

بیشترین سلول ها در هیپوفیز، سلول های سازنده ی GH و بعد سلول های سازنده ی پرولاکتین و از همه کمتر سلول های سازنده ی TSH هستند که ممکن است تصور شود که بیماری های مرتبط با GH از همه بیشتر هستند در صورتی که اینگونه نیست.

هورمون های هیپوفیزی باعث ساخت هورمون های هدف می شوند که شامل:

- GH ← اثر با IGF-1
- ACTH ← کورتیزول
- TSH ← T₄ و T₃
- LH و FSH ← هورمون های جنسی
- پرولاکتین ← به طور مستقیم باعث بیشتر شدن ساخت شیر می شود.

نیمه عمر هورمون های هیپوتالاموسی در حد چند دقیقه و هورمون های هیپوفیزی کمتر از ساعت است ولی هورمون های هدف نیمه عمر بالاتری دارند.

پرولاکتین و TSH با وجود اینکه پالسی ترشح می شوند با این حال می توانیم در مورد آن ها با یک بار آزمایش قضاوت کنیم زیرا اختلاف بین پالس ها زیاد نیست و یک سطح نسبتاً ثابتی دارند ولی در مورد بقیه ی هورمون ها باید میزان هورمون هدف را داشته باشیم و یا تست های تحریکی و یا مهاری انجام دهیم. در مورد کورتیزول بعضی مواقع مقادیر طبیعی با غیرطبیعی تداخل دارند به همین دلیل از تست های مهاری یا تحریکی استفاده می کنیم. در برگه ی آزمایش به واحد میزان هورمون ها باید توجه کنیم.

مشکلات در اندوکراین:

از جمله مشکلاتی که در غدد وجود دارد تومور می باشد. علائم مربوط به فشار از طرف تومور در هیپوفیز به دلیل مجاورت با ساختمان های خاص زودتر ظاهر می شود در صورتی که در مورد آدرنال اینگونه نیست، در مورد تیروئید هم به دلیل ظاهرش زود مشخص می شود.

یکی از تومورهایی که تشخیص آن مهم است Craniopharyngioma است که از قسمتی از هیپوفیز که در زمان جنینی در حال تشکیل بوده منشأ می گیرد.

این تومور معمولاً در اطفال بروز می کند/ علائم سردرد و کاهش رشد را دارد/ خود تومور یا به صورت کیستیک و یا solid می باشد/ در CT scan کلسیفیکاسیون دیده می شود.

❖ تومور های دیگری که از خود هیپوفیز نیست بلکه مربوط به بافت اطراف آن یعنی زین ترکی است شامل:

- کیست راتکه (Rathke)
- کیست آراکنوئید
- منژیوما
- Cella chordoma
- متاستازها ← معمولاً از ریه، lymphoma، breast بوده که علائمی که ایجاد می شود مربوط به هیپوفیز است اما به دلیل گستردگی تومور کسی متوجه هیپوفیز نیست و علائم را به این گستردگی نسبت می دهند.

✚ علائم تومورها به دلیل mass effect و یا مربوط به کاهش هورمون ها در اثر فشار اعمال شده است البته در این بین فقط یک

هورمون افزایش می یابد و آن پرولاکتین است که به دلیل وجود یک توده و فشار بر ساقه ی هیپوفیز، اثر مهاری دوپامین برداشته می شود.



توده ها در خود بافت هیپوفیز:

اکثر نئوپلاسم های اندوکراین خوش خیم هستند یکی از تومور های شایع آدنوم است.

- ✓ با اینکه آدنوم خوش خیم است اما نیاز به رادیوتراپی دارد.
- ✓ به دلیل اینکه علائم این تومورها معمولا "هورمونی هستند زود خود را نشان می دهند. با این حال 1/3 آدنوم ها non functional هستند که هورمون نمی سازند و فقط علائم فشاری دارند
- ✓ 10٪ کل تومورهای بدن را تشکیل می دهند.
- ✓ تعدادی از آدنوم ها چند هورمون می سازند ولی علامت یکی از آن ها برجسته تر است.
- ✓ مقدار هورمون با اندازه تومور رابطه ی "کاملا" مستقیم ندارد ولی با این وجود ارتباطی خطی برقرار است.
- ✓ هورمون ها معمولا "از خود هیپوفیز ترشح می شوند به جز ACTH (اکتوپیک)
- ✓ از بین تومورهای functional، اکثرا "پرولاکتین ساز هستند بعد GH ساز و در نهایت FSH و LH ساز
- ✓ تومور های سلول های LH و FSH از GH درصدش بیشتر است ولی بیشتر مواقع علامت دار نیستند یا حتی علائم هیپوگنادیسم را بروز می دهند این حالت می تواند به دو علت رخ دهد:

1) این تومور ها معمولا "LH و FSH کامل نمی سازند پس عملکرد ندارند.

2) دلیل دیگر این است که اگر قرار باشد هورمونی پالسی ترشح شود، به طور مداوم ترشح شود حالت مهاری پیدا می کند.

علائم:

- mass effect : همانطور که می دانید اعصاب خارجی چشم با هم تقاطعی ندارند در صورتی که اعصاب داخلی در کیاسما با هم تقاطع پیدا می کنند پس در آسیب کیاسما دید دو چشم در دو طرف (bitemporal) و یا بالا و پایین مختل می شود.
- ولی اگر توده در یک طرف باشد به دلیل فشار بر عصب optic دید چشم به طور کامل از بین می رود .
- علائمی که در اثر فشار بر هیپوتالاموس یا آسیب به آن در اثر جراحی و بیستر به دلیل وجود Craniopharyngioma و تهاجم آن به خود زین ترکی ایجاد می شوند، شامل: اختلالات خواب/ تب ندارند اما درجه حرارت افزایش پیدا می کند/ افزایش اشتها

پاتوژنز adenoma : اول اینکه اغلب monoclonal هستند.

علت ها:

- 1) عمل نکردن tumor suppressor gene ها و یا عمل نکردن انکوژن ها در اثر عوامل محیطی یا ژنتیکی
- 2) اشکال در end organs مثلا" کسی که کم کاری تیروئید اولیه دارد فیدبک بر روی هیپوفیز نخواهد داشت که ابتدا در جواب این حالت هیپرپلازی اتفاق می افتد و سپس بعضی سلول ها آدنومی می شوند.

- ❖ در چک کردن هیپوفیز باید همزمان هورمون اصلی (هیپوفیزی) با هورمون هدف و واسطه ها بررسی شود.
- ❖ اگر در MRI تصادفا" آدنومی پیدا شد، در صورتی که بزرگ بود یعنی بیش از 1cm باید حتما" میدان بینایی همراه با هورمون های هیپوفیز و هدف را بسنجیم ولی اگر میکروآدنوم بود یعنی زیر 1cm بر اساس علائم بررسی می کنیم.

درمان: بستگی به نوع آدنوم دارد یا دارویی یا جراحی و یا رادیوتراپی



Growth Hormone

بیشترین هورمونی که توسط هیپوفیز ساخته می شود و در حالت عادی در بچه ها موجب رشد و در بزرگسالان در متابولیسم مواد و composition فرد نقش دارد.

چون GH پروتئین است در راه گوارشی تجزیه می شود پس به صورت تزریقی استفاده می شود.

محرك ها:

- I GnRH
- II پپتید های محرك هورمون رشد مثل گرلین که شبیه GnRH اثر می کند.
- III استروژن ← تحریک هورمون رشد + تحریک بسته شدن صفحات رشد هم در خانم ها و هم در آقایان. در خانم ها چون صفحات رشد زودتر بسته می شود قد کوتاه تری دارند. اگر در آقایان مقداری از تستوسترون به استروژن تبدیل نشود صفحات رشد باز می مانند و رشد متوقف نمی شود.

مهار کننده های GH:

- I سوماتوستاتین ← که در درمان آکرومگالی استفاده می شود.
- II گلیکوکورتیکوئید ها ← البته در صورت بالا بودن به صورت طولانی مدت

- ❖ هورمونی که توسط GH تحریک می شود IGF-1 است که توسط کبد سنتز شده و می تواند بر روی گیرنده های انسولین هم اثر کند ولی نه به اندازه انسولین. این هورمون مسئول بزرگی ها در آکرومگالی می باشد.
- ❖ GH قندخون را افزایش می دهد در صورتی که IGF-1 چون شبیه انسولین است موجب کاهش قند خون می شود. در صورتی که در افراد آکرومگال قند خون بالاست که به دلیل افزایش مقاومت به انسولین در این افراد است
- ❖ گیرنده های GH و IGF-1 جز سایتوکاین ها هستند و در سیتوپلاسم قرار گرفته اند پس نقش انتقال سیگنال ها را به عهده دارند.

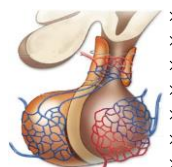
چند نکته در مورد GH:

- ❖ در شب بیشتر ترشح می شود (بین 10 شب تا 2 صبح) البته به روند خواب هم بستگی دارد و با خواب بیشتر ترشح می شود
- ❖ با افزایش سن ← کاهش ترشح
- ❖ با ورزش و استرس روانی GH بیشتر ترشح می شود با این تفاوت که در استرس IGF-1 کاهش می یابد ولی در ورزش افزایش .
- ❖ در خانم ها ترشح بالاتر است.

افزایش هورمون رشد:

اگر در سن رشد باشد ژیگانتیسم خواهد بود و مقداری حالت آکرومگالی خفیف دارد در صورتی که اگر به طور طبیعی در یک خانواده همه قد بلند باشند همه ی قسمت های بدن به طور متناسب بزرگ هستند.

اگر بعد از سن رشد باشد قد بلند نیست ولی علائم آکرومگالی وجود دارد. (سن متوسط بروز: 45-40 سالگی)



- ❖ میزان بروز آکرومگالی: 3-4 در میلیون می باشد ولی چون بعد از درمان علائم مثل حالت چهره باقی می ماند تصور می شود میزان افراد مبتلا بیشتر است.
- ❖ اکثراً "علت آکرومگالی وجود آدنوم های بزرگتر از 1cm و خوش خیم در هیپوفیز است که معمولاً نیاز به جراحی دارند.
- ❖ هورمون رشد علاوه بر علائمی که گفته شد، باعث اثر بر حجم خون با افزایش بازجذب سدیم و افزایش فشارخون می شود که بزرگی قلب را به دنبال دارد و احتمال مرگ و میر را بالا می برد به همین دلیل نیاز به درمان دارد.
- ❖ گاهی در بعضی افراد آکرومگال هورمون رشد در محدوده ی نرمال می باشد یعنی با حالت طبیعی تداخل دارد پس در این حالت از تست **مهارکننده قند** استفاده می کنیم ، به این صورت که به فرد 75 گرم گلوکز می دهیم اگر بعد 1 تا 2 ساعت میزان GH پایین نیامد (GH بالای 0.4) فرد آکرومگالی دارد.
- ❖ ابتدا پیش از انجام تست قبلی باید ببینیم چه کسی **احتمالاً** آکرومگالی دارد برای این کار IGF-1 را اندازه می گیریم که این هورمون برای **screening** هم استفاده می شود که اگر بالا بود به سراغ تست گلوکز می رویم.

مواردی که باید به فکرشان باشیم و چک کنیم (البته نه برای تشخیص)، به این معنا که ممکن است این موارد در افراد آکرومگال دیده شوند:

- دیابت
- فشارخون
- افزایش فسفر
- افزایش Ca در ادرار
- زیاد بودن پرولاکتین که به سه دلیل ممکن است رخ دهد:

- 1) سلولی تومورال شده که هم GH و هم پرولاکتین می سازد.
 - 2) دو تا سلول تومورال شده عده ای GH و عده ای پرولاکتین می سازند.
 - 3) با فشاری که روی ساقه هیپوفیز می باشد دوپامین کم شده و پرولاکتین زیاد می شود.
- پس گاهی افراد آکرومگال علائم افزایش پرولاکتین هم دارند و اگر کسی پرولاکتین بالا داشت به آکرومگالی هم باید توجه کرد.

هدف درمان:

- ✓ کوچک کردن تومور به علت کاهش اثر فشاری
 - ✓ کاهش GH
 - ✓ جبران هورمون های کاهش یافته ← گاهی این هورمون ها بعد از درمان به حالت نرمال بر نمی گردند در این صورت باید درمان کم کاری داشته باشیم .
- درمان کم کاری دادن هورمون های هیپوتالاموسی و هیپوفیزی نیست به دلیل نیمه عمر پایینشان بلکه باید از هورمون های نهایی استفاده کنیم.

درمان انتخابی آکرومگال جراحی است. درمان دیگر درمان دارویی است که به بیماران ، آنالوگ سوماتواستاتین و یا آنالوگ های دوپامین می دهیم.



دوپامین در حالت فیزیولوژیک موجب تحریک GH می شود ولی در حالت پاتولوژیک GH را مهار می کند



کاهش هورمون رشد:

برای screening در بچه ها از IGF-1 استفاده می شود و برای تشخیص از تست های تحریکی مثل لوودوپا، کلونیدین، آرژینین و انسولین (به دلیل خطرناک بودن به ندرت استفاده می شود) استفاده می کنند .
این بررسی ها زمانی در بچه ها استفاده می شوند که رشد بچه نسبت به سنش خیلی عقب باشد.
در بالغین کاهش هورمون رشد چک نمی شود زیرا مشکل زیادی ایجاد نمی کند مگر اینکه خیلی علامت داشته باشد.
تغییر composition فرد یعنی چربی بیشتر و عضلات کمتر در اثر کاهش هورمون رشد اتفاق می افتد که گاهی موجب مرگ می شود!

پرولاکتین:

خود سلول های سازنده ی پرولاکتین 20٪ از سلول های هیپوفیز را تشکیل می دهند ولی آدنوم ها در این سلول ها شایع است.

- ❖ در حالت فیزیولوژیک در خیلی از مواقع بالا می رود پس هر کس که پرولاکتین بالایی داشت حتما" به معنای وجود مشکل نیست و شایعترین علت بارداری و اوایل شیردهی (6 ماه اول) می باشد.
- ❖ چک کردن یک نمونه پرولاکتین در صبح (زیرا عدد صبح و عصر فرق می کند) و ناشتا (زیرا غذا خوردن روی پرولاکتین اثر می گذارد) کافی است.
- ❖ محرک های افزایش پرولاکتین، استروژن و TRH می باشند که زیاد اهمیتی ندارند مگر در حالت پاتولوژیک مثلا" مصرف قرص های جلوگیری از بارداری یا کم کاری تیروئید باعث افزایش پرولاکتین می شوند.
- ❖ دوپامین موجب کاهش پرولاکتین می شود.
- ❖ محرک های افزایش ترشح که باید به فردی که می خواهد آزمایش دهد تذکر داده شود:
خواب/ استرس (مثلا" هنگام سوزن زدن برای گرفتن نمونه)/ تحریک chest wall مثل تروما/ خوردن غذا

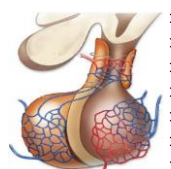
نقش پرولاکتین:

- ✓ نقش اصلی آن افزایش شیردهی است.
- ✓ مهار فانکشن تولیدمثل یعنی GnRH، FSH و LH، جلوگیری از تخمک گذاری که موجب مهار بارداری مجدد در دوران شیردهی می شوند.
- ✓ تأثیر بر جسم زرد که مانع تشکیل آن می شود و polymenorrhea را به دنبال دارد.

علت های افزایش پرولاکتین: (*به طور دقیق از جدول داخل کتاب مطالعه شود*)

- هرمشکلی در هیپوفیز مثل تومور یا فشار روی ساقه ی هیپوفیز یا اینفلتراسیون مثل سارکوئیدوز
- اگر علت توده باشد معمولا" عدد پرولاکتین بالای 200 است ولی سایر علل عدد پایین تر و تشخیص مهم تر است. پس هرکس پرولاکتین بالا داشت باید حتما" MRI گرفته شود.
- مصرف بعضی داروها مخصوصا" داروهای روانپزشکی مثل رزپریدوم ، اگر نتوانیم به دلایلی دارو را قطع کنیم مجبور به گرفتن MRI هستیم.

- نارسایی کلیه و سیروز به دلیل عدم دفع هورمون
- بلافاصله بعد از تشنج



- بیماری های خود ایمنی
- مصرف مواد مخدر
- Ca channel blockers
- رانیتیدین

❖ در خانم ها با پرولاکتین بالا باید یک تست BCG بگیریم.

درمان:

- ✓ انتخابی اول دارو می باشد زیرا در جراحی 50% عود داریم.
- ✓ اکثر تومورهای پرولاکتین میکروآدنوم ها هستند که گاهی حتی در MRI دیده نمی شود.
- ✓ اگر تومور بزرگ بود و پرولاکتین زیر 30 بود اثر فشاری دخیل است و اگر بالای 50 بود علت افزایش هورمون می باشد.

درمان دارویی: آگونیست های دوپامین

✚ ابتدا درمان دارویی و بعد جراحی و در آخر و به صورت نادر رادیوتراپی می باشد.

"Your past mistakes are meant to guide you, not define you"

موفق باشید

نگارش و تایپ: لادن دانش

