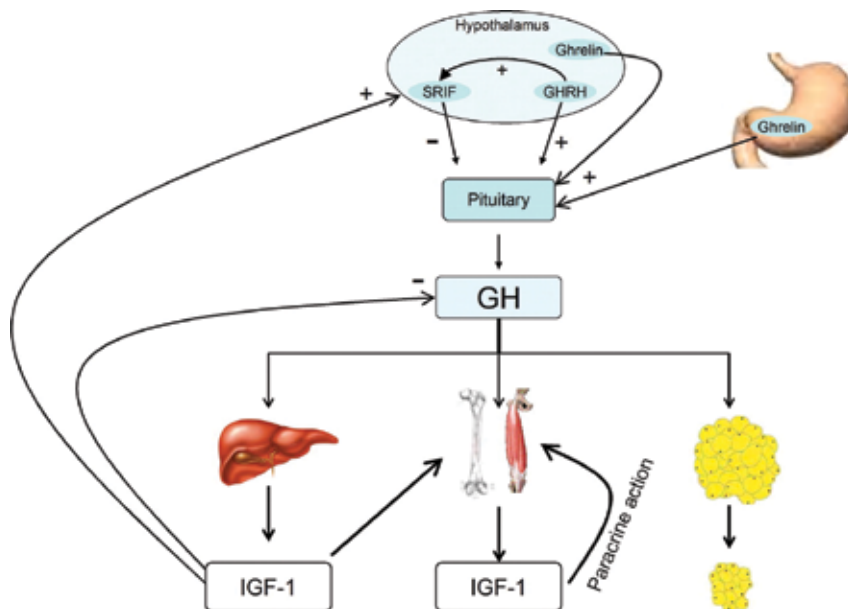


توجه: این سندرم می‌تواند به صورت یک اختلال مادرزادی یا ثانویه به جراحی یا رادیاسیون هیپوفیز بروز پیدا کند و جالبست بدانیم که شایع‌ترین علت بزرگی Sella همین Empty Sella Syn می‌باشد.

بررسی اختلالات هورمون‌های هیپوفیز قدامی

۱. هورمون رشد (Growth Hormone)

همان‌طور که می‌دانیم، با ترشح GHRH از هیپوتالاموس و تأثیر آن بر هیپوفیز شاهد ساخت G.H می‌باشیم؛ سپس این G.H به کبد رفته و کبد را مجبور به ساخت پروتئینی با نام IGF-1 می‌کند و جالبست بدانیم که این IGF-1 است که مسئول اغلب اثرات تحریک کننده‌ی G.H می‌باشد (به زبان پارسی سلیس، منظورمان اینست که فور این G.H در غالب موارد یک هورمون effector نمی‌باشد)؛ راستی خوبست بدانیم IGF-1، در جریان خون علاقه وافری به اتصال به پروتئین‌های اتصال‌ی پیدا می‌کند که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توانیم به IGF-BP3 اشاره نماییم.



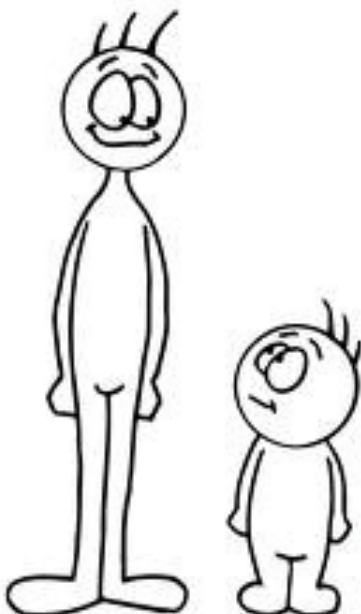
توجه: از مهم‌ترین آثار GH و IGF-1 در بدن آدمی، می‌توانیم به موارد زیر اشاره کنیم:

- رشد طولی استخوان‌ها، بلوغ و حفظ توده‌ی استخوانی
- تأثیر بر متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و چربی (به صورت هاپرگلاسمی، افزایش سافت پروتئین و افزایش لیپولیز)

کمبود هورمون رشد

کمبود هورمون رشد، یکی از اختلالات مهم هیپوفیز قدامی می‌باشد؛ از مهم‌ترین علل این پدیده در دوران کودکی می‌توانیم به موارد زیر اشاره کنیم:

- علل ایدیوپاتیک (شایع‌ترین علت)
 - علل ژنتیکی یا مالفورماسیون‌های آناتومیک در ناحیه‌ی Brain یا Sella Turcica
- اما شایع‌ترین علت این پدیده، در بالغین = ماکروآدنوم هیپوفیز و درمان آن (در این گونه)



موارد، معمولاً شاهد کاهش سایر هورمون‌های هیپوفیزی هم می‌باشیم). طبق ادعای جناب سیسیل، میزان شیوع کم‌کاری هیپوفیز، ۱۰ سال بعد از رادیاسیون ناحیه‌ی Sella، حدود ۵۰٪ می‌باشد.

تظاهرات بالینی

در صورت کمبود هورمون رشد، در دوران کودکی، معمولاً شاهد بروز آلام زیر در بیماران خواهیم بود:

- تأخیر رشد
- کوتاهی قد
- هایپوگلیسمی در حالت ناشتا

اما تظاهرات کمبود هورمون رشد، در بالغین کمی متفاوت و به شرح زیر می‌باشد:

- کاهش توده‌ی استخوانی
- کاهش قدرت عضلانی و توان انجام فعالیت‌های ورزشی
- کاهش توده‌ی بدون چربی بدن و افزایش توده‌ی چربی و چربی شکمی
- مقاومت به انسولین و عدم تحمل گلوکز
- پروفایل غیرطبیعی لیپید (LDL و TG بالا + کاهش HDL)
- اختلال سلامت سایکوسوشیال و Mood پایین

پچه‌ها مواظب باشین: در صورت کمبود هورمون رشد در دوران کودکی، شاهد **Fasting Hypoglycemia** می‌باشیم؛ اما در صورت کمبود همین هورمون در دوران بلوغ، شاهد پدیده‌ی **Insuline Resistance** و عدم تحمل گلوکز خواهیم بود.

تشخیص

همان‌طور که می‌دانیم، الگوی ترشح GH، به صورت ضربانی بوده و اندازه‌گیری تصادفی آن، هیچ کمکی به تشخیص اختلالات این هورمون نمی‌کند.

اما سوالی که این‌جا مطرح می‌شود، اینست؛ برای تشخیص اختلالات هورمون رشد، در بیماران خود چه کنیم؟!

Response:

۱. اندازه‌گیری سطح IGF-1
۲. انجام تست تحریکی (در صورت لزوم)

اما در ادامه‌ی مطلب، لطفاً به نکات زیر توجه کنید:

- در افراد بالغ، با سطح IGF-1 پایین و علائم کمبود هر یک از ۳ هورمون دیگر هیپوفیز قدامی، تشخیص کمبود هورمون رشد، قطعیست و نیازی به انجام تست تحریکی نمی‌باشد. البته حتماً دقت کنید، در حضور شرایط زیر، ممکن است شاهد کاهش کاذب سطح IGF-1 در بیماران خود باشیم:

سوء تغذیه، دیابت کنترل نشده، سلیاک، بیماری‌های حاد، بیماری‌های کبدی و مصرف استروژن

- طیف تغییرات IGF-1 در کودکان بسیار وسیع تر می‌باشد؛ از این رو، در صورت مشاهده‌ی IGF-1 پایین در اطفال، نمی‌توان به راحتی تشخیص کمبود GH را مطرح نمود و حتماً و حتماً موظف به انجام تست تحریکی می‌باشیم.

سوال؛ لطفاً در مورد آزمون‌های تحریکی GH اندکی توضیح دهید؟!

Response: از آزمون‌های تحریکی GH، می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

• Insuline Tolerance Test

- تست تحریکی با گلوکاگون

توجه

در بین آزمون‌های فوق، Gold Standard ما برای تأیید کمبود G.H، آزمون Insulin Tolerance Test می‌باشد. اساس انجام این آزمون، بر ایجاد یک هایپوگلیسمی ساختگی برای بیمار استوار می‌باشد؛ چراکه، طبق ادعای علماء، علم طب، هایپوگلیسمی علامتدار با سطح BS کمتر از ۴۵mg/dl، قوی‌ترین محرک برای ترشح G.H می‌باشد. بنابراین، با علم به این واقعیت، در این روش می‌آییم و با تجویز انسولین مبادرت به ساخت یک هایپوگلیسمی ساختگی برای بیمار می‌نماییم «به طوری که BS بیمار به نصف مقدار اولیه و یا عدد ۴۵mg/dl برسد» و سپس یک ساعت به بیمار فرصت می‌دهیم «در صورت ریز BS فرد مشکوک، به بالاتر از ۵ng/ml در بالغین، یا ۱۰ng/ml در کودکان، می‌توانیم به طبیعی بودن فرد مورد نظر قسم یاد نماییم! اما در صورت عدم ریز سطوح G.H به این میزان هدف، بیمار به راحتی متهم به تشخیص Growth Hormone Deficiency می‌گردد».

پچه‌ها مواظب باشین؛ انجام این آزمون، در افراد بزرگسال، با سابقه‌ی IHD یا تشنج، اصلاً به صلاح نیست؛ چرا که وقوع هایپوگلیسمی در این بیماران می‌تواند با عواقب دهشتناکی همراهی داشته باشد.

سوال؛ پس در مواجهه با این افراد چه کنیم؟

Response: در مواجهه با این بیماران، بهتر است به فکر انجام تست تحریکی با گلوکاگون باشیم. «پاسخ طبیعی در این تست، به صورت پیک GH بیش از ۳ng/ml، تعریف می‌شود»



درمان

برای درمان این بیماران، موظف به تجویز هورمون رشد نو ترکیب انسانی (hGH)^۱ می‌باشیم. به طور کلی، تجویز این هورمون، در شرایط زیر تأیید شده می‌باشد:

- کمبود GH و کوتاهی قد ایدیوپاتیک
- سندرم ترنر، پرادرویلی و نونان
- کمبود ژن SHOX و کودکان مبتلا به SGA^۲
- بیماری مزمن کلیوی و تحلیل عضلانی ناشی از ایدز

توجه؛ از کنتراندیکاسیون‌های مطلق تجویز GH می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

1. Human Growth Hormone
2. Small For Gestational age

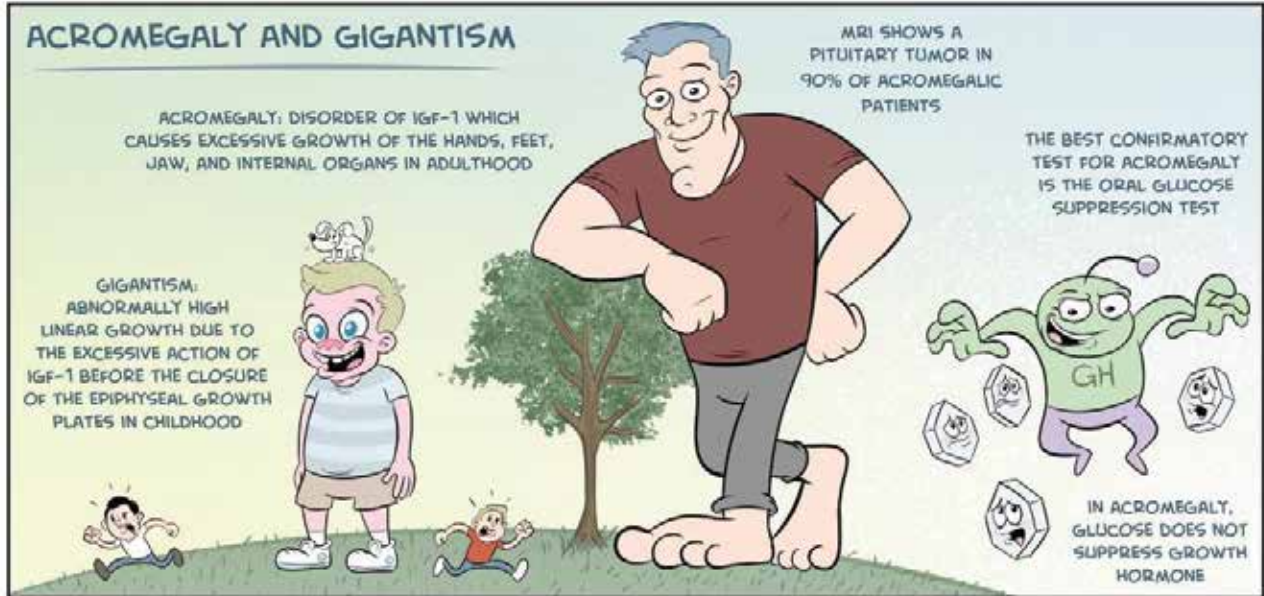
- نئوپلاسم فعال
 - هایپر تنشن اینتراکرنیال (Intracranial hypertension)
 - رتینوپاتی دیابتی پرولیفراتیو
- از کنترا اندیکاسیون های نسبی تجویز این هورمون هم می توان به دیابت کنترل نشده و بیماری تیروئیدی درمان نشده اشاره نمود.

نکته: از مهم ترین Side Effect های تجویز این دارو هم می توان به موارد زیر اشاره نمود:

- آرتراژی
 - سندرم تونل کارپال
 - احتباس مایع و عدم تحمل گلوکز
- علاوه بر این، در کودکان ممکن است شاهد بروز عوارضی همچون لغزش اپی فیز سر فمور و هیدروسفالی هم باشیم.

افزایش ترشح GH

همان طور که می دانیم، در صورت افزایش ترشح هورمون رشد در دوران کودکی، شاهد وقوع ژیگانتیسم و در صورت افزایش ترشح این هورمون در بالغین، شاهد بروز آکرومگالی خواهیم بود. (لطفاً به تصویر زیر توجه کنید)



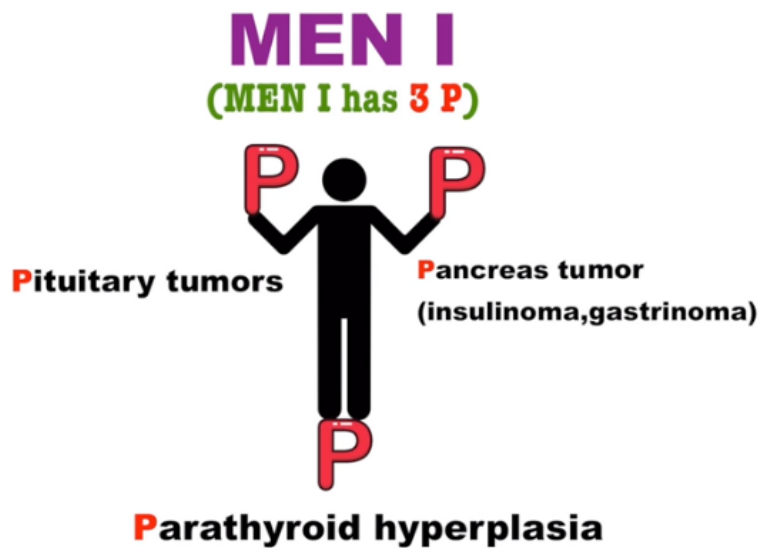
از مهم ترین علل افزایش ترشح هورمون رشد، در بیماران مختلف می توانیم به موارد زیر اشاره کنیم:

- ماکروآدنوم هیپوفیز (۷۰٪ موارد)
- ترشح اکتوپیک GHRH (در تومورهایی همچون هامار توم یا گانگلیوسیتوما هیپوتالاموس، تومورهای پانکراس، Small Cell Lung Car-cinoma، تومورهای کارسینوئید، آرنوم آرنال و فنوکروموسایتوما)
- ترشح اکتوپیک GH، در کانسرهای پانکراس، ریه و برست

ایست: آیا می‌دانستید، حدود ۳۰٪ از آدنوم‌های هیپوفیزی ترشح‌کننده‌ی GH، مولتی‌هورمونال بوده و علاوه بر GH، هورمون‌های دیگر، همچون پرولاکتین هم ترشح می‌کنند.

راستی خوبست بدانیم، گاهی در سندرم‌هایی همچون MEN I، سندرم مک کوان آلبرایت^۱ و کمپلکس کارنی^۲، شاهد بروز آدنوم‌های هیپوفیزی ترشح‌کننده‌ی GH می‌باشیم.

یادآوری: در سندرم MEN I شاهد حضور 3P می‌بودیم. (شامل **تومور هیپوفیزی^۳**، **هایپرپاراتیروئیدی و تومورهای پانکراس**) لطفاً به تصویر زیر توجه کنید.



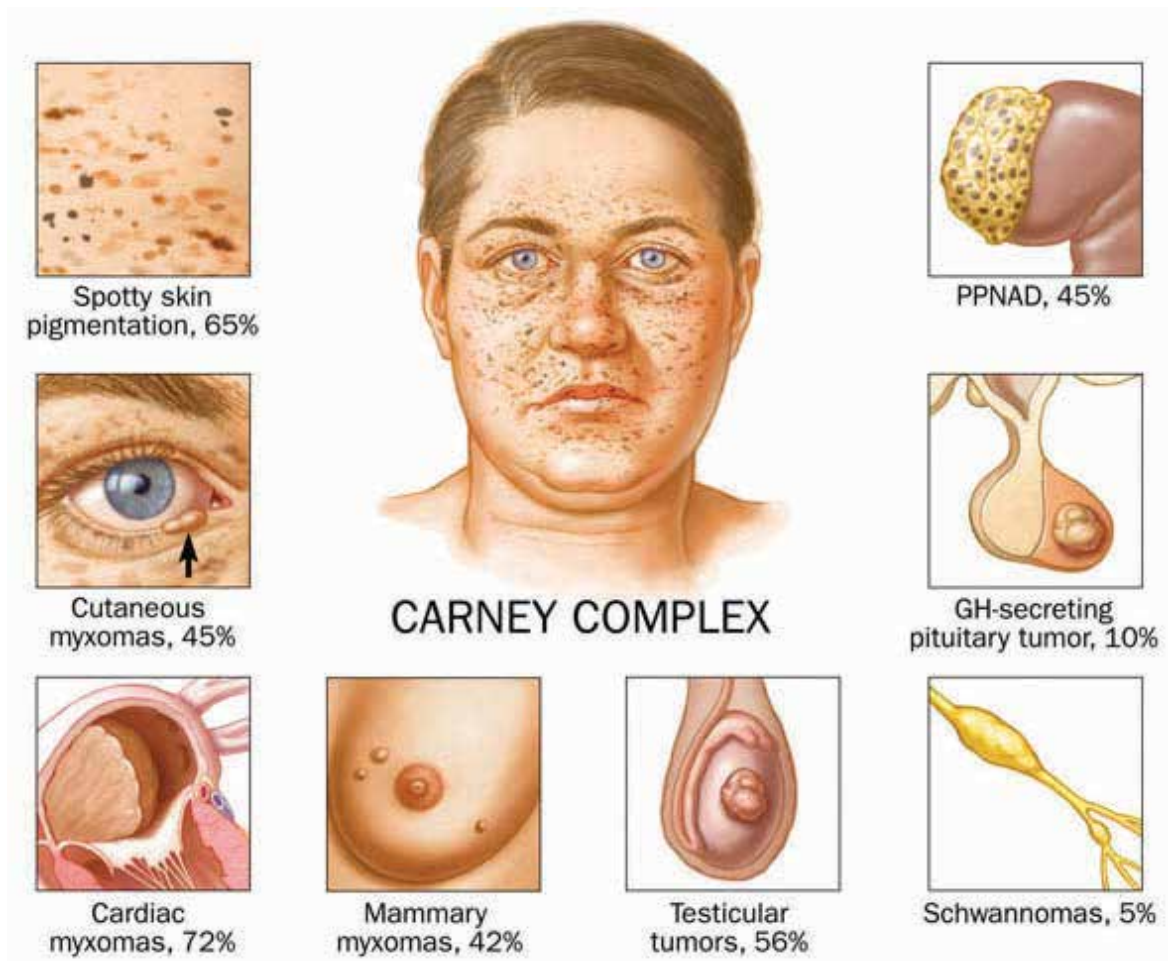
در سندرم **McCune albright syndrome**، معمولاً شاهد بلوغ زودرس، لکه‌های شیرقهوه (Café au lait spots)، دیس‌پلازی‌های فیبروز (Polyostic Fibrous Dysplasia) و علائم پرکاری هورمون‌های هیپوفیزی می‌باشیم.



Polyostic Fibrous Dysplasia (McCune albright syndrome)

در **Carney Complex**، هم شاهد میگزوم، هایپرپیگمنتاسیون پوستی، تومورهای بیضه، آدرنال و هیپوفیزی می‌باشیم.

1. McCune albright syndrome
2. Carney Complex
3. Pituitary Tumor



تظاهرات بالینی

از شایع‌ترین علائم بالینی گزارش شده، در بیماران مبتلا به آکرومگالی می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

۱. بزرگ شدن دست و پاها (همپتون ایشون)





پروگناتیسم

۲. تغییرات Musculoskeletal شامل:

- میوپاتی پروگزیمال
- زمخت شدن اعضای صورت ثانویه به:
 - بزرگی سینوس‌های فرونتال و در نتیجه برجسته شدن لبه‌های فوقانی حفره چشم
 - Malocclusion دندان‌ها
 - پروگناتیسم (یعنی رشد فک تفتانی به سمت پایین و جلو)
- بروز Carpal Tunnel Syndrome و آرتراژیا

۳. تغییرات کاردیووسکولار شامل کاردیومگالی و بروز HTN

۴. تغییرات ویسرال شامل:

- بزرگی زبان، تیروئید و کبد
- بروز پولیپ و حتی کارسینوم روده‌ی بزرگ
- ۵. و بالاخره بروز اختلالات متابولیک و اندوکراین، آن هم به شرح زیر:
 - افزایش شدت تعریق
 - بروز اختلال Mense در خانم‌ها و کاهش Libido در آقایان و بروز گالاکتوره در هر دو جنس (به علت افزایش سطح پرولاکتین)
 - عدم تحمل گلوکز <= بروز دیابت ملیتوس و هایپر تری گلیسریدمی

تشخیص

برای متهم نمودن بیماران خود به تشخیص "افزایش ترشح GH" به ترتیب موظف به انجام اقدامات زیر می‌باشیم:

۱. اندازه‌گیری سطح IGF-1 (به عنوان تست غربالگری)

۲. در صورت بالا بودن سطح IGF-1 <= اندازه‌گیری سطح GH بعد از مصرف ۱۰۰ گرم گلوکز خوراکی (به عنوان تست تأییدی)

توجه: از این تست، تحت عنوان Oral Glucose Tolerance Test نیز یاد می‌شود. (در این تست، بعد از گذشت ۲ ساعت از مصرف گلوکز فوراکی، اقراراً به اندازه‌گیری سطح GH می‌نماییم، با انجام این تست، در افراد نرمال، معمولاً شاهد سانس شدن ترشح G.H می‌باشیم «GH < lng/ml» اما در افراد مبتلا به آکرومگالی، سطح GH ممکن است بالا رود، تغییری نکند، یا کاهش پیدا کند، اما هیچ وقت به زیر lng/ml نمی‌رسد)

۳. در صورت مثبت شدن تست Oral Glucose Tolerance Test، در گام بعدی موظف به انجام MRI از هیپوفیز و هیپوتالاموس می‌باشیم (پراکه شایع‌ترین علت بروز آکرومگالی، ماکروآدنوم هیپوفیز می‌باشد)

توجه: در صورت نرمال بودن Brain MRI، بایستی به فکر Dx تومورهای اکتوپیک ترشح کننده‌ی G.H باشیم و با این ذهنیت بیماران خود را کاندید انجام Imaging از Chest و Abdomen نماییم (پراکه همان‌طور که اشاره شد، بسیاری از تومورهای پانکراس، Breast، ریه، پرونش‌ها و روده باریک، قادر به ترشح اکتوپیک G.H می‌باشند)

درمان

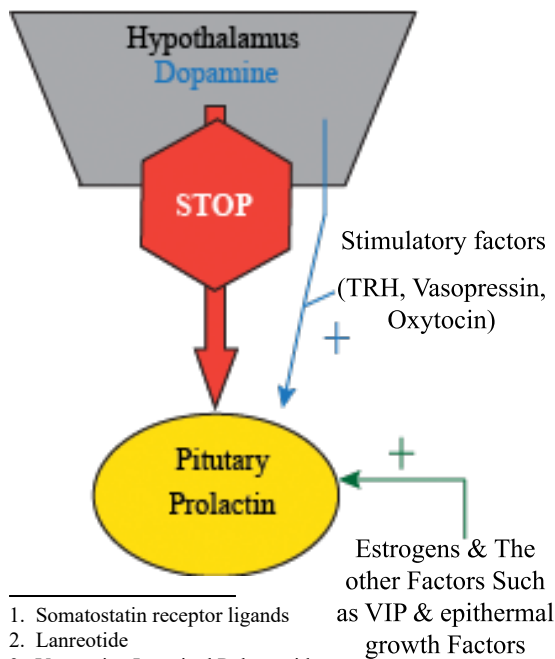
اساس درمان آکرومگالی = انجام جراحی ترانس اسفنوئیدال. میزان موفقیت این روش، کاملاً وابسته به سانس تومور می‌باشد (میکروآدنوم‌ها، مرور ۹۵-۷۵٪ و ماکروآدنوم‌های Non Invasive: ۶۸-۴۰٪)

ایست: لطفاً به نکات زیر دقت کنید:

۱. در صورت تهاجم اینتراکپسولار تومور یا تهاجم تومور به داخل سینوس کاورنو، انجام عمل جراحی، به تنهایی برای کنترل آلام بیماران مفید نمی‌باشد و در این‌گونه موارد، موظف به انجام اقدامات غیرجراحی همچون درمان هورمونال + رادیوتراپی، برای درمان حجم باقی‌مانده‌ی تومور می‌باشیم.
۲. انجام رادیوتراپی، یک روش مؤثر، برای کاهش ترشح GH در این بیماران می‌باشد؛ اما یک مشکل کوچولو دارد! و آن این است که حداکثر پاسخ به درمان در این روش، در طول ۱۵-۱۰ سال به دست می‌آید؛ تازه! در حدود ۵۰٪ از بیماران، ممکن است در طول ۱۰-۵ سال پس از رادیوتراپی، شاهد عارضه‌ی **Panhypopituitarism** باشیم.
۳. از داروهای موجود برای کنترل آلام بیماران مبتلا به آکرومگالی می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:
 - داروهای آنالوگ سوماتوستاتین (SRL) مانند اکتروتاید و لانتروتاید^۱
 - آنتاگونیست‌های رسپتور GH همچون Pegvisomant
 - آگونیست‌های دوپامین همچون کابرگولین
۴. در مواجهه با شرایط زیر، بهتر است به فکر تجویز داروهای آنالوگ سوماتوستاتین (به عنوان انتخاب اول، برای درمان بیماران در این شرایط) باشیم:
 - پیش از انجام عمل جراحی (به منظور کاهش عوارض پرهایی)
 - عدم امکان جراحی
 - شکست درمان جراحی
 - ترشح بیش از حد GH علی‌رغم انجام جراحی
 - قبل از رادیوتراپی
۵. از مهم‌ترین Side Effect های تجویز داروهای آنالوگ سوماتوستاتین، می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:
 - اسهال، کرامپ شکمی، نفخ و سنگ‌های صفراوی

۶. در صورتی که با تجویز حداکثر دوز داروهای آنالوگ سوماتوستاتین، موفق به کنترل سطح IGF-1 در بیماران نباشیم، کم‌کم بایستی به فکر تجویز داروی **Pegvisomant** باشیم. این دارو، در بیش از ۹۷٪ موارد، سطح IGF-1 را نرمال می‌کند. (در هر مورد ۲۵٪ از افراد تحت درمان با این دارو، شاهد افزایش گزرای آنزیم‌های کبدی می‌باشیم)

۷. کارترین داروی آگونیست دوپامین در درمان آکرومگالی = کابرگولین (اما این دارو، تنها در ۱۰٪ از بیماران مفید می‌باشد!) **خال سیسیل!!**



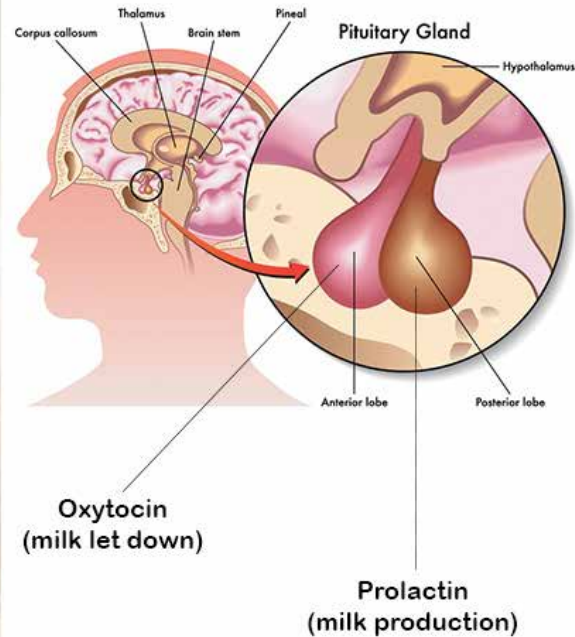
1. Somatostatin receptor ligands
2. Lanreotide
3. Vasoactive Intestinal Polypeptide

هایپر پرولاکتینمی

همان‌طور که می‌دانیم، پرولاکتین، یکی از هورمون‌های هیپوفیز قدامی می‌باشد که توسط سلول‌های لاکتوتروف ترشح می‌شود. از مهم‌ترین عوامل تأثیرگذار در ترشح این هورمون می‌توانیم به موارد زیر اشاره کنیم:

- دوپامین (اثر مهارتی)
- TRH، وازوپرسین، اکسی‌توسین، VIP^۲، فاکتور رشد اپیدرمال و استروژن (این عوامل دارای اثر تهریکی، بر ترشح دوپامین می‌باشند)

توجه: در دوران بارداری، معمولاً به صورت فیزیولوژیک، شاهد افزایش ترشح پرولاکتین می‌باشیم. پس از زایمان، معمولاً در حضور این پرولاکتین افزایش یافته، شاهد شروع شیردهی می‌باشیم؛ البته جالبست بدانیم برای تداوم شیردهی اصلاً و ابداً نیازی به وجود پرولاکتین نیست و با **Sucking** نوزاد، تداوم شیردهی ضمانت می‌شود.



یست: آیا می‌دانستید، در حضور افزایش پرولاکتین (ثانویه به مشور پرولاکتینوما یا سایر موارد)، معمولاً شاهد وقوع مجموعه وقایع زیر می‌باشیم:

- مهار ترشح گنادوتروپین‌ها از هیپوفیز ← بروز هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک در بیماران (زن و مرد)
- تحریک ترشح آندروژن از آدرنال و بروز هیرسوتیسم و افزایش وزن در بانوان



توجه: با وقوع اختلال در ترشح گنادوتروپین‌ها از هیپوفیز و بروز هایپوگنادیسم هایپوگنادوتروپیک، شاهد بروز مجموعه علائم زیر در بیماران خود خواهیم بود:

- آمنوره، گالاکتوره و یا **Infertility** در بانوان جامعه
- کاهش لیبیدو و **Erectile Dysfunction** در افراد مذکر جامعه

از سایر علائم بیماران مبتلا به هایپرپرولاکتینمی می‌توانیم به موارد زیر اشاره کنیم:

- استئوپنی، خشکی واژن و دیس پارونی
- فلاشینگ و بی‌قراری (به علت کمبود استروژن)
- بروز اضطراب و افسردگی
- سردرد، تغییرات بینایی و نقایص نورولوژیک (در مشور علائم فحشاری پرولاکتینوما)



په‌ها مواظب باشین: در افراد مذکر مبتلا به هایپر پرولاکتینمی، به ندرت شاهد بروز علائمی همچون ژنیکوماستی و گالاکتوره می‌باشیم.

توجه: همان‌طور که اشاره نمودیم، در بانوان جوان جامعه، در پی وقوع هایپر پرولاکتینمی معمولاً شاهد وقوع اختلالات In- و Mense و fertility و در نتیجه پی‌گیری‌های بیشتر و مراجعات سریع‌تر این بانوان به کلینیک می‌باشیم ← در این افراد معمولاً پرولاکتینوما، در مرحله‌ی میکروآدنوما Dx داده می‌شود.

اما در افراد مذکر جامعه، در پی وقوع هایپر پرولاکتینمی، معمولاً شاهد کاهش لیبیدو و Erectile dysfunction می‌باشیم ← این بیماران معمولاً دیرتر به کلینیک مراجعه می‌کنند؛ تازه در صورت مراجعه کسی به فکر تشخیص پرولاکتینوما نیست! از این رو در آقایان پرولاکتینوما معمولاً در مرحله‌ی ماکروآدنوما Dx داده می‌شود.
در بانوان یائسه نیز، این تومور، معمولاً در مرحله‌ی ماکروآدنوما، Dx داده می‌شود.

پیشتر بدانیم: در صورت گزارش سایز آدنوما بیشتر مساوی ۱۰ میلی‌متر، از اصطلاح ماکروآدنوما برای توصیف شرایط بیماران استفاده می‌شود. اصطلاح میکروآدنوما هم اشاره به حضور آدنوماهایی با سایز کمتر از ۱۰ میلی‌متر در هیپوفیز دارد.

تشخیص

در مواجهه با بیماران مشکوک به هایپر پرولاکتینمی در اولین گام، موظف به اندازه‌گیری سطح پرولاکتین می‌باشیم؛ سپس، بر اساس سطح پرولاکتین گزارش شده، با بیماران خود برخورد می‌نماییم (آن هم به این صورت):

۱. در صورت گزارش پرولاکتین، بیش از 250 ng/ml ، تقریباً تشخیص پرولاکتینوما قطعی می‌باشد و بیمار در گام بعدی کاندید انجام Brain MRI می‌گردد.

۲. در صورت گزارش پرولاکتین، بین 200 ng/ml - 250 ng/ml ، موظف به R/O شرایط زیر در بیماران خود می‌باشیم:

I. بررسی علل فیزیولوژیک

توجه: از مهم‌ترین علل فیزیولوژیک که می‌توانند منجر به بروز هایپر پرولاکتینمی در فرد بگردند، می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

- بارداری
- استرس
- فعالیت‌های ورزشی و ...

II. بررسی داروهای مصرفی بیمار، همچون موارد زیر:

- متوکلوپرامید
- متیل دوپا
- سایمتدین
- استروژن
- فنوتیازین‌ها و رسپریدون

توجه: این داروها، به تنهایی می‌توانند سطح پرولاکتین سرم را تا حد 200 ng/dl افزایش دهند.

III. بررسی وضعیت‌های پاتولوژیک

از مهم‌ترین وضعیت‌های پاتولوژیک مسبب هایپر پرولاکتینمی می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

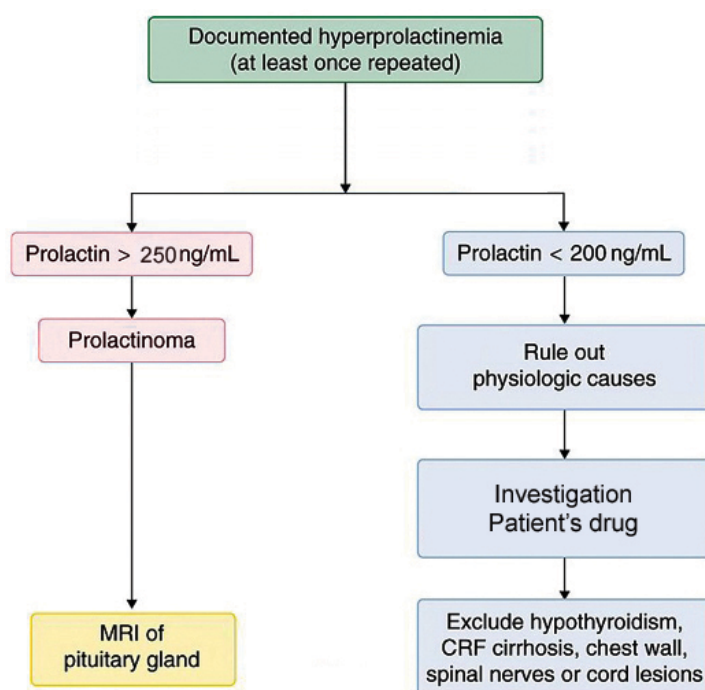
- هایپوتیروئیدی اولیه

- Renal Failure

- تروما یا تحریک Chest Wall (ثانویه به مواردی همچون جراحی‌های نایه‌ی توراکس، هرپس زوستر و ...)

«یکی از اقدامات ضروری، در مواجهه با بیماران مبتلا به هایپر پرولاکتینمی، اندازه‌گیری سطح TSH و R/O هایپوتیروئیدی می‌باشد.

لطفاً به الگوریتم زیر توجه کنید.



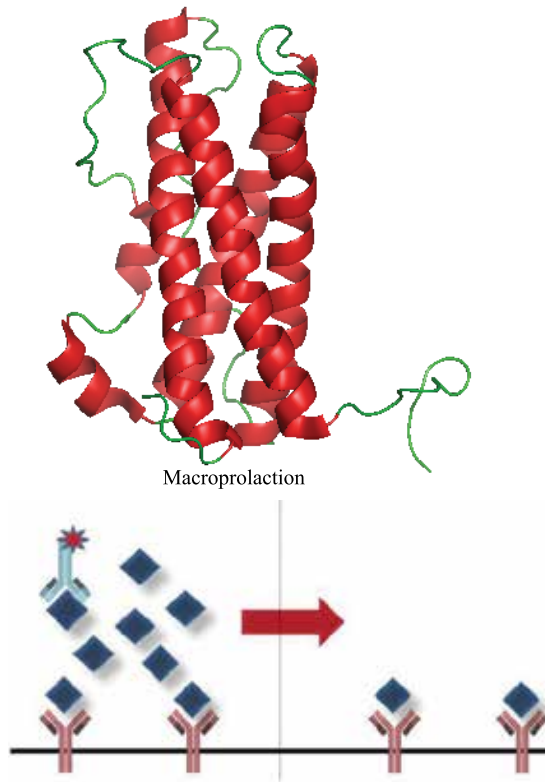
پست: آیا می‌دانستید، در جریان اندازه‌گیری استاندارد پرولاکتین، ممکن است، با ۲ نوع خطای اندازه‌گیری (به شرح زیر) مواجه باشیم!؟

- اثر ماکروپرولاکتین

- اثر Hook

توجه: در مواردی که بیمار شما دچار هایپر پرولاکتینمی خفیف می‌باشد؛ اما در وی، هیچ علامت بالینی مطابق با هایپر پرولاکتینمی رویت نمی‌گردد (علائم بالینی همچون گالاکتوره، افتلال Mense، Infertility و...); لطفاً به فکر حضور ماکروپرولاکتین در بیمار باشید. (نکته: ماکروپرولاکتین‌ها، فرم پلی‌مری پرولاکتین می‌باشند که از نظر زیستی، فعال نمی‌باشند)

نکته: در حضور پلی‌اتیلن گلیکول، معمولاً به خوبی شاهد رسوب ماکروپرولاکتین‌ها می‌باشیم؛ از این رو، در این گونه موارد، بهتر است به فکر اندازه‌گیری سطح پرولاکتین بیماران، در حضور پلی‌اتیلن گلیکول باشیم.



توجه: در بیماران با یک آدنوم بزرگ هیپوفیزی و هایپر پرولاکتینمی خفیف تا متوسط (۲۰۰-۲۵۰ ng/ml)، هم D.Dx های زیر مطرح می شود:

- Hook effect
- آدنوم های Non Secretory پرولاکتین

نکته: در اثر Hook این اعتقاد وجود دارد، که در حضور سطح بسیار بالای پرولاکتین، شاهد اشباع شدن جایگاه های استاندارد در سطح آنتی بادی ها در تست های آزمایشگاهی می باشیم \Leftarrow سطح پرولاکتین، کمتر از حد معمول تخمین زده می شود. (برای رفع این اثر، پیشنهاد می شود، سطح پرولاکتین بیمار، مجدداً در رقت ۱:۱۰۰ اندازه گیری شود)

توجه



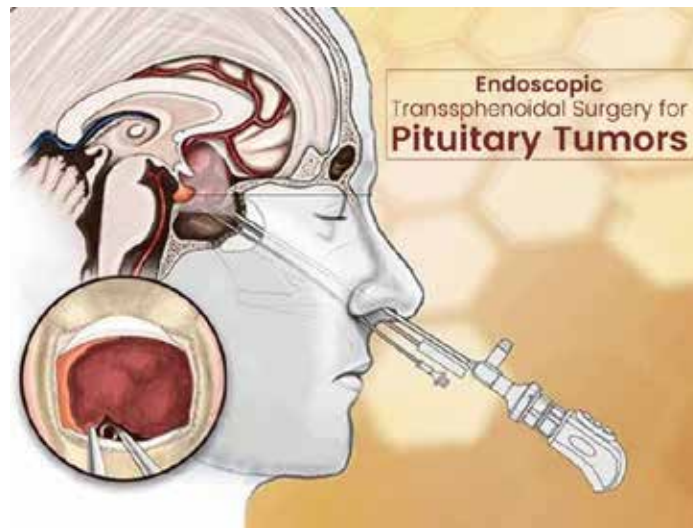
به طور کلی، هرگاه پرولاکتین سرم بیمار شما، بسیار بیشتر از مقادیر مورد انتظار گزارش شد، لطفاً به فکر Dx مهم ماکروپرولاکتین در بیماران خود باشید؛ در ضمن هرگاه میزان پرولاکتین سرم بیمار شما کمتر از مقادیر مورد انتظار گزارش گردید، تشخیص مهم Hook effect را از یاد مبرید. «با تشکر»

نکته: یکی دیگر از D.Dx مطرح، در در حضور یک آدنوم بزرگ هیپوفیزی و هایپر پرولاکتینمی خفیف تا متوسط، آدنوم های Non Secretory پرولاکتین می باشد. سیسیل می گوید، در این بیماران، احتمالاً ثانویه به اثرات فشاری آدنوم، روی ساقه ی انفاندیبولوم هیپوفیز، شاهد کاهش انتقال دوپامین به هیپوفیز می باشیم \Leftarrow به دنبال برداشته شدن این اثر مهاری، سطح پرولاکتین خون، در این بیماران، تا حدودی افزایش پیدا می کند.

درمان

برای درمان بیماران مبتلا به هایپر پرولاکتینمی موظف به انجام اقدامات زیر می باشیم:

- قطع داروهای مسبب احتمالی
- درمان علل ثانویه هایپر پرولاکتینمی همچون هایپوتیروئیدی اولیه (در صورت وجود)
- تجویز داروهای آگونیست دوپامین (همپون بروموکریپتین و کابرگولین) به بیماران مبتلا به پرولاکتینومای علامتدار (حتی در حضور علائم فشاری همپون علائم بینایی، نقایص نورولوژیک و افتلال عملکرد هیپوفیز)
- در صورت عدم تحمل یا عدم Response به داروهای فوق «» انجام جراحی ترانس اسفنوئیدال



پست: لطفاً به نکات زیر دقت کنید:

- در صورت مواجهه با بیماران مبتلا به میکروآدنومای بدون علامت، نیاز به هیچ گونه درمانی نیست.
- در بین داروهای آگونیست دوپامین، کابرگولین، داروی مؤثرتر و بهتری می‌باشد و Side Effect های کمتری هم دارد؛ اما با توجه به عارضه‌ی "آسیب دریچه‌ای" بهتر است در افراد جوان (در صورت تمایل) به فکر تجویز بروموکریپتین باشیم.
- از شایع‌ترین عوارض گزارش شده، در پی مصرف داروهای آگونیست دوپامین، می‌توانیم به موارد زیر اشاره کنیم:
 - تهوع و استفراغ
 - احساس سبکی سر
 - Dizziness و احتقان بینی

سوال: در بیماران مبتلا به پرولاکتینوما، چه زمانی مجاز به قطع داروهای تجویزی می‌باشیم؟

Response: طبیعی شدن سطح پرولاکتین به مدت ۲ سال + عدم رؤیت بقایای تومور در MRI

نکته: در صورت قطع داروهای بیمار موظف به انجام اقدامات زیر می‌باشیم:

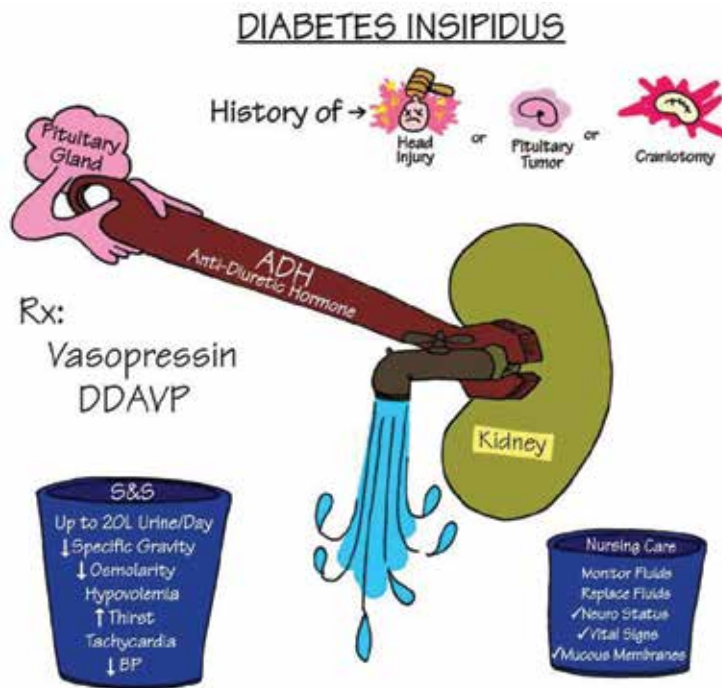
- اندازه‌گیری سطح پرولاکتین، هر ۳ ماه، به مدت ۱ سال و سپس کنترل آن، به صورت سالانه
- انجام MRI در صورت بالا رفتن سطح مجدد پرولاکتین

نکته: خطر عود پرولاکتینوما، پس از قطع دارو، حدود ۲۶-۶۹٪ می‌باشد و به سطح اولیه‌ی پرولاکتین و سایز تومور بستگی دارد.

بررسی اختلالات هورمون‌های هیپوفیز خلفی

دیابت بی‌مزه (Insipidus Diabetes)

همان‌طور که می‌دانیم، ADH و اکسی‌توسین دو هورمون هیپوفیز خلفی می‌باشند که در حقیقت در هیپوتالاموس ساخته



و در هیپوفیز خلفی ذخیره می‌گردند و اگر از دوران شیرین دبیرستان خاطراتی در ذهن داشته باشیم؛ حتماً به یاد خواهیم آورد که ADH یک آنتی‌دیورتیک هورمون است، یعنی در حضور این هورمون و عملکرد مناسب آن، شاهد افزایش بازجذب آب و تغلیظ ادرار می‌باشیم (طبق ادعای سیسیل در صورت عمل نمودن ADH با هرآکثر توانایی، شاهد تولید ادراری غلیظ با اسمولالیتی هرور ۱۲۰۰ mosm/kg فوایم بود)

این موضوع درحالیست که در صورت کمبود ADH (یا مقاومت به عملکرد این هورمون) شاهد تولید حجم بسیار بالای ادرار با اسمولالیتی بسیار پایین (در هرور ۱۰۰ mosm/kg) خواهیم بود و این موضوع می‌شود، اساس پاتوژنز بیماری دیابت بی‌مزه (به همین سادگی!)

بیشتر بدانیم



طبق ادعای سیسیل، دیابت بی‌مزه «D.I» دارای دو شکل عمده می‌باشد:

- **D.I مرکزی** «سنترال»؛ در این گروه از بیماران، ثانویه به دلایلی خاص، هیپوفیز یا هیپوتالاموس قادر به ترشح ADH نمی‌باشند.
- **D.I نغروژنیک**؛ در این گروه از بیماران، گیرنده‌های ADH کلیه، نسبت به عملکرد ADH «بنا به دلایلی خاص» دارای مقاومت می‌باشند.

اتیولوژی

از مهم‌ترین علل وقوع D.I سنترال می‌توانیم به موارد زیر اشاره کنیم:

۱. هیپوفیزکتومی
۲. انفیلتراسیون هیپوتالاموس و هیپوفیز قدامی توسط:
 - هموکروماتوز
 - هیستوسیتوز سلول‌های لانگرهانس
 - گرانولوم TB، سارکوئیدوز و سایر بیماری‌های اتوایمیون
 - Infection
 - تومورهای اینتراسلار، یا سوپراسلار

از علل نفروژنیک DI نیز می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

- بیماری‌های مزمن کلیوی، نظیر پیلونفریت مزمن، بیماری پلی کیستیک کلیه (PKD) و...
- سیکل سل آنمیا
- اختلالات متابولیک (نظیر هایپوکالمی و هایپرکلسمی)
- داروها شامل: دمکلسایکلین، فلوراید، کلشی سین و لیتیم

تظاهرات بالینی

در این بیماران، معمولاً شاهد پلی دیپسی و پلی اوری (رُخ بیش از ۳ لیتر ادرار در شبانه روز) می‌باشیم.

تشخیص

همان‌طور که می‌دانیم، یکی از Dx های مهم DI، تشخیص پلی دیپسی اولیه می‌باشد. (در بیماران مبتلا به پلی دیپسی اولیه، به علل سایکولوژیک یا... شاهد نوشیدن بیش از ۵-۱۰ Lit آب به صورت روزانه می‌باشیم) ← به دنبال نوشیدن فراوان آب، ترشح ADH سرکوب شده ← در این بیماران نیز شاهد تولید ادراری فراوان و رقیق فوایم بود)

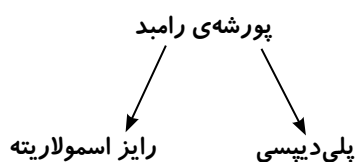
توجه: برای افتراق این ۲ تشخیص مهم، بیماران خود را کاندید انجام تست محرومیت از آب می‌نماییم. (توجه: در این تست، از بیماران فوایم می‌شود به مدت ۱۸-۱۲ ساعت از نوشیدن آب و سایر مایعات خودداری نمایند، سپس هر ۲ ساعت یک بار به بررسی وضعیت بیمار «به خصوص از نظر کنترل BP، میم ادرار، وزن مخصوص ادرار، اسمولالیتیهی پلاسما و ادرار» می‌پردازیم)

سیسیل می‌گوید در صورت رایز اسمولالیتیهی ادرار ملتفت می‌گردیم! که ADH، به صورت طبیعی در بدن بیمار وجود داشته است و این خود فرد بوده است که به علل سایکولوژیک و... اقدام به نوشیدن زیاد آب نموده است، به این ترتیب تشخیص می‌شود پلی دیپسی اولیه. اما در صورت عدم رایز اسمولالیتیهی ادرار، علی‌رغم انجام تست محرومیت از آب، بیمار متهم به تشخیص DI می‌گردد. (بچه‌ها مواظب باشیم؛ در بیماران مبتلا به DI، در پاسخ به تست «محرومیت از آب»، سطح سریم و اسمولالیتیهی سرم افزایش پیدا می‌کند. اما اسمولالیتیهی ادرار هیچ افزایشی ندارد. فب طبیعیست دیگر، وقتی به بدن آب نرسد و کلیه‌ها، همین‌طور در حال تولید ادرار فراوان باشند، فب سطح سریم و اسمولالیتیهی سرم افزایش پیدا می‌کند، دیگر!)

توجه: برای این‌که در شرایط امتحانی، فراموش نکنید، که اگر اسمولالیتیهی ادرار بالا می‌رفت، تشخیص پلی دیپسی می‌شد، یا DI، لطفاً عبارت "پورشه‌ی رامبد" را در ذهن داشته باشید.



پورشه‌ی رامبد (!)



نکته: همان‌طور که می‌دانیم DI خود دارای انواع مختلفی است:

- سنترال (که فور، در ۲ دسته‌ی Complete و Partial مورد طبقه‌بندی قرار می‌گیرد)
- نفروژنیک

اما سوالی که این جا مطرح می شود اینست برای افتراق انواع D.I چه کنیم؟

Response: همان طور که اشاره شد، در بیماران مبتلا به DI سنترال، ترشح ADH از بیخ و بن دارای مشکل می باشد (به عبارت دیگر، در این بیماران اصلاً ADH ترشح نمی شود که بفواهد اثر کند)؛ اما در بیماران مبتلا به DI نفروژنیک، ADH ترشح می شود، اما متأسفانه نسبت به اثر این ADH، مقاومت وجود دارد \Leftarrow با اندازه گیری ساده ی ADH، به راحتی می توانیم بیماران خود را متهم به تشخیص D.I سنترال یا نفروژنیک نماییم.

سوال: برای افتراق انواع D.I پارشیل از D.I Complete چه کنیم؟

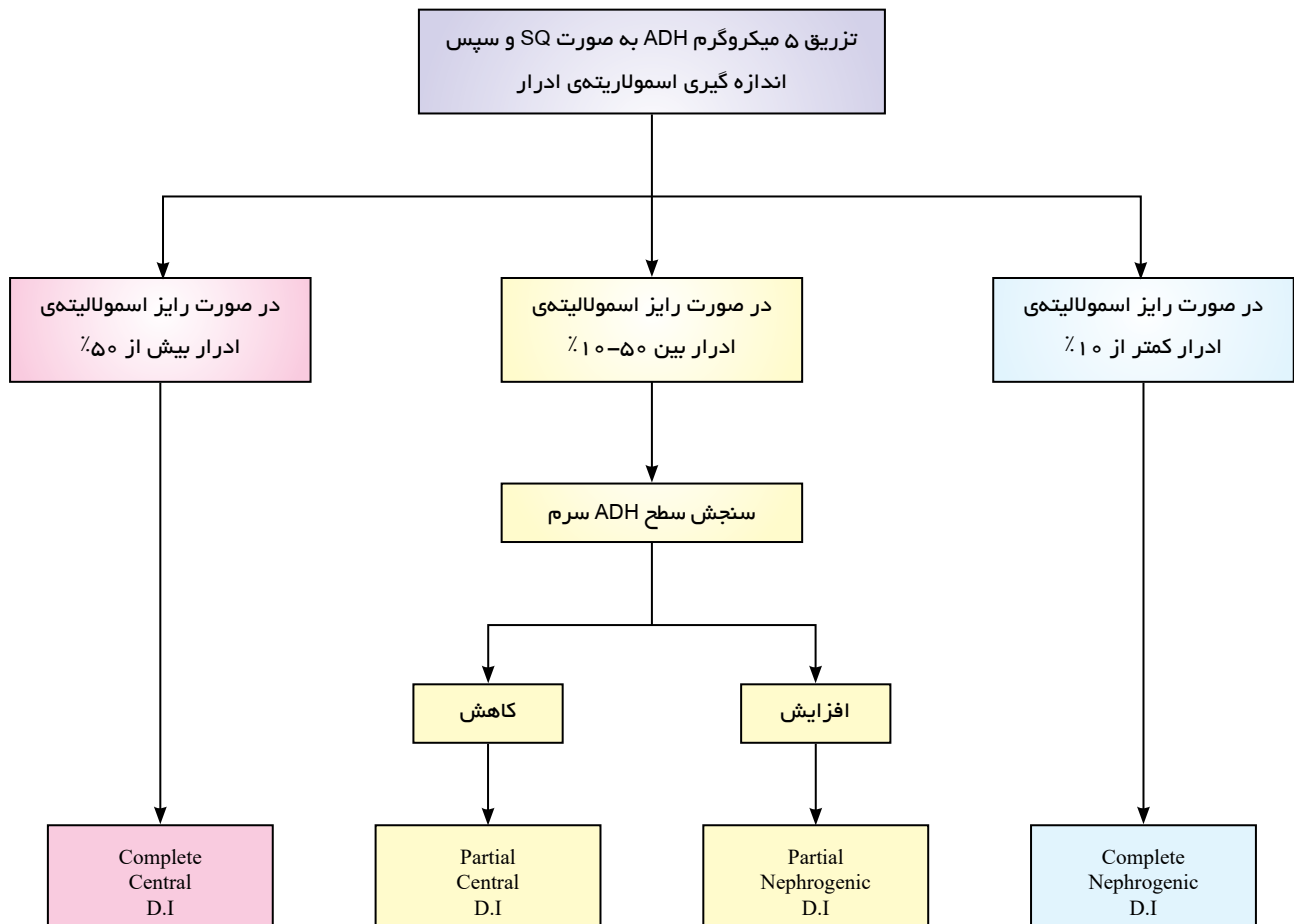
Response: تزریق ۵ میکروگرم ADH به صورت S.Q و سپس اندازه گیری اسمولالیتیهی ادرار

۱. در صورت رایز اسمولالیتیهی ادرار بیش از ۵۰٪ \Leftarrow تشخیص = Complete Central D.I

۲. در صورت رایز اسمولالیتیهی ادرار کمتر از ۱۰٪ \Leftarrow تشخیص = Complete Nephrogenic D.I

۳. در صورت رایز اسمولالیتیهی ادرار بین ۱۰ تا ۵۰٪ \Leftarrow تشخیص = $\left. \begin{array}{l} \text{Partial Central D.I} \\ \text{Partial Nephrogenic D.I} \end{array} \right\}$

که برای افتراق این دو D.Dx مهم (همان طور که گفته شد)، به سطوح ADH پلاسما نگاه می نماییم. (لطفاً به الگوریتم زیر دقت کنید)



درمان

برای درمان بیماران مبتلا به D.I سنترال، موظف به تجویز آنالوگ‌های AVP (همپون / سموپرسین یا DDAVP) می‌باشیم.

توجه: در سپتامبر ۲۰۱۶، از یک وازوپرسین خاص، تحت عنوان **Aqueous Vasopressin** هم یاد شده است. این وازوپرسین، ظاهراً یک آنالوگ کوتاه اثر AVP می‌باشد که در دوره‌های بعد از عمل مفید می‌باشد.

پیشنهاد: برای درمان DI‌های نفروژنیک، به صورت زیر عمل می‌کنیم:

- تصحیح عامل زمینه‌ای
- محدودیت نمک رژیم غذایی
- تجویز دیورتیک‌هایی که نمک را بیش از آب، دفع می‌کنند، همچون تیازیدها

سندرم ترشح نامتناسب هورمون ADH (SIADH)

در این بیماران، ثانویه به رهاسازی غیرفیزیولوژیک ADH، از هیپوفیز خلفی یا یک منبع نابه‌جا، شاهد مختل شدن دفع کلیوی آب و در نتیجه بروز هایپوناترمی خواهیم بود.

جهت آشنایی بیشتر با این سندرم، لطفاً به کتاب آب و الکترولیت مراجعه کنید. (با تشکر)

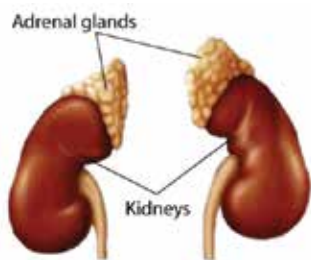


فصل دوم

آدرنال

فصل دوم

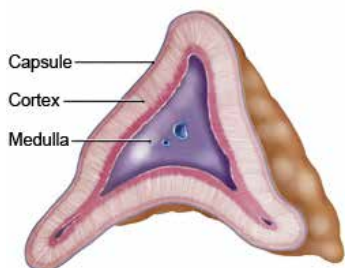
آدرنال



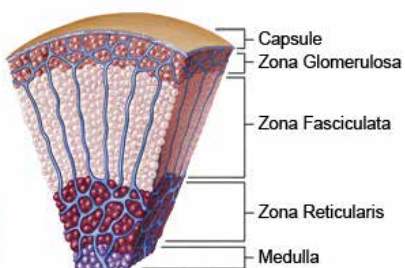
همان طور که می‌دانیم، غده‌ی آدرنال در قطب فوقانی هر کلیه واقع شده و از دو منطقه‌ی کاملاً مجزا تشکیل شده است:

۱. کورتکس
۲. مدولا

Transverse Section



Microscopic Section



توجه: همان طور که در شکل مقابل مشاهده می‌نماییم، ناحیه‌ی کورتکس آدرنال نیز از سه ناحیه‌ی آناتومیک مجزا، به شرح زیر تشکیل شده است:

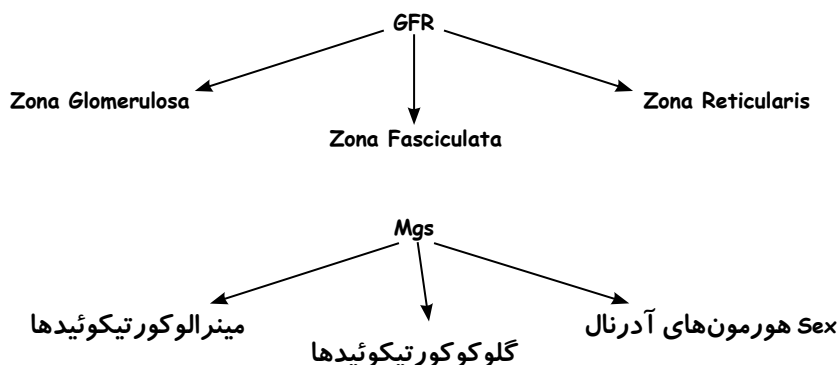
- Zona Glomerulosa:** سازنده‌ی مینرالوکورتیکوئید (آلدوسترون)
- Zona Fasciculata:** سازنده‌ی گلوکوکورتیکوئید (کورتیزول)
- Zona Reticularis:** سازنده‌ی Sex Hormone های آدرنال

(آندروژن و ...)

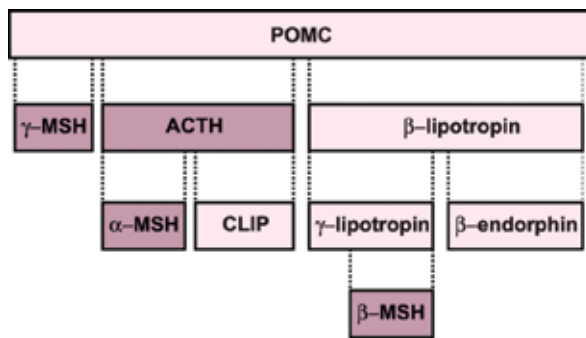
راستی خوبست بدانیم مدولای آدرنال نیز از نظر کارکرد با

سیستم عصبی سمپاتیک در ارتباط می‌باشد و وظیفه‌ی ترشح کاتکولامین‌ها (اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین) را عهده‌دار می‌باشد. (برای فراگیری آسان‌تر، Zone ها و هورمون‌های ساخته شده توسط این نواحی، لطفاً از کلمات یادیار زیر استفاده کنید)

- GFR
- Mgs



اما بعد از آشنایی نسبی با غده‌ی آدرنال و هورمون‌های مترشحه، خوبست در ادامه به بررسی نحوه‌ی تنظیم ترشح هورمون‌های آدرنال بپردازیم:



۱. کورتیزول

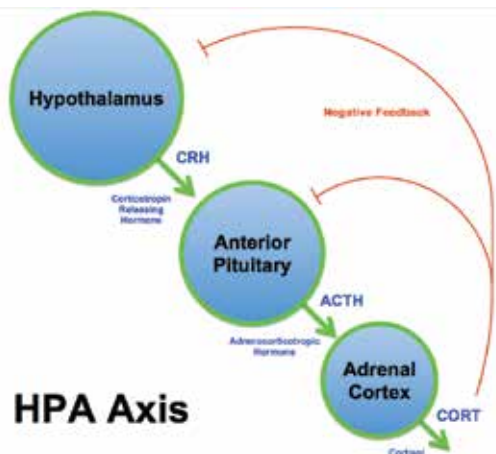
همان‌طور که می‌دانیم، در هیپوفیز قدامی شاهد حضور ماده‌ی پیش‌سازی می‌باشیم با نام پرو‌اپیوملانوکورتین (Pro-Opiomelanocortin)

این مولکول مادر معمولاً زمینه‌ساز تولید ۳ هورمون (آن هم به شرح زیر) می‌باشد:

• ACTH

• MSH

• β لیپوتروپین



HPA Axis

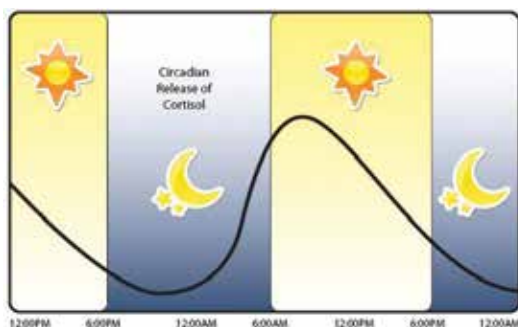
در میان هورمون‌های فوق، MSH به عنوان هورمون محرک ملانوسیت‌ها ایفای نقش می‌نماید؛ β لیپوتروپین‌ها نیز محرک ترشح β -اندورفین‌ها می‌باشند و بالاخره ACTH نیز به عنوان محرک سنتز و ترشح کورتیزول از غده‌ی آدرنال ایفای نقش می‌نماید (ظاهراً اثر این هورمون بر روی ترشح آلدوسترون و Sex hormone‌ها بسیار ناچیز می‌باشد)

یست: آیا می‌دانستید هورمون‌های ACTH و کورتیزول دارای الگوی ترشح

سیرکادین می‌باشند؟! طبق ادعای سیسیل، در ساعات آخر خواب و قبل از بیداری، معمولاً شاهد حداکثر ترشح این دو هورمون می‌باشیم؛ سپس ترشح این دو هورمون

دچار کاهش شده، به طوری که در هنگام عصر ترشح این هورمون به

حداقل می‌رسد. (درقیماً مانند آن‌چه که در شکل روبه‌رو مشاهده می‌نماییم)



۲. آلدوسترون

همان‌طور که چند Minute پیش اشاره نمودیم، آلدوسترون یکی از

هورمون‌های مترشحه از Zona Glomerulosa غده‌ی آدرنال می‌باشد، که

وظیفه‌ی احتباس آب و نمک را در بدن آدمی عهده‌دار می‌باشد و جالبست

بدانیم که برخلاف کورتیزول، اثر ACTH بر روی ترشح این هورمون بسیار

ناچیز می‌باشد.

اما از مهم‌ترین عوامل تأثیرگذار بر روی ترشح این هورمون می‌توانیم به موارد زیر اشاره کنیم:

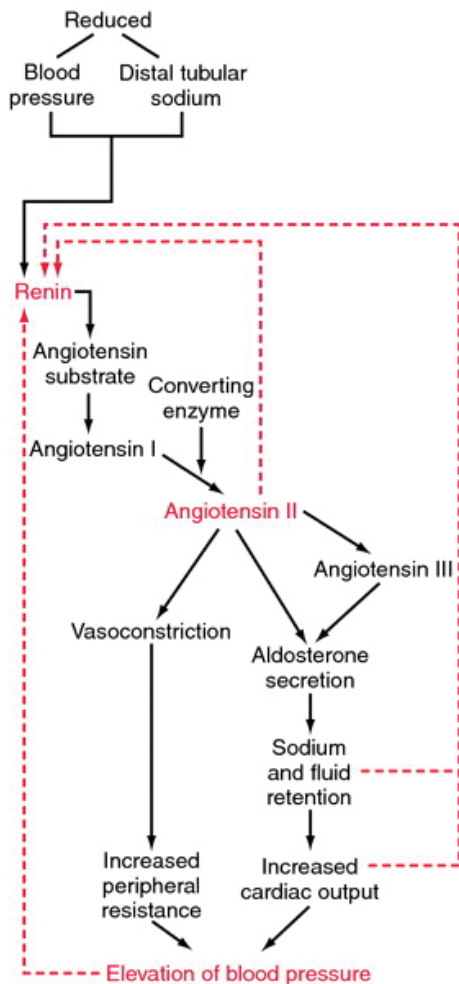
۱. محور رنین - آنژیوتانسین

۲. بروز اختلالات الکترولیتی همچون هایپوناترمی و هایپرکالمی

۳. تغییرات حجم بدن

۳. Sex Hormones

از آندروژن‌های اصلی مترشحه از غده‌ی آدرنال می‌توانیم به موارد زیر اشاره کنیم:



• دهیدرواپی آندروسترون سولفات (DHEAS)

• اندرستندیون

این هورمون‌ها خود دارای فعالیت آندروژنیک بسیار ضعیفی می‌باشند؛ اما جالبست بدانیم این هورمون‌ها در بافت‌های محیطی، به آندروژن‌های قوی‌تری همچون تستوسترون و دی‌هیدروتستوسترون (DHT) تبدیل می‌شوند و به این ترتیب نقوش آندروژنیک خویش را ایفا می‌کنند.

توجه: طبق ادعای سیسیل ترشح بیش از حد این آندروژن‌ها، در افراد مذکر جامعه عواقب بالینی خاصی را به دنبال نخواهد داشت؛ اما با افزایش ترشح این هورمون‌ها در بانوان جامعه، شاهد وقوع علائم ویریلیزاسیون (همپون هیرسوتیسم، صدای فشن، افتلالات Mense و...) خواهیم بود.

اما تا این جای کار هستیم خوبست مروری داشته باشیم بر عملکرد گلوکوکورتیکوئیدها (کورتیزول) در بدن آدمی:

همان‌طور که در جدول زیر مشاهده می‌نماییم، کورتیزول دارای طیف گسترده‌ای از عملکرد در بدن انسان می‌باشد که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توانیم به موارد زیر اشاره کنیم:

(I) حفظ هموستاز متابولیک

- افزایش سطح انسولین، افزایش سنتز گلیکوژن و تنظیم سطح گلوکز خون (اثرات مثبت در گلوکونئوژنز)

- افزایش کاتابولیسم، کاهش آنابولیسم (به استثنای پرپی)

- تحریک گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی بوسیله کورتیزول

(II) حفظ عملکرد قلبی - عروقی (اعتباس سریم، افزایش

Cardiac Output، افزایش تونوسیت‌های عروقی)

(III) هموستاز کلسیم

- افزایش تحریک لیز استخوانی (تدریک استئوکلاست‌ها و

مهار استئوبلاست‌ها)

- کاهش جذب روده‌ای کلسیم و افزایش دفع ادراری آن

(IV) سرکوب سیستم ایمنی (مهار سایتوکین‌ها، هیستامین، سروتونین،

کینین و...)

پیست: آیا می‌دانستید، به دنبال مصرف داروهای گروه

گلوکوکورتیکوئید (همان کورتون فودمان!) ممکن است شاهد بروز

مجموعه عوارض زیر در ارگان‌های مختلف باشیم:

Actions of Glucocorticoids

Metabolic Homeostasis

Regulate blood glucose level (permissive effects on gluconeogenesis)
 Increase glycogen synthesis
 Raise insulin levels (permissive effects on lipolytic hormones)
 Increase catabolism, decrease anabolism (except fat), inhibit growth hormone axis
 Inhibit reproductive axis
 Stimulate mineralocorticoid receptor by cortisol

Connective Tissues

Cause loss of collagen and connective tissue

Calcium Homeostasis

Stimulate osteoclasts, inhibit osteoblasts
 Reduce intestinal calcium absorption, stimulate parathyroid hormone release, increase urinary calcium excretion, decrease reabsorption of phosphate

Cardiovascular Function

Increase cardiac output
 Increase vascular tone (permissive effects on pressor hormones)
 Increase sodium retention

Behavior and Cognitive Function

Immune System

Increase intravascular leukocyte concentration
 Decrease migration of inflammatory cells to sites of injury
 Suppress immune system (thymolysis; suppression of cytokines, prostanooids, kinins, serotonin, histamine, collagenase, and plasminogen activator)

- افزایش ریسک Infection
- عضلات: میوپاتی
- استخوان‌ها: استئوپروزیس و نکروز آوسکولار سر فمور
- پوست: نازک شدن پوست
- عوارض متابولیک: هایپرگلیسمی، ظاهر کوشینگوئید، افزایش وزن
- تحریک گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی: احتباس آب و نمک (بروز HTN) + هایپوکالمی
- CNS: سرکوب محور HPA¹، بیماری‌های Neuropsychiatric، یوفوریا
- چشم: کاتاراکت و گلوکوما

Corticosteroid Side effects



نارسایی آدرنال

طبق ادعای سیسیل، نارسایی آدرنال، ممکن است به صورت مختلفی به وقوع بپیوندد:

- نارسایی اولیه یا ثانویه
- حاد یا مزمن

توجه: در بیماران مبتلا به نارسایی اولیه‌ی آدرنال، شاهد تخریب یا اختلال عملکرد در کورتکس آدرنال می‌باشیم ⇐ در این افراد نه خبری از ترشح کورتیزول خواهد بود، نه ترشح آلدوسترون و نه Sex Hormones های مترشحه از این غده.

در بیماران مبتلا به نارسایی ثانویه‌ی آدرنال، ثانویه به بروز اختلال در غده‌ی هیپوفیز، شاهد کاهش ترشح ACTH می‌باشیم ⇐ در این افراد، بیشتر شاهد کاهش ترشح کورتیزول می‌باشیم؛ در حالی که ترشح آلدوسترون (که وابسته به سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون می‌باشد) تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. اما این نکات را این جای کار داشته باشید، تا بعداً بیشتر در ارتباط با تفاوت‌های موجود بین نارسایی اولیه و ثانویه آدرنال با هم سخن بگوییم.

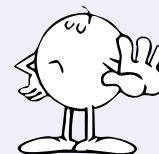
در ارتباط با نارسایی حاد و مزمن آدرنال، هم به موقع! با هم بیشتر صحبت می‌کنیم.

ایست

لطفاً در ارتباط با مهم‌ترین علل وقوع نارسایی اولیه و ثانویه‌ی آدرنال کمی برابمان توضیح دهید؟

Response: طبق ادعای سیسیل، مهم‌ترین علل وقوع نارسایی اولیه‌ی آدرنال شامل موارد زیر می‌گردند:

- تخریب اتوایمیون غدد آدرنال «بیماری آدیسون»
- سندرم‌های اتوایمیون پلی‌گندولار تیپ I و II
- عفونت‌ها نظیر TB، قارچ، HIV و CMV
- بیماری‌های انفیلتراتیو نظیر لنفوم، کارسینوم‌های متاستاتیک، سارکونیدوز، آمیلوئیدوز و...
- کمبود آنزیم‌های خاص نظیر 21α -هیدروکسیلاز، 11β -هیدروکسیلاز و...
- مصرف داروهای خاص نظیر متی‌راپون، آمینوگلوکوتتامید، کتوکنازول و...



اما از شایع‌ترین علل وقوع نارسایی ثانویه‌ی آدرنال می‌توان به قطع مصرف کورتون اگزوزن اشاره کرد و لاغیر! توجه: این علت "قطع مصرف کورتون اگزوزن" شایع‌ترین علت وقوع نارسایی آدرنال «به طور کلی» هم می‌باشد.

اما حالا که بحث شایع‌ترین‌هاست، لطفاً به نکات زیر نیز گوش جان بسپارید:

- شایع‌ترین علت نارسایی اولیه‌ی آدرنال در کشورهای صنعتی = تخریب اتوایمیون غده‌ی آدرنال «بیماری آدیسون»
- شایع‌ترین علت نارسایی اولیه آدرنال در کشورهای جهان سوم = T.B «طبق ادعای سیسیل در ۵۰٪ از این بیماران، شاهد کلسیفیه شدن غده‌ی آدرنال می‌باشیم و دقیقاً به همین دلیل است که گفته می‌شود، در صورت مراجعه‌ی یک بیمار با علائم آدیسون و وجود کلسیفیکاسیون در گرافی ساده‌ی شکم، تشخیص ما TB است مگر این‌که خلاف این واقعیت ثابت بگردد»

توجه: همان‌طور که مشاهده می‌نماییم، شایع‌ترین علت نارسایی اولیه‌ی آدرنال، در کشورهای صنعتی = تخریب اتوایمیون غده‌ی آدرنال (یا همان بیماری آدیسون فورمان!)

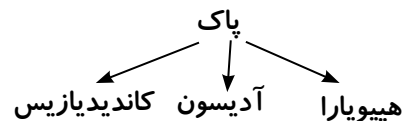
به طور کلی، این نکته را فرا بگیرید، که هر جا نام اتوایمیون می‌آید؛ احتمال درگیری سایر ارگان‌ها (همپون تیروئید، پانکراس، تمدان و...) هم وجود دارد و دقیقاً به همین دلیل است که در بسیاری از بیماران توصیفی نارسایی آدرنال، معمولاً به صورت همزمان شرح حال هایپوتیروئیدی یا سایر بیماری‌های اتوایمیون هم ذکر می‌شود.

سوال: این سندرم‌های اتوایمیون پلی‌گندولار تیپ I و II که در ابتدای باکس فوق به آن‌ها اشاره نمودید، دگر چه هستند؟!



Response: در بیماران مبتلا به PGA تیپ I معمولاً شاهد حضور علائم بالینی زیر می‌باشیم:

- هایپوپاراتیروئیدی
- آدیسون
- کاندیدیا زیس جلدی - مخاطی (تریاد این سندرم را می‌توانید با جمله‌ی یادیار «پاک یادت نره!» به خاطر بسپارید)

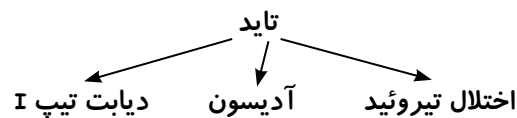


توجه: این سندرم معمولاً در دوران کودکی تظاهر پیدا می‌کند.

نکته: سندرم PGA تیپ II (سندرم اشمیت)، نیز معمولاً به صورت زیر تظاهر پیدا می‌کند:

- بیماری آدیسون
- اختلالات اتوایمیون تیروئید (گریوز یا تیروئیدیت هاشیماتو)
- دیابت تیپ I

تریاد این سندرم را می‌توانید با کلمه‌ی یادیار "تاید" به خاطر بسپارید:



این سندرم هم معمولاً در بالغین تظاهر پیدا می‌کند.



تظاهرات بالینی

همان‌طور که اشاره نمودیم، در بیماران مبتلا به نارسایی اولیه‌ی آدرنال، ثانویه به تخریب یا اختلال فانکشن کورتکس آدرنال، شاهد

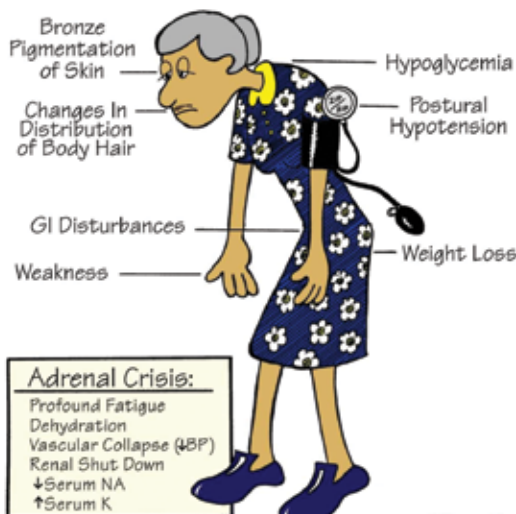
افت سطوح کورتیزول و آلدوسترون سرم می‌باشیم؛ بنابراین در این بیماران

معمولاً شاهد بروز مجموعه آلام زیر می‌باشیم:

- بروز ضعف و خستگی، بی‌اشتهایی و کاهش وزن
- اسهال و استفراغ، افت BP و سرگیجه‌ی وضعیتی
- درد شکمی و دردهای عضلانی - مفصلی
- تمایل به مصرف نمک
- هایپرپیگمنتاسیون پوست: (پراکه در این بیماران ثانویه به افت

کورتیزول، شاهد تفریک هیپوفیز و مولکول مادر پرواپیوملانوکورتین برای ریز واکنشی ACTH می‌باشیم؛ که در این بین، سطح هورمون‌هایی همچون MSH «هورمون مفرکه‌ی ملانوسیت‌ها» نیز افزایش پیدا می‌کند و همین امر زمینه‌ساز وقوع هایپرپیگمنتاسیون در بیمار می‌باشد.

ADDISON'S DISEASE

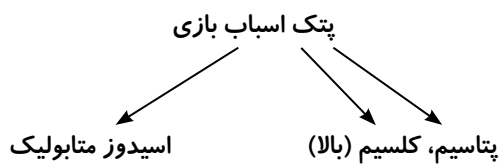
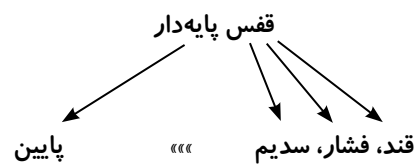


نکته: از اختلالات آزمایشگاهی قابل انتظار در این بیماران هم می‌توانیم به موارد زیر اشاره نماییم:

- هایپوناترمی و هایپرکالمی \Leftarrow بروز اسیدوز متابولیک خفیف
- هایپرکلسمی (ثانویه به بازه‌بند کلسیم به دنبال تلاش توپول پروگزیمال برای بازه‌بند سریم)
- هایپوگلاسمی به ویژه در اطفال (ثانویه به وقوع افتلال در متابولیسم گلوکز)
- ازوتمی
- آنمی خفیف
- لنفوسیتوز و ائوزینوفیلی

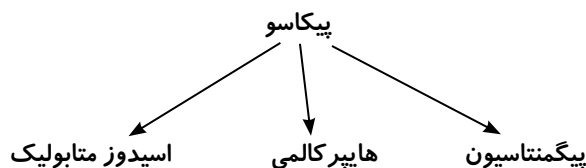
توجه: پس اگر بخواهیم مهم‌ترین علائم و Lab Data بیماران مبتلا به نارسایی اولیه‌ی آدرنال را در یک جمله خلاصه کنیم می‌شود:

- یک آدم لاغر و سیاه و خسته در یک قفس پایه‌دار
- با یک پتک اسباب‌بازی!



توجه: در بیماران مبتلا به نارسایی ثانویه آدرنال، با توجه به نرمال بودن سطح آلدوسترون (برقلاف بیماران مبتلا به نارسایی اولیه آدرنال) خبری از حضور علائم زیر نخواهد بود:

- علائم کاهش نمک و همچنین اختلالات آزمایشگاهی همچون هایپرکالمی و اسیدوز متابولیک
 - علائم و نشانه‌های هایپرپیگمنتاسیون (پراکله ترشح ACTH در این بیماران از بیخ و بن دارای مشکل می‌باشد)
- در ضمن در این بیماران، معمولاً به طور همزمان، شاهد هایپوتیروئیدی، هایپوگنادیسم و کاهش هورمون رشد هم می‌باشیم. برای به خاطر سپاری این ۳ علامت مهم (علائم تمایز دهنده نارسایی اولیه و ثانویه آدرنال) لطفاً از کلمه‌ی یادیار "پیکاسو" استفاده نمایید.



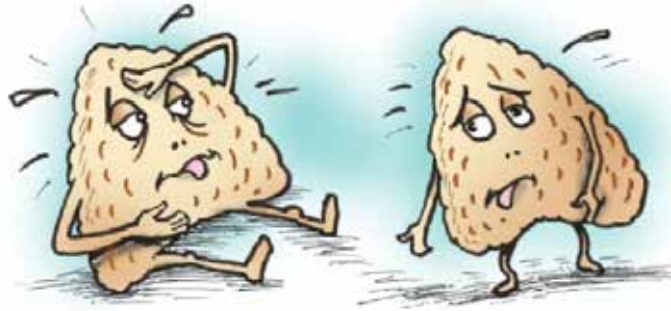
جناب پیکاسو هستن!

بچه‌ها مواظب باشین: همکاران گرامی حتماً دقت کنید، هایپوناترمی یک یافته‌ی مشترک در نارسایی اولیه و ثانویه آدرنال می‌باشد؛ بنابراین این یافته در تمایز این دو D.Dx مهم، هیچ‌گونه اهمیتی نداشته و نخواهد داشت.

توجه: علت بروز هایپوناترمی در نارسایی اولیه آدرنال، کمبود آلدوسترون و Salt Wasting می‌باشد، این موضوع درحالیست که در نارسایی ثانویه آدرنال، ثانویه به کاهش ترشح ACTH، شاهد ریز واکنشی هورمون‌های CRH و ADH و در نتیجه احتباس مایعات و وقوع هایپوناترمی ترقیقی می‌باشیم.

توجه: آن‌چه که تا به حال گفته شد، در ارتباط با بیماران مبتلا به نارسایی آدرنال (از نوع مزمن) بود؛ اما حتماً دقت کنید، که در برخی از بیماران، ممکن است، به دنبال وقوع یک استرس شدید، شاهد بروز نارسایی حاد آدرنال باشیم.

این بیماران (یعنی بیماران مبتلا به نارسایی حاد آدرنال) معمولاً با علائم افت شدید BP و هایپوگلاسیسمی به اورژانس بیمارستان آورده می‌شوند.



تشخیص

برای متهم نمودن بیماران خود به تشخیص نارسایی آدرنال (بسته به هار یا مزمن بودن بیماری) وارد عمل می‌گردیم.

توجه: طبق ادعای هاریسون، نارسایی حاد آدرنال، یک اورژانس طبی می‌باشد ← در مواجهه با این بیماران، نباید درمان بیمار، در انتظار نتایج آزمایشات به تأخیر افتد، بنابراین در این شرایط، به صورت زیر عمل می‌کنیم:

- گرفتن یک نمونه‌ی خون از بیمار (صرفاً جهت سنجش سطح کورتیزول، ACTH، آلدوسترون و رنین پلاسما)
- درمان سریع بیماران (تهویز ۱۰۰mg هیدروکورتیزون وریدی + تزریق نرمال سالین)

توجه: در صورت گزارش نتایج زیر، تشخیص نارسایی آدرنال ناشی از سپسیس (Sepsis-induced adrenal Insufficiency) مطرح می‌باشد:

- سطح پایه‌ی کورتیزول کمتر از $10\mu\text{g/dl}$
- افزایش سطح کورتیزول، کمتر از $9\mu\text{g/dl}$ پس از تجویز 0.25mg ACTH (تست کوزینتروپین)

بچه‌ها مواظب باشین

در ویرایش قبلی کتاب سیسیل، واضحاً به این موضوع اشاره می‌شد، که برای تشخیص نارسایی حاد آدرنال، نیازی به انجام تست کوزینتروپین نمی‌باشد "چرا که بیمار خود متحمل بزرگترین استرس مازور شده است و دیگر نیازی به تحریک آدرنال با یک ACTH کوچک! نمی‌باشد"؛ اما سیسیل جدید، سهواً یا عمداً، در کرایتریاهای تشخیصی نارسایی آدرنال ناشی از Sepsis این تعریف را گنجانده است.



بچه‌ها، باز هم مواظب باشین! در بیماری‌های شدید، معمولاً شاهد کاهش آلبومین و گلوبولین‌های متصل شونده به کورتیزول "CBG" می‌باشیم؛ بنابراین در حضور Free Cortisol نرمال، سطح کورتیزول تام بیماران کاهش می‌یابد ← سطح کورتیزول تام در این بیماران، اصلاً ارزش تشخیصی برای Dx نارسایی آدرنال ندارد.

توجه: در مواجهه با بیماران مشکوک به نارسایی آدرنال (از نوع مزمن) معمولاً به صورت زیر عمل می‌کنیم:

- اندازه‌گیری کورتیزول پایه‌ی صبحگاهی (به عنوان تست Screening)
- انجام تست کوزینتروپین یک ساعته (به عنوان تست تأییدی)؛ در این آزمون بعد از تزریق $0.25\mu\text{g}$ ACTH، اقدام به اندازه‌گیری کورتیزول پلاسما در فواصل ۰، ۳۰ و ۶۰ دقیقه می‌نماییم. سپس نتایج بیماران خود را به صورت زیر مورد تفسیر قرار می‌دهیم:

- اگر سطح کورتیزول پایه‌ی این بیماران کمتر از $5\mu\text{g/dl}$ باشد و بعد از انجام تست تحریکی کوزینتروپین، نیز سطح کورتیزول پلاسمای این بیماران کمتر از $18\mu\text{g/dl}$ باقی بماند، تشخیص نارسایی آدرنال قطعی خواهد بود.
- اگر کورتیزول پایه‌ی سرم این بیماران، بین $10-18\mu\text{g/dl}$ باشد و بعد از انجام تست تحریکی کوزینتروپین، سطح کورتیزول همچنان کمتر از $18\mu\text{g/dl}$ باشد، تشخیص (کاهش Reserve آدرنال) خواهد بود \Leftarrow در این بیماران، موظف به تجویز کورتیزول در شرایط استرس (بهرای، بارداری، عفونت و...) می‌باشیم.
- در صورت گزارش غلظت کورتیزول پایه، بیش از $20\mu\text{g/dl}$ بیمار خود را طبیعی قلمداد نموده و با وی خداحافظی می‌نماییم.

سوال: خب! تا به این جای کار و با مجموعه اقدامات فوق توانسته‌ایم، بیماران خود را متهم (یا تبرئه از!) Dx نارسایی آدرنال نماییم؛ اما سوالی که این‌جا مطرح می‌شود اینست که برای افتراق بین Dx‌های نارسایی اولیه و ثانویه آدرنال چه کنیم؟!

پادآوری: در بیماران مبتلا به نارسایی ثانویه آدرنال، با توجه به نرمال بودن سطح آلدوسترون سرم، خبری از حضور علائم "پیکاسو" نبود!



توجه

برای افتراق بین Dx‌های مهم نارسایی اولیه و ثانویه آدرنال موظف به انجام مجموعه اقدامات زیر می‌باشیم:

۱. اندازه‌گیری ACTH صبحگاهی
 ۲. اندازه‌گیری سطح آلدوسترون و فعالیت رنین پلاسما «PRA»^۱ بعد از ۲ ساعت ایستادن
- طبق ادعای سیسیل در صورت گزارش نتایج زیر بیشتر بایستی به فکر Dx نارسایی اولیه آدرنال باشیم:
- گزارش ACTH بیش از $20\mu\text{g/dl}$
 - گزارش PRA بیش از 3ng/ml/h در وضعیت ایستاده «در حضور سطح پایین آلدوسترون سرم»
- این موضوع در حالیکه گزارش ACTH کمتر از $20\mu\text{g/dl}$ و همین‌طور گزارش PRA، کمتر از 3ng/ml/h در وضعیت ایستاده، ذهن ما را بیشتر به سمت Dx مهم نارسایی ثانویه آدرنال می‌برد.



سوال: چرا تست کوزینتروپین یک ساعته، قادر به افتراق نارسایی اولیه آدرنال از نوع ثانویه نمی‌باشد؟

Response: همان‌طور که می‌دانیم، در تست کوزینتروپین یک ساعته، با تزریق ACTH، عملاً اقدام به سنجش پاسخ کورتکس آدرنال بیمار نسبت به ACTH می‌نماییم.

خب! در نارسایی اولیه آدرنال که کورتکس از بیخ و بن کارش تعطیل است! با تزریق ACTH مسلماً انتظار هیچ Response‌ای از این کورتکس تعطیل نمی‌رود.

اما جالبست بدانیم در نارسایی ثانویه آدرنال نیز اوضاع به همین منوال می‌باشد؛ چرا که در این بیماران، ثانویه به کاهش ترشح ACTH عملاً شاهد آتروفی سلول‌های کورتکس آدرنال می‌باشیم \Leftarrow بنابراین در این افراد نیز در برابر تزریق ACTH هیچ Response‌ای مشاهده نمی‌شود.

نتیجه: با انجام تست کوزینتروپین، only می‌توانیم بیماران خود را متهم به Dx نارسایی آدرنال نماییم، اما این‌که بیمار نارسایی اولیه آدرنال دارد یا ثانویه، ...! اعلم!

گریز از مطلب: همان‌طور که قبلاً هم اشاره نمودیم، شایع‌ترین علت نارسایی ثانویه‌ی آدرنال، قطع ناگهانی کورتون‌آگزوزن می‌باشد؛ سیسیل می‌گوید، برای جلوگیری از وقوع این پدیده، لطفاً دوز کورتون‌آگزوزن بیماران خود را به تدریج کاهش دهید. (با تشکر)

توجه: سیر طبیعی‌شدن مهار آدرنال معمولاً به صورت زیر می‌باشد:

- افزایش سطح ACTH
- طبیعی‌شدن سطح کورتیزول پلاسما
- طبیعی‌شدن پاسخ کورتیزول به ACTH

توجه: بهبودی کامل محور HPA (هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال) ممکن است یکسال به طول بیانجامد.

نکته: در مواردی که کورتون به صورت یک روز در میان مصرف می‌شود، احتمال سرکوب محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال کمتر است.

درمان

برای درمان بیماران مبتلا به نارسایی آدرنال موظف به انجام مجموعه اقدامات زیر می‌باشیم:

- جایگزینی گلوکوکورتیکوئیدها به صورت زیر:
 - تجویز ۱۵-۲۰ mg هیدروکورتیزون در صبح
 - تجویز ۵mg هیدروکورتیزون در عصر (هرور ساعت ۱۳pm)؛ البته در برخی موارد، اضافه کردن دوز سوم، نیز ضروری می‌باشد.
- جایگزینی مینرالوکورتیکوئیدها در نارسایی اولیه آدرنال (به صورت تهویز فلودروکورتیزون با دوز اولیه‌ی ۱۰۰µg/day)

بچه‌ها مواظب باشین: در بیماران مبتلا به نارسایی ثانویه‌ی آدرنال، با توجه به نرمال بودن سطح آلدوسترون، نیازی به جایگزین نمودن مینرالوکورتیکوئید نمی‌باشد.

توجه: معیار کفایت جایگزینی گلوکوکورتیکوئیدها، بهبود علائم بالینی (علائم مفصلی، درد شکم یا اسهال) بیمار می‌باشد و معیار کفایت جایگزینی مینرالوکورتیکوئیدها میزان PRA^1 می‌باشد. (PRA مطلوب در این بیماران بین ۱-۳ng/ml/h می‌باشد)

سیسیل می‌گوید در صورت گزارش $PRA < 1 \text{ ng/ml}$ موظف به کاهش دوز فلودروکورتیزون تجویزی می‌باشیم و از آن‌ور! در صورت گزارش $PRA > 3 \text{ ng/ml}$ موظف به افزایش دوز فلودروکورتیزون تجویزی می‌باشیم.

یست: لطفاً به نکات زیر توجه کنید:

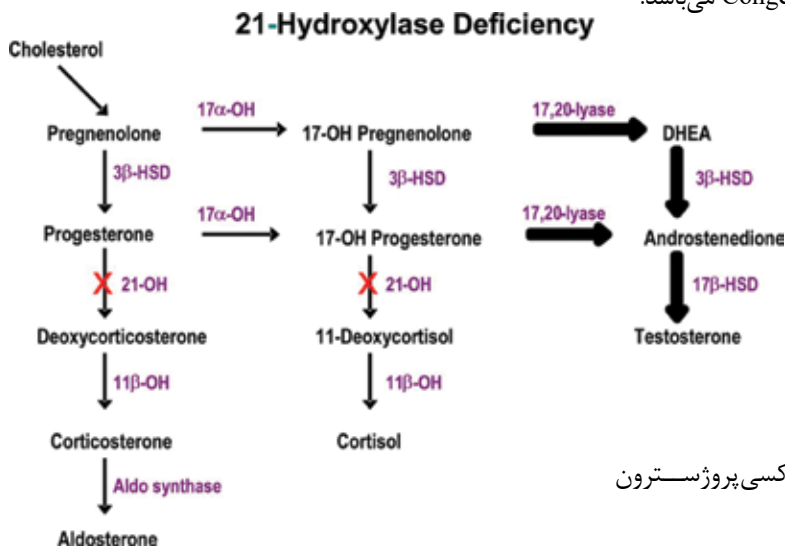
۱. در مواردی که بیمار مبتلا به نارسایی آدرنال، دچار استرس‌های مینور همچون تب، تهوع و استفراغ می‌گردد، موظف به ۲ برابر نمودن دوز هیدروکورتیزون دریافتی بیمار می‌باشیم.
۲. در صورت وقوع استرس مازور در بیماران مبتلا به نارسایی آدرنال (همپون‌پراهی، ترومای مازور، MI، CVA و...) موظف به تجویز ۱۵۰-۳۰۰mg هیدروکورتیزون IV (در سه روز منقسم) می‌باشیم. (در طی دوران بهبودی، دوز هیدروکورتیزون دریافتی بیمار، بایستی به سرعت Taper شود)

بچه‌ها مواظب باشین: در شرایط استرس (په مینور، په مازور)، تنها دوز هیدروکورتیزون دریافتی بیمار افزایش پیدا می‌کند و نیازی به افزایش دوز فلودروکورتیزون نمی‌باشد.

بررسی کمبود آنزیم‌های آدرنال

کمبود 21α- هیدروکسیلاز

همان‌طور که می‌دانیم، شایع‌ترین اختلال آنزیمی آدرنال، اختلالیست با نام **21-α hydroxylase deficiency**; این اختلال به تنهایی مسئول حدود ۹۵٪ موارد Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) می‌باشد.



اما برای درک بهتر علائم و نشانه‌های مرتبط با این کمبود آنزیمی، خوبست ابتدا نگاهی ویژه به تصویر روبه‌رو داشته باشیم:

همان‌طور که در شکل مقابل رؤیت می‌نماییم، در کمبود آنزیم 21α- هیدروکسیلاز، نه آلدوسترونی ساخته می‌شود و نه کورتیزولی ⇒ ثانویه به افزایش تولید ACTH، شاهد بروز تغییرات زیر در بیمار خواهیم بود:

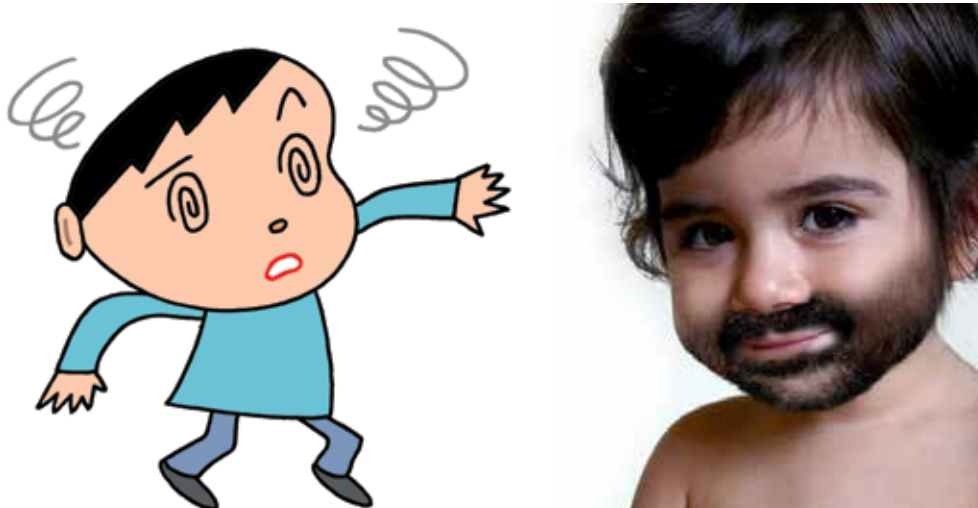
- افزایش سطح پروژسترون و ۱۷ هیدروکسی پروژسترون (مهمولات قبل از این بلوک)
- ورود این پیش‌سازها به مسیر ۳ و در نتیجه افزایش ساخت دهیدرو اپی اندروسترون (Dehydroepiandrosterone)، آندروستندیون (Androstenedione) و در نهایت تستوسترون

ایست: آیا می‌دانستید این بیماری به طور کلی دارای ۲ فنوتیپ بالینی عمده می‌باشد؟!

۱. نوع کلاسیک:

در این بیماری که معمولاً در زمان تولد و یا دوران کودکی تشخیص داده می‌شود، معمولاً شاهد بروز علائم بالینی زیر می‌باشیم:

- علائم هایپیرآندروژنیسم (همپون ویریلیزاسیون «مردانه‌سازی» اندام تناسلی قارچی دفتر، بروز ماکروفالوس یا هایپرپیگمنتاسیون اسکروتوم در نوزادان پسر، بلوغ زودرس و...)
- بروز علائم کمبود آلدوسترون (شامل دفع نمک، بروز دهیدریشن و حتی علائم شوک) در ۴۳٪ از بیماران



۲. نوع Late Onset

در این بیماران معمولاً شاهد کاهش خفیف آنزیم 21α می‌باشیم \Leftarrow در این افراد، معمولاً شاهد بروز مجموعه آلام زیر در زمان بلوغ می‌باشیم:

- علائم هایپرآندروژنیسم (همپون پرمویی و آکنه)

- آمنوره یا ایگومنوره

توجه: پس اگر بخواهیم علائم بیماران مبتلا به کمبود آنزیم 21α را در یک جمله خلاصه کنیم، می‌شود:

- فرم کلاسیک بیماری: هایپرآندروژنیسم + کاهش آلدوسترون

- فرم Late بیماری: هایپرآندروژنیسم.

تشخیص

بهترین تست برای تشخیص نوع کلاسیک بیماری، اندازه‌گیری سطح 17 -هیدروکسی پروژسترون می‌باشد؛ در صورت گزارش مقادیر بیش از 200 ng/ml به راحتی می‌توانیم بیماران مشکوک خود را متهم به Dx نوع کلاسیک بیماری نماییم.

راستی خوبست بدانیم برای تشخیص نوع **Late Onset** این بیماری نیز می‌توانیم از اندازه‌گیری سطوح 17 -هیدروکسی پروژسترون کمک بگیریم؛ اما از آن جایی که نقص آنزیمی موجود در این بیماران معمولاً از نوع خفیف می‌باشد، ممکن است فی البداهه شاهد بالا بودن سطوح 17 -هیدروکسی پروژسترون نباشیم. از این رو سیسیل توصیه می‌کند برای متهم نمودن بیماران به این Dx، بهتر است از تست تحریکی ACTH و رؤیت راینز 17 -هیدروکسی پروژسترون (به مقدار بیش از 150 ng/ml) استفاده نماییم.

درمان

برای درمان بیماران مبتلا به فرم کلاسیک بیماری معمولاً از Order زیر استفاده می‌کنیم:

- تجویز هیدروکورتیزون و فلودروکورتیزون به صورت مادام‌العمر

- تجویز داروهای آنتی‌آندروژن همچون فلوتامید و مهارکننده‌های آروماتاز همچون تستولاکتون به منظور مقابله با شرایط هایپرآندروژنیسم

برای درمان فرم Late Onset بیماری نیز معمولاً از داروی اسپیرونولاکتون یا Low Dose دگزامتازون استفاده می‌شود؛ که البته تجویز اسپیرونولاکتون با توجه به عوارض جانبی کمتر، قابل قبول تر می‌باشد.

کمبود 11β - هیدروکسیلاز

همان‌طور که در تصویر صفحه قبل مشاهده می‌نماییم، در غیاب آنزیم 11β - هیدروکسیلاز نیز خبری از ساخت آلدوسترون و کورتیزول نمی‌باشد؛ اما جالب است بدانیم که در این بیماران معمولاً ثانویه به تجمع ماده‌ای با نام 11 - داکسی کورتیکواسترون (**DOC-11**) شاهد بروز علائم هایپرآلدوسترونیسم (شامل HTN، احتباس نمک و هایپوکالمی) می‌باشیم. از سایر علائم قابل انتظار در این بیماران می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

- علائم مربوط به کاهش سطح کورتیزول (شامل ضعف، فستگی و...)

- علائم ویریلیزاسیون (با توجه به کاهش سطح کورتیزول، راینز و آکنشی ACTH و انحراف سافت پیش‌سازها به سمت لایه رتیکولاریس و افزایش سافت Sex hormone ها)

البته خوبست بدانیم در فرم Late این بیماری، علائم ویریلیزاسیون در حوالی بلوغ ظهور خواهند نمود.



بچه‌ها مواظب باشین



پس به طور کلی، هم در بیماران مبتلا به کمبود 21α ، هم کمبود 11β ، شاهد علائم هایپرآندروژنیسم می‌باشیم؛ اما 21α ها، علاوه بر این علائم، حاوی علائم کمبود آلدوسترون می‌باشند؛ این موضوع در حالیست که در بیماران مبتلا به کمبود 11β شاهد علائم افزایش آلدوسترون می‌باشیم. «پس اون‌ی که عددش بزرگتره؛ فروتنانه! با علائم کاهش آلدوسترون می‌آد!» ©

تشخیص

بهترین راه برای Dx این اختلال آنزیمی، اندازه‌گیری سطوح ۱۱-دگسی کورتیکواسترون در حالت پایه و بعد از تحریک با ACTH می‌باشد.

درمان

- تجویز کورتون

سندرم کوشینگ

در بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ شاهد پرکاری غده‌ی آدرنال (به صورت هایپرکورتیزولیسم) همراه با بروز علائم بالینی می‌باشیم.

(توجه: تعریف دقیق سندرم کوشینگ = وقوع هرگونه شرایط هایپرکورتیزولیسم در بدن انسان + بروز علائم بالینی)

Causes of Cushing's Syndrome.	
ACTH-dependent	
Pituitary adenoma (or rarely carcinoma) -- Cushing's disease (90%)	
Ectopic ACTH secretion by a benign or malignant tumor (10%)	
Ectopic CRH secretion by tumor (rare)	
ACTH-independent	
Adrenal adenoma	
Adrenal carcinoma	
Macronodular adrenal hyperplasia	
McCune-Albright syndrome	
Primary pigmented nodular adrenal disease, including Carney complex	

توجه: از مهم‌ترین علل وقوع سندرم کوشینگ می‌توانیم به موارد زیر اشاره نماییم:

۱. علل اگزوزن: همچون مصرف کورتون یا گلوکوکورتیکوئید اگزوزن
۲. علل اندوزن: همچون:

- علل وابسته به ACTH؛ شامل آدنوم هیپوفیزی ترشح کننده‌ی ACTH (Cushing's disease) (۹۰٪)، ترشح اکتوپیک ACTH (۱۰٪) و ترشح اکتوپیک CRH (نادر)
- علل غیروابسته به ACTH؛ شامل آدنوم، کارسینوم و هایپرپلازی آدرنال (۲-۱٪)

- سایر علل همچون: MDD، Panic Disorder، Alcoholism و...

اما در ادامه‌ی مطلب لطفاً به نکات زیر توجه کنید:

۱. شایع‌ترین علت وقوع سندرم کوشینگ، بیماریست با نام **Cushing's disease** (یا همان آدنوم هیپوفیزی فورمان ۱)
۲. شایع‌ترین علت **Ectopic ACTH Syn**، کارسینومیست با نام **Small cell Lung Carcinoma**
۳. شایع‌ترین تومورهایی که با مکانیسم سنتز ACTH، منجر به سندرم کوشینگ با علائم بالینی آشکار می‌گردند، کارسینوم‌هایی هستند با نام کارسینوم پرونش و تیموس.
۴. در حدود ۱۵٪ موارد، شاهد وقوع سندرم کوشینگ غیر وابسته به ترشح ACTH می‌باشیم؛ از جمله‌ی این موارد می‌توانیم به آدنوم، کارسینوم یا هایپرپلازی آدرنال، بیماری‌های میکروندولار یا ماکروندولار آدرنال و... اشاره کنیم.
۵. در اشکال غیرکنسری سندرم کوشینگ، معمولاً نسبت ابتلای زن به مرد ۴ به ۱ می‌باشد.
۶. در شرایط فیزیولوژیک، همچون استرس، ۳ ماهه‌ی سوم بارداری و ورزش‌های قدرتی هم ممکن است شاهد بروز هایپرکورتیزولیسم باشیم.

علائم بالینی

همان‌طور که قبلاً اشاره شد، در بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ، شاهد پرکاری غده‌ی آدرنال، به صورت هایپرکورتیزولیسم می‌باشیم؛ پس علائم و Lab Data مورد انتظار در این بیماران، تقریباً برعکس بیماران مبتلا به نارسایی آدرنال می‌باشد؛ یعنی:

- یک فرد چاق پر‌خور با
- قند، فشار و سدیم بالا
- PK ↓ همراه با آلكالوز متابولیک (یادآوری: منظور از PK، پتاسیم و کلسیم می‌باشد!)



اما با ایجاد این ذهنیت! علائم بالینی بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ را با هم مرور می‌کنیم:

- افزایش اشتها ⇐ افزایش وزن و گاهی ادم و استریا
- تغییر در توزیع چربی بدن (به صورت پاقی مرکزی، تحلیل رفتن چربی ناهیه‌ی تمپورال و تجمع چربی در ناهیه‌ی سوپراکلاویکلار و پشت‌گردن)
- Moon Facies + پوست نازک و پلئوریک
- Irregular Mense
- کاهش لیبیدو، Impotency و بروز اختلال خواب در آقایان
- ویریلیزاسیون در زنان (بروز هیرسوتیسم و آکنه در فاقم‌ها)
- بروز اختلالات روانی و ذهنی (عزم ثبات هیپانی، افسردگی، سایکوز، عزم تمرکز، ضعف حافظه و...)
- بروز استریاهای بنفش رنگ با قطر بیش از ۱cm
- افزایش استعداد ابتلا به:
- DM و HTN
- ضعف عضلانی پروگزیمال (ناتوانی در بلندشدن از وضعیت نشسته)
- استئوپروز و شکستگی پاتولوژیک
- عفونت و اشکال در ترمیم زخم
- کبودشدگی متعاقب تروماهای مختصر
- کاتاراکت

توجه: در میان انبوه علایم بالینی فوق چهار علامت **Specific** وجود دارد، که برای تشخیص سندرم کوشینگ اختصاصی می باشد، اما این علائم و نشانه ها عبارتند از:

صورت پلتوریک، پرشدگی ناحیه ی سوپراکلاویکولار، نازکی پوست پشت دست "Top Of The hand"، حضور استریا با این مشخصات "رنگ ارغوانی یا قرمز تیره و عرض بیش از ۱cm"



صورت پلتوریک



پرشدگی ناحیه ی سوپراکلاویکولار



نازکی پوست پشت دست



حضور استریا با مشخصات فوق الذکر!



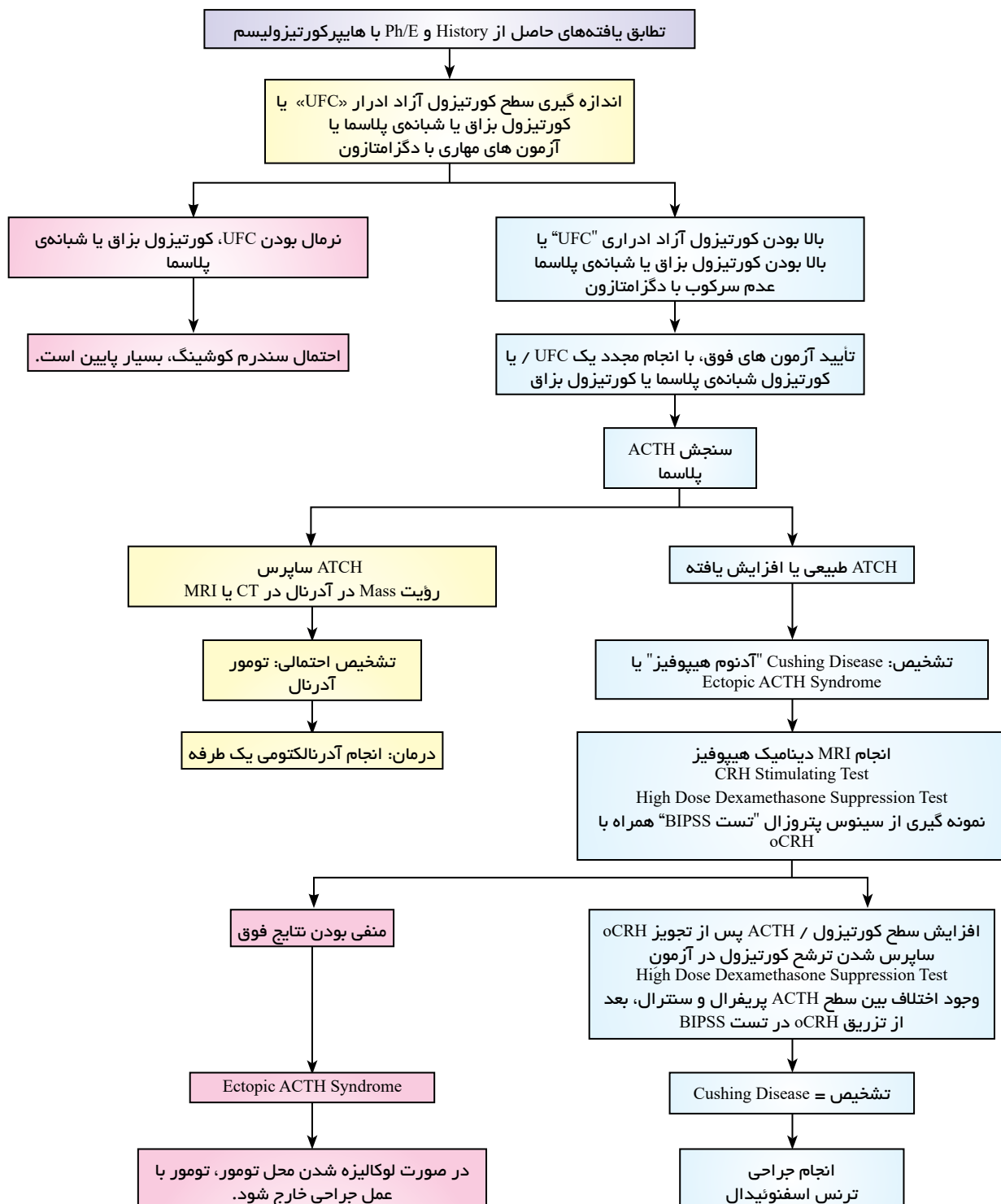
آنچه خوبان همه دارند،
هم ایشان به تنهایی دارند!

نکته: از تغییرات آزمایشگاهی قابل انتظار در این بیماران نیز می‌توانیم به موارد زیر اشاره کنیم:

- هایپرگلیسمی و هایپرلیپیدمی
- رایز آلکالن فسفاتاز (Alkp)
- گرانولوسیتوز و ترومبوسیتوز
- بروز آلکالوز متابولیک و هایپوکالمی (بخصوص در ترشح اکتوپیک ACTH)

تشخیص

لطفاً به الگوریتم زیر توجه کنید:



همان‌طور که در الگوریتم صفحه قبل مشاهده می‌نماییم، در مواجهه با بیماران مشکوک به سندرم کوشینگ، در گام اول، موظف به انجام یکی از اقدامات زیر می‌باشیم:

- اندازه‌گیری کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته (UFC)^۱

- انجام آزمون Overnight Dexamethasone Suppression Test

- اندازه‌گیری سطح کورتیزول پلاسما یا بزاق در اواخر شب

اما در ادامه به بررسی دقیق‌تر موارد فوق می‌پردازیم:

۱. اندازه‌گیری کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته (UFC)

در بیش از ۹۰٪ از بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ، سطح UFC بیش از $50\mu\text{g}$ در ۲۴ ساعت گزارش می‌شود.

۲. Overnight Dexamethasone Suppression Test

در این آزمون، بیمار ساعت ۱۱ شب، ۱ میلی‌گرم دگزامتازون خوراکی مصرف می‌کند و در ساعت ۸ صبح روز بعد، سطح کورتیزول سرم وی سنجیده می‌شود.

در افراد نرمال، با همین مصرف ۱ میلی‌گرم دگزامتازون، شاهد سایرس شدن ترشح کورتیزول و گزارش آن (به عدد کمتر از $1,8\mu\text{g}/\text{dl}$) می‌باشیم؛ اما در بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ، خبری از این سایرس شدن نیست و سطح کورتیزول این بیماران، علی‌رغم مصرف ۱ میلی‌گرم دگزامتازون، بیشتر از عدد $1,8\mu\text{g}/\text{dl}$ گزارش می‌گردد. (New 2018)

۳. اندازه‌گیری سطح کورتیزول پلاسما یا بزاق در اواخر شب

همان‌طور که در تصویر صفحه ۲۳ رؤیت می‌نماییم، ترشح کورتیزول در افراد نرمال جامعه دارای یک الگوی سیرکادین می‌باشد؛ به این ترتیب که در اوایل صبح (بین ساعت ۶ تا ۸ صبح) شاهد حداکثر ترشح این هورمون و در نیمه شب شاهد ترشح حداقل این هورمون می‌باشیم.

اما جالبست بدانیم، در بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ، اصلاً و ابداً خبری از الگوی ترشح سیرکادین کورتیزول نمی‌باشد، بنابراین در صورتی که میزان کورتیزول گزارش شده‌ی عصر یا شب، از نصف میزان کورتیزول صبح بیشتر باشد، تشخیص سندرم کوشینگ قطعی خواهد بود.

راستی، اندازه‌گیری کورتیزول بزاق در اواخر شب، هم دارای حساسیت و ویژگی بالایی برای تشخیص سندرم کوشینگ می‌باشد.

بچه‌ها مواظب باشین



در صورت مثبت گزارش شدن هر یک از تست‌های فوق، «قبل از ورود به الگوریتم» موظف به تکرار آزمون می‌باشیم.

اما بعد از قطعی شدن تشخیص هایپرکورتیزولیسم (به‌وسیله مجموعه اقدامات فوق) در گام بعدی موظف به جستجوی علل افزایش کورتیزول در بیمار خود می‌باشیم.

بدین‌منظور اولین وظیفه‌ی ما اندازه‌گیری سطح ACTH پایه خواهد بود.

توجه

در صورت بالا بودن سطح ACTH پایه، بایستی به فکر D.Dx های مهم زیر در بیماران خود باشیم:

- بیماری کوشینگ «یعنی Source ترشح ACTH، از هیپوفیز می‌باشد»
- Ectopic ACTH Syn

اما در صورت ساپرس بودن سطح ACTH، بایستی به فکر وجود پاتولوژی در خود آدرنال باشیم؛ یعنی: آدنوم، هایپرپلازی یا کارسینوم آدرنال، بنابراین در این گونه موارد بهتر است با انجام CT یا MRI به ارزیابی غدهی آدرنال بپردازیم.



سوال: برای افتراق بیماری کوشینگ از Ectopic ACTH Syn چه کنیم؟

Response: برای افتراق این دو D.Dx مهم می‌توانیم از یکی از روش‌های زیر استفاده نماییم:

۱. High Dose Dexamethasone Suppression Test

۲. نمونه‌گیری از سینوس پتروزال (تست BIPSS)

۳. CRH Stimulating Test

۴. تست لیدل

اما در ادامه به بررسی دقیق‌تر آزمون‌های فوق می‌پردازیم:

۱. High Dose Dexamethasone Suppression Test

برای انجام این آزمون، معمولاً به صورت زیر عمل می‌کنیم:

- اندازه‌گیری سطح پایه کورتیزول ساعت ۸ صبح (به عنوان کورتیزول پایه)
- تزریق ۸ میلی‌گرم دگزامتازون ساعت ۱۱pm
- اندازه‌گیری سطح کورتیزول پلاسما، ۸ صبح روز بعد

توجه: با انجام این آزمون، معمولاً در بیماران مبتلا به Cushing disease، شاهد ساپرس شدن سطح کورتیزول به میزان بیش از ۵۰٪ می‌باشیم؛ اما در بیماران مبتلا به Ectopic ACTH Syndrome خبری از ساپرس شدن ترشح کورتیزول در ۸ صبح روز بعد نخواهد بود.

۲. نمونه‌گیری از سینوس پتروزال تحتانی (تست BIPSS)

همان‌طور که می‌دانیم، در بیماری کوشینگ انتظار می‌رود غلظت ACTH در سینوس پتروزال، تقریباً ۱/۶ برابر غلظت آن در وریدهای محیطی باشد، این موضوع درحالیست که در ترشح اکتوپیک ACTH، مسلماً تفاوت چندانی بین غلظت ACTH در سینوس پتروزال و ورید محیطی مشاهده نمی‌گردد. (راستی فوبست برانیم در مبتلایان به بیماری کوشینگ، با تزریق CRH معمولاً شاهد افزایش این افتلاف غلظت می‌باشیم)

۳. تزریق O-CRH (کوسفندی) و سپس اندازه‌گیری ACTH

با تزریق CRH در بیماری کوشینگ شاهد ریز نسبتاً شدید سطح ACTH خون خواهیم بود؛ اما در بیماران مبتلا به Ectopic ACTH Syn، با تزریق CRH تفاوت چندانی در میزان ACTH دیده نمی‌شود.

۴. تست لیدل

در این تست بیماران خود را کاندید دریافت دگزامتازون خوراکی به صورت زیر می‌نماییم:

- ۰/۵mg دگزامتازون خوراکی، هر ۶ ساعت به مدت ۲ روز و سپس:

- ۲mg دگزامتازون خوراکی باز هم هر ۶ ساعت به مدت ۲ روز؛

سپس اقدام به اندازه‌گیری سطح UFC در بیماران خود می‌نماییم. سیسیل می‌گوید در بیماران مبتلا به Cushing's disease معمولاً شاهد افت UFC به کمتر از ۱۰٪ میزان پایه می‌باشیم؛ اما در بیماران مبتلا به Ectopic ACTH Syn، تفاوت چندانی در سطح کورتیزول اندازه‌گیری شده و مقدار Base مشاهده نمی‌گردد.

سوال: با تأیید تشخیص Cushing's disease یا Ectopic ACTH Syn در بیماران خود، چه وظایف دیگری بر دوش ما سنگینی خواهد نمود؟

Response: در صورت تأیید تشخیص Cushing's disease موظف به انجام MRI با تزریق گادولینیوم به منظور Detect محل دقیق آدنوم هیپوفیز خواهیم بود؛

و در صورت تأیید تشخیص Ectopic ACTH Syn موظف به انجام CT توراکس و شکم به منظور کشف توده‌ی مسئول ترشح ACTH اکتوپیک می‌باشیم.

پهچه‌ها مواظب باشین: حدود ۱۰٪ از افراد طبیعی جامعه، دارای Non Functional Adenoma هیپوفیز می‌باشند؛ از این رو سیسیل توصیه می‌کند، هیچ‌گاه تصویربرداری از هیپوفیز، به عنوان معیار واحد در تشخیص بیماری کوشینگ در نظر گرفته نشود (با تشکر)

درمان

روش انتخابی برای درمان بیماران مبتلا به Cushing's disease، انجام عمل جراحی به شیوه‌ی ترانس‌اسفنوئیدال هیپوفیزکتومی می‌باشد؛ سیسیل می‌گوید میزان بهبودی بیماران در این روش بیش از ۸۰٪ است، اما متأسفانه در این روش ممکن است شاهد بروز عوارض زیر باشیم:

- علائم مربوط به کمبود GH و همین‌طور آندروژن‌ها (شایع‌ترین عارضه)
- عوارض ناشی‌ای همچون: مننژیت، نشت CSF، آسیب عصب اپتیک، کمبود ایزوله‌ی تیروتروپین

سوال: در صورت وقوع عود به دنبال انجام ترانس‌اسفنوئیدال هیپوفیزکتومی، چه کنیم؟!

Response: در این‌گونه موارد، بهتر است به فکر انجام رادیوتراپی هیپوفیز یا آدرنالکتومی دوطرفه در بیماران خود باشیم؛ که البته به دلایل زیر انجام آدرنالکتومی دوطرفه نسبت به رادیاسیون هیپوفیز دارای ارجحیت می‌باشد:

- برای پاسخ‌دهی بیماران به رادیاسیون هیپوفیز ممکن است نیازمند بیش از ۵ سال زمان باشیم.
- Radiation تنها در ۶۰٪ موارد منجر به ایجاد بهبودی کامل در بیماران می‌گردد.
- تقریباً در تمام بیمارانی که تحت درمان با Radiation قرار می‌گیرند، شاهد بروز عارضه‌ی Panhypopituitarism (کم‌کاری تمام غده‌ی هیپوفیز) می‌باشیم.

بنابراین با توجه به تمامی دلایل فوق، انجام آدرنالکتومی دوطرفه در موارد عود جراحی ترانس‌اسفنوئیدال دارای ارجحیت می‌باشد.

اما در ادامه‌ی مطلب لطفاً به نکات زیر توجه کنید:



Nelson Syndrom

۱. در تمام بیمارانی که تحت انجام آدرنالکتومی دوطرفه قرار می‌گیرند، تجویز مادام‌العمر گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها ضروری می‌باشد.
۲. در ۱۰٪ از بیمارانی که تحت آدرنالکتومی دوطرفه قرار می‌گیرند، ممکن است شاهد بروز سندرمی باشیم، تحت عنوان سندرم Nelson؛ در این سندرم ثانویه به بزرگی واکنشی هیپوفیز و افزایش ACTH شاهد بروز هایپریگمنتاسیون پوستی و نقایص میدان بینایی (به دنبال اثر فشاری هیپوفیز) خواهیم بود.
۳. به منظور کاهش ریسک وقوع سندرم نلسون در بیماران خود، بهتر است قبل از انجام آدرنالکتومی دوطرفه، به فکر انجام رادیوتراپی هیپوفیز باشیم.
۴. در موارد زیر موظف به انجام درمان مدیکال بیماران خود می‌باشیم:
 - بیمارانی که در لیست انجام عمل جراحی می‌باشند.
 - بیمارانی که کاندید انجام عمل جراحی نمی‌باشند یا آن را نمی‌پذیرند.
 - بیمارانی که تحت درمان با رادیوتراپی هیپوفیز می‌باشند و منتظر نتایج آن هستند.
۵. از شایع‌ترین داروهای مورد استفاده برای درمان مدیکال سندرم کوشینگ می‌توانیم به موارد زیر اشاره کنیم:
 - کتوکنازول
 - متی‌راپون
 - آمینوگلوتماید
 - میفه‌پرستون
 - تریلوستان

بررسی هایپرآلدوسترونیسم اولیه

همان‌طور که می‌دانیم، هایپرآلدوسترونیسم اولیه دارای علل متنوعی می‌باشد که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توانیم به موارد زیر اشاره کنیم:

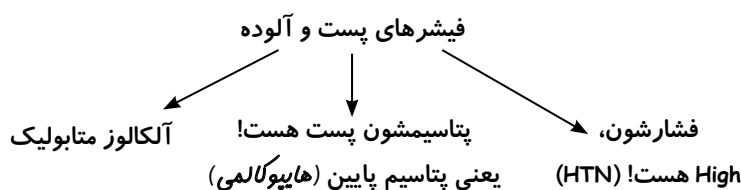
- آدنوم ترشح‌کننده‌ی آلدوسترون (۷۵٪ موارد)
- هایپرپلازی دوطرفه‌ی آدرنال (۲۵٪ موارد)
- کارسینوم آدرنال
- هایپرآلدوسترونیسم قابل درمان با گلوکوکورتیکوئید (کمتر از ۱٪ موارد)
- اختلال در عملکرد آنزیم‌های آدرنال
- مصرف آگزوژن مینرالوکورتیکوئیدها همچون فلودروکورتیزون، کربنوکسولون، شیرین بیان (Licorice)

توجه: در این بیماران، ثانویه به ترشح بیش از حد آلدوسترون و در نتیجه احتباس آب و نمک و از آن‌ور! دفع پتاسیم، شاهد بروز تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی زیر خواهیم بود:

- HTN، هایپوکالمی و آلكالوز متابولیک
- خستگی، سردرد و ضعف عضلانی (در موارد Mild Hypokalemia)

- Severe Hypokalemia در موارد {
- پلی دیپسی، پلی اورمی و ناکچوری
 - پارستری، فلج متناوب و تتانی
 - نشانه‌ی تروسو یا شوستوک مثبت (ثانویه به بروز هایپوکالمی در آکالوز متابولیک)

توجه: ۳ علامت اصلی بیماران مبتلا به هایپرآلدو اولیه = HTN، هایپوکالمی و آکالوز متابولیک؛ برای فراگیری آسان این ۳ علامت، لطفاً از جمله یادیار زیر استفاده کنید.



این هم تصویر یک فیشر پست و آلوده!

تشخیص

همان‌طور که می‌دانیم، در صورت وجود علائم HTN و هایپوکالمی در بیماران خود، بایستی به Dx هایپرآلدوسترونیزم اولیه مشکوک شویم؛ البته از آنجا که ممکن است در برخی از بیماران مبتلا به HTN به دنبال مصرف دیورتیک شاهد وقوع علائم و نشانه‌های هایپوکالمی باشیم، سیسیل توصیه می‌کند در مواجهه با تمامی بیمارانی که با علائم و نشانه‌های HTN و هایپوکالمی به ما مراجعه می‌نمایند، در اولین گام به فکر انجام مجموعه اقدامات زیر باشیم:

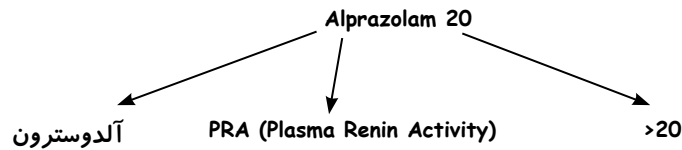
- قطع مصرف دیورتیک
- تجویز مقادیر کافی نمک

اما در صورتی که با انجام مجموعه اقدامات فوق، شاهد تداوم علائم بیماری در بیماران خود باشیم، این‌بار موظف به اندازه‌گیری آلدوسترون صبح و فعالیت رنین پلاسما خواهیم بود؛ در صورت گزارش سطح آلدوسترون سرم، بیش از ۱۵ng/dl یا نسبت آلدوسترون سرم به Plasma Renin Activity بیش از ۲۰، بایستی به فکر تشخیص هایپرآلدوسترونیزم اولیه در بیماران خود باشیم و این‌بار با انجام آزمون‌های تکمیلی زیر تشخیص خود را قطعی نماییم:

- تجویز نمک خوراکی یا سالین
- تست سرکوب فلودروکورتیزون
- تجویز کاپتوپریل

توجه: با انجام آزمون‌های فوق در افراد نرمال جامعه، شاهد کاهش سطح آلدوسترون سرم خواهیم بود؛ اما در بیماران مبتلا به هایپرآلدوسترونیزم اولیه حتی با تجویز موارد فوق، خبری از کاهش سطوح آلدوسترون نبوده و نخواهد بود و به همین سادگی می‌توانیم تشخیص هایپرآلدوسترونیزم اولیه را در بیماران خود مورد تأیید یا R/O قرار دهیم.

توجه: برای به خاطر سپاری نسبت "آلدوسترون سرم به Plasma Renin Activity بیش از ۲۰" لطفاً از کلمه‌ی یادیار "آپرازولام ۲۰" استفاده کنید.



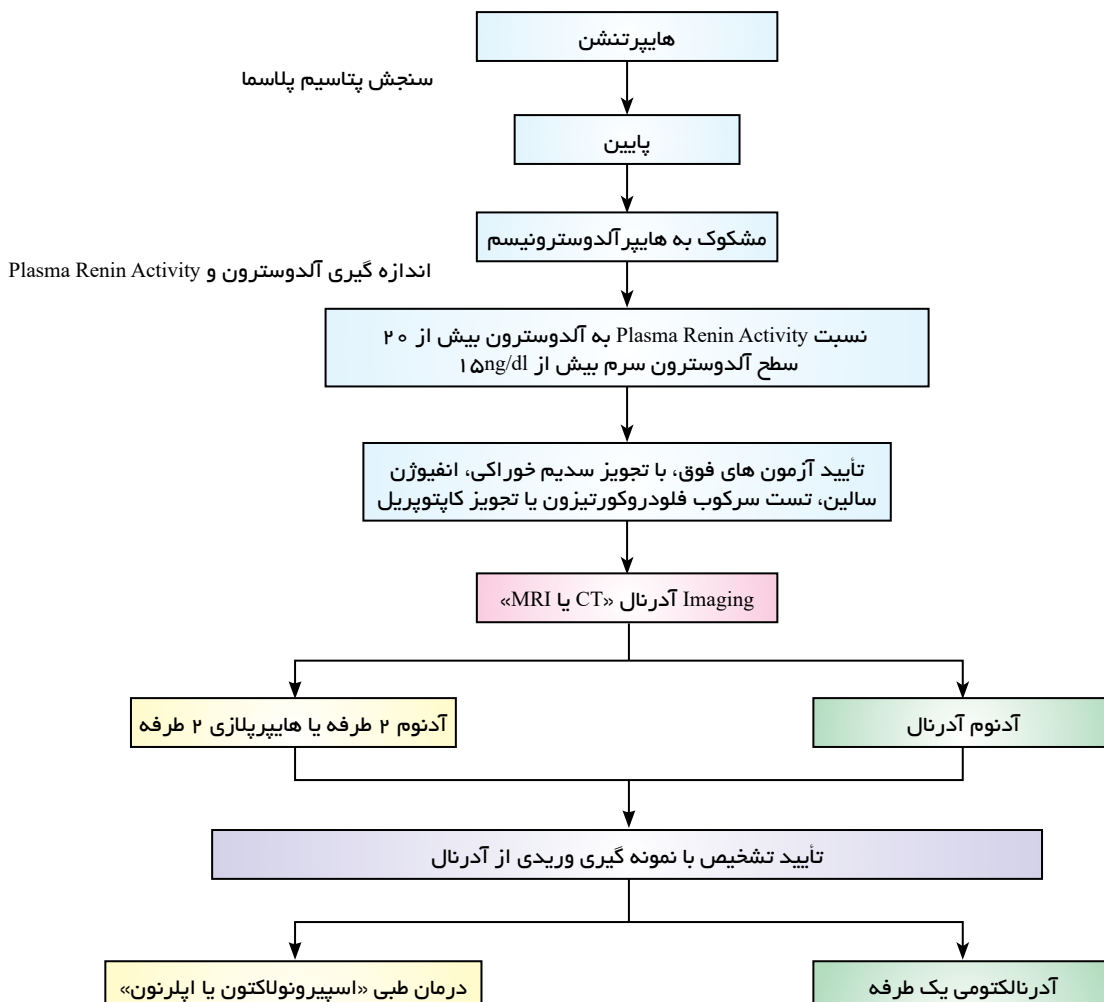
نکته: همان‌طور که قبلاً اشاره شد، ۲ علت مهم هایپرآلدوسترونیسم اولیه، یکی آدنوم آدرنال است و دیگری هایپرپلازی آدرنال؛ اما برای افتراق بین این علل مهم، موظف به انجام اقدامات زیر می‌باشیم:

- **Imaging (CT آدرنال)**
- بررسی‌های بیوشیمیایی

توجه: در صورت تأیید تشخیص آدنوم آدرنال، موظف به انجام آدرنالکتومی یک‌طرفه می‌باشیم؛ این موضوع درحالیست که برای درمان بیماران مبتلا به هایپرپلازی آدرنال، از روش‌های زیر استفاده می‌شود:

- اسپرونولاکتون
- اپلرنون (Eplerenone)

برای تثبیت اطلاعات فوق، لطفاً به الگوریتم زیر توجه کنید.



فئوکروموسیتوما

Rule of 10s

- 10% are bilateral
- 10% occur in children
- 10% are outside the adrenal glands
- 10% are familial
- 10% without blood pressure elevation
- 10% are malignant (may be closer to 25%)

همان‌طور که در تصویر روبرو مشاهده می‌نماییم، فئوکروموسیتوما، یکی از تومورهای شناخته شده در جهان خلقت می‌باشد که در میان علمای علم طب، به تومور ۱۰٪ ای معروف شده است؛ چراکه:

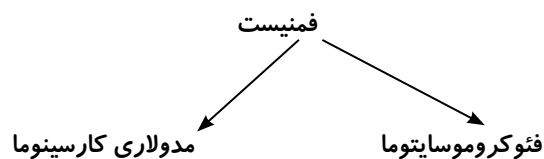
- در حدود ۱۰٪ موارد، این توده به صورت دو طرفه بروز پیدا می‌کند. (البته در کتاب سیسیل ۴م، این آمار ۱۰٪ به ۵٪ کاهش پیدا کرده است. اما به خاطر برهم نشوردن قانون عدد ۱۰ ما هم عدد ۱۰ مربوط به این مورد، را تغییر ندادیم!)
- در حدود ۱۰٪ موارد، در کودکان رؤیت می‌شود.
- در حدود ۱۰٪ موارد، از مناطق خارج آدرنال (مریاستن یا شکم) منشأ می‌گیرد. (البته منشأ بیش از ۹۰٪ از تومورهای فوق، از بفس مرکزی آدرنال است)
- در حدود ۱۰٪ موارد این توده ممکن است **Malignant** شود.
- و بالاخره در حدود ۱۰٪ از موارد، این توده خود را به عنوان جزئی از سندرم های **MEN IIA**، **MEN IIB**، نوروفیبروماتوز تیپ **I** (**سندرم فون رکلینگ هاوزن**)، سندرم فون هیبل لیندو و توبروس اسکروزیس پوزانتیه می‌نماید.

ایست: آیا به یاد می‌آوردید، در بیماران مبتلا به سندرم **MEN IIA** و **MEN IIB** معمولاً شاهد تظاهرات زیر می‌بودیم:

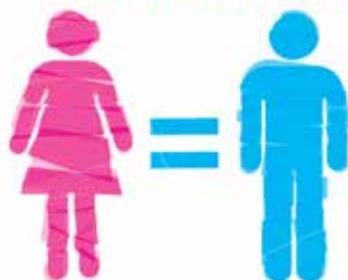
- **MEN IIA**: فئوکروموسیتوما، کارسینوم مدولاری تیروئید، هایپرپارا
- **MEN IIB**: فئوکروموسیتوما، کارسینوم مدولاری تیروئید، ظاهر مارفانوئید و گانگلیونوروم‌های مخاطی

اما برای به خاطر سپاری این دو سندرم، لطفاً به نکات زیر توجه کنید:

در هر دوی این بیماران، علی‌رغم **Men** بودن!، شاهد تمایلات فمینیستی می‌باشیم.



FEMINISM
MEN CAN DO IT TOO.



بیماران مبتلا به MEN IIA، به پارسا خائف! هم ارادت ویژه‌ای دارند.

پارسا خائف
 ↓
 پارا (هیپر پاراتیروئیدی)



بیماران مبتلا به MEN IIB، کمی شکمو بوده و به کره مارگارین علاقه ویژه‌ای دارند.

مارگارین
 ↙ ↘
 گانگلیونوروم‌های مخاطی ظاهر مارفانوئید



تظاهرات بالینی

از شایع‌ترین تظاهرات بالینی گزارش‌شده در بیماران مبتلا به فئوکروموسیتوما می‌توانیم به موارد زیر اشاره کنیم:

- هایپر تانسیون حمله‌ای*
- سردرد، طپش قلب و تعریق
- برافروختگی پوست (Skin Blanching)
- اضطراب، تهوع، خستگی، کاهش وزن
- Chest & Abdominal Pain



توضیح*: به طور کلی در بیماران مبتلا به فئو، به طور شایع شاهد نوسان فشارخون می‌باشیم (تازه! علاوه بر HTN‌های عمده‌ای، گاهی اوقات در این بیماران، شاهد هایپوتانسیون ارتوستاتیک هم می‌باشیم)؛ راستی خوبست بدانیم که با تجویز داروهای استاندارد، هم معمولاً قادر به کنترل فشارخون این بیماران نخواهیم بود.

توجه: منشاء تمامی این آلام، زیر سر ریلیز بیش از حد نوراپی نفرین و خواص وازوکانستریکتوری این نوروترنسمیتر می باشد.

پست: آیا می دانستید با وقوع استرس های هیجانی، بی هوشی، ورزش، فشار بر شکم یا مصرف غذاهای حاوی تیرامین شاهد تشدید علائم فوق در بیماران مبتلا به فئوکروموسیتوما خواهیم بود؟!

تشخیص

برای غربالگری بیماران مشکوک به فئو، می توانیم از روش زیر استفاده کنیم:

- اندازه گیری سطح کاتکولامین یا متانفرین ادرار ۲۴ ساعته

اما حتماً دقت کنید، برای تأیید یا R/O تشخیص فئو، اندازه گیری سطح پلاسمایی متانفرین یا نورمتانفرین الزامی می باشد.

توجه: در صورت گزارش متانفرین آزاد پلازما بیش از 0.61 nmol/L و سطح نورمتانفرین آزاد پلازما بیش از 0.31 nmol/L تشخیص فئوکروموسیتوما قطعی خواهد بود.

اما در موارد **Boarderline**، بهتر است بیماران خود را کاندید انجام تست کلونیدین خوراکی نماییم (در افراد نرمال پامعه، با مصرف کلونیدین معمولاً شاهد ساپرس شدن ترشح کاتکولامین ها فوایم بود؛ اما در بیماران مبتلا به فئو، اصلاً و ابراً فبری از ساپرس شدن ترشح کاتکولامین ها به دنبال مصرف کلونیدین نخواهد بود)

اما بعد از انجام مجموعه اقدامات فوق و اثبات آزمایشگاهی حضور فئوکروموسیتوما، موظف به انجام Imaging به منظور کشف محل توده ی فئوکروموسیتوما می باشیم.

به این منظور بیماران در گام اول کاندید انجام CT آدرنال می گردند، اگر با انجام این اقدام توده ی مورد نظر کشف شد که فبها لامراد! اما در غیر این صورت (برای کشف توده ی اکسترا آدرنال) موظف به انجام اقدامات زیر می باشیم:

- اسکن MIBG
- PET Scan
- اسکن اکترو تاید یا MRI شکم

درمان

برای درمان بیماران مبتلا به فئوکروموسیتوما موظف به انجام مجموعه اقدامات زیر می باشیم:

- کنترل BP
- انجام عمل جراحی

برای کنترل BP در این بیماران موظف به تجویز داروهای α بلاکر (همپون فنوکسی بنزامین) به مدت ۲-۱ هفته می باشیم؛ سپس بیمار مورد نظر کاندید انجام عمل جراحی می شود (برای کنترل BP قبل و حین جراحی می توانیم از تجویز داروهای بتا بلاکر نیز کمک بگیریم، اما حتماً دقت کنید تجویز β بلاکر قبل از تجویز α بلاکر، اصلاً و ابراً مجاز نمی باشد؛ برای تویبه این پدیده لطفاً به ارامه مطلب تویبه فرمائید):

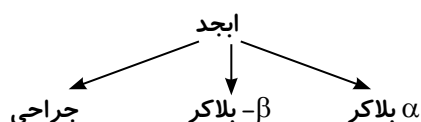
اگر از درس شیرین فارماکولوژی، خاطراتی در ذهن داشته باشیم، حتماً به یاد خواهیم آورد که در عروق محیطی بدن انسان شاهد حضور دو نوع رسپتور می بودیم:

- رسپتور α
- رسپتور β

که در این میان تحریک رسپتورهای α منجر به انقباض عروق و تحریک رسپتورهای β منجر به اتساع عروق می‌گشت؛ اما حالا اگر ما بیاییم و در یک اقدام هنرمندانه! بیماران مبتلا به فئوکروموسیتومای خود را تحت درمان با داروهای بتابلاکر قرار دهیم، می‌دانید چه می‌گردد؟! خُب در این جا تمامی رسپتورهای β بیمار بلاک شده و بیمار می‌ماند و یک عالم رسپتور α و یک موج خروشان از کاته‌کولامین، که ثمره‌ی آن چیزی نخواهد بود جز انقباض شدید عروقی و کریز HTN در بیمار؛ (و دقیقاً به همین دلیل است که تهویز بتابلاکر قبل از تهویز α بلاکر، در بیماران مبتلا به فئو اصلأ و ابرأ به صلاح شناخته نمی‌شود!)

توجه: در صورت مواجهه با بیماران مبتلا به فئوکروموسیتومای Malignant (که شرایط مناسبی برای انجام عمل برای ندارند) بهتر است به فکر انجام اقدامات زیر باشیم:

- تجویز ید ۱۳۱ متصل به MIBG (131 I-MIBG) یا انجام کموتراپی
 - تجویز داروی متی‌روزین^۱ (مهارکننده‌ی آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز) به منظور مهار ترشح کاتکولامین‌ها
- توجه:** برای به خاطر سپاری ترتیب اقدامات لازم در بیماران مبتلا به فئو، لطفاً از کلمه‌ی یادیار "ابجد" استفاده کنید.



نوعی برخورد با توده‌های اتفاقی آدرنال

در صورت کشف یک توده اتفاقی در آدرنال، موظف به انجام مجموعه اقدامات زیر (به منظور بررسی عملکرد توده) می‌باشیم:

- اندازه‌گیری سطح ACTH
- انجام تست ساپرشن دگزامتازون (1mg)

در ضمن در بیماران مبتلا به HTN (همزمان) انجام آزمایشات زیر نیز ضروری می‌باشد:

- اندازه‌گیری سطح پتاسیم پلاسما
- اندازه‌گیری سطح آلدوسترون و نسبت Ald /PRA
- اندازه‌گیری غلظت متانفرین‌های آزاد پلاسما یا ادرار

طبق توصیه جناب سیسیل بهتر است در موارد زیر به فکر انجام عمل جراحی در بیماران خود باشیم:

- تمامی تومورهای فانکشنال آدرنال
 - تومورهای با سایز بیشتر از ۴cm
- اما در سایر موارد، می‌توانیم با انجام Imaging و بررسی‌های هورمونی، بیماران خود را تحت نظر بگیریم.



کارسینوم‌های آدرنال

کارسینوم‌های اولیه‌ی آدرنال بسیار نادر می‌باشند (با شیوع ۵-۱ مورد، در هر ۱ میلیون نفر) و جالبست بدانیم که این کانسرها نادر، معمولاً علاقه‌ی ویژه‌ای به درگیری بانوان جامعه به‌خصوص در محدوده‌ی سنی ۴۰-۵۰ سال دارند.

از شایع‌ترین علائم گزارش شده در این بیماران می‌توانیم به موارد زیر اشاره کنیم:

- بی‌علامتی (۲۵٪ موارد)
- درد شکمی
- کاهش وزن
- بی‌اشتهایی و تب
- گسترش متاستاتیک بیماری (در ۷۵٪ موارد)

پسنت: آیا می‌دانستید در بیمارانی که فاقد یک کانسر شناخته‌شده در بدن خود می‌باشند، بیشتر توده‌های آدرنال، کارسینوم اولیه فشر آدرنال، از آب در می‌آیند! این موضوع درحالیست که در بیماران مبتلا به یک سرطان شناخته شده، توده‌ی آدرنال در ۷۵٪ موارد ثمره‌ی وقوع متاستاز خواهد بود.

توجه: اغلب کارسینوم‌های اولیه‌ی آدرنال فانکشنال می‌باشند؛ از شایع‌ترین هورمون‌های مترشحه از کارسینوم‌های یاد شده می‌توانیم به موارد زیر اشاره کنیم:

- ترشح گلوکوکورتیکوئید: ۴۵٪ موارد
- ترشح گلوکوکورتیکوئید + آندروژن: ۴۵٪ موارد

درمان

- انجام عمل جراحی و خارج نمودن توده‌ی اولیه + مناطق حاوی متاستاز (یعنی بخش‌هایی از ریه و کبد)
- استفاده از ترکیب میتوتان به منظور بهبود پیش‌آگهی بیماران (همکاران گرامی هتماً دقت کنید، اغلب کانسرهای آدرنال به انبساط مپمعه اقدامات کموتراپی، رادیوتراپی مقاوم می‌باشند؛ اما استثنائاً این ترکیب میتوتان می‌تواند تا حدودی پروگنوز بیماران را بهبود ببخشد)