

درسنامه

اندوکرینولوژی

ویلیامز

ویراست چهاردهم / ۲۰۲۰

جلد ۹

بیماری‌های پلی‌اندوکرین و نئوپلاستیک

تألیف

- Shlomo Melmed ■ شلومو ملمد
Richard J. Auchus ■ ریچارد جی. آچس
Allison B. Goldfine ■ آلیسون گلدفاین
Ronald J. Koenig ■ رونالد جی. کنینگ
Clifford J. Rosen ■ کلایفورد جی. روزن

ترجمه (به ترتیب الفبا)

دکتر مریم زرکش

متخصص زیست‌فناوری پزشکی
عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر امیرحسین قانونی

فوق تخصص غدد و متابولیسم بزرگسالان
عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر میترا کاظمی جهرمی

فوق تخصص غدد و متابولیسم بزرگسالان
عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

دکتر تکتم کاملیان

فوق تخصص غدد و متابولیسم بزرگسالان
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دکتر مریم کریمی فرد

فوق تخصص غدد و متابولیسم بزرگسالان
عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

۷۹	تظاهرات بالینی
۸۳	تشخیص
۸۶	درمان
۸۹	پوشگه‌ری
۹۰	سایر اختلال‌های سرخ‌شدن
۹۱	منابع

■ فصل ۴۴ / مدیریت اختلالات تولیدمثل در سرطان ۹۳

۹۳	باروری در سرطان چیست و چرا مهم است؟
۹۶	منطق حفظ باروری
۱۰۳	چالش‌های حفظ باروری
۱۰۷	خلاصه و گام‌های بعدی
۱۰۷	منابع

■ نمایه ۱۰۹

ویراستاران خوشحال هستند که در شصت و نهمین سالگرد انتشار **درسنامه‌ی اندوکریئولوژی ویلیامز،** با نسخه‌ی چهاردهم این کتاب از شما استقبال می‌کنند. در این نسخه‌ی جدید، ما تلاش کرده‌ایم تا دستور روبرت ویلیامز در سال ۱۹۵۰ را برای انتشار یک بحث فشرده و معتبر در زمینه‌ی مدیریت غدد درون‌ریز مبتنی بر استفاده از اطلاعات اساسی به دست آمده از تحقیقات شیمیایی و فیزیولوژیکی، حفظ کنیم. با گذشت دهه‌ها، هدف علمی ما با افزودن علوم ژنتیکی، مولکولی، سلولی و جمعیتی غنی شده است و این مجموعه با هم، پایه و اساس بینش‌های جدید متعددی را در زمینه‌ی پاتوفیزیولوژی و مدیریت اختلالات غدد درون‌ریز تشکیل می‌دهند. هدف ویراستاران این کتاب درسی این است که اطلاعات مفیدی را که از کشفیات جدید پزشکی منشأ می‌گیرد و زمینه‌های درمانی جدیدی را برای بیماران مبتلا به بیماری‌های غدد درون‌ریز به ارمغان می‌آورد ارائه دهند. چالش ما این است که هم مختصر و هم آموزشی باشیم. در حالی که به طور جامع غدد درون‌ریز و بالینی مربوطه را به شیوه‌ای در دسترس پوشش دهیم.

با در نظر گرفتن این اهداف، ما بار دیگر سعی از مقامات برجسته را گرد هم آوردیم که هر کدام تخصص منحصر به فرد خود را برای ترکیب دانش فعلی در زمینه‌ی موضوعی مربوطه به کار می‌گیرند. برای این نسخه ما فصل‌های جدیدی را در مورد پارچه‌ای بیماری‌های غدد درون‌ریز و راهنمای دستورالعمل‌های پرکار متخصص غدد درون‌ریز، و همچنین فصل‌هایی به مباحث غدد ترانسجنتی و استئومالاسی اضافه کرده‌ایم. بخش دیابت شیرین با فصل‌های اختصاصی در زمینه‌ی فیزیولوژی ترشح انسولین و همچنین به‌روزرسانی جامع در مورد درمان‌های دیابت نوع ۲ توسعه یافته است. این مشارکت‌های جدید نشان‌دهنده‌ی آن است که امروزه تأکید بر تفهیم عملکرد غدد درون‌ریز و در دسترس بودن دانش و گزینه‌های درمانی جدید می‌باشد که روی هم رفته بر مراقبت‌های بالینی تأثیر می‌گذارند. هر بخش مورد تجدید نظر و به‌روزرسانی قبیل توجه قرار گرفته است تا آخرین اطلاعات را در اختیار خوانندگان ما قرار دهد.

ما از همکاران گران‌قدر خود در دفاتر مربوطه از جمله **Grace Labrado** و **Shira Berman** به خاطر تلاش‌های اختصاصی آن‌ها بسیار قدر دانی می‌کنیم. همچنین از همکاران خود **Nancy Duffy** و **Rae Robertson** در انتشارات Elsevier که روند تولید کتاب را به صورت حرفه‌ای انجام می‌دهند تشکر می‌کنیم. محصول نهایی این متن نمونه به دلیل هدایت ماهرانه‌ی آن‌ها در تنیای انتشارات پزشکی است. ما اطمینان داریم که تلاش‌های مشترک ما در دستیابی به استانداردهای بالای تعیین‌شده در نسخه‌های قبلی، موفق شده است که ویلیامز را به یک کتاب کلاسیک «go to» برای همه‌ی علاقمندان به غدد درون‌ریز تبدیل کند.

گروه ویراستاران

اندوکرینولوژی ویلیامز، در طی بیش از ۶۵ سال، استاندارد طلایی و راهنمایی معیاری در تمامی حوزه‌های اختلالات سیستم غدد درون‌ریز بزرگسالان و کودکان بوده است. ویرایش سیزدهم این کتاب توسط دکتر آشومو ملسده کنت اس- پولونسکی، ریچ لارسن و هنری ام. کورلیوگ به‌روزرسانی شده است تا اختلالاتی همچون دیابت منیرم متابولیک، چاقی، بیماری‌های تروپیک، بیماری‌های بیضه و سایر بیماری‌های اندوکرین با هدف کمک به ارائه‌ی درمان بهینه به بیماران، به صورت جامع تحت پوشش قرار گیرند.

اندوکرینولوژی ویلیامز با از بین بردن شکاف بین علوم پایه و اطلاعات بالینی، منبعی مناسب را در اختیار متخصصان غدد درون‌ریز، جراحان غدد درون‌ریز، متخصصان زنان، متخصصان داخلی، متخصصان کودکان و هر متخصص بالینی که به اطلاعاتی موفق در مورد طیف وسیع بیماری‌های غدد درون‌ریز نیاز دارد، قرار می‌دهد.

ما، گروهی از فوق‌تخصصان غدد و متابولیسم بزرگسالان، برای نخستین بار به منظور سهولت در مطالعه و فهم این کتاب، اقدام به ترجمه‌ی آن نموده‌ایم. گروه مترجمان در ترجمه‌ی این اثر تلاش کرده‌اند که امانت‌دار باشند، اما اذعان می‌دارند که ترجمه‌ی کتاب، خالی از ایراد نیست و امیدوارند با استفاده از پیشنهادها و انتقادهای شما خواننده‌ی گرامی، این کاستی‌ها در چاپ بعدی برطرف شود.

چا دارد از خانم دکتر اعظم عرفانی‌فر بابت هماهنگی‌ها در ترجمه‌ی این اثر تشکر و سپاسگزاری کنیم.

گروه مترجمان

نئوپلازی اندوکراین چندگانه (MEN)

مترجم: دکتر تکتم کاملیان

خلاصه‌ی فصل

- مقدمه‌ای بر سندرم MEN
- سندرم MEN نوع I
- MEN نوع ۲ و ۳
- MEN نوع ۴
- مسیر آینده و نکته انتهایی

نکات کلیدی

- ❖ سندرم نئوپلازی اندوکراین چندگانه ممکن است به‌صورت صفت اتوزومال غالب به ارث برسد؛ این سندرم با وقوع همزمان دو یا چند تومور در بیمار همراه بوده و به چهار دسته تقسیم می‌شود (MEN - ۴).
- ❖ هر یک از انواع MEN با انواع خاصی از تومورهای ترشح‌کننده هورمون در فرد یا خانواده او همراه است؛ این سندرم‌ها نادر بوده و در هر یک از آنها ویژگی‌های غیرهورمونی نیز وجود دارد.
- ❖ تومورهای اصلی ترشح‌کننده هورمون در سندرم MEN عبارتند از پاراتیروئید، تومورهای نورواندوکراین پانکراسی- دنودنومی، هیپوفیز قدامی، کارسینوئیدهای پیشین روده (Foregut) و تومورهای آدرنال MEN که در اثر جهش ژن MEN که پروتئین سرکوب‌کننده تومور متین را کدگذاری می‌کند ایجاد می‌شود.
- ❖ MEN (MEN۲A) نیز نامیده می‌شود) با وقوع سرطان مدولاری تیروئید، فنوکروموسیتوما و تومور پاراتیروئید مشخص می‌شود. MEN۲ شامل انواع MEN۲A با بیماری هیرشپرونک و MEN۲A با لیکن آمیلوئیدوز پوستی و MEN۲A با سرطان مدولاری تیروئید به تنهایی می‌باشد.
- ❖ MEN۳ (MEN۲B) نیز نامیده می‌شود) با وقوع سرطان مدولاری تیروئید و فنوکروموسیتوما در همراهی با ظاهر مارفانوئید، نورومای مخاطی الیاف فرنیسه‌ای دارای غلاف نخاعی و گانگلیونوروماتوز روده‌ای تظاهر می‌کند.
- ❖ MEN۳ و MEN۲ در اثر باآرایی حین جاگذاری جهش پروتئین کدگذاری شده منجر به فعال شدن ساختمانی گیرنده‌ی تیروزین کیناز کدگذاری شده می‌شود ایجاد می‌گردد.
- ❖ بیماران مبتلا به MEN۴ ممکن است دچار تومورهای نورواندوکراین پانکراسی، پاراتیروئید و هیپوفیز قدامی همراه با تومورهای تیروئید، کلیه، آدرنال و گناد شوند که ناشی از جهش در ژن مهارکننده کیناز وابسته به سیکلین (CDKN1B) (P16INK4) می‌باشد.
- ❖ آزمایشات ژنتیک باید به بیماران مبتلا به MEN و بستگان درجه‌ی یک آنها و افراد دارای جهش که در معرض خطر ایجاد تومور هستند پیشنهاد شده و غربالگری بالینی، پوششیمایی و رادیولوژیک دوره‌ای برای کشف و درمان زودرس تومور انجام شود.
- ❖ درمان بیماران مبتلا به MEN با هدف کاهش ابتلا و مرگ و میر ناشی از بیماری صورت می‌گیرد این درحالی است که حفظ کیفیت زندگی به روش‌های رویارویی چند جانبه نیاز دارد.

مقدمه‌ای بر سندرم MEN

MEN با وقوع دو یا تعداد بیشتری تومور در غدد اندوکراین در یک بیمار مشخص می‌شود. اختلال قبلاً آدنوپاتی اندوکراین چندگانه یا سندرم چند غده‌ای^۱ نامیده می‌شد. هیپرپلازی غده‌ای و بدخیمی ممکن است در بعضی از بیماران اتفاق بیفتد. درحال حاضر از اصطلاح نئوپلازی اندوکراین چندگانه برای نامگذاری استفاده می‌شود. چهار گونه‌ی اصلی MEN (MEN 1-4) تشخیص داده شده است و هر دسته از طریق ایجاد تومور در غدد اندوکراین خاص تشخیص داده می‌شوند (جدول ۱-۴۲).^۱ همه‌ی این اشکال MEN به‌صورت اختلالات اتوزومال غالب یا به‌صورت

سپوراتیک در غياب سابقه‌ی فامیلی اتفاق می‌افتند. گاهی اختراق فرم‌های تک گیر و فامیلیال مشکل است چون در بعضی موارد تک گیر به دلیل قوت بیمار قبل از ایجاد علائم، سابقه‌ی فامیلی ممکن است وجود نداشته باشد. علاوه بر MEN نوع یک تا چهار، شش سندرم دیگر که با تومور یک یا تعداد بیشتری غده‌ی اندوکراین و ارگان‌های نورواندوکراین همراه هستند گزارش شده است. این‌ها شامل سندرم پرکاری پاراتیروئید - تومور فک، بیماری ون هیل لندو، کهپلکس کارنی و سندرم آلرلیت می‌باشند. همه‌ی اینها به‌صورت اختلالات اتوزومال غالب به ارث می‌رسند به‌جز سندرم مک‌کون آلرلیت که ناشی از بیان موزائیک جهش بعد از مرحله‌ی زیگوت سلول سوماتیک است. این فصل روی توصیف جنبه‌های بالینی و مولکولی اصلی سندرم‌های MEN 1-4 تمرکز دارد.

1. Poly glandular

TABLE 421 MEN Syndromes and Their Characteristic Tumors and Associated Genetic Abnormalities

Type (Chromosome Location)	Tumors (Estimated Penetrance)	Gene; Most Frequently Mutated Codons
MEN1 (11q13)	Parathyroid adenoma (90%) Enteropancreatic tumor (30–70%) — Gastrinoma (40%) — Insulinoma (10%) — Nonfunctioning (20–55%) — Glucagonoma (<1%) — VIPoma (<1%) Pituitary adenoma (30–40%) — Prolactinoma (20%) — Somatotropinoma (10%) — Corticotropinoma (<5%) — Nonfunctioning (<5%) Associated tumors — Adrenal cortical tumor (20–40%) — Pheochromocytoma (<1%) — Bronchopulmonary NET (2%) — Thymic NET (2%) — Gastric NET (10%) — Lipomas (30%) — Angiofibromas (85%) — Collagenomas (70%) — Meningiomas (8%)	<i>MEN1</i> 83/84, 4-bp del (=4%) 119, 3-bp del (=3%) 209–211, 4-bp del (=8%) 418, 3-bp del (=4%) 514–516, del or ins (=7%) Intron 4 ss (=10%)
MEN2 ^a , also known as MEN2A (10 cen-10q11.2)	MTC (90%) Pheochromocytoma (50%) Parathyroid adenoma (20–30%)	<i>RET</i> 634, missense (e.g., Cys→Arg)
MEN3, also known as MEN2B (10 cen-10q11.2)	MTC (>90%) Pheochromocytoma (40–50%) Associated abnormalities (40–50%) Mucosal neuromas Marfanoid habitus Medullated corneal nerve fibers Megalolon	<i>RET</i> 918, Met→Thr
MEN4 (12p13)	Parathyroid adenoma ^b Pituitary adenoma ^b Reproduction organ tumors ^b (e.g., testicular cancer, neuroendocrine cervical carcinomas) 3Adrenal + renal tumors ^b	<i>CDKN1B</i> , no common mutations identified

^aInsufficient numbers reported to provide prevalence information.
^bMEN2 comprises variants that include familial MTC only, MEN2A with cutaneous lichen amyloidosis, and MEN2A with Hirschsprung disease.
Autosomal-dominant inheritance of MEN1 syndrome has been established.
del, Deletion; ins, insertion; MEN, multiple endocrine neoplasia; MTC, MEN type 1; MEN2, MEN type 2; MEN3, MEN type 3; MEN4, MEN type 4; NET, neuroendocrine tumor; VIPoma, pancreatic polypeptide-secreting tumor; VIPoma, vasoactive intestinal polypeptide-secreting tumor; MTC, medullary thyroid cancer.
Modified from Tekkir RK, Newey FJ, Wells GK et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2090–2011.

سندرم MEN نوع ۱

جزایر پانکراس و پارائروئید همراه با زمینه‌ی فامیلیال و وراثت اتوزومال غالب به‌عنوان سندرم MEN1 توصیف شد. مطالعات انجام گرفته روی خانواده‌های مبتلا به سندرم MEN1 و تومورهای MEN طی سال‌های ۱۹۸۰ تا ۱۹۹۰ منجر به کشف ژن MEN1 گردید که در جایگاه 11q13 قرار دارد. بعد از آن استفاده از آزمایش ژنتیک ژرم لاین MEN1 در افراد مبتلا (و خانواده‌های آنها) نحوه‌ی تشخیص و برخورد با این اختلال را متحول کرد. علاوه بر این جهش‌های سوماتیک MEN1 اصلی‌ترین محرک تومورهای نوروئندوکراین پانکراس و پارائروئید اسپورادیک هستند و این نقشه اهمیت بالینی و بیولوژیک ژن MEN1 و پروتئین ۶۱۰ آمینواسیدی منین کد شده توسط این ژن را گسترش داد. این پروتئین یک پروتئین هسته‌ای بوده و از طریق تعامل با سایر پروتئین‌ها در تنظیم نسخبرداری، پایداری ژنوم، تقسیم سلولی، تکثیر و تنظیم ای‌ژنیک به‌عنوان یک سرکوب کننده‌ی تومور عمل می‌کند.

MEN1 سندرم ورمز^۱ نیز نامیده می‌شود و یک اختلال اتوزوم غالب با شیوع تخمینی ۱ در هر ۳۰۰۰۰ نفر می‌باشد. MEN1 با وقوع تومورهای پارائروئید، هیپوفیز و تومورهای نوروئندوکراین دنونوپانکراتیک مشخص می‌شود؛ علاوه بر این بیماران ممکن است دچار سایر تومورهای اندوکراین (مانند تومورهای گورتنکس لدرتال، تومورهای کارسینوئید تیموس و پروتئین) و تومورهای نوروئندوکراین (مانند مننژیوما، آنژیوفیرومای فامیلیال، کلاژنوما و لیپوماهای پوستی) شوند (جدول ۴۲۱-۱).
MEN1 اولین بار توسط Erdheim در سال ۱۹۰۳ حین اتپسی یک بیمار با تومور هیپوفیز قدامی و غده‌ی پارائروئید بزرگ گزارش شد. در سال ۱۹۲۰ وقوع تومورهای سلول‌های جزایر پانکراس همراه با تومورهای هیپوفیز و پارائروئید گزارش شد و طی سال‌های ۱۹۳۰ تا ۱۹۶۰ سه‌گانه‌ی تومورهای هیپوفیز قدامی، سلول‌های

می‌دهد. تقریباً ۷۰-۳۰٪ بیماران MEN1 به دلایلی که مستقیماً با بیماری MEN در ارتباط هستند قوت می‌کنند. تومورهای نورئندوکراین دندونپانکراتیک بدخیم و تومورهای کارسینوئید تیموس، خطرناکترین عامل مرگ‌های زودرس هستند.

تشخیص MEN1 در افراد با دارا بودن یک معیار از سه معیار وقوع دو یا تعداد بیشتری از تومورهای اندوکراین اولیه مرتبط با MEN1 (مانند آدنوم پاراتیروئید، تومور لتریوپانکراتیک و آدنوم هیپوفیز) و وقوع یک تومور مرتبط با MEN1 در بستگان درجه یک بیمار با تشخیص بالینی MEN و تشخیص جهش ژرم لاین MEN1 در یک فرد بدون علامت که هنوز اختلالات رادیولوژیک و بیوشیمیایی سرمی نشان‌دهنده وجود تومور را بروز نداده اکتفا می‌شود.

نحوه برخورد با هر تومور مرتبط با MEN1 دقیقاً مشابه موارد اسپورادیک آن است اما چندین مسأله در ارتباط با MEN1 وجود دارند که نیازمند توجه ویژه می‌باشند از جمله اینکه تومورهای MEN1 اغلب متعدد بوده و این موضوع باعث کاهش احتمال پاسخ به جراحی می‌شود به‌عنوان مثال بیماران MEN1 اغلب چندین کارسینوما دندونال کوچک زیرمخاطی ایجاد می‌کنند که بهبود بیوشیمیایی آنها بدون جراحی وسیع امکانپذیر نمی‌باشد؛ در این موارد کنترل بیماری با مهارکننده‌های pmp پروتئین یک جایگزین مناسب بوده و با بهبود نتایج دراز مدت همراه می‌باشد.

تظاهرات بالینی و نحوه برخورد

تظاهرات بالینی MEN1 با محل ایجاد تومور و یا نتایج ترشح بیش از حد تومور در ارتباط است. MEN1 به شدت نادر بوده و در نتیجه همه بیماران شواهد بالینی و بیوشیمیایی تومور را تا سن ۵۰ سالگی نشان می‌دهند. تومورهای MEN1 در سال‌های ابتدایی زندگی (≥ 5 سال) غیر معمول هستند اما با بالا رفتن سن افزایش می‌یابند. تقریباً ۷۵٪ بیماران در سن ۲۰ سالگی دارای یک یا چند تومور می‌باشند. تومورهای پاراتیروئید اولین تظاهر بیماری در ۹۰-۷۵٪ بیماران MEN1 می‌باشد (جدول ۴۲-۱). هر چند تظاهر بیماری با تومورهای نورئندوکراین پانکراسی مانند انسولینوما یا تومورهای هیپوفیز در دوران کودکی شایع نمی‌باشد در بعضی از بیماران با گاسترینوما کارسینوئید تیموس یا تومورهای آدرنال تظاهر می‌کند. به‌طور کلی تومورهای نورئندوکراین دندونپانکراتیک آشکار شامل تومورها با و بدون ترشح هورمونی در ۷۰-۴۰٪ بیماران اتفاق می‌افتد این درحالی است که تومورهای هیپوفیز قدیمی در ۴۰-۳۰٪ بیماران ایجاد می‌شوند (شکل ۴۲-۱)؛ فراوانی سایر تومورهای اندوکراین متغیر است. ۵۵-۲۰٪ بیماران مبتلا به MEN1 دارای تومورهای آدرنال می‌باشند درحالی‌که کمتر از ۱۰٪ موارد با تومورهای تیموس و پرونگیال تظاهر می‌کنند. تشخیص و برخورد صحیح با تومورهای مرتبط با MEN1 مهم است زیرا مرگ و میر را به میزان زیادی افزایش

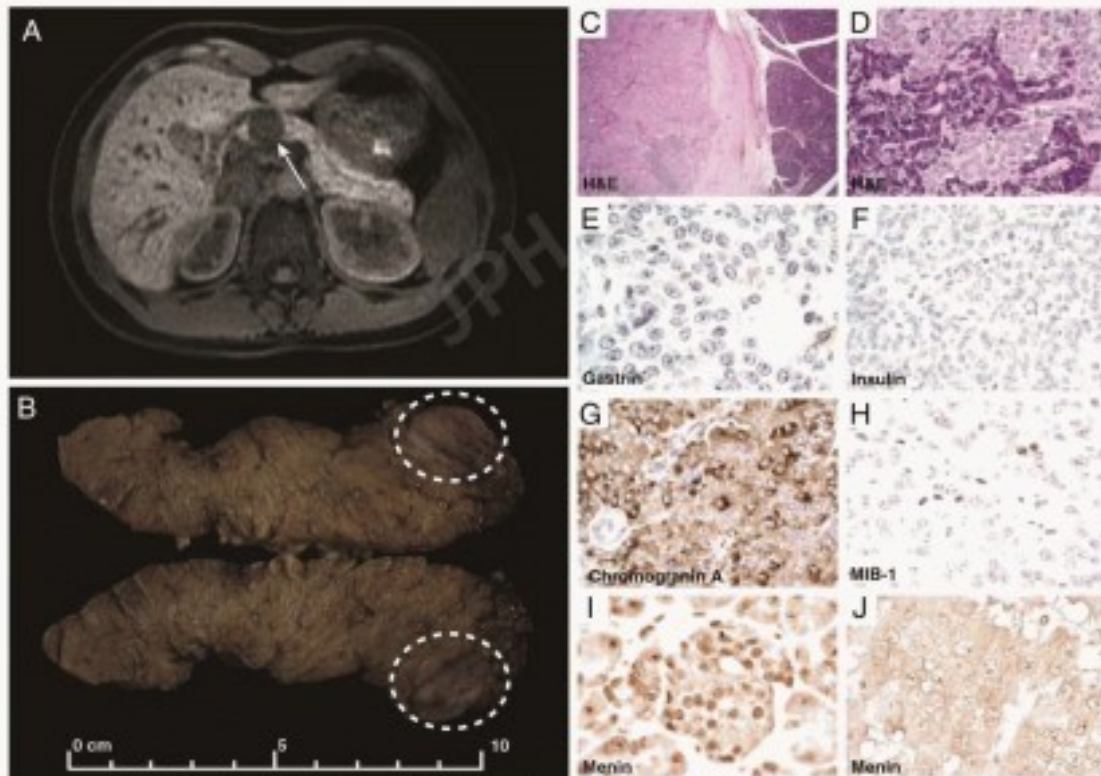


Fig. 42.1 Nonfunctioning pancreatic NET in a 14-year-old MEN1 patient. The abdominal magnetic resonance imaging scan demonstrates a low-intensity, larger than 2.0 cm (anteroposterior maximal diameter) tumor within the neck of pancreas (indicated by the arrow) (A). There was no evidence of invasion of adjacent structures or metastases. The pancreatic NET was removed by surgery, and macroscopic examination confirmed the location of the tumor in the neck of the pancreas (white interrupted circles) (B). H&E examination demonstrated a tumor that was largely well circumscribed (C), but focally the margin between tumor (paler coils) and normal pancreas was poorly defined (D). Immunostaining supported the clinical and biochemical diagnosis of a nonfunctioning pancreatic NET because the tumor did not have significant expression of gastrointestinal peptides (result for gastrin and insulin shown [E and F]) but did contain chromogranin A (G). The proliferative index measured by MIB-1 (Ki-67) was low, consistent with a low-grade tumor (H). Loss of merin expression was demonstrated in the tumor; in the adjacent non-tumorous pancreatic tissue, nuclear merin expression is evident within pancreatic islets (I), whereas nuclear merin expression is lost within the tumor (J), consistent with biallelic inactivation of the MEN1 gene. H&E, hematoxylin and eosin; MEN1, multiple endocrine neoplasia type 1; NET, neuroendocrine tumor (A and C to J, modified from Newey PJ, Jayabalan J, Walls GV, et al. Asymptomatic children with multiple endocrine neoplasia type 1 mutations may harbor nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;94(10):3640-3646.)