

سندروم کوشینگ

تعریف: افزایش آندوژن یا اگزوژن گلوکورتیکوئیدها .

افزایش گلوکورتیکوئیدها می تواند ناشی از افزایش ترشح ACTH باشد که در این حالت همراه با افزایش ترشح آندوژن ها است و یا می تواند ناشی از تحریک ایزوله لایه ی فاسیکولا تا باشد و درگیری آدرنال و افزایش گلوکورتیکوئیدها را به صورت primary داشته باشیم (مثلا وجود یک آدنوم اتونومیک در آدرنال) .

بنابراین به طور کلی علل ایجاد سندروم کوشینگ به دو دسته تقسیم می شوند :

✓ علل وابسته به ACTH هیپوفیزی (که به آن بیماری کوشینگ اطلاق می شود) .

✓ علل غیر وابسته به ACTH هیپوفیزی (که به آن سندروم کوشینگ می گویند) .

نکته: علل غیر وابسته به ACTH هیپوفیزی می توانند ناشی از ترشح نا به جای ACTH باشند .

نکته: شایع ترین علت آندوژن کوشینگ ، علل غیر وابسته به ACTH هیپوفیزی است . (cushing disease)

نکته: شایع ترین علت سندروم کوشینگ مصرف گلوکورتیکوئیدها به صورت اگزوژن است مثلا به دلیل مصرف خودسرانه گلوکورتیکوئیدها توسط فرد یا مصرف داروهای گلوکورتیکوئیدی .

• علل وابسته به ACTH هیپوفیزی (بیماری کوشینگ) می توانند ناشی از آدنوم های هیپوفیزی مترشحه ACTH (میکرو یا ماکرو آدنوم) یا mass effect و ... باشد .

• علل غیر وابسته به ACTH هیپوفیزی : (علل سندروم کوشینگ) :

(1) آدنوم های کورتکس آدرنال مترشحه گلوکورتیکوئیدها (شایع ترین علت)

(2) کانسر آدرنال با شیوع کم تر

(3) هایپرپلازی آدرنال (NAH : nodular adrenal hyperplasia) به دلیل نقص آنزیمی و ...

(4) Iatrogenic (مصرف بیش از حد گلوکورتیکوئیدها توسط فرد)

اپیدمیولوژی

شیوع بیماری کوشینگ حدود 2-1 در هر 100 هزار نفر است (بیماری نادری است) . اما شیوع سندروم کوشینگ اگزوژن که به دلیل مصرف بیش از حد گلوکورتیکوئیدهاست در جوامع مختلف متفاوت است (برخی از افراد برای افزایش وزن و بدنسازی استفاده می کنند) یا به دلیل دردهای آرتروزی یا به عنوان مسکن برای سر درد) .

سندروم کوشینگ دو دسته تظاهرات بالینی دارد که برخی از آنان اختصاصی و برخی دیگر غیر اختصاصی اند :

علائم غیر اختصاصی :

✓ **Trunkal Obesity** (چاقی تنه ای) : که به آن چاقی مرکزی یا افزایش نسبت waist/hip نیز می گویند . در تمام افرادی که

سندروم متابولیک یا X دارند دیده می شود و اختصاصی برای سندروم کوشینگ نیست . شیوع سندروم X به دلیل تغذیه و life style نامناسب رو به افزایش است .

نکته: وجود trunkal obesity همراه با limb atrophy علامت اختصاصی تری برای سندروم کوشینگ است چون در افرادی که به سندروم کوشینگ مبتلا هستند ، proximal muscle wasting دیده می شود که خود سبب آتروفی و لاغری اندام ها می شود .

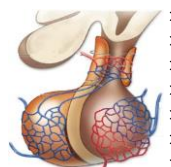
✓ **هایپرگلیسمی** که علاوه بر سندروم کوشینگ در افراد دیابتیک هم دیده می شود و به تنهایی نمی تواند کلید تشخیصی باشد (شیوع دیابت تیپ II در کشور ما رو به افزایش است) .

✓ وجود استئوپوروزیس ، استئوپنی و شکستگی مهره ها به تنهایی

نکته: هر یک از علائم غیر اختصاصی اگر به تنهایی وجود داشته باشند نیازی به انجام work up برای کوشینگ نیست .

• علت بیماری کوشینگ برای اولین بار در سال 1912 توسط پزشکی به نام هاروی کوشینگ که به علت افزایش ACTH هیپوفیزی است تشخیص داده شد .

به طور کلی کوشینگ در خانم ها شیوع بیش تری دارد . (چه علل وابسته و چه علل غیر وابسته به ACTH)



به جز کوشینگ وابسته به ectopic ACTH که در آقایان و خانم ها شیوع تقریبا برابری دارد و همچنین کوشینگ ایجاد شده در سنین قبل از بلوغ که در پسرها شایع تر از دخترها است.

- همان طور که قبلا اشاره شد شایع ترین علت آندوزن کوشینگ را علل وابسته به ACTH هیپوفیزی (بیماری کوشینگ) تشکیل می دهد و تقریبا 10% علل کوشینگ آندوزن را علل غیر وابسته در بر می گیرد. این علل شامل:
 - ✓ Adrenocortical Adenoma (شایع ترین علت)
 - ✓ Adrenocortical Cancer با شیوع کم تر
 - ✓ هایپرپلازی ندولار آدرنال (NAH)
 - ✓ علل ژنتیک شامل PPNAD (primary pigmented nodular adrenal hyperplasia). کم تر از 1% از علل را در بر میگرد.

نکته: در علل وابسته به ACTH هیپوفیزی کوشینگ، شایع ترین علت را میکروآدنوم های هیپوفیزی تشکیل می دهد (با سایز کم تر از 1cm) و ماکرو آدنوم ها (با سایز بیش از 1cm) شیوع بسیار کم تری دارند (5-10% علل وابسته به ACTH هیپوفیزی کوشینگ)

نکته: توده های هیپوفیزی مترشحه ACTH معمولا منفرد اند و همراه با endocrinopathy های دیگر نیستند به جز سندروم MEN(multiple endocrine neoplasia) که در آن علاوه بر هیپوفیز، غدد اندوکرین دیگر هم درگیر می شوند و این سندروم خود به دو تیپ تقسیم بندی می شود، که در MEN تیپ نوع I نئوپلاسم ها در هیپوفیز، پاراتیروئید و پانکراس وجود دارند.

Ectopic Cushing syndrome: شایع ترین علت سندروم کوشینگ اکتوپیک نئوپلاسم های خوش خیم ریه (تومورهای کارسینوئید ریه) می باشند، همچنین small cell carcinoma در مراحل پیش رفته هم می تواند با شیوع کمتر سبب کوشینگ اکتوپیک شود.

نکته: کارسینوئید تومور های مترشحه ACTH علاوه بر ریه می توانند با شیوع کم تر در پانکراس، روده و حتی تیموس وجود داشته باشند.

نکته: تومورهای کارسینوئید ریه علاوه به دلیل سایز کوچکشان پروگنوز بدی دارند و به سختی تشخیص داده می شوند.

نکته: کانسره های آدرنال معمولا non-functional اند و سبب سندروم کوشینگ نمی شوند ولی اگر functional باشند عمدتا با ترشح گلوکورتیکوئید ها می باشند تا سایر هورمون های آدرنال.

نکته: معمولا وقتی یک آدنوم ایجاد می شود یک اتونومی در آن ناحیه ایجاد می شود و آدنوم از ریتم ترشحي هورمون های تحریکی یا مهاری تبعیت نمی کند مثلا آدنوم آدرنال گلوکورتیکوئیدها ی مترشحه از آن تحت تاثیر ACTH قرار نمی گیرند.

شایع ترین علت سندروم کوشینگ مصرف گلوکورتیکوئیدها به صورت اگروژن است، چه به صورت iatrogenic (یعنی پزشک تجویز کرده باشد) و چه به صورت خودسرانه توسط خود فرد. در این حالت به دلیل سرکوب محور HPA فرد در معرض adrenal crisis (نارسایی حاد آدرنال) قرار می گیرد.

علل آندوزن کوشینگ: خود به دو دسته کلی تقسیم بندی می شود:

- ✓ علل وابسته به ACTH در 90% موارد که شامل وابسته به ACTH هیپوفیزی (75%) و وابسته به ectopic ACTH (15%)
- ✓ علل غیر وابسته به ACTH (آدرنال) در 10% موارد مانند آدنوم، کانسر، هایپرپلازی و ...

نکته: شایع ترین علت ترشح ectopic ACTH کانسره های ریه مثل تومور کارسینوئید ریه است البته تومورهای کارسینوئید در سایر قسمت های بدن مثل پانکراس و روده هم می توانند مترشحه ACTH به صورت ectopic باشند.

علل ترشح ACTH به صورت نا به جا:



(1) Carcinoid tumors

(2) MTC (medullary thyroid cancer) : بسیاری از هورمون ها از جمله ACTH را به صورت ectopic ترشح می کند

(ایجاد ectopic ACTH syndrome)

(3) فئوکروموسیتوما

علل ژنتیکی ایجاد سندروم کوشینگ :

- ✓ **AIMAH** : در این سندروم که ارتباطی به اثر ACTH روی قشر آدرنال ندارد ، علاوه بر رسپتورهای ACTH ، رسپتورهای نا به جایی مثل LH ، GIP ، سروتونین ، ADH (AVP) و IL-1 در قشر آدرنال ظاهر می شود و سبب هایپرپلازی قشر آدرنال و فعال شدن PK_a Singnaling و افزایش استروئیدوژنز و افزایش تولید گلوکورتیکوئیدها (ایجاد سندروم کوشینگ) می شود .
- ✓ **PPNAD** : یک سندروم ژنتیکی نادر با الگوی autosomal dominant است . این افراد توده های متعددی در قسمت های مختلف بدنشان دارند . در این افراد علاوه بر درگیری آدرنال معمولا درگیری قلب (به صورت میکسوم دهلیزی) ، درگیری هیپوفیز ، درگیری تخمدان (به صورت تومورهای sertoli cell) و هم چنین تظاهرات پوستی به صورت خال های وسیع و تغییر رنگ های وسیع (hyperlentiginosis) دیده می شود .

نکته : PPNAD می تواند هر دو نوع هایپرپلازی را در آدرنال ایجاد کند (جه میکرونودولار و چه ماکرونودولار) .

تعریف hyperlentiginosis : نوعی تغییر رنگ پوست و ایجاد خال های وسیع پلاک مانند در سطح پوست است که در تشخیص های افتراقی ملانوم های پوستی قرار می گیرد .

- ✓ **Mc Cune-Albright Syndrome** : این سندروم با تظاهرات متعددی از قبیل اختلالات استخوانی وسیع به صورت فیبرودیسپلازی – تغییر رنگ های قهوه ای پوست (coffeolated) که معمولا به صورت یک طرفه و غیر قرینه بدن را درگیر می کند و بلوغ زودرس و کوتاهی قد همراه است که این تظاهرات از بدو تولد ظاهر می شوند . این سندروم به دلیل موتاسیون در ژن پروتئین های متصل شونده به گوانین یا GNAS ها ایجاد می شود که سبب فعال شدن رسپتور های آن ها در قسمت های مختلف گنادها ، سیستم استخوانی ، پوست و ... می شود .

علائم بالینی سندروم کوشینگ :

گلوکورتیکوئیدها تقریبا روی تمامی end organ های حیاتی بدن اثر می گذارند همچنین گلوکورتیکوئیدها هورمون مقابله کننده با انسولین اند و سبب افزایش گلوکونئوژنز ، افزایش لیپولیز و افزایش کاتابولیسم پروتئین ها می شوند که نتیجه ی نهایی این اعمال افزایش سطح گلوکز سرم است .

همان طور که قبلا اشاره شد آنزیمی به نام 11- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز در بافت های محیطی وجود دارد که خود دارای دو subtype های β_1 و β_2 است . ساب تایپ β_2 این آنزیم با تبدیل کورتیزول به کورتیزون سبب غیر فعال شدن کورتیزول شده و از اثرات ناشی از افزایش کورتیزول در بدن جلوگیری می کند . ساب تایپ β_1 باعث تبدیل کورتیزون غیر فعال به کورتیزول می شود .

در سندروم کوشینگ که glucocorticoid excess ایجاد می شود سطح آنزیم 11- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز در بافت های محیطی کفایت غیر فعال کردن کورتیزول و تبدیل آن به کورتیزون را نمی کند (سطح کورتیزول خیلی بیش تر از توانایی غیر فعال سازی آنزیم است) و فرد دچار علائم هایپرآلدوسترونیسم از قبیل هایپرناترمی ، هایپو تالاسمی ، ادم و HTN می شود زیرا گلوکورتیکوئید اضافی توانایی اتصال به رسپتور منیرالوگورتیکوئیدی را دارد . همچنین گلوکورتیکوئید اضافی با

اثر روی هیپوفیز و اعمال فیدبک منفی علاوه بر مهار ترشح ACTH ، ترشح گنادوتروپین ها (LH ، FSH) و



TSH را نیز مهار می کند .

کاهش سطح گنادوتروپین و در نتیجه ی آن استروئید های جنسی سبب ایجاد هایپو گنادیسم در فرد می شود که در خانم ها معمولا به صورت amenorrhea و در آقایان به صورت impotency (ناتوانی جنسی) بروز می کند .

علائم بالینی سندروم کوشینگ :

(1) Trunkal obesity

(2) Buffalo hump

(3) Moon face

(4) نازک شدن پوست و ایجاد تلائنژکتازی

(5) ایجاد Stria های تیپیک

(6) Easy bruising (افزایش ریسک خونریزی های زیر جلدی و کبود شدن پوست بدون وجود تروما یا با ترومای اندک)

(7) تظاهرات هایپرآندروژنیک در خانم ها از قبیل آکنه های متعدد ، hirsutism ، روغنی شدن پوست و تغییر بوی عرق ، ریزش مو با الگوی آندروژنیک (temporal balding)

(8) علائم musculoskeletal از قبیل استئوپروز ، استئوپنی ، شکستگی استخوان (افزایش گلوکورتیکوئید در متابولیسم استخوانی تداخل ایجاد می کند و سبب کاهش Ca در دسترس استخوان ها می شود)

(9) در سنین قبل از بلوغ به دلیل توقف رشد قدی سبب ایجاد short stature یا کوتاهی قد می شود .

(10) ایجاد ضعف عضلانی ژنرالیزه در عضلات پروگزیمال شدید تر است (proximal myopathy)

نکته : اثبات وجود پروگزیمال myopathy از تستی به نام gower sign استفاده می شود به این ترتیب که از فرد می خواهیم بنشیند و بدون کمک دست ها بلند شود که اگر به سختی و همراه با احساس درد برخیزد به نفع عضلات پروگزیمال و وجود سندروم کوشینگ است .

(11) در سیستم قلبی- عروقی به دلیل ایجاد اثرات منیرالوکورتیکوئیدی سبب هایپوکالمی ، HTN و ادم می شود . همچنین به دلیل مقابله با اثرات انسولین و تشدید insulin resistance سبب ایجاد آترواسکلروز پیش رفته می شود و فرد را در معرض عوارض cardiovascular و cerebrovascular قرار می دهد مثل MI ، CVA و ...

نکته : در حد زیادی از افراد مبتلا به کوشینگ (حدود 80٪) ممکن است به تدریج دچار impaired fasting glucose و دیابت شوند .

(12) در سیستم تولید مثلی به دلیل کاهش ترشح گنادوتروپین ها سبب ایجاد علائم هایپوگنادیسم می شود .

(13) در CNS سبب افزایش تحریک پذیری و همچنین ایجاد depression می شود . در مواردی که گلوکورتیکوئیدها به صورت آگروژن و با دوز بالا استفاده شوند می توانند سبب ایجاد paranoid psychosis شوند .

نکته : دوز گلوکورتیکوئید آگروژن اگر خیلی بالا نباشد و به طور موقت می تواند حالت euphoria ایجاد کند .

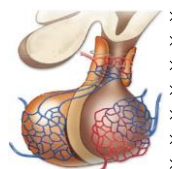
(14) در سیستم هماتولوژیک ، گلوکورتیکوئیدها با سرکوب سیستم ایمنی فرد را مستعد عفونت می کنند (immunosuppressive) هستند) . همچنین با ایجاد اختلال در سنتز اتوزینوفیل ها سبب اتوزینوپنی می شوند و نیز تداخلی با سیستم انعقادی دارند و سبب افزایش انعقاد پذیری می شود و در نتیجه فرد را مستعد DVT و آمبولی ریه می کنند .

تظاهرات اختصاصی کوشینگ :

(1) وجود stria های بنفش یا ارغوانی با رنگ ثابت و عرض بیش از 1cm که به آن Stria تیپیک کوشینگ اطلاق می

شود .

(2) علائم میوپاتی پروگزیمال



نکته: علائم فوق افتراق دهنده ی علل مختلف کوشینگ اعم از علل وابسته و غیر وابسته به ACTH نمی باشند. تنها در بیماران ectopic ACTH Syndrome چون ترشح ACTH خیلی بالاتر از علل هیپوفیزی (اعم از میکرو یا ماکرو آدنوم هیپوفیزی) است هایپرپیگمانتاسیون وسیع تری نسبت به سایر بیماران کوشینگی دارند. این هایپرپیگمانتاسیون در نواحی در معرض آفتاب، نواحی چین دار بدن و همچنین نواحی دارای اسکار و مستعد تروما شدیدتر است.

علامت دیگری که در بیماران با سندروم کوشینگ ectopic دیده می شود شروع ناگهانی و پیش رونده بودن علائم است (به خصوص اگر منشا ترشح ectopic ACTH، small cell carcinoma، ریه باشد).

تشخیص سندروم کوشینگ:

اگر در فردی شک به کوشینگ کردیم باید از نظر بیوشیمی و آزمایشگاهی وجود کوشینگ را اثبات کنیم و سپس سراغ روش های imaging برویم چون اگر به تصویر برداری صرف اکتفا کنیم ممکن است توده یافته شده در آدرنال incidentaloma باشد و نیازی به جراحی نداشته باشد اما به دلیل گذاشتن تشخیص اشتباه سندروم کوشینگ فرد جراحی می شود.

نکته: در تشخیص اولیه سندروم کوشینگ به علائم بالینی که ارزش افتراقی بیش تری دارند دقت شود مثل وجود stria های تیپیک و میوپاتی پروگزیمال که جزء علائم اختصاصی کوشینگ اند.

تست های تشخیصی کوشینگ:

1) اندازه گیری سطح کورتیزول در پلاسما، در بزاق، در ادرار 24 ساعته. در ادرار 24 ساعته سطح کورتیزول آزاد اندازه گیری می شود چون ممکن است سطح CBG (cortisol binding protein) به دلایل مختلف بالا و پایین باشد (مثلا در سندروم نفروتیک به دلیل پروتئین اوری شدید سطح CBG پایین است یا مصرف برخی از داروها سطح CBG را افزایش می دهند) بنابراین اندازه گیری free cortisol ارجح است و در ادرار اندازه گیری می شود.

نکته: در آزمایش ادرار فرد اندازه گیری سطح کورتیزول آزاد به همراه کراتی نین در 3 نوبت در خواست می شود. اندازه گیری سطح کراتی نین برای بررسی این که ادرار درست جمع آوری شده است یا خیر اهمیت دارد.

2) Dexamethasone suppression test: نوعی از آن که برای غربالگری اولیه کوشینگ استفاده می شود با 1mg دگزامتازون شبانه انجام می شود. به این ترتیب که ساعت 11 شب، 2 عدد قرص 0.5mg دگزامتازون به صورت خوراکی به فرد داده می شود و ساعت 8 صبح روز بعد سطح کورتیزول را اندازه گیری می گیریم. در حالت نرمال انتظار ما این است که سطح کورتیزول فرد کم تر از 1.8 µg/dl باشد که اگر بیش از این مقدار باشد فرد احتمالا سندروم کوشینگ دارد.

3) بررسی ریتم سیرکادین ترشح گلوکوکورتیکوئیدها: در حالت طبیعی بیش ترین میزان ترشح کورتیزول هنگام صبح (حدود ساعت 8:30) است و انتظار داریم که در بعد از ظهر سطح ترشح کورتیزول کاهش یافته و به کم تر از 75% میزان ترشح صبحگاهی یا کم تر از 5µg/dl برسد. در کوشینگ ریتم ترشح سیرکادین به هم می خورد و به صورت اتونوم در تمام 24h سطح کورتیزول بالاست یا به عبارت دیگر تبعیت کورتیزول از ریتم ترشح سیرکادین به نفع کوشینگ است.

نکته: برای بررسی ریتم سیرکادین معمولا از اندازه گیری سطح کورتیزول سرم استفاده نمی شود چون در این روش به دلیل استرسی که به بیمار وارد می شود ممکن است سطح کورتیزول به طور کاذب بالا نشان دهد به همین دلیل برای بررسی این ریتم از اندازه گیری کورتیزول بزاق استفاده می شود. در بزاق نیز مانند ادرار 24 ساعته سطح کورتیزول آزاد را اندازه می گیرند.

نکته: برای اندازه گیری کورتیزول ادرار 24 ساعته و همچنین برای انجام تست سرکوب دگزامتازون باید دقت شود که فرد ریفامپین و داروهای ضد صرع مصرف نکرده باشد. این داروها با دگزامتازون تداخل کرده و مانع از اثر فیدبک منفی آن روی



هیپوفیز می شود و تست را مثبت کاذب می کند (یعنی فرد مبتلا به کوشینگ نیست ولی چون اثر مهاری دگزامتازون روی هیپوفیز اعمال نمی شود ترشح ACTH و گلوکورتیکوئیدها کاهش نمی یابد و ما اشتباها فکر می کنیم که فرد مبتلا به سندروم کوشینگ است).

همچنین مصرف برخی داروها مثل OCP ها سبب بالا رفتن سطح CBG می شود و باعث می شود سطح total cortisol پلازما به صورت کاذب بالا گزارش شود .

Pseudo-cushing state : بیش تر به افرادی که زیاد الکل مصرف می کنند اطلاق می شود که می توانند برخی از تظاهرات سندروم کوشینگ را داشته باشد . همچنین دیده شده در افراد حامله (به علت افزایش CRH جفتی) و افرادی که افسردگی شدید دارند هم ظاهر کوشینگوئید ایجاد می شود و برخی این دو مورد (حاملگی و افسردگی شدید) را هم جزء pseudo-cushing state به حساب می آورند.

Cyclic cushing : در این افراد گاهی ترشح ACTH هیپوفیزی بالا می یابد و گاهی تظاهرات ناقصی از سندروم کوشینگ را بروز می دهند ولی به عنوان کوشینگ واقعی محسوب نمی شوند و نیاز به درمان خاصی هم ندارند .

نکته : برای غربالگری فرد مشکوک به سندروم کوشینگ باید به 2 یا 3 تست غربالگری انجام شود (مثبت بودن یک تست غربال گری برای اثبات وجود کوشینگ کافی نیست) مثلا اندازه گیری کورتیزول آزاد ادرار 24 ساعته در 3 نوبت ، تست سرکوب دگزامتازون و اندازه گیری کورتیزول آزاد در بزاق برای بررسی ریتم سیرکادین .

تست دیگری هم برای غربالگری با حساسیت بالاتر وجود دارد که به آن low dose dexamethasone suppression گفته می شود این تست به این صورت است که این بار 0.5mg دگزامتازون با فواصل زمانی 6 ساعته برای مدت 2 روز به فرد داده می شود و بعد از 2 روز سطح کورتیزول اندازه گیری می شود انتظار ما این است که سطح کورتیزول کم تر از $1.8\mu\text{g/dl}$ باشد .

اگر غربالگری مثبت باشد به سراغ تشخیص های افتراقی علل کوشینگ می رویم (افتراق علل وابسته و غیر وابسته به ACTH) . برای تشخیص افتراقی کوشینگ بهتر است ابتدا سطح ACTH اندازه گیری شود :

اگر سطح $\text{ACTH} > 15 \text{ pg/ml}$ باشد ← علل وابسته به ACTH (مثل علل هیپوفیزی یا علل Ectopic ACTH syndrome)

اگر سطح $\text{ACTH} < 5 \text{ pg/ml}$ باشد ← علل غیر وابسته به ACTH (مثل آدنوم آدرنال ، کانسر یا هایپرپلازی آدرنال)

اگر علت غیر وابسته به ACTH باشد گام بعدی تصویر برداری از آدرنال است که برای آدرنال ، CT scan از MRI ارجعیت دارد .

آدنوم مشاهده شد : درمان می کنیم (adrenalectomy)

در imaging اگر

هایپرپلازی آدرنال مشاهده شد : درمان می کنیم ، به این صورت که ابتدا دارویی سپس adrenalectomy



نکته: اگر هایپرپلازی آدرنال خیلی شدید باشد از همان ابتدا به سراغ جراحی می رویم و دیگر درمان دارویی انجام نمی دهیم .
اگر علت وابسته به ACTH باشد :

ابتدا high dose dexamethasone suppression test انجام می دهیم (برای افتراق علت هیپوفیزی از علت Ectopic) . به این ترتیب که 2mg دگزامتازون با فواصل زمانی 6 ساعته برای مدت 2 روز به فرد داده می شود انتظار داریم عللی که وابسته به ACTH هیپوفیزی هستند (خصوصاً میکرو آدنوم های هیپوفیزی) پاسخ بدهند یعنی بعد از انجام تست سطح ACTH و گلوکورتیکوئیدها کاهش یابد . به این ترتیب که سطح کورتیزول را قبل و بعد از انجام تست اندازه می گیریم و انتظار ما این است که سطح کورتیزول بعد از 48 ساعت از انجام تست کم تر از 50٪ سطح کورتیزول پایه (اولیه) باشد .
نکته: ماکروآدنوم های هیپوفیزی ممکن است به این تست پاسخ ندهند .
تست دیگری که انجام می شود CRH test است که اگر با تزریق CRH به فرد سطح ACTH افزایش یابد یعنی علت هیپوفیزی است چون علت ectopic از CRH تبعیت نمی کنند .
اگر تشخیصمان علت وابسته به ACTH هیپوفیزی بود نهایتاً MRI می گیریم (برای افتراق میکروآدنوم با سائز کم تر از 1cm از ماکروآدنوم با سائز بیش از 1cm هیپوفیز) .
اگر با این تست ها و روش های imaging فوق الذکر به تشخیص رسیدیم :

✓ اگر تشخیصمان cushing disease (علل وابسته) بود : جراحی یا برداشتن ماکرو یا میکروآدنوم .

✓ اگر تشخیص ectopic cushing syndrome بود : یافتن توده مترشحه ACTH با روش های imaging مانند CT و MRI گاهی ممکن است نتایج تست ما متناقض باشد (یعنی یک تست به نفع علت هیپوفیزی و تست دیگر به نفع علت غیرهیپوفیزی باشد) که این حالت خصوصاً در ماکروآدنوم های هیپوفیزی دیده می شود . چون حدوداً 10% ماکروآدنوم های هیپوفیزی شبیه به توده های اکتوپیک مترشحه ACTH عمل می کنند و به تست ها پاسخ نمی دهند و در این گونه موارد sampling سینوس پتروزال تحتانی یا IPSS را انجام می دهند که در این روش سطح ACTH را از عروق هیپوفیزی اندازه گیری می کنند تا بررسی شود که آیا بالا بودن سطح ACTH مربوط به هیپوفیز است یا منشا اکتوپیک دارد . هم چنین با تزریق CRH اگر ACTH عروق هیپوفیزی افزایش یابد به نفع علت هیپوفیزی کوشینگ است .

نکته: اگر علت سندروم کوشینگ وابسته به ACTH باشد ، زمانی که MRI انجام می دهیم ممکن است در 40٪ موارد میکروآدنوم هیپوفیز تشخیص داده نشود . پس در ابتدا تشخیص بالینی و screening هورمونی بسیار اهمیت دارد . اگر علت کوشینگ ، یک کانون اکتوپیک ترشح کننده ی ACTH باشد ، ابتدا از chest بیمار یک CT اسپیرال می گیریم و در صورت یافت نشدن تومور ، سراغ تیموس ، پانکراس و اندام های گوارشی می رویم . در نهایت اگر CT کمک کننده نبود می توان به سراغ اسکن هسته ای رفت .

درمان سندروم کوشینگ

درمان قطعی آن جراحی است . اما در بیماران بدحال یک سری درمان های دارویی هم لازم است .

Mineralocorticoid Excess

از علل ثانویه ی هایپرنتشن ، اختلالات اندوکرین می باشد که یکی از مهم ترین آن ها ، هایپرآلدوسترونسیم است . 12-5 درصد بیماران دارای HTN ، تومور ترشح کننده آلدوسترون در آدرنال دارند . (سندروم CONS)

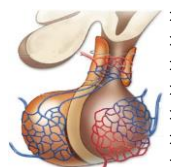
اتیولوژی

شایع ترین علت mineralocorticoid excess ، هایپرآلدوسترونسیم اولیه است که ناشی از ترشح بیش از حد آلدوسترون از یک آدنوم در ناحیه zone glomerulosa آدرنال است . علت دیگر می تواند bilateral micronodular hyperplasia باشد . در موارد اندکی هم می تواند علت ، کارسینوم های آدرنال باشد که ترشح کننده ی آلدوسترون هستند (کارسینوم های آدرنال ، بیش تر گلوکورتیکوئید ترشح می کنند) . احتمال وجود کارسینوم در توده های با سائز بزرگ تر و در افرادی که به طور ناگهانی هایپرنتنسیو شده اند بیش تر است .

سایر علل :

Glucocorticoid remediable hyperaldosteronism ✓

Apparent mineralocorticoid excess : زمانی اتفاق می افتد که آنزیم 11-هیدروکسی



استروئید دهیدروژناز غیر فعال شود (به صورت ژنتیکی یا مصرف برخی داروها یا شیرین بیان)

✓ CAH ها

✓ سندروم کوشینگ که هر سه لایه را درگیر کرده باشد .

✓ Glucocorticoid resistance

✓ Progesteron induced HTN

✓ سندروم لیدل : موتاسیون در ژن کانال های سدیم کلیوی

Glucocorticoid remediable hyperaldosteronism : یک سندروم ژنتیکی نادر است که براساس تداخل بین دو آنزیم

$CYP\ II\ \beta_1$ و $CYP\ II\ \beta_2$ به وجود می آید . ژن $CYP\ II\ \beta_2$ که مسئول تولید آلدوسترون است و در حالت عادی توسط رنین

کنترل می شود ، در این سندروم بازآرایی ژنی پیدا کرده و توسط ACTH کنترل می گردد . در نتیجه ACTH روی لایه ی

گلوومولوزا هم اثر تحریکی اعمال می کند . درمان این بیماران ، تجویز گلوکورتیکوئید اگزوزن است که به منظور ساپرس کردن

ترشح ACTH است . سن بروز این بیماری پایین است و سابقه HTN ثانویه در خود یا در اقوام درجه یک آن ها دیده می شود . از

عوارض افزایش فشار خون در این افراد ، افزایش ریسک CVA است . در این افراد ترشح آلدوسترون بیش تر تحت کنترل ACTH

است تا رنین . دلیل نام گذاری این سندروم این است که مهار ترشح گلوکورتیکوئیدها می تواند تولید منیرالوکورتیکوئید را هم

کاهش دهد .

Apparent Mineralocorticoid excess : در این حالت ، رسپتورهای منیرالوکورتیکوئیدی تمایل خود را تا حد زیادی به

منیرالوکورتیکوئیدها از دست می دهند و به مقدار بیش تری با گلوکورتیکوئیدها باند می شوند . همچنین یک جهش غیرفعال کننده در آنزیم

11-هیدروکسی استروئید دهیدروژناز اتفاق می افتد که تبدیل کورتیزول به کورتیزون را دچار اختلال می کند . کورتیزول اگر به کورتیزون

تبدیل و غیر فعال نشود ، می تواند به عنوان یک منیرالوکورتیکوئید قوی با اثر روی گیرنده های منیرالوکورتیکوئیدی (که خود افزایش

تمایل به کورتیزول یافته اند) باعث افزایش شدید فشار خون شوند .

نکته : مصرف برخی داروها و مواد غذایی مثل شیرین بیان (licorice) می تواند با مهار آنزیم فوق الذکر و افزایش سطح کورتیزول ، اثرات

منیرالوکورتیکوئیدی را تشدید کند .

CAH (congenital adrenal hyperplasia) : می دانیم که دزوکسی کورتیکوسترون (DOC) ، پیش ساز آلدوسترون است . آنزیم

$CYP\ II\ \beta_2$ ، آنزیمی است که این تبدیل را انجام می دهد و در افراد مبتلا به CAH دچار نقص می باشد . در نتیجه DOC تجمع می یابد و

HTN ایجاد می شود .

نکته : افزایش غلظت DOC می تواند ناشی از ترشح اتونومیک آن از یک کارسینوم قشر آدرنال نیز باشد .

سندروم Liddle : موتاسیون (از نوع gain of function) در کانال های سدیمی کلیه است که فرد را مستعد هایپرنتشن و هایپوکالمی

می کند . در واقع آلدوسترون افزایش نیافته است ولی فعالیت کانال های سدیمی تحت تاثیر آلدوسترون در کلیه زیاد شده که سبب بروز

هایپرآلدوسترونیسم می شود .

نکته : هایپرآلدوسترونیسم می تواند منجر به کاردیومیوپاتی و remodeling در کلیه شود که خود سبب تشدید HTN شود .

علائم مربوط به هایپوکالمی ناشی از هایپرآلدوسترونیسم :

✓ ضعف عضلانی

✓ فلج هایپوکالمیک

✓ اختلال حرکتی

✓ آریتمی های قلبی

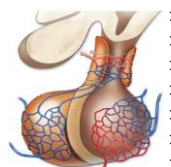
✓ آکالوز شدید

تشخیص

موارد شک به HTN ناشی از mineralocorticoid excess :

1) هر HTN ثانویه که در سنین پایین ایجاد شده باشد (کم تر از 40 سال)

2) HTN مقاوم به دارو (یعنی به سه داروی ضد فشار خون جواب ندهد)



(3) HTN همراه با هایپوکالمی

(4) HTN همراه با یک incidentaloma

Screening موارد مشکوک به هایپرآلدوسترونیسم :

باید دو محور رنین و آلدوسترون بررسی شود. در واقع باید فهمید که آیا علت افزایش منیرالوکورتیکوئیدها، افزایش سطح رنین است یا افزایش اولیه سطح آلدوسترون. بهتر است به جای اندازه گیری سطح رنین، PRA (plasma renin activity) اندازه گیری شود که اگر سطح آلدوسترون سرم بیش از 750pmol/Li یا 15ng/dl باشد یا این که نسبت آلدوسترون به PRA بیش از 20 باشد، افزایش اولیه آلدوسترون را خواهیم داشت. در این صورت قدم بعدی بررسی وجود توده ی مترشحه آلدوسترون است.

اگر تست screening مثبت شود، قدم بعدی تست های تاییدی است. در صورتی که HTN همراه با هایپوکالمی باشد دیگر نیازی به این تست های تاییدی نیست، زیرا این تست ها، مقادیر زیادی Na یا فلودروکورتیزون به فرد داده می شود که این مواد خود سبب افزایش بیش تر فشار خون می شود. در حالت عادی وقتی به فردی نرمال استاتین داده می شود، به دلیل افزایش اسمولاریته ی سرم، سطح رنین و آلدوسترون کاهش می یابد که اگر این اتفاق نیفتد، نشان دهنده ی وجود توده ی مترشحه آلدوسترون به صورت اولیه است. وقتی تست های تاییدی مثبت شد به سراغ imaging می رویم. اگر توده یک طرفه و سن فرد کم تر از 40 سال باشد، می توان گفت توده ترشح کننده ی آلدوسترون است و باید Adrenalectomy انجام شود. در سن بالاتر از 40 سال احتمال وجود incidentaloma بیش تر است، بنابراین باید از عروق وریدی آدرنال، سطح آلدوسترون اندازه گیری شود (زیرا incidentaloma ممکن است مترشحه آلدوسترون نباشد). در صورتی که سطح آلدوسترون در عروق وریدی آدرنال هم بالا باشد باید فرد adrenalectomy شود. در صورت منفی شدن، درمان دارویی کافی است.

اگر در imaging، هایپرپلازی آدرنال مشاهده شود، فقط درمان دارویی انجام می شود و جراحی صورت نمی گیرد. اگر آدرنال در imaging نرمال باشد، باید سندروم های ژنتیکی درگیرکننده آدرنال بررسی شوند.

اگر سطح رنین و آلدوسترون هر دو بالا باشد به این معناست که افزایش رنین باعث افزایش ترشح آلدوسترون شده است و نشان دهنده ی وجود توده ی ترشح کننده ی رنین است.

اگر سطح رنین و آلدوسترون هر دو پایین باشد، باید به دنبال علت دیگری برای توجیه HTN فرد بگردیم.

نگارش: امید خسروی

تایپ: ناصر مقدم

