

Next Level **PLUS**

GUIDELINE & BOOK REVIEW

غدد و متابولیسم

هاريسون ۲۰۱۸ - سسيل ۲۰۱۶

کليه حقوق مادی و معنوی این مجموعه، منحصرأً متعلق به دکتر کامران احمدی است؛ لذا هرگونه کپی، تکثیر و استفاده از این مجموعه به غیر از یک نفر خریدار علاوه بر پیگرد قانونی، از نظر شرعی نیز با عدم رضایت مؤلف همراه می باشد.



گردآورنده :

دکتر کامران احمدی

به انضمام سؤالات پراکنده، دستیاری، ارتقاء و بورد داخلی تا شهریور ۹۸

مؤلف برگزیده کتاب سال دانشجویی ۱۳۷۵ با رتبه اول

مؤلف برگزیده کتاب سال جمهوری اسلامی ایران ۱۳۷۷

فهرست مطالب

Guideline & Book Review



- دیابت و باروری ۸۸
- دیابت لیپودیتروپیک ۸۹

فصل ۸. عوارض مزمن دیابت ۹۲

- عوارض مزمن دیابت ۹۲
- کنترل قندخون و عوارض دیابت ۹۲
- عوارض چشمی دیابت ۹۳
- عوارض کلیوی دیابت ۹۵
- نوروپاتی دیابتی ۹۷
- اختلالات عملکرد گوارشی ۹۹
- اختلال عملکرد ادراری - تناسلی ۹۹
- موربیدیتی و مورتالیتی قلبی - عروقی ۹۹
- ریسک فاکتورهای قلبی - عروقی ۱۰۰
- عوارض اندام تحتانی ۱۰۱
- زخم و عفونت پا ۱۰۲
- عفونت ها ۱۰۳
- تظاهرات پوستی دیابت ۱۰۳

فصل ۹. هیپوگلیسمی ۱۰۶

- تظاهرات بالینی ۱۰۷
- اثرات و عوارض هیپوگلیسمی ۱۰۷
- هیپوگلیسمی در مبتلایان به دیابت ۱۰۷
- هیپوگلیسمی بدون دیابت ۱۰۸
- هیپوگلیسمی تصادفی یا ساختگی ۱۱۰
- Approach به هیپوگلیسمی ۱۱۰

فصل ۱۰. فیزیولوژی و ارزیابی تیروئید ۱۱۲

- فیزیولوژی و آناتومی تیروئید ۱۱۲
- هورمون TSH ۱۱۳
- اختلالات TBG و پروتئین های منتقل کننده ۱۱۴
- هیپرتیروئیدیسم یا هیپرتیروئیدیسم ۱۱۴
- دیس آلومینمیک فامیلیال (FDH) (%۱۰۰ امتحانی) ۱۱۵
- داروهای سالیسیلاتی و سالیسالات ۱۱۵
- مقاومت به هورمون های تیروئید (RTH) ۱۱۵
- اندازه گیری هورمون های تیروئید ۱۱۶
- تست های تعیین کننده اختلال عملکرد تیروئید ۱۱۷
- جذب ید رادیو اکتیو و اسکن تیروئید ۱۱۸
- سونوگرافی تیروئید ۱۱۹
- عملکرد تیروئید در حاملگی ۱۱۹

فصل ۱۱. هیپوتیروئیدی ۱۲۲

- هیپوتیروئیدی مادرزادی ۱۲۲
- هیپوتیروئیدی اتوایمونی ۱۲۲
- هیپوتیروئیدی ساب کلینیکال ۱۲۹
- درمان در شرایط خاص ۱۳۰
- کوما میکزدم ۱۳۰

فصل ۱۲. هیپرتیروئیدی ۱۳۳

- بیماری گریوز ۱۳۳
- بحران تیروئیدیک یا طوفان تیروئید ۱۴۱
- تیروئیدیت حاد ۱۴۲
- تیروئیدیت تحت حاد ۱۴۳
- تیروئیدیت خاموش (Silent thyroiditis) ۱۴۵
- تیروئیدیت ناشی از دارو ۱۴۶
- تیروئیدیت مزمن ۱۴۶
- Sick Euthyroid Syndrome ۱۴۷

فصل ۵. سوء تغذیه، ارزیابی تغذیه و حمایت تغذیه ای در بزرگسالان بستری ۴۷

- سوء تغذیه در بیماران بستری ۴۷
- علل سوء تغذیه در بیماران ۴۷
- اثرات بیماری های کاتابولیک در بدن ۴۷
- ارزیابی تغذیه ای ۴۸
- نیازهای تغذیه ای و انرژی ۴۸
- حمایت تغذیه ای خوراکی ۴۸
- تغذیه از راه لوله (تغذیه روده ای) ۴۹
- تغذیه وریدی ۵۰

فصل ۶. دیابت (تشخیص و طبقه بندی) ۵۳

- طبقه بندی ۵۳
- تشخیص ۵۴
- بیماریابی ۵۶
- هموستاز گلوکز ۵۷
- سندرم های مقاومت به انسولین ۵۹
- پیشگیری از دیابت نوع II ۵۹
- دیابت جوانی با شروع در بلوغ (Mody) ۶۰
- دیابت پدیدار یا گذری نوزادی ۶۱
- Approach بیمار مبتلا به دیابت ۶۱
- طبقه بندی دیابت در بیماران ۶۱

فصل ۷. کنترل و درمان دیابت ۶۴

- شناسایی و پیشگیری از عوارض ناشی از دیابت ۶۴
- اصلاح شیوه زندگی در دیابت ۶۴
- جنبه های روانی اجتماعی (Psychosocial) ۶۴
- تغذیه ۶۵
- ورزش ۶۵
- مانیتورینگ کنترل قند خون ۶۶
- درمان دارویی دیابت ۶۷
- درمان دیابت نوع I ۶۸
- رژیم های انسولین ۶۹
- سایر داروهای بهبود دهنده کنترل قند خون ۷۱
- درمان دیابت نوع II ۷۱
- داروهای پایین آورنده قند خون ۷۱
- بی گوانیدها ۷۲
- داروهای محرک ترشح انسولین (داروهای که بر روی کانال پتاسیمی حساس به ATP اثر می کنند) ۷۲
- داروهای محرک ترشح انسولین (داروهای تقویت کننده سیگنال از طریق رسیپتور GLP-1) ۷۳
- مهارکننده های آلفا گلوکوزیداز ۷۴
- تیاژولیدین دیون ها ۷۵
- مهارکننده های هم انتقالی سدیم - گلوکز (SLGT2) ۷۶
- درمان با انسولین در دیابت نوع II ۷۷
- انتخاب اولین داروی کاهنده قند خون ۷۸
- درمان ترکیبی با داروهای کاهنده قند خون ۷۹
- جراحی های ضد چاقی (Bariatric Surgery) ۸۰
- عوارض درمان دیابت شیرین ۸۰
- کتواسیدوز دیابتی (DKA) ۸۰
- وضعیت هیپرگلیسمیک هیپراسمولار (HHS) ۸۵
- درمان دیابت در بیماران بستری در بیمارستان ۸۶
- ملاحظات خاص در بیماران دیابتی ۸۸
- تغذیه کامل وریدی و تغذیه روده ای ۸۸
- گلوکوکورتیکوئیدها ۸۸
- دیابت در افراد مُسن ۸۸

فصل ۱. محور هیپوتالاموس - هیپوفیز ۱

- تومورهای هیپوفیز ۱
- پرولاکتینوما ۳
- کمبود هورمون رشد ۶
- آکرومگالی یا افزایش هورمون رشد ۷
- کمبود TSH ۹
- تومورهای هیپوفیزی مترشحه TSH ۱۰
- کمبود ACTH ۱۰
- تومورهای مترشح ACTH در هیپوفیز (بیماری کوشینگ) ۱۰
- کمبود گنادوتروپین ها (هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک) ۱۱
- تومورهای مترشح گنادوتروپین در هیپوفیز ۱۱
- دیابت بی مزه (DI) ۱۲

فصل ۲. غده آدرنال ۱۶

- نارسایی آدرنال (بیماری آدیسون) ۱۶
- سندرم های همراه با آدیسون ۱۶
- نارسایی حاد آدرنال ۱۷
- نارسایی مزمن آدرنال ۱۷
- افتراق نارسایی اولیه و ثانویه آدرنال ۱۸
- هیپوآلدوسترونیسم هیپورنیمیک ۱۹
- هیپرآلدوزی مادرزادی آدرنال (CAH) ۲۰
- کمبود ۲۱ - هیدروکسیلاز ۲۰
- کمبود ۱۱ - هیدروکسیلاز ۲۰
- سندرم کوشینگ ۲۱
- افزایش اولیه مینرالوکورتیکوئیدها (هیپرآلدوسترونیسم) ۲۶
- فیزیوپاتولوژی ۲۶
- انیولوژی ۲۶
- علائم بالینی ۲۷
- تشخیص ۲۷
- درمان ۲۷
- فنوکروموسیتوم ۲۹
- تعریف و مقدمه ۲۹
- تظاهرات بالینی ۲۹
- تشخیص ۳۰
- درمان ۳۰
- توده اتفاقی آدرنال (Incidentaloma) ۳۱
- تعریف ۳۱
- ارزیابی آزمایشگاهی ۳۱
- درمان ۳۳
- کانسر اولیه آدرنال ۳۳

فصل ۳. اختلالات جنسی در مردان ۳۵

- هیپوگنادیسم ۳۵
- ژنیکوماستی ۳۸

فصل ۴. چاقی ۴۰

- تعریف و اپیدمیولوژی ۴۰
- خطرات ناشی از چاقی ۴۲
- انواع چاقی ۴۲
- روش های تشخیص چاقی ۴۲
- درمان چاقی ۴۲
- جراحی Bariatric ۴۴

- دیس بتالیوپروتئینی فامیلیال ۱۷۳
- کمبود لیوپروتئین لیپاز ۱۷۳
- کمبود آپولیپوپروتئین C-II ۱۷۴
- هیپرتری گلیسریدی فامیلیال ۱۷۵

فصل ۱۵. سندرم متابولیک ۱۷۷

- سندرم متابولیک ۱۷۷
- ریسک فاکتورها ۱۷۷
- تظاهرات بالینی ۱۷۸
- بیماری‌های همراه ۱۷۹
- تشخیص ۱۷۹
- مطالعات آزمایشگاهی ۱۸۰
- درمان ۱۸۰

- سرطان آنابلاستیک تیروئید (ATC) ۱۵۸
- لنفوم تیروئید ۱۵۸
- کارسینوم مدولاری تیروئید (MTC) ۱۵۸
- Approach ندول‌های تیروئیدی ۱۵۹

فصل ۱۴. اختلالات متابولیسم لیپید ۱۶۵

- نحوه برخورد تشخیصی و درمانی با دیس لیپیدی ۱۶۵
- درمان دیس لیپیدی ۱۶۶
- درمان دارویی ۱۶۷
- هیپرکلسترولمی فامیلیال ۱۷۰
- نقص فامیلیال آپولیپوپروتئین B-100 ۱۷۱
- افزایش لیپوپروتئین (a) پلاسمایی ۱۷۲
- هیپرکلسترولمی پلی ژنیک ۱۷۲
- هیپرلیپوپروتئینی مرکب فامیلیال (FCHL) ۱۷۲

- اثرات آمیودارون بر روی تیروئید ۱۴۸

فصل ۱۳. بیماری‌های ندولر تیروئید و سرطان تیروئید ۱۵۱

- گواتر و بیماری‌های ندولر تیروئید ۱۵۱
- گواتر منتشر غیرتوکسیک (گواتر ساده) ۱۵۱
- گواتر مولتی ندولر غیرتوکسیک (MNG) ۱۵۲
- گواتر مولتی ندولر توکسیک ۱۵۳
- ندول منفرد پرکار (آدنوم توکسیک) ۱۵۴
- نئوپلاسم‌های خوش خیم تیروئید ۱۵۵
- کانسره‌های تیروئید ۱۵۵
- کانسره‌های خوب تمایز یافته تیروئید ۱۵۶
- سرطان پاپیلاری (PTC) ۱۵۶
- سرطان فولیکولار (FTC) ۱۵۷



غده آدرنال

۲

سسیل ۲۰۱۶

آنالیز آماری سؤالات فصل ۲

❖ درصد سؤالات فصل ۲ در ۲۰ سال اخیر: ۵٪

❖ مباحثی که بیشترین سؤالات را به خود اختصاص داده‌اند (به ترتیب):

- ۱- تشخیص سندرم کوشینگ (الگوریتم مربوطه و آزمون‌های آن)، ۲- نارسایی آدرنال، ۳- هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، ۴- افزایش اولیه مینرالوکورتیکوئیدها، ۵- فنوکروموسیتوم

نارسایی آدرنال (بیماری آدیسون)



اتیولوژی

شایع‌ترین علت نارسایی اولیه آدرنال در کشورهای صنعتی (۶۵٪)، بیماری آدیسون است. حدود ۷۰٪ مبتلایان به آدیسون، دارای آنتی‌بادی‌های ضدآدرنال می‌باشند. در بیماری آدیسون کاهش ترشح گلوکوکورتیکوئید و مینرالوکورتیکوئیدها وجود دارد.

➤ **نکته** در گذشته شایع‌ترین اتیولوژی نارسایی آدرنال، سل بود ولی هم اکنون فقط ۲۰-۱۵٪ موارد را شامل می‌گردد.



سندرم‌های همراه با آدیسون

آدیسون می‌تواند بخشی از دو سندرم زیر باشد:

● **Type I Polyglandular autoimmune**: شامل موارد زیر است:

۱- هیپوپاراتیروئیدی

۲- نارسایی آدرنال

۳- کاندیدایازیس جلدی مخاطی

➤ **نکته** این سندرم در اطفال ایجاد می‌گردد.

● **Type II Polyglandular autoimmune (سندرم اشمیت)**

۱- بیماری آدیسون

۲- بیماری‌های اتوایمیون تیروئید مثل گریوز و تیروئیدیت هاشیموتو

۳- دیابت قندی وابسته به انسولین

➤ **نکته** این سندرم در بالغین مشاهده می‌گردد.

☐ **مثال** پسر ۱۶ ساله مبتلا به دیابت نوع یک که روزانه ۳۶ واحد انسولین

دریافت می‌کند، دچار حملات مکرر هیپوگلیسمی می‌شود که علی‌رغم کاهش دوز انسولین و استفاده از میان‌وعده‌های مناسب، حملات هیپوگلیسمی تکرار

فیزیولوژی آدرنال



غده آدرنال دارای دو ناحیه به نام **کورتکس** و **مدولا** است. هورمون‌هایی

که از این مناطق ترشح می‌گردند، عبارتند از:

☐ **کورتکس**: این بخش آدرنال از ۳ قسمت تشکیل یافته است:

۱- **Zona glomerulosa**: این قسمت آلدوسترون ترشح می‌نماید.

۲- **Zona Fasciculata**: این ناحیه **کورتیزول** ترشح می‌کند.

۳- **Zona Reticulata**: آندروژن ترشح می‌کند.

☐ **مدولا**: قسمت سمپاتیک غده آدرنال است و در پاسخ به استرس،

اپی نفرین و نوراپی نفرین ترشح می‌نماید.



هورمون‌های آدرنال

۱- **کورتیزول**، استروئید طبیعی انسان می‌باشد و در پاسخ به ACTH

ترشح می‌گردد. میزان این هورمون در صبح بیشترین مقدار است.

۲- آلدوسترون توسط دستگاه رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون تنظیم

می‌گردد.

۳- آندروژن‌های آدرنال عبارتند از:

الف) **دهیدرواپی آندروسترون (DHEA)**

ب) **دهیدرواپی آندروسترون سولفات (DHEAS)**

ج) **آندرواستندیون**

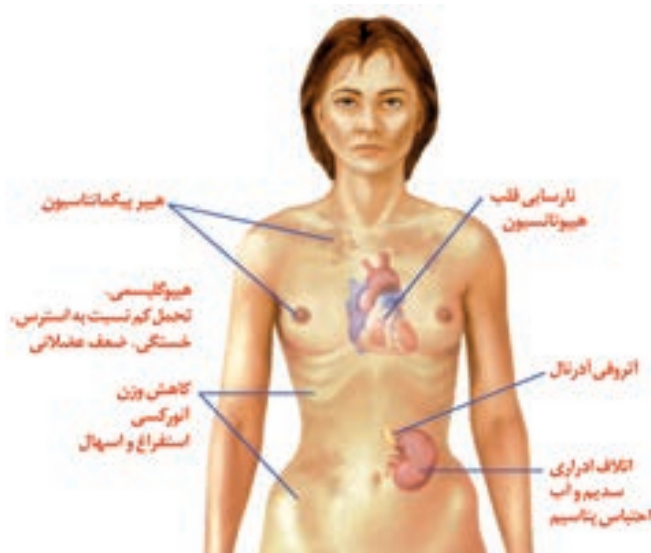
۴- **نوراپی نفرین** کاتکول آمین اصلی مدولای آدرنال است. مدولای آدرنال

همچنین اپی نفرین و دوپامین نیز ترشح می‌کند.

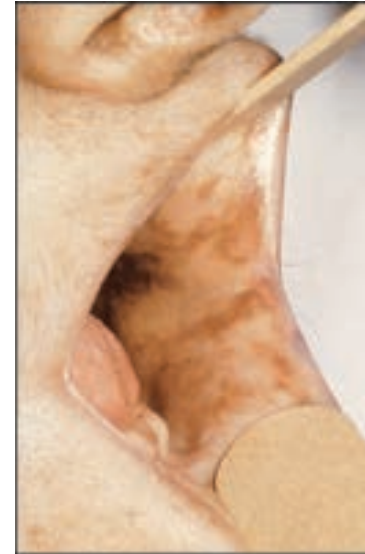
نوراپی نفرین علاوه بر مدولای آدرنال در CNS و نورون‌های پُست

گانگلیونیک غدد سمپاتیک نیز ترشح می‌گردد. ولی اپی نفرین فقط در مدولای

آدرنال ترشح می‌شود.



شکل ۲-۲. تظاهرات بالینی بیماری آدیسون



شکل ۲-۱. پیگمانتاسیون مخاط دهان در بیماری آدیسون

نارسایی حاد آدرنال

نارسایی حاد آدرنال یک اورژانس پزشکی می باشد و نمی بایست درمان آن تا اخذ نتایج آزمایشگاهی به تعویق انداخته شود. در بیماران بدحال مبتلا به هیپوولمی، نمونه ای از پلاسما جهت سنجش کورتیزول، ACTH، آلدوسترون و رنین باید گرفته شود و سپس درمان با 100 mg هیدروکورتیزون IV به صورت بولوس و سالیین وریدی می بایست آغاز شود (۱۰۰٪ امتحانی).

توجه اگر سطح پایه کورتیزول کمتر از $10 \mu\text{g/dl}$ باشد یا بعد از تجویز 25 mg ACTH (۱-۲۴) (کوزین تروپین)، سطح کورتیزول کمتر از $9 \mu\text{g/dl}$ تغییر نماید، حاکی از نارسایی حاد آدرنال ناشی از سپسیس می باشد.

توجه در اختلالات شدید، سطح آلبومین و گلوبولین متصل به کورتیزول (CBG) پایین است و سبب کاهش کورتیزول توتال (نه کورتیزول آزاد) می شود. لذا در این شرایط پایین بودن سطح کورتیزول توتال نمی تواند برای نارسایی آدرنال تشخیصی باشد.

نارسایی مزمن آدرنال

در بیماران دچار علائم مزمن، اندازه گیری کورتیزول پایه صبحگاهی پلاسما یا تست کوزین تروپین یک ساعته یا هر دو انجام می شود (۱۰۰٪ امتحانی). در تست کوزین تروپین یک ساعته، 25 mg کوزین تروپین IV (ACTH_{1-24}) تزریق می شود و کورتیزول پلاسما در دقایق صفر، ۳۰ و ۶۰ اندازه گرفته می شود.

۱- در حالت طبیعی غلظت کورتیزول پلاسما در هر لحظه بیش از $20 \mu\text{g/dl}$ می باشد.

۲- اگر غلظت کورتیزول پایه پلاسما هنگام صبح کمتر از $5 \mu\text{g/dl}$ و غلظت کورتیزول تحریک شده کمتر از $18 \mu\text{g/dl}$ باشد، احتمال نارسایی آدرنال وجود دارد که نیازمند درمان است.

۳- اگر غلظت کورتیزول پایه پلاسما $10-18 \mu\text{g/dl}$ و غلظت کورتیزول

می شود. در آزمایشات ($\text{TSH}=7$ ($\text{NL}=0.5-5$), $\text{T4}=3.9$ ($\text{NL}=4.5-12$)) دارد، مناسب ترین برخورد با این بیمار کدام است؟

(پارتنری شهریور ۹۸ - قطب ۱ کشوری / دانشگاه گیلان و مازندران)

الف) شروع درمان با لووتیروکسین (ب) بررسی محور آدرنال

ج) قطع کامل انسولین (د) ارجاع به روانپزشک

توضیح: با شک به سندرم اشمیت

الف ب ج د

علائم بالینی

نارسایی آدرنال معمولاً با کاهش وزن، خستگی، استفراغ، اسهال یا بی اشتها و تمایل شدید به خوردن نمک تظاهر می یابد. درد عضلانی و مفصلی، درد شکمی و گیجی وضعیتی ($\text{Postural dizziness}$) نیز ممکن است به وجود آید. علائم افزایش پیگمانتاسیون که ابتدا روی سطح اکستانسور ایجاد شده و سپس چین های کف دست و مخاط دهان را گرفتار می کند. افزایش پیگمانتاسیون ثانویه به افزایش تولید ACTH به وسیله هیپوفیز می باشد (شکل ۲-۱ و ۲-۲).

یافته های آزمایشگاهی

اختلالات آزمایشگاهی در نارسایی آدرنال عبارتند از: هیپوناترمی، هیپرکالمی، اسیدوز متابولیک خفیف، ازیمی، هیپرکلسمی، آنمی، لنفوسیتوز، آنوزینوفیلی و هیپوکلسمی (به خصوص در اطفال).

نکته هیپوکلسمی نیز ممکن است به ویژه در اطفال ایجاد گردد.

یادداشت:

Platinum Notes



جدول ۱-۲. نارسایی حاد و مزمن آدرنال

- **تظاهرات بالینی نارسایی آدرنال:** خستگی، کاهش وزن، هیپوتانسیون وضعیتی، هیپرپیگمانتاسیون و هیپوناترمی
- **تشخیص نارسایی آدرنال:** به کمک تست کوزین تروپین (ACTH مصنوعی) ابتدا نارسایی آدرنال تشخیص داده می‌شود.
- **افتراق نارسایی اولیه از ثانویه:** برای این منظور ACTH، رنین و آلدوسترون مورد سنجش قرار می‌گیرد.
- الف) نارسایی اولیه آدرنال:** ACTH بالا، رنین بالا، آلدوسترون پایین
- ب) نارسایی ثانویه آدرنال:** ACTH نرمال یا پایین، رنین طبیعی، آلدوسترون طبیعی
- **افتراق نارسایی اولیه آدرنال از ثانویه براساس علائم:** هیپوتانسیون، هیپرکالمی و هیپرپیگمانتاسیون فقط در نارسایی اولیه آدرنال دیده می‌شود. هیپوناترمی در هر دو نوع وجود دارد و لذا به افتراق کمک نمی‌کند. در نارسایی ثانویه آدرنال ممکن است هیپوتیروئیدی، کاهش هورمون رشد و هیپوگنادیسم هم وجود داشته باشد.
- **درمان نارسایی حاد آدرنال:** نارسایی حاد آدرنال یک اورژانس پزشکی است، لذا بلافاصله از بیمار نمونه خون جهت سنجش کورتیزول، ACTH، آلدوسترون و رنین گرفته می‌شود و سپس درمان با ۱۰۰ mg هیدروکورتیزون IV به صورت بولوس و سالین وریدی آغاز می‌شود.
- **درمان نگهدارنده بیماری آدیسون:** گلوکوکورتیکوئید + فلودروکورتیزون برای تمام عمر

■ **گلوکوکورتیکوئید:** از آنجایی که درمان بیش از حد با گلوکوکورتیکوئیدها منجر به افزایش وزن و استئوپروز می‌شود، باید حداقل دوز قابل تحمل کورتیزول که موجب علائم نارسایی آدرنال (درد مفاصل، درد شکم یا اسهال) نمی‌شود، تجویز گردد. درمان اولیه شامل ۲۰-۱۵ mg هیدروکورتیزون در اول صبح و ۵ mg در ساعت ۳ عصر می‌باشد؛ دوز سوم به ندرت مورد نیاز است.

! **توجه:** درمان جایگزین گلوکوکورتیکوئید تقریباً در تمام بیماران یکسان است اما تجویز مینرالوکورتیکوئیدها در بیماران مختلف، متفاوت است.

■ **مینرالوکورتیکوئید:** دوز اولیه فلودروکورتیزون که یک مینرالوکورتیکوئید مصنوعی است، ۱۰۰ µg در روز به صورت دوزهای منقسم است؛ سپس دوز دارو به منظور حفظ فعالیت رنین پلاسما (PRA) در محدوده ۱-۳ ng/ml/h تنظیم می‌گردد.

● **درمان نارسایی آدرنال در شرایط استرس:** دوز کورتیکواستروئیدها در شرایط استرس افزایش می‌یابد.

۱- زمانی که بیمار دچار تهوع، استفراغ یا تب (بیشتر از ۱۰۰/۵ درجه فارنهایت [بیشتر از ۳۸ درجه سانتی‌گراد]) شود باید سریعاً دوز هیدروکورتیزون ۲ برابر شود. اگر بیمار نتواند هیدروکورتیزون خوراکی مصرف نماید، باید به صورت تزریقی تجویز گردد.

۲- اگر بیمار دچار استرس مازوری مانند عمل جراحی نیازمند بیهوشی یا ترومای مازور شود باید روزانه ۳۰۰-۱۵۰ mg هیدروکورتیزون تزریقی در ۳ دوز منقسم تجویز گردد. سپس سریعاً دوز هیدروکورتیزون کم شود.

■ **مثال:** مرد ۲۸ ساله‌ای به دلیل ضعف، بی‌حالی، استفراغ و کاهش وزن به اورژانس مراجعه می‌کند، در معاینه فشار خون ۸۰/۵۰ mmHg با تغییرات ارتوستاتیک دارد. تعداد نبض ۱۱۰/min است. در چین کف دست و مخاط دهان وی پیگمانتاسیون مشاهده می‌شود. در آزمایشات:

Cortisol=2µg/dl(6-14)

ACTH=300pg/ml(5-65), BS=55mg/dl

تحریک شده کمتر از ۱۸ µg/dl باشد، احتمال اختلال در ذخایر آدرنال وجود دارد که بیمار باید در شرایط استرس، کورتیزول جایگزین مصرف نماید.



افتراق نارسایی اولیه و ثانویه آدرنال

در نارسایی آدرنال باید نوع اولیه و ثانویه از هم افتراق داده شوند.

■ **نارسایی اولیه آدرنال:** در نارسایی اولیه آدرنال میزان ACTH و رنین بالاست، سطح کورتیزول پایین و آلدوسترون هم پایین است. لذا:

۱- چون میزان ACTH بالاست، هیپرپیگمانتاسیون داریم.

۲- چون رنین بالا و آلدوسترون پایین است، هیپوتانسیون و هیپرکالمی داریم. همچنین در نارسایی اولیه آدرنال، اسیدوز متابولیک وجود دارد.

■ **نارسایی ثانویه آدرنال:** در نارسایی ثانویه آدرنال میزان ACTH پایین است. همچنین سطح رنین پایین است و آلدوسترون هم طبیعی می‌باشد؛ لذا به علت طبیعی بودن مینرالوکورتیکوئیدها، میل به نمک، هیپرکالمی و اسیدوز متابولیک وجود ندارد، اما هیپوناترمی ممکن است مشاهده شود. به علت پایین بودن ACTH در نوع ثانویه، هیپرپیگمانتاسیون رخ نمی‌دهد. چون معمولاً هیچگاه کمبود ایزوله ACTH وجود ندارد، در نارسایی ثانویه آدرنال، ممکن است علائم بالینی یا آزمایشگاهی هیپوتیروئیدی، هیپوگنادیسم یا کمبود هورمون رشد وجود داشته باشند.

! **یادآوری:** وجود هیپوتانسیون، هیپرکالمی و پیگمانتاسیون در نارسایی اولیه آدرنال، آن را از نارسایی ثانویه آدرنال افتراق می‌دهد.

! **یادآوری:** هیپوناترمی در نارسایی اولیه و ثانویه آدرنال وجود داشته و نشانه مشترک می‌باشد.

! **توجه:** قطع مصرف گلوکوکورتیکوئیدها موجب نارسایی ثانویه آدرنال می‌شود. درمان یک روز در میان با گلوکوکورتیکوئیدها در مقایسه با مصرف روزانه آن کمتر باعث مهار محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال می‌گردد. یکسال یا بیشتر طول می‌کشد تا محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال کاملاً بهبود یابد.

■ **افتراق نارسایی اولیه آدرنال از نوع ثانویه به کمک آزمایشگاه:** جهت افتراق نارسایی اولیه آدرنال از نوع ثانویه، میزان ACTH پایه صبح پلاسما و میزان آلدوسترون بعد از ۲ ساعت ایستادن و اندازه‌گیری فعالیت رنین پلاسما (PRA) در حالت ایستاده، مورد سنجش قرار گرفته می‌شود:

۱- در نارسایی اولیه آدرنال

الف) ACTH بیشتر از ۲۰ pg/ml

ب) فعالیت رنین پلاسما در وضعیت ایستاده بیشتر از ۳ ng/ml/h

۲- در نارسایی ثانویه آدرنال

الف) ACTH کمتر از ۲۰ pg/ml

ب) فعالیت رنین پلاسما در وضعیت ایستاده کمتر از ۳ ng/ml/h

! **نکته‌ای بسیار مهم:** تست یک ساعته کوزین تروپین نمی‌تواند نارسایی اولیه آدرنال را از نوع ثانویه افتراق دهد، چون در هر دو نوع سرکوب شده است (جدول ۱-۲).



درمان

بعد از تثبیت نارسایی حاد آدرنال، بیماران مبتلا به آدیسون باید برای تمام عمر گلوکوکورتیکوئید و مینرالوکورتیکوئید جایگزین دریافت نمایند.

مثال کلیه موارد زیر، جهت افتراق نارسایی اولیه و ثانویه آدرنال مفید هستند، بجز:

- (الف) هیپوناترمی (ب) هیپرکالمی
(ج) اسیدوز متابولیک (د) هیپرپیگمانتاسیون

الف ب ج د

مثال پسر ۱۸ ساله با علائم کاهش وزن، بی‌اشتهایی و تیره شدن رنگ پوست از ۳-۲ ماه قبل با ضعف و بی‌حالی و افت فشار خون به اورژانس مراجعه کرده است، در معاینه، BP=80/Puls دارد و هیپرپیگمانتاسیون مخاط بوکال و چین‌های کف دست مشهود است. در آزمایشات به عمل آمده:

K=6.1 mmol/L, Cr=1.3 mg/dl, Na=134 mmol/L

مهمترین اقدام بعدی کدام است؟

(پراترنی شهریور ۹۸ - قطب ۲ کشوری [دانشگاه تبریز])

- (الف) انجام CT-Scan شکم بعد از تجویز مایعات و اصلاح همودینامیک
(ب) چک کورتیزول و انجام تست کوزین تروپین
(ج) تجویز سرم نرمال سالین ۱ لیتر Stat، آمپول هیدروکورتیزون ۱۰۰ mg وریدی ارسال نمونه جهت سنجش کورتیزول و ACTH
(د) انجام آندوسکوپی فوقانی

الف ب ج د

مثال خانم ۳۰ ساله مورد هیپوتیروئیدی که تحت درمان با لووتیروکسین روزانه یک عدد می‌باشد، طی چند ماه اخیر از تهوع، استفراغ و درد شکم و سرگیجه هنگام بلند شدن شاکی است. تیره شدن پوست را ذکر می‌کند و تمایل به مصرف نمک دارد. در بررسی انجام شده جهت وی، آدیسون مطرح می‌شود؛ اقدام درمانی شما جهت بیمار کدام است؟

(پراترنی شهریور ۹۸ - قطب ۳ کشوری [دانشگاه همدان و کرمانشاه])

- (الف) تجویز دگزامتازون روزانه یک میلی‌گرم
(ب) تجویز هیدروکورتیزون ۲۵ میلی‌گرم روزانه در دو دوز منقسم
(ج) تجویز فلودروکورتیزون و هیدروکورتیزون
(د) تجویز ACTH و هیدروکورتیزون

الف ب ج د

مثال خانم ۳۵ ساله با ضعف و بی‌حالی، کاهش وزن، افت فشارخون و پیگمانتاسیون پوستی مراجعه می‌کند. در آزمایشات همراه:

BS=75mg/dl, Na=130meq/lit (135-145), K=5.5 meq/lit (3.5-5)

Cr=0.8 mg/dl

اولین اقدام تشخیصی مناسب کدام است؟

(پراترنی شهریور ۹۸ - قطب ۴ کشوری [دانشگاه اهواز])

- (الف) CT-Scan آدرنال (ب) گرافی قفسه سینه
(ج) MRI هیپوفیز (د) تست کوزین تروپین

الف ب ج د



هیپوآلدوسترونیسم هیپورنینمیک

تعریف: کمبود مینرالوکورتیکوئیدها می‌تواند به دلیل کاهش ترشح رنین توسط کلیه‌ها باشد. کاهش آنژیوتانسین منجر به کاهش آلدوسترون

در این بیمار مشاهده کدام اختلال آزمایشگاهی را انتظار ندارید؟

(پراترنی شهریور ۹۳ - قطب ۷ کشوری [دانشگاه اصفهان])

- (الف) هیپوناترمی (ب) هیپرکالمی
(ج) هیپرکلسمی (د) آکالوز متابولیک

توضیح: در نارسایی آدرنال، اسیدوز متابولیک خفیف وجود دارد.

الف ب ج د

مثال بیماری با هیپوگلیسمی بستری گردیده است. در معاینه علاوه بر علائم کاهش قند خون، هیپوناتسیون نیز دارد. سابقه کاهش وزن نیز داشته است. علاوه بر درمان افت قند کدام اقدام تشخیصی صحیح است؟

(پراترنی اسفند ۹۳ - قطب ۹ کشوری [دانشگاه مشهد])

- (الف) اندازه‌گیری کورتیزول و ACTH سرم در بدو بستری
(ب) اندازه‌گیری کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته
(ج) تست مهار دگزامتازون شبانه
(د) اندازه‌گیری کورتیزول نیمه شب

الف ب ج د

مثال خانم ۲۳ ساله‌ای به دلیل درد شکم، تهوع، کاهش اشتها و کاهش وزن مراجعه نموده است. در معاینه BP=90/60 دارد و هیپرپیگمانتاسیون مخاط دهان و زبان دیده می‌شود؛ کدامیک از یافته‌های آزمایشگاهی زیر در این بیمار مشاهده نمی‌شود؟

(پراترنی اسفند ۹۳ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])

- (الف) لنفوپنی (ب) هیپوگلیسمی
(ج) هیپوناترمی (د) هیپرکلسمی

الف ب ج د

مثال زن ۲۹ ساله‌ای با سابقه گریوز، در چند ماه اخیر دچار ضعف، تهوع و استفراغ و اسهال گهگاهی می‌شود. کاهش وزن ۱۰ کیلوگرم را در این مدت داشته است. در معاینه، پوست و مخاط هیپرپیگمانته می‌باشد. فشارخون خوابیده ۱۰۰/۶۰ و در وضعیت نشسته ۷۰/۴۰ میلی‌متر جیوه است؛ آزمایش‌های تیروئید طبیعی است؛ کدامیک از اقدامات زیر مناسب‌تر است؟ (دستیاری - اردیبهشت ۹۵)

- (الف) Adrenal CT-Scan (ب) تست تحریکی با ACTH
(ج) اندازه‌گیری آلدوسترون و رنین (د) Pituitary MRI

الف ب ج د

مثال کدامیک از موارد زیر جزء تظاهرات آزمایشگاهی در فردی که دچار نارسایی آدرنال گردیده است، نمی‌باشد؟

(پراترنی اسفند ۹۷ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])

- (الف) هیپوکالمی (ب) هیپرکلسمی
(ج) هیپوناترمی (د) آنمی

الف ب ج د

مثال در بیماری که به نارسایی ثانویه آدرنال مشکوک هستیم، کدام علامت دیده نمی‌شود؟

(پراترنی شهریور ۹۷ - دانشگاه آزاد اسلامی)

- (الف) تهوع و استفراغ (ب) هیپرکالمی
(ج) هیپوناترمی (د) هیپرپیگمانتاسیون پوستی و مخاطی

الف ب ج د



شکل ۲-۳. هیپوپلازی مادرزادی آدرنال

همراه با افزایش پتاسیم و اسیدوز متابولیک هیپرکلرمیک می شود. معمولاً سدیم پلاسما طبیعی است.

■ اتیولوژی

۱- شایع ترین علل زمینه ای که سبب نارسایی دستگاه ژوگوستا گلو مریولی می شوند؛ عبارتند از: دیابت قندی و بیماری های توبولوایتترستیشیل

۲- نارسایی اتوایمیون آدرنال

۳- داروهای NSAID، مهارکننده ACE و بتابلوکرها

۴- نارسایی اتونوم که موجب هیپوتانسیون ارتواستاتیک در وضعیت هایی مثل وضعیت ایستاده یا کاهش حجم می شود.

■ یافته های بالینی و آزمایشگاهی: هیپوآلدوسترونیسم موجب تغییرات

زیر شود: ۱- هیپرکالمی، ۲- اسیدوز متابولیک هیپرکلرمیک، ۳- سدیم نرمال سرم، ۴- کاهش حجم پلاسما، ۵- کاهش رنین و آلدوسترون پلاسما و عدم جواب آنها به محرک ها.

■ درمان: فلوریدوکورتیزون و یا آگونیست آلفا - یک (میدودرین) در بهبود

هیپوتانسیون ارتواستاتیک و اختلالات الکترولیتی مؤثر هستند.

هیپوپلازی مادرزادی آدرنال (CAH)

هیپوپلازی مادرزادی آدرنال باعث کمبود گلوکوکورتیکوئید و مینرالوکورتیکوئید و افزایش جبرانی ACTH می گردد. CAH ۵ نوع اصلی دارد که علائم آنها به افزایش یا کاهش هر کدام از استروئیدها بستگی دارد و تمام آنها اتوزومال مغلوب هستند.

کمبود ۲۱ - هیدروکسیلاز

شایع ترین نوع، کمبود ۲۱- هیدروکسیلاز می باشد (۹۵٪ موارد). این نوع سبب کمبود کورتیزول و آلدوسترون می شود. کمبود کورتیزول باعث افزایش آزاد شدن ACTH و در نتیجه تولید بیش از حد ۱۷- هیدروکسی پروژسترون و پروژسترون و افزایش بیوسنتز آندروستندیون و DHEA (قابل تبدیل به تستوسترون) می شود.

■ علائم بالینی: این بیماری دارای ۲ فنوتیپ بالینی است.

● نوع کلاسیک: معمولاً در زمان تولد یا در کودکی تشخیص داده می شود و نوع دیررس در دوران بلوغ یا بعد از آن بروز می کند. ۲/۳ مبتلایان به نوع کلاسیک، دچار کمبود مینرالوکورتیکوئید (همراه با از دست دادن نمک) هستند. کاهش آلدوسترون و افزایش پروژسترون و ۱۷- هیدروکسی پروژسترون باعث از دست دادن نمک می شود. ۱/۳ بیمارانی که دچار کمبود ۲۱- هیدروکسیلاز نوع کلاسیک هستند، کمبود مینرالوکورتیکوئیدها را ندارند بلکه علائم ویریلیزان دارند (شکل ۳-۲).

■ نکته: بهترین تست جهت تشخیص نوع کلاسیک، سنجش ۱۷- هیدروکسی پروژسترون پلاسما می باشد که مقادیر بیش از ۲۰۰ ng/dl به نفع تشخیص است.

● نوع دیررس: شامل نقص آنزیمی مختصر و شایع ترین بیماری اتوزوم مغلوب در انسان است. این بیماری در حوالی بلوغ با ویریلیزاسیون (هیرسوتیسم و آکنه)، آمنوره یا اولیگوآموره و اختلالات قاعدگی غیرقابل توجیه یا ناباروری بروز می کند.

✦ نکته: تشخیص نوع دیررس براساس افزایش ۱۷- هیدروکسی پروژسترون پلاسما (بیش از ۱۵۰۰ ng/dl) طی ۳۰ دقیقه بعد از تجویز ۰/۲۵ mg از ACTH (1-24) سنتتیک تأیید می گردد.

■ درمان: برای درمان نوع کلاسیک + در تمام بیماران، هیدروکورتیزون و فلوریدوکورتیزون به صورت فیزیولوژیک جایگزین می شوند.

این درمان به منظور مهار تولید بیش از حد ACTH و آندروژن ها و ایجاد امکان رشد و بلوغ جنسی طبیعی در کودکان استفاده می شود. همچنین جهت مقابله با اثرات آندروژن بیش از حد (اثرات ویریلیزاسیون) می توان از داروهای ضد آندروژن مثل فلوتامید و مهارکننده آروماتاز نظیر تستولاکتون استفاده نمود. درمان نوع دیررس شامل تجویز دگزامتازون (۰/۵ mg در روز) است؛ همچنین داروهای ضد آندروژن مثل اسپرونولاکتون (۲۰۰-۱۰۰ mg در روز) یا فلوتامید (۱۲۵ mg در روز) نیز مؤثر و دارای عوارض جانبی کمتری می باشند. در نوع دیررس درمان جایگزینی با مینرالوکورتیکوئید اندیکاسیون ندارد.

کمبود ۱۱ - هیدروکسیلاز

کمبود ۱۱- هیدروکسیلاز (CYP 11 B1) ۵٪ موارد هیپوپلازی مادرزادی آدرنال را شامل می شود. این اختلال باعث کمبود کورتیزول و کورتیکوسترون (پیش ساز آلدوسترون) می شود.

■ تظاهرات بالینی: علائم بیماری عبارتند از: هیپرتانسیون، هیپوکالمی و ویریلیزاسیون. در نوع دیررس بیماری تنها علائم ویریلیزاسیون در حوالی بلوغ وجود دارد.

■ تشخیص: تشخیص با افزایش میزان ۱۱- دزوکسی کورتیزول پلاسما در حالت پایه و بعد از تحریک با ACTH تأیید می شود.

■ مثال: پسر بچه ۸ ساله ای به علت حملات مکرر ضعف عضلانی و فلج چهار اندام مراجعه نموده است. در معاینه فیزیکی فشارخون ۹۰/۱۶۰ mm/Hg

و در معاینه تناسلی علائم بلوغ در حد P4G1 دارد. آزمایشات انجام شده: $K=2.5\text{meq/L}$ و $Na=142\text{meq/L}$ می باشد. اقدام تشخیصی مناسب کدامیک از موارد زیر است؟ (ارتقاء داخلی دانشگاه شهید بهشتی - تیر ۹۴)

(الف) اندازه گیری ۱۷- هیدروکسی پروژسترون

(ب) CT-Scan آدرنال دوطرفه

۲- غیروابسته به ACTH: در این موارد پاتولوژی در داخل آدرنال است مثل آدنوم‌های آدرنال، کارسینوم آدرنال و بیماری میکرو و ماکرو ندولر آدرنال. ۱۵٪ از موارد سندرم کوشینگ در این دسته قرار دارند.

توجه: در انواع غیرکانسری سندرم کوشینگ، زنان ۴ برابر بیشتر از مردان مبتلا می‌گردند.

مثال: در کدامیک از موارد زیر کاهش تولید کورتیزول داریم؟
(پرانترنی شهرپور ۹۴ - قطب ۶ کشوری [دانشگاه زنجان])
(الف) قطع مصرف گلوکوکورتیکوئید (ب) سه ماهه سوم حاملگی
(ج) افسردگی (د) ورزش سنگین درازمدت

الف ب ج د



علائم بالینی

- علائم هیپرکورتیزولیسم (در سندرم کوشینگ) در جدول ۲-۳ آورده شده است (شکل ۴-۲).
- ۱- چاقی در سندرم کوشینگ، از نوع مرکزی بوده و همراه با لاغری دست‌ها و پاها می‌باشد.
 - ۲- قرمز شدن صورت (Facial Pletora) و توده چربی سوپراکلاویکولار نسبت به صورت ماه مانند (Moon facies) و توده چربی پشت گردن (کوهان بوفالو) برای سندرم کوشینگ اختصاصی‌تر می‌باشند (شکل ۵-۲ و ۲-۷).
 - ۳- در مبتلایان به سندرم کوشینگ، ضعف عضلات پروگزیمال ممکن است وجود داشته باشد که خود را به صورت ناتوانی در بلند شدن از وضعیت چمباتمه یا ناتوانی در شانه کردن موشان می‌دهد (شکل ۶-۲).
 - ۴- اختلالات خواب و بی‌خوابی، بیش برانگیختگی در شب و غروب، تغییرات خلق و دیگر اختلالات روانی نیز شایع است.
 - ۵- در زنان مبتلا، معمولاً قاعدگی نامنظم قبل از سایر علائم کوشینگ مشاهده می‌گردد. هر دو جنس از کاهش لیپیدو شاکی هستند، در صورتی که آقایان بیشتر از اختلال نعوظی شکایت دارند.
 - ۶- وجود آکنه شروع شده در بزرگسالی یا هیپرسوتیسم در خانم‌ها موجب شک به سندرم کوشینگ می‌شود.
 - ۷- خطوط ارغوانی و بنفش رنگ با پهنای حداقل ۱ سانتی‌متر
 - ۸- نازک شدن پوست در نوک دست‌ها از علائم اختصاصی در جوانان می‌باشد.



یافته‌های آزمایشگاهی

یافته‌های آزمایشگاهی سندرم کوشینگ عبارتند از: افزایش آلکالن فسفاتاز پلاسما، گرانولوسیتوز، ترومبوسیتوز، هیپرکلستریولمی، هیپرتری‌گلیسریدمی و عدم تحمل گلوکز یا دیابت قندی.

نکته: در هیپرکورتیزولیسم شدید ناشی از سندرم ترشح اکتوپیک ACTH، هیپوکالمی یا آلکالوز روی می‌دهد (۱۰۰٪ امتحانی).

Platinum Notes



جدول ۲-۲. افتراق انواع هیپرپلازی مادرزادی آدرنال

کمبود آنزیم	هیپرتانسیون	ویریلیزاسیون
۲۱- هیدروکسیلاز	خیر	بله
۱۱- هیدروکسیلاز	بله	بله
۱۷- هیدروکسیلاز	بله	خیر

(ج) اندازه‌گیری سطح LH و FSH
(د) اندازه‌گیری ۱۱- دزوکسی کورتیزول پلاسما

توضیح: به جدول ۲-۲ توجه شود.

الف ب ج د

سندرم کوشینگ

تعریف

ترشح بیش از حد گلوکوکورتیکوئید (کورتیزول) باعث سندرم کوشینگ می‌شود. این اختلال متابولیسم کربوهیدرات‌ها، پروتئین و چربی را مختل می‌کند.

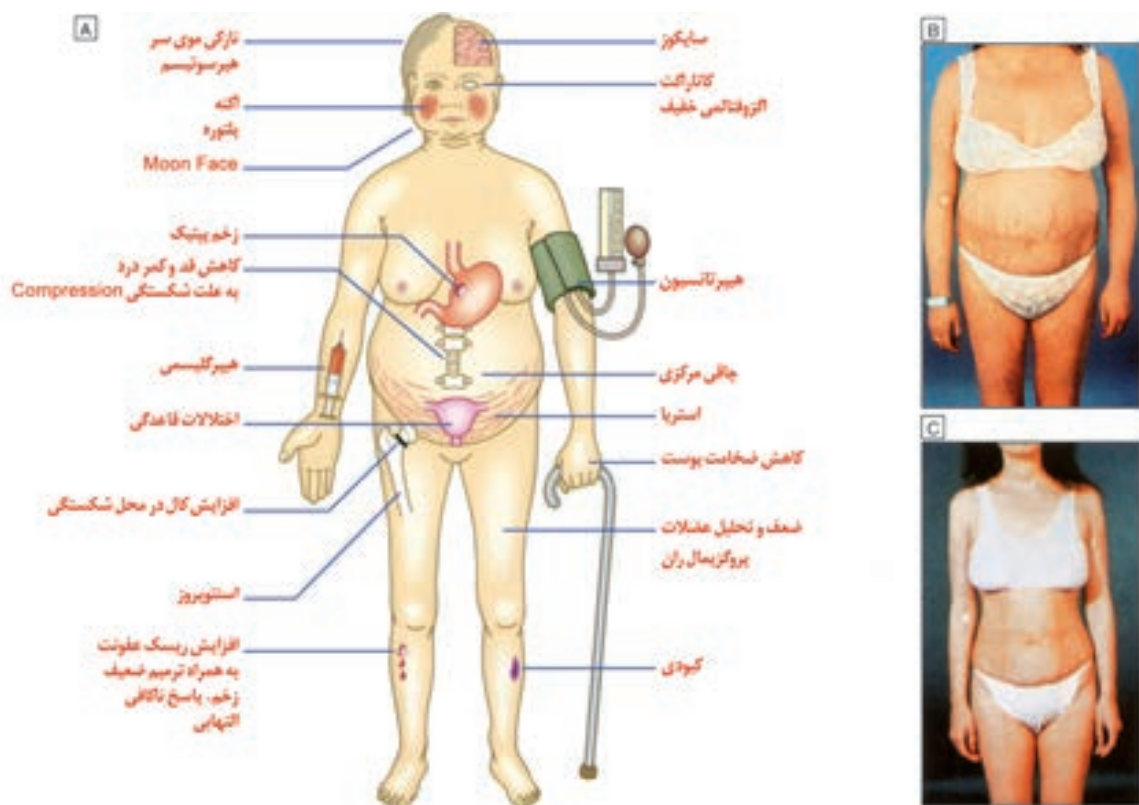
اتیولوژی

- علت افزایش کورتیزول یا فیزیولوژیک و یا پاتولوژیک است.
- فیزیولوژیک:** علل افزایش فیزیولوژیک کورتیزول عبارتند از:
- ۱- استرس، ۲- در طی سه ماهه سوم حاملگی، ۳- افرادی که ورزش سنگین و منظم می‌نمایند.
 - پاتولوژیک:** علل افزایش پاتولوژیک کورتیزول عبارتند از: سندرم کوشینگ اگزوژن و آندوژن و چند بیماری روانی مثل افسردگی، اختلال پانیک، الکلیسم، بی‌اشتهایی عصبی، محرومیت از الکل یا نارکوتیک‌ها
 - سندرم کوشینگ اگزوژن:** به علت تجویز خارجی ACTH یا گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشد.
 - سندرم کوشینگ آندوژن:** یا وابسته به ACTH می‌باشد و یا غیروابسته به آن است.

۱- وابسته به ACTH: علت ۸۵٪ سندرم کوشینگ می‌باشد. در این موارد افزایش تولید کورتیزول به علت افزایش ACTH است. که به دو دسته تقسیم می‌گردد:

(الف) افزایش ترشح ACTH از هیپوفیز (بیماری کوشینگ): عامل ۹۰٪ از موارد وابسته به ACTH می‌باشد.

(ب) ترشح اکتوپیک ACTH: اکثراً در مبتلایان به کارسینوم Small cell ریه مشاهده می‌گردد. این بیماران پیر هستند، سیگاری بوده و اکثراً با علائم و نشانه‌های کارسینوم ریه (نه سندرم کوشینگ) مراجعه می‌کنند. بیمارانی که سندرم ACTH اکتوپیک با علائم بالینی سندرم کوشینگ دارند اکثراً به کارسینوئید قفسه‌سینه (ریه و تیموس) مبتلا هستند.



شکل ۲-۴. سندرم کوشینگ. A: تظاهرات بالینی، B: بیمار مبتلا به کوشینگ قبل از درمان، C: همان بیمار یکسال پس از خارج نمودن میکروآدنوم هیپوفیزی که ACTH ترشح می کرده است. جراحی به روش ترانس اسفنوئیدال انجام شده است.

جدول ۲-۳. تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی هیپرکورتیزولیسم

- اختلال توزیع چربی (توده چربی پشت گردن و سوپراکالویکولر، تحلیل رفتگی ناحیه تمپورال، چاقی مرکزی، افزایش وزن) (٪۹۵)
- بی نظمی قاعدگی (٪۸۰ زنان مبتلا)
- نازک شدن و قرمزی پوست (٪۸۰)
- چهره Moon Facies (٪۷۵)
- افزایش اشتها (٪۷۵)
- اختلالات خواب (٪۷۵)
- هیپرتانسیون (٪۷۵)
- هیپرکلسترولمی، هیپرتری گلیسریدمی (٪۷۰)
- تغییر وضعیت روانی (ضعف تمرکز، کاهش حافظه، یوفوریا) (٪۷۰)
- دیابت شیرین، عدم تحمل گلوکز (٪۶۵)
- ایجاد استریای بنفش با فشرش ۱ سانتی متر (٪۶۵)
- هیروسوتیسم (٪۶۵ زنان مبتلا)
- ضعف عضلات پروگزیمال به شکل ناتوانی در برخاستن از حالت چمباتمه (٪۶۰)
- اختلال روانی (ناپایداری هیجانی، افسردگی، مانیا، سایکوز) (٪۵۰)
- کاهش میل جنسی، اختلال نعوظی (٪۵۰) به ویژه در مردان
- آکنه (٪۴۵)
- استئوپروز، شکستگی های پاتولوژیک (٪۴۰)
- ویریلیزاسیون در زنان (٪۲۰)
- کبودی متعاقب ترومای مختصر (٪۴۰)
- ترمیم ضعیف زخم ها (٪۴۰)
- ادم (٪۲۰)
- افزایش شیوع عفونت (٪۱۰)
- کاتاراکت (٪۵)

تشخیص

■ **تست های اولیه جهت تأیید تشخیص:** در بیمارانی که علائم و نشانه های هیپرکورتیزولیسم دارند، ابتدا باید به کمک ۴ تست زیر افزایش میزان کورتیزول تأیید گردد (شکل ۲-۷):

● **جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته و اندازه گیری کورتیزول آزاد ادرار (UFC):** این تست برای تشخیص سندرم کوشینگ بسیار حساس می باشد. در ٪۹۰ از مبتلایان به سندرم کوشینگ میزان UFC از $50 \mu\text{g}$ در ۲۴ ساعت بیشتر است.

● **آزمون مهار شبانه دگزامتازون با دوز پایین:** به عنوان یک تست غربالگری برای بیماران مشکوک به هیپرکورتیزولیسم به کار می رود. در این تست ۱mg دگزامتازون خوراکی در ساعت ۱۱ شب تجویز می شود. اگر کورتیزول پلاسما در ساعت ۸ صبح فردا، بالاتر از $1/8 \mu\text{g/dl}$ باشد، نشانه هیپرکورتیزولیسم است؛ به عبارت دیگر با دوز پایین دگزامتازون ترشح کورتیزول سرکوب نمی شود. این تست نتایج مثبت و منفی کاذب زیادی دارد اما کماکان توصیه می گردد.

● **سنجش کورتیزول شبانه:** ترشح کورتیزول دارای یک ریتم شبانه روزی است، به طوری که بیشترین میزان کورتیزول در صبح زود (بین ساعت ۶ تا ۸) و کمترین مقدار آن در حوالی نیمه شب می باشد. در مبتلایان به سندرم کوشینگ این ریتم شبانه روزی کمرنگ می شود. اگر میزان کورتیزول شبانه پلاسما، بیش از ۵۰٪ میزان کورتیزول صبح باشد، سندرم کوشینگ مطرح می گردد.



شکل ۲-۶. ضعف عضلات پروگزیمال در کوشینگ



شکل ۲-۷. چهره تیپیک بیمار مبتلا به کوشینگ. این بیمار با Moon face، اریترودرمی و هیرسوتیسم تظاهر یافته است.

● **تست مهار شبانه دگزامتازون با دوز بالا:** در این تست، میزان کورتیزول پایه در ساعت ۸ صبح مورد سنجش قرار می‌گیرد؛ سپس ۸ میلی‌گرم دگزامتازون در ساعت ۱۱ شب تجویز می‌شود؛ اگر در ساعت ۸ صبح فردا، میزان کورتیزول پلاسما به کمتر از ۵۰٪ مقدار پایه کاهش یافت، کوشینگ هیپوفیزی مطرح می‌گردد.

📌 **یادآوری:** مهار ترشح کورتیزول در تست مهار شبانه دگزامتازون با دوز بالا به نفع کوشینگ هیپوفیزی است (۱۰۰٪ امتحانی).

● **تست CRH گوسفندی (oCRH):** این تست هم به تشخیص علل سندرم کوشینگ کمک می‌کند ولی از سال ۲۰۱۴ دیگر در ایالات متحده آمریکا به کار برده نمی‌شود.



شکل ۲-۵. پلتوره و قرمز شدن صورت در بیمار مبتلا به کوشینگ

● **سنجش کورتیزول شبانه بزاق:** از آنجایی که سنجش کورتیزول شبانه پلاسما مشکل است؛ برای ارزیابی هیپرکورتیزولیسم از سنجش کورتیزول بزاق آخر شب استفاده می‌شود. این تست برای تشخیص سندرم کوشینگ، حساسیت و اختصاصیت بسیار بالایی برخوردار است.

● **جمع‌بندی:** هرگاه براساس علائم بالینی به هیپرکورتیزولیسم (سندرم کوشینگ) مشکوک می‌شویم به کمک ۴ تست غربالگری زیر ابتدا باید سندرم کوشینگ و افزایش کورتیزول را تأیید نماییم:

۱- کورتیزول آزاد ادرار (UFC)

۲- آزمون مهار شبانه دگزامتازون با دوز پایین

۳- سنجش کورتیزول شبانه

۴- سنجش کورتیزول بزاق در آخر شب



تشخیص افتراقی

بعد از تشخیص سندرم کوشینگ باید علت افزایش کورتیزول مشخص گردد. برای کشف اتیولوژی به ترتیب زیر اقدامات بعدی را انجام می‌دهیم.

□ سنجش ACTH

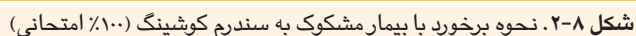
۱- اگر ACTH پلاسما طبیعی یا بالا رفته باشد، تشخیص بیماری کوشینگ (تومور هیپوفیز) یا سندرم ترشح اکتوپیک ACTH است.

۲- اگر ACTH سرکوب گردیده باشد، پاتولوژی در داخل آدرنال است. در این شرایط اقدام بعدی تصویربرداری از آدرنال (CT یا MRI) است (شکل ۲-۹).

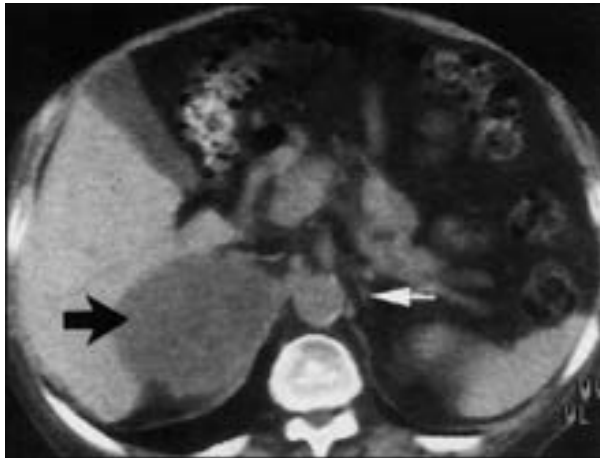
□ افتراق بین بیماری کوشینگ از سندرم ترشح اکتوپیک ACTH:

برای این منظور از تست سرکوب دگزامتازون شبانه با دوز بالا (Amg)، تست oCRH (CRH گوسفند) و نمونه‌گیری دوطرفه همزمان از سینوس پتروزال تحتانی (IPSS) استفاده می‌شود.

● **تست سرکوب دگزامتازون (تست لیدل):** در این تست هر ۶ ساعت ۰/۵ میلی‌گرم دگزامتازون خوراکی تا ۲ روز تجویز می‌شود و ۲ روز بعد، ۲ میلی‌گرم در هر ۶ ساعت (دوز بالا) مصرف می‌شود. اگر در روز دوم تجویز دوز بالای دگزامتازون، کورتیزول آزاد ادرار (UFC) به کمتر از ۱۰٪ مقدار پایه برسد، آدنوم هیپوفیز مطرح می‌شود؛ ولی در سندرم ACTH اکتوپیک یا تومور مترشح کورتیزول آدرنال این پدیده رخ نمی‌دهد.



www.kaci.ir



شکل ۹-۲. CT-Scan یک بیمار مبتلا به تومور آدرنال که با سندرم کوشینگ تظاهر یافته است. تومور در آدرنال راست رخ داده است و با پیکان مشکی مشخص گردیده است. در مقابل آدرنال چپ آتروفیه شده است (پیکان سفید)

الف) اندازه‌گیری کورتیزول ناشتا

ب) تست سرکوب با 1mg دگزامتازون شبانه

ج) اندازه‌گیری ACTH، ۸ صبح

د) تست تحریکی با CRH

الف ب ج د

مثال زن ۳۰ ساله‌ای به دلیل افزایش وزن مراجعه نموده است. در معاینه چاقی شکمی، استریای ارغوانی و ضعف عضلات پروگزیمال دارد. در بررسی علائم حیاتی BP=150/90mmHg، در بررسی آزمایشگاهی FPG=120mg/dl، اولین اقدام تشخیصی کدام است؟

(پارتنری شهریور ۹۳ - قطب ۱۰ کشوری [دانشگاه تهران])

الف) تست مهارى دگزامتازون با دوز بالا

ب) سنجش ACTH پلاسما

ج) CRH-Test

د) اندازه‌گیری کورتیزول بزاق

الف ب ج د

مثال خانم ۳۲ ساله‌ای به دلیل افزایش وزن، آمنوره، ادم اندام تحتانی و ضعف هنگام بالا رفتن از پله‌ها به درمانگاه غدد ارجاع شده است. در معاینه، استریای ارغوانی روی سطح شکم و ران بیمار مشهود است؛ برای ایشان دو نوبت آزمایش کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته انجام شده است که در هر دو نوبت بالا گزارش شده است و کورتیزول ۸ صبح به دنبال مصرف 1mg دگزامتازون شبانه نیز مهار نشده است. کدام مورد زیر جهت تشخیص بیمار در این مراجعه مناسب‌تر است؟

(پارتنری شهریور ۹۸ - قطب ۵ کشوری [دانشگاه شیراز])

الف) انجام MRI هیپوفیز

ب) اندازه‌گیری ACTH پلاسما

ج) انجام CT-Scan آدرنال

د) ارزیابی کورتیزول شبانه بزاق

الف ب ج د

مثال خانم ۳۶ ساله‌ای به دلیل چاقی مراجعه کرده است. در معاینه بیمار چاقی شکمی، تجمع چربی ناحیه سوپراکلاویکولار و خطوط ارغوانی

Platinum Notes

PN

جدول ۴-۲. افتراق علل سندرم کوشینگ (هیپرکورتیزولیسم)

آدرنال	هیپوفیز	اکتوپیک
میزان ACTH	بالا	بالا
بررسی خون وریدی	به کار برده نمی‌شود	ACTH پایین
سینوس پتروزال	سرکوب می‌شود	سرکوب نمی‌شود
تست مهار شبانه با دگزامتازون با دوز بالا	سرکوب نمی‌شود	سرکوب نمی‌شود

● **سندرم ACTH اکتوپیک:** در بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ اکتوپیک، به وسیله اسکن مناسب محل تومور مشخص و تومور از طریق جراحی خارج می‌شود.

● **آدنوم آدرنال ترشح کننده کورتیزول:** درمان آن آدرنالکتومی یکطرفه است.

● **کارسینوم آدرنال مترشح کننده کورتیزول:** باید به کمک جراحی درمان شود، اما پروگنوز آن ضعیف بوده و تنها ۲۰٪ بیماران بیش‌تر از یکسال از زمان تشخیص زنده می‌مانند.

■ **درمان دارویی:** اندیکاسیون‌های درمان دارویی عبارتند از: ۱- آماده کردن بیماران برای جراحی در کسانی که تحت رادیوتراپی قرار گرفته‌اند.

۲- بیمارانی که کاندید مناسبی برای جراحی نمی‌باشند.

۳- بیمارانی که خودشان تمایلی به عمل جراحی ندارند.

● **انواع داروهای مصرفی:** داروهایی که برای درمان دارویی به کار می‌روند، عبارتند از: کتوکونازول، میتوتان (O,P-DDD)، متی‌راپون، آمینوگلوکوتیماید، میفه‌پریستون و تریلوستان اخیراً یک آنالوگ سوماتواستاتین به نام Pasireotide که موجب کاهش ACTH و لذا کاهش سباز تومور می‌شود، جهت درمان بیماری کوشینگ توسط FDA تأیید گردیده است.

مثال خانم ۴۲ ساله به دلیل نامنظمی عادت ماهیانه مراجعه کرده است. هیپرتانسیون شریانی، چاقی تنه‌ای و استریای ارغوانی در ناحیه شکم و ران‌ها مهم‌ترین یافته‌های بالینی هستند. در آزمایشات بیمار قند خون غیرطبیعی و دیس‌لیپیدمی وجود دارد. جهت تأیید تشخیص بیماری بیمار کدامیک از تست‌های زیر از حساسیت بالاتری برخوردار است؟

(پارتنری شهریور ۹۸ - قطب ۸ کشوری [دانشگاه کرمان])

الف) کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته

ب) تست مهارى با دگزامتازون با دوز ۲ میلی گرم

ج) ACTH پلاسما

د) CT-Scan از هر دو آدرنال

الف ب ج د

مثال خانم ۳۵ ساله‌ای با سابقه فشارخون بالا و چاقی تنه‌ای از ۸ ماه پیش مراجعه نموده است. در معاینه، استریای ارغوانی در سطح شکم مشهود است؛ اولین اقدام در بررسی ایشان کدام است؟

(پارتنری شهریور ۹۷ - قطب ۱ کشوری [دانشگاه گیلان و مازندران])