

نارسایی آدرنال Adrenal insufficiency

شیوع نارسایی آدرنال از سندرم کوشینگ بیش تر است. هم چنین علل وابسته به محور هیپوتالاموس-هیپوفیز شیوع بیش تری دارند. حدوداً نیمی از علل نارسایی آدرنال ارثی و نیمی از آن اکتسابی است. علل ارثی نارسایی آدرنال منجر می‌شوند به سندرم بالینی Congenital Adrenal hyperplasia. Adrenal insufficiency. Adrenal hyperplasia ای که ناشی از مصرف بیش از حد گلوکوکورتیکوئیدها است (که به صورت iatrogenic برای فرد ایجاد می‌شود) 0/5 تا 2 درصد هر جامعه شیوع دارد.

اتیولوژی:

1- Primary Adrenal insufficiency یا نارسایی اولیه آدرنال:

A- علل ارثی :

الف: علل اتوایمیون: باعث از کارافتادن steroidogenesis می‌شوند. یعنی آنتی بادی‌هایی در فرد ایجاد می‌شود که مانع سنتز استروئیدهای آدرنال می‌شوند. در این حالت نارسایی آدرنال می‌تواند به صورت ایزوله باشد و یا این که سایر ارگان‌های اندوکرین هم دچار اختلال شوند. که به آن APS (Autoimmune Polyglandular Syndrome) یا (Polyglandular Autoimmune syndrome) PGA گفته می‌شود.

APS Type I : APS نوع یک یا APECED

(Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy) دلیل این نام گذاری این است که افراد مبتلا، از ابتدای تولد اختلالات پوستی و اختلالات رشد ناخن‌ها، مو و مینای دندان دارند. APS نوع یک الگوی توارثی اتوزومال مغلوب دارد.

تظاهرات APS نوع یک:

1- Adrenal Insufficiency (آدیسون)

2- هایپو پاراتیروئیدیسم اولیه

3- کاندیدیازیس و سایر اختلالات پوستی

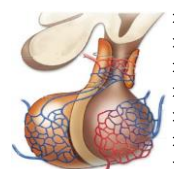
4- کچلی کامل یا total alopecia

5- در موارد نادر حتی لنفوم می‌توانند داشته باشند.

نکته: در این افراد کاندیدیازیس زودتر از نارسایی آدرنال ظاهر می‌شود.

APS-Type II : شایع تر از Type1 است که ژن مسئول آن نزدیکی زیادی با دیابت نوع یک دارد. بنابراین یکی از تظاهرات بالینی APS-2

دیابت نوع یک است.



تظاهرات APS-2:

1- بیماری آدیسون (نارسایی آدرنال)

2- اختلالات تیروئیدی (پرکاری یا کم کاری)

3- تظاهرات پوستی (Vitiligo)

4- اختلالات گنادها

5- دیابت نوع یک

(ب) کمبود آنزیم 12- هیدروکسیلاز، 11- هیدروکسیلاز، 17- هیدروکسیلاز که منجر به CAH یا

Congenital Adrenal Hyperplasia می شود که به دلیل نقص در Steroidogenesis است.

(ج) Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia (CLAH) در این بیماری نقص آنزیمی شدیدتر است و افراد مبتلا، Survival زیادی ندارند.

(د) Adrenal Hypoplasia Congenita (AHC): نقص در تکامل و تشکیل آدرنال. در این نقص دو ژن SF-1 و DAX-1 دخیل هستند.

این دو ژن در سیر تکاملی آدرنال نقش اساسی دارند.

(ه) Adrenoleukodystrophy (ALD) و Adrenomyeloneuropathy (AMN) که در ادامه توضیح داده خواهند شد.

(و) Familial Glucocorticoid Deficiency (FGD₁, FGD₂, FGD₃) یا Triple A Syndrome (AAAS)**(B) علل اکتسابی نارسایی اولیه آدرنال:**

(الف) عفونت‌ها: CMV, HIV, TB و کریپتوکوکوس، هیستوپلاسموزیس، Coccidioidomycosis

(ب) Adrenal Infiltration: متاستاز، لنفوم، سارکوئیدوز، آمیلوئیدوز، هموکروماتوز

(ج) Adrenal hemorrhage: در زمینه‌ی عفونت‌های وسیع (مثل meningococemia و

Waterhouse-Fredrichsen syndrome) یا اختلالات کوآگولوپاتی

(د) Drug Induced: معمولاً داروهایی هستند که در درمان کوشینگ استفاده می‌شوند که مسیرهای مختلف Steroidogenesis را بلوک

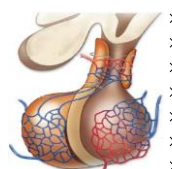
می‌کنند. مثل Ru486, Suramine, Ketoconazole, Aminoglutethimide (که در درمان سرطان کاربرد دارد.) و Mitotane

(ه) Bilateral Adrenalectomy

(ح) Adrenoleukodystrophy (x-linked): جهش در ژن X-ALD باعث می‌شود که استروئیدوژنز در این افراد نقص داشته باشد و

اسیدهای چرب با زنجیره‌ی بلند تجمع پیدا کنند. حدوداً 50٪ این افراد در کودکی دچار بیماری سریعاً پیش‌رونده‌ی ماده‌ی سفید مخ می-

شوند. (بیماری با نارسایی آدرنال که علائم عصبی شدید دارد مانند ناتوانی حسی و حرکتی و ذهنی).



2 Secondary Adrenal Insufficiency یا نارسایی ثانویه آدرنال:

(الف) شایع ترین علت: مصرف بیش از حد گلوکوکورتیکوئیدها، که باعث سرکوب محور هیپوتالاموس-هیپوفیز شده و تولید ACTH را سرکوب می کند و منجر به نارسایی آدرنال و در طولانی مدت باعث آتروفی آدرنال می شود.

(ب) Pituitary apoplexy/ hemorrhage (آنفارکتوس و خونریزی شدید هیپوفیز) مثل خونریزی شدید که در Sheehan's Syndrome اتفاق می افتد (که در خانمها بعد از زایمان رخ می دهد).

(ج) Pituitary infiltration: TB و سارکوئیدوز و ...

(د) تومورهای هیپوفیز: یا تومورهای فعال هستند یا غیر فعال.

علائم: سردرد، اختلال دید و ...

(ه) کمبود ایزوله ACTH به صورت مادرزادی (خیلی نادر است)

(و) وجود نقص در رسپتورهای ACTH

(ز) رادیوتراپی هیپوفیز

(ح) Autoimmune hypophysitis (به ندرت به صورت ایزوله رخ می دهد).

(ط) Combined Pituitary Hormone Deficiency (CPHD)

(ی) Pro-opiomelanocortin Deficiency (PPMC): این افراد دچار چاقی و پرخوری شدیدند و اختلال در سنتز رنگدانه و نارسایی آدرنال دارند.

علائم بالینی نارسایی آدرنال:

(A) کمبود گلوکوکورتیکوئید: 1- خستگی و ضعف 2- بی اشتهاپی و کاهش وزن 3- Hypoglycemia 4- هایپوتنشن 5- هایپوناترمی

6- دردهای استخوانی و مفصلی 7- تب 8- آنمی، لنفوسیتوز، ائوزینوفیلی 9- افزایش TSH

(B) کمبود میزالوکورتیکوئید: 1- افت شدید فشار خون و سرگیجه 2- درد شکمی، تهوع و استفراغ 3- هایپرکالمی

4- هایپوناترمی 5- تمایل به مصرف نمک (Salt craving) 6- بالا رفتن سطح سرمی کراتینین (به دلیل افت حجم خون)

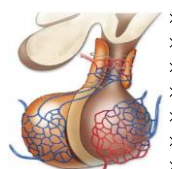
(C) کمبود آندروژنهای آدرنال (علائم بیشتر در خانمها بروز می کند). 1- پوست خشک و خارش دار 2- از بین رفتن میل جنسی یا libido

3- از بین رفتن موی آگزیلا و Pubis 4- کمبود انرژی

(D) سایر علائم نارسایی آدرنال:

Hyper pigmentation: در نوع اولیه ← به دلیل افزایش POMC

- پوست رنگ پریده (در نوع ثانویه) ← به دلیل کاهش POMC



نکته مهم: اگر Adrenal Insufficiency به صورت اولیه باشد، کمبود هر سه هورمون را خواهیم داشت. اما اگر به صورت ثانویه باشد فقط کمبود گلوکوکورتیکوئیدها و آندروژن‌ها را خواهیم داشت چون ترشح آلدوسترون تحت تأثیر سیستم RAAS است و ACTH تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر آن نخواهد داشت.

نکته: افت فشار خون در افراد دچار کمبود گلوکوکورتیکوئید به این دلیل است که گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند بر گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدها اثر بگذارند و فشارخون را افزایش دهند.

هایپوناترمی در کمبود گلوکوکورتیکوئید به این دلیل اتفاق می‌افتد که گلوکوکورتیکوئیدها در کنترل ترشح ADH نقش دارند. در صورتی که تولید گلوکوکورتیکوئیدها دچار نقص شود، سطح ADH بالا می‌رود و اجتناب آب و نمک اتفاق می‌افتد. به دلیل اینکه اجتناب آب بیش‌تر از اجتناب نمک است فرد دچار هایپوناترمی می‌شود. پس هایپوناترمی هم در Primary و هم در Secondary adrenal insufficiency دیده می‌شود.

نکته: دردهای شکمی که در کمبود مینرالوکورتیکوئیدها دیده می‌شود احتمالاً به این دلیل است که گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی در سراسر لوله‌ی GI وجود دارد و کمبود آنها ممکن است باعث Cramp‌هایی شود که درد و استفراغ ایجاد می‌کند. این استفراغ به نوبه‌ی خود می‌تواند اختلالات الکتریکی ناشی از کمبود مینرالوکورتیکوئید را تشدید کند.

نارسایی مزمن آدرنال اغلب با علائم غیر اختصاصی مثل بی‌اشتهایی و خستگی بروز می‌کند که تشخیص بیماری را مشکل می‌کند. مهم‌ترین روش افتراق نارسایی اولیه از ثانویه، وجود Hyperpigmentation است که در نوع اولیه دیده می‌شود. این تغییر در نواحی چین‌دار، نواحی در معرض آفتاب و تروما بیش‌تر بوده و ژنرالیزه است.

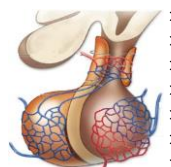
Acute Adrenal Insufficiency یا نارسایی حاد آدرنال یک اختلال خطرناک اندوکراین است که ممکن است به دلیل خونریزی، تروما، عفونت و ... ایجاد شود که در آن آدرنال ناگهان خاموش می‌شود. در این حالت باید هر چه سریع‌تر به بیمار هورمون تزریق شود. اگر این وضعیت بیمار ادامه پیدا کند فرد ممکن است به دلیل کاهش حجم و کاهش فشار شدید دچار شوک شده و اگر با گلوکوکورتیکوئید درمان نشود ممکن است به کما برود.

Adrenal Crisis زمانی ایجاد می‌شود که فرد زمینه‌ای از کمبود هورمون‌های آدرنال را داشته باشد و با یک استرس وارد **Crisis** شود. استرسی مانند تب، جراحی، سوختگی و استرس روحی و هم چنین یک **Glucocorticoid inactivation** هم می‌تواند بیمار را وارد **Crisis** کند.

تشخیص Adrenal Insufficiency:

برای تشخیص نارسایی آدرنال باید از تست‌های تحریکی استفاده کنیم (**ACTH-Stimulation test**) در این تست **ACTH** به بیمار تزریق

می‌کنیم سپس نیم ساعت و یک ساعت بعد سطح کورتیزول خون را اندازه‌گیری می‌کنیم و با سطح کورتیزول قبل از تزریق



مقایسه می‌کنیم. اگر سطح کورتیزول از $20 \frac{mg}{dl}$ بیش‌تر شود، آدرنال نرمال است. اگر سطح کورتیزول بالا نرود مشکل از آدرنال است. تست تشخیصی دیگر، Insulin Tolerance Test است. این تست، علل اولیه و ثانویه را از هم افتراق نمی‌دهد. اما برای تشخیص نارسایی آدرنال در مراحل اولیه مفید است و Gold Standard تشخیص می‌باشد. اما چون Invasive است زیاد از آن استفاده نمی‌شود. روش دیگر، اندازه‌گیری مستقیم کورتیزول خون است که مخصوصاً در اورژانس اهمیت زیادی دارد. سطح کورتیزول خون در شرایط استرس باید بالا باشد (بالای 33). اگر کمتر از 3 باشد مریض دچار نارسایی آدرنال شدید است و بلافاصله باید درمان شروع شود. اما به طور کلی اندازه‌گیری random سطح کورتیزول روش دقیقی نمی‌باشد زیرا سطح کورتیزول خون نوسان دار است (ریتم ترشحی Circadian) و در هر ساعت از شبانه روز متفاوت می‌باشد.

اندازه‌گیری کراتینین، سدیم و پتاسیم و TSH هم به تشخیص کمک می‌کند.

تشخیص افتراقی: در نارسایی اولیه آدرنال:

- سطح ACTH: بالا

- رنین: بالا

- آلدوسترون: پایین

در نارسایی ثانویه آدرنال: سطح ACTH: پایین

- سطح رنین و آلدوسترون نرمال است.

در صورتی که مریضی دچار نارسایی ثانویه آدرنال بود از او MRI می‌گیریم. در اغلب موارد MRI نرمال است زیرا در اکثر موارد، بیماری به دلیل مصرف بیش از حد گلوکوکورتیکوئید و سرکوب شدن محور ACTH است.

در نارسایی اولیه آدرنال ابتدا اتوانتی بادی‌ها را اندازه‌گیری می‌کنیم. در صورت منفی بودن به دنبال عفونت و سایر موارد می‌گردیم.

درمان:

درمان نارسایی حاد آدرنال (یا Adrenal Crisis) هم مایع درمانی است و هم هورمون درمانی. سرم تزریق شده به بیمار هم باید حاوی سدیم و هم حاوی قند باشد. میزالوکورتیکوئید تراپی برای مریضی که افت فشار خون دارد ضروری است. (اما معمولاً گلوکوکورتیکوئیدی که در فاز حاد به بیمار تزریق می‌شود اثرات میزالوکورتیکوئیدی نیز دارد و دیگر نیازی به تزریق مینرالوکورتیکوئید نیست. مثل هیدروکورتیزون)

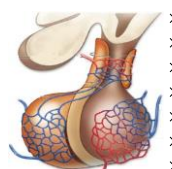
• Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH)

این بیماران علاوه بر نارسایی آدرنال می‌توانند در زمان تولد دچار Ambiguous Genitalia (ابهام جنسی) یا ناباروری باشند. آنزیم-

هایی که در CAH دخیل هستند، 21- هیدروکسیلاز، 11β - هیدروکسیلاز، 17- هیدروکسیلاز، 3β - هیدروکسی استروئید دهیدروژناز و

P450 اکسیدو ردوکتاز می‌باشند. (استاد تأکید کردند اسم آنزیم‌ها را یاد بگیرید.)

معمولاً این بیماران علائم کمبود گلوکوکورتیکوئید دارند که بسته به شدت نقص آنزیمی، شدت علائم متفاوت است.



- کمبود 21- هیدروکسیلاز از همه شایع تر است و در مواردی که نقص به صورت کامل باشد علائم از دوران نوزادی آغاز می شود. در موارد خفیف تر، در پسران با بلوغ زودرس تظاهر پیدا می کند و در دختران هم با بلوغ زودرسی که دارای خصوصیات مردانه است (علائم هایپرآندروژنی)
- افرادی که دچار کمبود 11β - هیدروکسیلاز و 17α - هیدروکسیلاز هستند علاوه بر کمبود گلوکوکورتیکوئید دچار ازدیاد مینرالوکورتیکوئید نیز هستند (یعنی دچار Hypertension هستند) و هم چنین adrenal androgen excess دارند.
- کمبود 3β - هیدروکسی استروئید دهیدروژناز هم علائم مشابه کمبود 21- هیدروکسیلاز دارد اما شدیدتر.
- کمبود P450 اکسیدوردوکتاز (یا POR deficiency) هم شبیه 3β - هیدروکسی استروئید دهیدروژناز است با این تفاوت که علائم Musculoskeletal هم دارد.

درمان CAH:

اگر علائم خیلی شدید نباشد فقط علائم هایپرآندروژنی در خانمها و بلوغ زودرس در پسران را درمان می کنیم. اما در سنین بالاتر به دلیل ایجاد ناباروری ممکن است نیاز به درمان گلوکوکورتیکوئیدی هم داشته باشند.

Adrenal Incidentaloma:

Incidentaloma تومورهایی هستند که در imaging به صورت اتفاقی کشف می شوند و معمولاً فانکشنال نیستند. حدود 25٪ آنها فانکشنال هستند که شایع ترین آنها گلوکوکورتیکوئید ترشح می کنند. اما می توانند ترشح کننده ی آلدوسترون بوده و یا فتوکروموسایتوما باشند. در توده های آدرنال، کارسینوم بسیار نادر است و اکثر آنها خوش خیم هستند. Incidentaloma ها معمولاً بدون علائم بالینی هستند. میولیبیوما، همانژیوما و گانگلیون نوروما هم جزء تومورهای خوش خیم آدرنال هستند. انکوسایتوماها رفتار بینابینی دارند. (نه خوش خیم اند و نه بدخیم) فتوکروموسایتوماها معمولاً خوش خیم اند. نوروبلاستوم ها همگی بدخیم اند. لنفوماها هم می توانند اولیه باشند و هم این که از Breast یا ریه به آدرنال متاستاز داده شده باشند.

Pheochromocytoma: توموری در قسمت Medulla آدرنال که کاتکول آمین ترشح می کند. برای تشخیص آن ادرار 24 ساعته را

جهت اندازه گیری کاتکول آمین ها یا متانفرین پلاسما جمع آوری می کنیم. اگر فتوکروموسایتوماها به صورت Multifocal (چند کانونه)

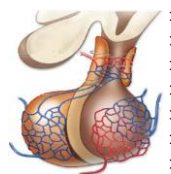
باشند یا در سابقه ی خانوادگی در برنژ آن وجود داشته باشد به این شک می کنیم که فرد یک سندرم ژنتیکی داشته که در فرد

فتوکروموسایتوما ایجاد کرده است. (مثل سندرم MEN-2، نوروفیبروماتوز،

Von Hippel-Lindau) 25٪ افرادی که فتوکروموسایتوما دارند، پاراگانگلیوما نیز دارند.

نکته: اگر توده ناحیه ی Reticularis قشر آدرنال را درگیر کرده باشد، افزایش ترشح آندروژن ها را خواهیم داشت. این توده ها سایزی بزرگتر

از 2cm دارند.



نکته: درمان تمام موارد بالا جراحی است.

نکته: اگر تومورسایز بزرگی داشت ولی هیچ کدام از هورمون ها افزایش نیافته بودند، تشخیص به نفع یک توده‌ی بدخیم non-functional است. این حالت حتماً نیاز به جراحی دارد. اما اگر تمام تست‌ها منفی بود و شواهدی از بدخیمی یافت نشد و سایز توده هم کم‌تر از 4cm بود نیازی به جراحی نیست و فقط یک سال بعد بیمار را دوباره بررسی می‌کنیم. برای بررسی آدرنال استفاده از CT در اولویت قرار دارد. از fine needle aspiration هم فقط برای موارد مشکوک به بدخیمی استفاده می‌شود.

نکته: PET scan روش مناسب‌تری نسبت به CT است زیرا متاستازها را نیز به ما نشان می‌دهد. اما روش زیاد در دسترسی نیست.

نکته: فئوکروموسایتوما معمولاً در 40 سالگی بروز می‌کند، اما در افرادی که آن را همراه با یک سندرم ژنتیکی (مثل MEN-2) دارند، 15 سال زودتر بروز می‌کند.

➤ سندروم MEN-2: همراه با فئوکروموسایتوما و Medullary Thyroid Cancer است.

در MEN-2A علاوه بر این دو، می‌توانیم آدنوم پاراتیروئید هم داشته باشیم.

در MEN-2B علاوه بر فئوکروموسایتوما و کانسر مدولاری تیروئید، می‌توانیم نوروما های پوستی نیز داشته باشیم.

➤ سندرم Von Hippel-Lindau: همانژیوبلاستوم‌های Cerebellar و اختلالات کلیوی همراه فئوکروموسایتوما دارند.

➤ نوروفیبروماتوز: این افراد نوروفیبروم‌های جلدی دارند. در چشمشان ندول‌هایی دیده می‌شود و دانه‌های

Café au lait به همراه فئوکروموسایتوما دارند.

نکته: در افرادی که در زیر 30 سال دچار فئوکروموسایتوما می‌شوند یا درگیری Multifocal دارند (فئوکروموسایتوما در خارج از آدرنال) به

دلیل همراهی با سندرم های ژنتیکی، درخواست genetic Screening می‌کنیم.

نگارش اولیه: رامین فخر آل علی

تایپ: افشین نوفرستی

