

بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیک، بهداشت زنان و مردان  
مبانی طب داخلی سیسیل ۲۰۱۶

---





بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیک، بهداشت زنان و مردان

# مبانی طب داخلی سیسیل



۲۰۱۶

ویرایش ۹

## تألیف

دکتر آیور بنجامین

دکتر رابرت گریگز

دکتر ادوارد وینگ

دکتر گریگوری فیتز

## ترجمه

پریناز طیبی خامنه

## ویراستار

دکتر شیما رئیسی

## زیر نظر

دکتر سیدحسین صمدانی‌فرد

عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران



کتاب ارجمند

دکتر آیور بنجامین، دکتر رابرت گریگز  
دکتر ادوارد وینگ، دکتر گریگوری فیتز  
**بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیک  
بهداشت زنان و مردان**

ترجمه: پریناز طیبی خامنه  
ویراستار: دکتر شیما رئیسی  
زیرنظر: دکتر سید حسین صمدانی فرد  
فروست: ۱۰۲۱

ناشر: کتاب ارجمند  
(با همکاری انتشارات ارجمند)

صفحه‌آرا: حسین اینانلو

طراحی داخل متن: سپیده چراغی

مدیر هنری: احسان ارجمند

سرپرست تولید: محبوبه بازعلی پور

ناظر چاپ: سعید خانکشلو

چاپ: غزال، صحافی: روشنک

چاپ اول، اسفند ۱۳۹۴، ۱۱۰۰ نسخه

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۴۶۲-۸

این اثر، مشمول قانون حمایت مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هر کس تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف (ناشر) نشر یا پخش یا عرضه کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

[www.arjmandpub.com](http://www.arjmandpub.com)

سرشناسه: گریگز، رابرت سی؛ ۱۹۳۹-م، ویراستار  
Griggs, Robert C  
عنوان و نام پدیدآور: بیماری‌های غدد درون‌ریز و  
متابولیک، بهداشت زنان و مردان / تألیف [صحیح]:  
سر ویراستار [ آیور بنجامین؛ ویراستاران] رابرت  
گریگز، ادوارد وینگ، گریگوری فیتز؛ ترجمه پریناز  
طیبی خامنه؛ ویراستار شیما رئیسی؛ زیر نظر  
سیدحسین صمدانی فرد.

مشخصات نشر: تهران: کتاب ارجمند: ارجمند، ۱۳۹۴.

مشخصات ظاهری: ۲۰۰ ص، وزیری.

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۴۶۲-۸

وضعیت فهرست‌نویسی: فیپا

یادداشت: کتاب حاضر ترجمه بخشی از کتاب

Andreoli and Carpenter's Cecil essentials of  
medicine, 9th ed, 2016

موضوع: پزشکی داخلی، غدد مترشحه داخلی --

بیماری‌ها، متابولیسم -- اختلالات، بهداشت

شناسه افزوده: وینگ، ادوارد ج. ویراستار، Wing

Edward J؛ فیتس، ج. گرگوری، ویراستار، Fitz, J.

Gregory؛ بنجامین، آیور ج. ویراستار، Benjamin, Ivor J؛

آندرتولی، تامس ای. ۱۹۳۵-م، Andreoli,

Thomas E؛ کارپنتر، چارلز کالکوک ج؛ طیبی

خامنه، پریناز، ۱۳۶۹-، مترجم؛ رئیسی، شیما،

۱۳۶۳-، ویراستار؛ صمدانی فرد، حسین، ۱۳۴۶-؛

رده بندی کنگره: ۱۳۹۴ ب۹ ۴۶۲/گ RC۴۶

رده بندی دیویی: ۶۱۶

شماره کتابشناسی ملی: ۴۰۸۴۴۷۲

**مرکز پخش: انتشارات ارجمند**

دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خیابان کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن: ۸۸۹۸۲۰۴۰  
شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، طبقه پایین، انتشارات مجد دانش تلفن: ۰۵۱-۳۸۴۴۱۰۱۶  
شعبه رشت: خیابان نامجو، رویروی ورزشگاه عضدی تلفن: ۰۱۳-۳۳۳۲۸۷۶  
شعبه بابل: خیابان گنج‌افروز، پاساژ گنج‌افروز تلفن: ۰۱۱-۳۲۲۷۷۶۴  
شعبه ساری: بیمارستان امام، رویروی ریاست تلفن: ۰۹۱۱-۸۰۲۰۰۹۰  
شعبه کرمانشاه: خ مدرس، پشت پاساژ سعید، کتابفروشی دانشمند، تلفن: ۰۸۳-۳۷۲۸۴۸۳۸

**بها: ۲۰۰۰۰ تومان**

با ارسال پیامک به شماره ۰۲۱۸۸۹۸۲۰۴۰ در جریان تازه‌های نشر ما قرار بگیرید:  
ارسال عدد ۱: دریافت تازه‌های نشر پزشکی به صورت پیامک  
ارسال عدد ۲: دریافت تازه‌های نشر روان‌شناسی به صورت پیامک  
ارسال ایمیل: دریافت خبرنامه الکترونیکی انتشارات ارجمند به صورت ایمیل

<b>بخش دهم: بیماری‌های درون‌ریز و بیماری‌های متابولیک ..... ۹</b>
فصل ۶۲ محور هیپوتالاموس - هیپوفیز ..... ۱۰
فصل ۶۳ غدهٔ تیروئید ..... ۲۶
فصل ۶۴ غدهٔ فوق کلیه (آدرنال) ..... ۴۲
فصل ۶۵ غدد درون‌ریز دستگاه تولیدمثل مردانه ..... ۵۹
فصل ۶۶ دیابت قندی، هیپوگلیسمی ..... ۶۷
فصل ۶۷ چاقی ..... ۹۹
فصل ۶۸ سوء تغذیه، ارزیابی تغذیه و حمایت تغذیه‌ای در بزرگسالان بستری ..... ۱۱۳
فصل ۶۹ اختلالات متابولیسم چربی ..... ۱۲۴
<b>بخش یازدهم: سلامت زنان ..... ۱۳۹</b>
فصل ۷۰ موضوعات سلامت زنان ..... ۱۴۰
<b>بخش دوازدهم: سلامت مردان ..... ۱۶۹</b>
فصل ۷۱ موضوعات سلامت مردان ..... ۱۷۰
<b>نمایه ..... ۱۹۷</b>



تمامی دستگاه‌های بدن همچون دستگاه گوارش، قلب و عروق، و ادراری توسط دو سیستم اصلی تنظیم می‌شوند: (۱) دستگاه اعصاب خودمختار (اتونوم)، و (۲) دستگاه غدد درون‌ریز. این دو دستگاه بخش ناخودآگاه تنظیم رفتار، افکار و احساسات ما نیز هستند و با یکدیگر ارتباط تنگاتنگی دارند. دستگاه اعصاب خودمختار، سریع‌تر عمل کرده و لحظه به لحظه در برابر موقعیت‌های محیطی واکنش نشان می‌دهد و به یک معنا تا کتیک‌های عملکرد بدن را در هر لحظه شکل می‌دهد. دستگاه غدد درون‌ریز، بیشتر اهمیت استراتژیک دارد و آهنگ کلی عملکرد دستگاه‌های بدن را شکل می‌دهد. دستگاه غدد درون‌ریز، خود از طریق محور هیپوتالاموس-هیپوفیز به مغز مرتبط می‌شود و ارتباطی دوسویه با آن دارد. به همین دلیل است که استرس می‌تواند باعث افزایش هورمون‌های کورتیکواستروئیدی شود و یا برعکس کم‌کاری تیروئید موجب افسردگی گردد. یکی از بهترین کتابهایی که دستگاه غدد درون‌ریز را با نگاه پاتوفیزیولوژیک شرح می‌دهد، مبانی طب سیسیل است. ویرایش نهم کتاب ارزشمند مبانی طب سیسیل، جدیدترین یافته‌های طب داخلی را در قالبی روان و آسان فهم، و بدون حشو و زواید به دانشجویان پزشکی عرضه می‌کند. فصل بیماری‌های متابولیک و غدد در این ویرایش تغییرات زیادی کرده است. از مزایای مهم کتاب سیسیل بیان مبانی بیوشیمی و فیزیولوژی هر بیماری به زبانی روان و قابل فهم است که به درک پاتوفیزیولوژی بیماری‌ها کمک شایانی می‌کند.

چاپ دورنگ کتاب هم به زیبایی متن کمک کرده و هم فرصت مناسبی برای خواندن و یادگیری ایجاد کرده، و برای دانشجویان عزیز هیچ بهانه‌ای برای نپرداختن به خواندن دقیق و عمقی کتاب باقی نگذاشته است! امید که با خواندن دقیق مجموعه ترجمه‌های سیسیل، بنیان مستحکمی برای دانش پزشکی خود فراهم سازید.

### دکتر سیدحسین صمدانی فرد

عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران







# بخش دهم

## بیماری‌های درون‌ریز و بیماری‌های متابولیک

- محور هیپوتالاموس هیپوفیز ۶۲  
Kawaljeet kaur and Diana Maas
- غده تیروئید ۶۳  
Theodore C. Friedman
- غده فوق‌کلیوی ۶۴  
Theodore C. friedman
- غدد درون‌ریز دستگاه تناسلی مردانه ۶۵  
Glenn D. Braunstein
- دیابت قندی، هیپوگلیسمی ۶۶  
Robert J. Smith
- چاقی ۶۷  
Osama Hamdy
- سوءتغذیه، ارزیابی تغذیه و حمایت تغذیه‌ای در بزرگسالان بستری ۶۸  
Thomas R. ziegler
- اختلالات متابولیسم چربی ۶۹  
Geetha Gopalakrishnan and Robert J. Smith



## محور هیپوتالاموس - هیپوفیز

Kawaljeet Kaur and Diana Maas

### آناتومی و فیزیولوژی

غده هیپوفیز در قاعده جمجمه در داخل یک ساختمان استخوانی به نام زین ترکی قرار دارد. وزن این غده حدود ۶۰۰mg است و از ۳ لوب آدنوهیپوفیز (لوب قدامی)، نوروهیپوفیز (لوب خلفی) و لوب میانی تشکیل شده است. ساقه انفاندیبولار که حاوی گردش خون شبکه‌ای پورت است هیپوتالاموس را به غده هیپوفیز متصل می‌کند. غده هیپوفیز توسط ساختارهای مهمی احاطه شده است که شامل کیاسمای بینایی در بالا و سینوس‌های غاری در دو طرف غده هستند و بزرگ شدن اندازه هیپوفیز این ساختارها را تحت تاثیر قرار می‌دهد. هر یک از سینوس‌های غاری حاوی شریان کاروتید داخلی و اعصاب مغزی III، IV، V1، V2 و VI هستند (شکل ۱-۶۲).

غده هیپوفیز قدامی ۶ هورمون تولید می‌کند که هر یک توسط نوعی سلول ویژه در داخل غده تولید می‌شود: هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH)، هورمون محرک فولیکولی (FSH)، هورمون لوته‌ایزکننده (LH)، هورمون رشد (GH)، پرولاکتین و هورمون محرک تیروئید (TSH) یا تیروتروپین. ترشح این هورمون‌ها توسط پتیدهای تحریکی و مهاری تولید شده در هیپوتالاموس شکمی که از طریق سیستم پورت انفاندیبولار به غده هیپوفیز قدامی منتقل می‌شوند، تنظیم می‌شود. غده هیپوفیز خلفی حدود

۲۰٪ کل حجم هیپوفیز را تشکیل داده و وظیفه ذخیره و ترشح ۲ هورمون پپتیدی بزرگ را بر عهده دارد. وازوپرسین (AVP) یا هورمون ضد ادراری و اکسی‌توسین. این هورمون‌های نوروهیپوفیزی توسط هسته‌های سوپرااپتیک و پاراوتتریولار هیپوتالاموس ساخته شده و به صورت گرانول‌های مترشحه از عصب<sup>۱</sup> در امتداد مجرای سوپرااپتیک هیپوفیزی<sup>۲</sup> به لوب خلفی منتقل می‌شوند (جدول ۱-۶۲). لوب میانی در انسان در حدود هفته ۱۵ بارداری پسرقت کرده و در غده هیپوفیز طبیعی یک فرد بالغ دیگر وجود ندارد.

در مطالعات تصویربرداری، غده هیپوفیز طبیعی در یک فرد بالغ، سطح فوقانی صاف دارد و ارتفاع عمودی آن حدود ۸ تا ۱۰mm است. هیپوفیز قدامی در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI)، که روش تصویربرداری ارجح است، سیگنال یکنواخت (هموژن) دارد و پس از تجویز داخل وریدی یک ماده کنتراست نیز به طور یکنواخت تشدید سیگنال نشان می‌دهد (شکل ۱-۶۲ را ببینید). در دوره‌های افزایش فعالیت هورمونی، بیشتر از همه در زمان بارداری، غده هیپوفیز می‌تواند دچار افزایش در اندازه و

1- Neurosecretory

2- SupraopticohypophysealTract

### تومورهای هیپوفیز

تومورهای هیپوفیز حدود ۱۰ تا ۱۵٪ تومورهای داخل جمجمه را تشکیل می‌دهند. این تومورها شایع‌ترین تومورهای زین ترکی هستند و بیش از ۹۰٪ توده‌هایی که در آن ناحیه ایجاد می‌شوند را تشکیل می‌دهند و معمولاً خوش‌خیم هستند. میزان واقعی بروز آنها را به سختی می‌توان مشخص کرد زیرا اغلب بی‌علامت‌اند اما شیوع آنها در مطالعات رادیولوژیک در حدود ۱۰ تا ۲۰٪ است. رشد اکثر تومورهای هیپوفیز آرام است اما برخی نیز سرعت رشد بالاتر دارند و می‌توانند مهاجم باشند. کارسینوم‌های هیپوفیز بسیار نادر هستند و با وجود یک متاستاز غیرهمجوار با تومور اصلی یا انتشار به مایع مغزی نخاعی مشخص می‌شوند.

تومورهای هیپوفیز با توجه به اندازه و میزان عملکردی بودن یا ظرفیت ترشحی دسته‌بندی می‌شوند. تومورهای که قطر آنها کوچکتر از ۱۰mm است، میکروآدنوم نامیده می‌شوند در حالیکه ضایعات با اندازه ۱۰mm یا بیشتر، ماکروآدنوم نامیده می‌شوند. به تومورهای ترشح‌کننده هورمون آدنوم‌های مترشحه گفته می‌شود و تومورهایی که هورمون ترشح نمی‌کنند به عنوان آدنوم‌های غیرترشحی شناخته می‌شوند. تومورهای هیپوفیزی می‌توانند از هر کدام از انواع سلول‌های هیپوفیز قدامی تشکیل شده باشند. تومورهایی که شامل چندین نوع سلول باشند تومورهای چند هورمونی یا غیر ترشحی نامیده می‌شوند. تومورهای هیپوفیزی ترشح‌کننده پرولاکتین شایع‌ترین نوع تومورها، هستند. شیوع انواع مختلف تومورهای هیپوفیز در جدول ۲-۶۲ آورده شده و در جدول ۳-۶۲ نیز تست‌های غربالگری مورد استفاده جهت مشخص کردن وضعیت ترشحی یک تومور جدید هیپوفیز ذکر شده است.

تظاهرات بالینی تومورهای هیپوفیز معمولاً شامل علائم و نشانه‌هایی است که در اثر تولید بیش از حد هورمون یا کاهش تولید هورمون و یا اثر توده‌ای ایجاد می‌شوند. علائم بالینی شایع اثر توده‌ای هیپوفیز شامل سردرد، نقایص میدان بینایی و فلج اعصاب مغزی است. گسترش رو به بالای تومور کیاسمای بینایی را تحت فشار



شکل ۶۲-۱ مقطع کروئال و MRI مرتبط با آن از غده

هیپوفیز و ساختارهای اطراف شامل عصب مغزی III (اکولوموتور)، IV (تروکلنار)، V1 (شاخه افتالمیک تری ژمینال)، V2 (شاخه ماژزیلاری تری ژمینال) و VI (ابدوسنس)، CC، شریان کاروتید (داخل غاری)؛ CS، سینوس غاری (چپ)؛ IC، شریان کاروتید داخلی؛ OC، کیاسمای بینایی؛ Pit، غده هیپوفیز؛ SS، سینوس اسفنوئید.

(from jesuras, kailaya-vasan A, Sinha s: surgery for pituitary tumors, surgery)

تغییر شکل شود. لوب خلفی هیپوفیز را می‌توان در حالت T<sub>1</sub> در MRI از لوب قدامی تشخیص داد به این صورت که لوب خلفی به شکل یک نقطه روشن در قسمت خلفی غده دیده می‌شود که در نمای ساژیتال مشخص تر است. به نظر می‌رسد ظاهر روشن آن به دلیل وجود AVP و/یا وزیکول‌های فسفولیپید درون نورهیپوفیز طبیعی باشد.

جدول ۱-۶۲ محور هورمونی هیپوفیز - ارگان هدف



HYPOTHALAMIC HORMONE	PITUITARY TARGET CELL	PITUITARY HORMONE AFFECTED	PERIPHERAL TARGET GLAND	PERIPHERAL HORMONE AFFECTED
<b>STIMULATORY</b>				
<b>Anterior Lobe of Pituitary Gland</b>				
Thyrotropin-releasing hormone (TRH)	Thyrotroph	Thyroid-stimulating hormone (TSH)	Thyroid gland	Thyroxine (T <sub>4</sub> ) Triiodothyronine (T <sub>3</sub> )
Growth hormone-releasing hormone (GHRH)	Somatotroph	Growth hormone (GH)	Liver	Insulin-like growth factor-I (IGF-I)
Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)	Gonadotroph	Luteinizing hormone (LH)	Ovary Testis	Progesterone Testosterone
		Follicle-stimulating hormone (FSH)	Ovary Testis	Estradiol Inhibin
Corticotropin-releasing hormone	Corticotroph	Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)	Adrenal gland	Cortisol
<b>Posterior Lobe of Pituitary Gland</b>				
Vasopressin (AVP) Oxytocin			Kidney Uterus Breast	
<b>INHIBITORY</b>				
Somatostatin	Somatotroph Thyrotroph	GH TSH	Thyroid Liver	
Dopamine	Lactotroph	Prolactin	Breast	

قرار داده و باعث همی‌آنوپیی بای تمپورال می‌شود؛ گسترش جانبی تومور به داخل سینوس‌های غاری منجر به اکتالموپلازی، دوبینی یا پتوز در اثر تحت فشار قرار گرفتن اعصاب مغزی III، IV یا VI یا درد صورت ناشی از فشار بر V1 یا V2 می‌شود. اشغال بافت طبیعی غده توسط تومور می‌تواند باعث عدم تولید هورمون یا کم‌کاری هیپوفیز شود. تست‌های غربالگری برای کمبود هورمون‌های هیپوفیز در جدول ۳-۶۲ نشان داده شده‌اند؛ به طور معمول یک ضایعه تخریب‌کننده هیپوفیز باعث کاهش هورمون‌ها به این ترتیب می‌شود: اول GH، سپس FSH و LH، سپس TSH و در نهایت ACTH.

جدول ۲-۶۲ شیوع تومورهای هیپوفیز

تومور	شیوع (%)
پرولاکتینوما	۴۰-۴۵
آدنوم سوماتوتروف	۲۰
آدنوم کورتیکوتروف	۱۰-۱۲
آدنوم گنادوتروف	۱۵
آدنوم Null cell	۵-۱۰
آدنوم تیروتروف	۱-۲

## اختلالات هورمون‌های هیپوفیز قدامی

می‌شود. ساخت و ترشح پرولاکتین توسط لاکتوتروف‌های هیپوفیز، تحت کنترل مهاری قوی دوپامین مشتق از هیپوتالاموس است که پرولاکتین را در سطوح پایه‌اش باقی نگه می‌دارد. علاوه بر کاهش در دسترس بودن دوپامین برای لاکتوتروف‌ها، این عوامل نیز ساخت و ترشح

### پرولاکتین

#### تعریف و اپیدمیولوژی

پلی‌پپتید بالغ پرولاکتین حاوی ۱۹۹ اسید آمینه است و پس از آزاد شدن پروتئولیتیک یک پپتید سیگنال ۲۸ اسید آمینه‌ای از پیش هورمون پرولاکتین (پره پرولاکتین) ایجاد



## جدول ۳-۶۲ تست‌های غربالگری برای اختلالات هیپوفیز

DISORDER	TESTS	DISORDER	TESTS
<b>PITUITARY TUMOR</b>		<b>HYPOPITUITARISM</b>	
Acromegaly	IGF-I OGTT: measure blood sugar and GH (0, 60, 120 min)	GH deficiency	IGF-I GH provocative test: ITT Arginine-GHRH Glucagon stimulation test
Prolactinoma	Basal serum prolactin	Gonadotropin deficiency	Women: basal estradiol, LH, FSH Men: 8 AM fasting testosterone (total; free), LH, FSH
ACTH-secreting tumor	24-hr urine-free cortisol and creatinine level 1-mg overnight dexamethasone suppression test 11 PM salivary cortisol Serum ACTH Dexamethasone-CRH test Bilateral inferior petrosal sinus sampling	TSH deficiency	Serum TSH, free T <sub>4</sub> ACTH Provocative test: ITT
TSH-secreting tumor	Serum TSH, FT <sub>4</sub> , FT <sub>3</sub>	ACTH deficiency	Metyrapone test Cosyntropin-stimulation test (1 µg and 250 µg)
Gonadotropin-secreting tumor	FSH, LH, alpha subunit		

ACTH، هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک؛ CRH و هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین؛ FSH، هورمون محرک فولیکولی؛ GH، هورمون رشد؛ GHRH، هورمون آزادکننده هورمون رشد؛ IGF-1، فاکتور رشد مشابه انسولین؛ ITT، تست تحمل انسولین؛ LH، هورمون لوتئینیزه‌کننده؛ OGTT، تست تحمل خوراکی گلوکز؛ T<sub>4</sub>، تیروکسین؛ TSH، هورمون محرک تیروئید؛ FT<sub>4</sub>، تست عملکرد تیروئیدی.

متفاوت است. به طور معمول بیمار یک زن جوان با قاعدگی‌های نامنظم، گالاکتوره و ناباروری است. گالاکتوره در ۵۰٪ تا ۸۰٪ زنان مبتلا دیده می‌شود. مردان ممکن است از کاهش میل جنسی و اختلال نعوظی شکایت داشته باشند که به علت هیپوگنادیسم ناشی از کاهش ترشح LH و FSH ایجاد می‌شوند. اما به طور معمول، تومور در مردان پس از بروز علائم فشاری تومور شامل سردرد، نقایص عصبی و تغییرات بینایی تشخیص داده می‌شود. گالاکتوره و ژنیکوماستی در مردان نادر هستند. به علت تظاهر زودرس نامنظمی قاعدگی‌ها در زنان، میکروپرولاکتینوماها در زنان شایع‌تر هستند؛ ماکروپرولاکتینوماها در مردان و زنان یائسه بیشتر دیده می‌شوند.

## تشخیص و تشخیص‌های افتراقی

هیپرپرولاکتینمی با یک بار اندازه‌گیری پرولاکتین سرم تشخیص داده می‌شود؛ سطح بالاتر از بیشترین مقدار طبیعی تشخیص را تایید می‌کند. در پرولاکتینوما اغلب سطح پرولاکتین سرم با اندازه تومور متناسب است. سطح پرولاکتین بالاتر از ۲۵۰ ng/mL اغلب نشان‌دهنده وجود پرولاکتینوما است. تست دینامیک جهت تشخیص پرولاکتینمی نیاز نیست.

پرولاکتین را تحریک می‌کنند: هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH)، استروژن، پلی‌پتید وازواکتیو روده‌ای (VIP)، AVP، اکسی‌توسین و فاکتور رشد اپی‌درمی.

سطح پرولاکتین به طور فیزیولوژیک در بارداری افزایش می‌یابد. پس از زایمان، پرولاکتین در القای اولیه و حفظ شیردهی پستان نقش دارد. متعاقب شروع شیردهی به دنبال افزایش پرولاکتین، پرولاکتین به سطوح پایه افت می‌کند و شیردهی توسط رفلکس مکیدن نوزاد ادامه می‌یابد. هیپرپرولاکتینمی، فارغ از علت آن، می‌تواند باعث هیپوگنادیسم از طریق اثر مهارى بر آزاد شدن گنادوتروپین، ناباروری، گالاکتوره و / یا از دست دادن استخوان به علت هیپوگنادیسم ایجاد شده شود.

پرولاکتینوما و هیپرپرولاکتینمی در زنان شایع‌تر هستند و اوج شیوع آنها در سنین ۲۵ تا ۳۵ سال است. میانگین شیوع بیماری‌رانی که تحت درمان طبی برای پرولاکتینمی قرار می‌گیرند حدود ۲۰ در هر ۱۰۰,۰۰۰ مرد و حدود ۹۰ در هر ۱۰۰,۰۰۰ زن است. پرولاکتینوما در کودکی یا نوجوانی نادر است.

## تظاهرات بالینی

تظاهرات بالینی پرولاکتینوما با توجه به سن و جنس بیمار



## درمان و پیش‌آگهی

درمان پیشنهادهی شامل درمان طبی با یک آگونوست دوپامین - بروموکریپتین یا کابرگولین - است. آگونوست دوپامین در بیش از ۸۰٪ بیماران مبتلا به پرولاکتینوما باعث طبیعی شدن پرولاکتین، کاهش اندازه تومور و بازگشت عملکرد گنادی می‌شود. به دلیل تأثیر سریع و کارآمدی آگونوست‌های دوپامین در درمان این تومورها در مواردی که ماکروپرولاکتینوما باعث نقص بینایی، نقایص عصبی یا اختلال عملکرد هیپوفیز شده باشد نیز به عنوان درمان اولیه از آن‌ها استفاده می‌شود.

کابرگولین، داروی جدیدتر، به سایر آگونوست‌های دوپامین ارجح است زیرا در طبیعی کردن پرولاکتین و کاهش اندازه تومور کارآمدتر است و عوارض جانبی کمتری نیز دارد. شایعترین عوارض جانبی مشاهده شده در اثر مصرف آگونوست‌های دوپامین شامل تهوع، استفراغ، احساس سبکی سر وضعیتی، سبکی سر و احتقان بینی است. به دلیل نگرانی‌هایی که در مورد اختلال دریچه‌های قلبی ایجاد شده در اثر مصرف کابرگولین، که در بیماران مبتلا به پارکینسون که تحت درمان با دوز بالای آن بوده‌اند، گزارش شده و همچنین نیاز احتمالی طولانی‌مدت به درمان بهتر است در صورت تحمل در بیماران جوان از بروموکریپتین استفاده کرد. در بیمارانی که درمان طبی با آگونوست‌های دوپامین را تحمل نمی‌کنند و یا به درمان پاسخ نمی‌دهند باید تومور را به روش ترنس‌اسفونوئیدال خارج کرد. در افراد مبتلا به میکروپرولاکتینوما بی‌علامت هیچ‌گونه درمانی نیاز نیست.

مطالعات اخیر نشان می‌دهند در بیمارانی که به مدت ۲ سال سطح طبیعی پرولاکتین داشته‌اند و کسانی که با کاهش تدریجی دوز آگونوست دوپامین، باقی‌مانده تومور در آنها مشاهده نشده است می‌توان بدون نگرانی آگونوست دوپامین را قطع کرد. متعاقب قطع مصرف آگونوست دوپامین سطح پرولاکتین باید تا ۱ سال هر ۳ ماه و پس از آن به طور سالانه کنترل شود. تنها در صورت بالا رفتن مجدد پرولاکتین باید MRI درخواست کرد. خطر عود پس از قطع دارو حدود ۲۶٪ تا ۶۹٪ است و به سطح اولیه پرولاکتین و اندازه تومور بستگی دارد.

دو نوع خطا در جریان اندازه‌گیری استاندارد پرولاکتینمی ممکن است رخ دهد: وجود ماکروپرولاکتین و اثر قلاب. در صورتیکه بیمار با هیپرپرولاکتینمی خفیف علائم بالینی مورد انتظار هیپرپرولاکتینمی را نداشته باشد (مانند گالاکتوره، اختلال قاعدگی، ناباروری) باید به وجود ماکروپرولاکتین شک کرد. با وجود اینکه ۸۵٪ پرولاکتین در گردش خون به صورت مونومر است اما سرم حاوی ماکروپرولاکتین نیز هست که یک فرم پلی‌مری پرولاکتین و از نظر زیستی غیرفعال است. اکثر تست‌هایی که به صورت تجاری در دسترس هستند، قادر به شناسایی ماکروپرولاکتین نمی‌باشند، اما در صورت رسوب پلی‌اتیلن گلیکول ممکن است به میزان اندک آن را شناسایی کنند. میزان بروز مواردی که در آن ماکروپرولاکتین مسئول بخش قابل توجهی از هیپرپرولاکتینمی است ۱۰ تا ۲۰٪ تخمین زده شده است. اثر قلاب در مواردی که بیمار یک توده هیپوفیزی بسیار بزرگ دارد اما تنها افزایش خفیفی در پرولاکتین دیده می‌شود باید مدنظر قرار بگیرد. اثر قلاب که یک خطای آزمون است زمانی رخ می‌دهد که غلظت بسیار بالای پرولاکتین - سرم آنتی‌بادی‌های تست ایمونورادیومتری دو جایگاه استاندارد را اشباع کرده و منجر می‌شود که سطح پرولاکتین به اشتباه پائین اندازه‌گیری شود. با اندازه‌گیری مجدد پرولاکتین در رقت ۱:۱۰۰ نمونه سرم می‌توان بر این خطا چیره شد.

افزایش فیزیولوژیک پرولاکتین در بارداری، استرس فیزیکی یا احساسی، فعالیت ورزشی و تحریک دیواره قفسه‌سینه رخ می‌دهد. سایر علل هیپرپرولاکتینمی شامل برخی داروها مانند متوکلوپرامید و رسپیردون هستند که می‌توانند میزان پرولاکتین را به بیش از ۲۰۰ ng/mL افزایش دهند. هیپرپرولاکتینمی خفیف تا متوسط (۲۵ تا ۲۰۰ ng/mL) در حضور یک توده هیپوفیزی بزرگ‌تر به احتمال زیاد در اثر یک تومور غیرمترشحه پرولاکتین که باعث فشار روی ساقه‌انفاندیولار و مهار انتقال دوپامین به لاکتوتروف شده ایجاد شده است. سایر علل عبارت‌اند از: اختلالات هیپوتالاموس - هیپوفیزی، اختلالات سیستمیک و علت‌های نورونیک وایدیوپاتیک.





### درمان و پیش‌آگهی

هورمون رشد نو ترکیب انسانی (hGH) برای بهبود رشد طولی در کودکان کوتاه قد استفاده می‌شود. سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) درمان با GH را در موارد فقدان کامل GH همراه با عقب‌ماندگی رشد شدید یا کمبود نسبی GH منجر به کوتاهی قد، تأیید کرده است. قد کوتاه به صورت قد بیش از  $\frac{2}{5}$  انحراف معیار زیر میانگین کودکان طبیعی هم‌سن، سرعت رشد کمتر از صدک ۲۵، تأخیر سن استخوانی و قد پیش‌بینی شده در بزرگسالی کمتر از میانگین قد والدین تعریف می‌شود. شرایطی که در آنها FDA استفاده از GH را تأیید کرده عبارت‌اند از: کمبود GH، کوتاهی قد ایدیوپاتیک، سندرم ترنر، سندرم پرادر-ویلی، بیماری مزمن کلیوی، از دست رفتن عضلات ناشی از AIDS، کمبود ژن SHOX، سندرم نونان<sup>۱</sup> و کودکانی که برای سن بارداری کوچک متولد شده‌اند. در تشخیص کمبود GH در اطفال، ترکیبی از ارزیابی بالینی به همراه پاسخ ناکافی GH هیپوفیز به تست‌های تحریکی استفاده می‌شود. در کودکانی که اختلالات کمبود GH ندارند و یا کمبود نسبی GH دارند دوزهای بالاتر GH توصیه شده است.

در بزرگسالان GH به صورت تزریق روزانه زیر جلدی و با دوز ۰/۱ تا ۰/۳mg شروع می‌شود و سپس با توجه به پاسخ بالینی، عوارض جانبی و سطوح IGF-I، در فواصل ۶ هفته‌ای دوز آن افزایش داده می‌شود. منع مطلق استفاده از GH درمانی در بزرگسالان شامل نئوپلاسم فعال، افزایش فشار داخل جمجمه‌ای ورتینوپاتی تکثیری دیابتی است. دیابت کنترل نشده و بیماری تیروئیدی درمان نشده نیز منبع نسبی دارند. عوارض جانبی GH درمانی اغلب گذرا و شامل درد مفاصل، احتباس مایع، سندرم تونل کارپال و عدم تحمل گلوکز هستند. عوارض جانبی دیگر در اطفال عبارت‌اند از: لغزش اپی‌فیز سر فمور و هیدروسفالی.

### آکرومگالی یا افزایش ترشح هورمون رشد

#### تعریف و اپیدمیولوژی

آکرومگالی به صورت تحت‌اللفظی با بزرگ شدن غیرطبیعی انتهای اسکلت بدن تعریف می‌شود. این اختلال در اثر

ترشح بیش از حد GH در بزرگسالی ایجاد می‌شود. در کودکان ترشح مازاد GH پیش از بسته شدن صفحه رشد اپی‌فیزی منجر به ایجاد ژیگانتیسم می‌شود. در هر دو اختلال علت تقریباً همواره یک تومور مترشح‌کننده GH هیپوفیز است. حدود ۳۰٪ آدنوم‌های هیپوفیزی ترشح‌کننده GH چند هورمونی هستند و پرولاکتین نیز ترشح می‌کنند. بروز آکرومگالی حدود ۲ تا ۴ نفر در هر ۱ میلیون جمعیت است و میانگین سنی در زمان تشخیص ۴۰ تا ۵۰ سال است.

#### آسیب‌شناسی

تومورهای مترشح‌کننده GH در اثر گسترش کلونی‌وار تنها سوماتوتروف‌ها یا مخلوط‌سوماتوما توموتروف‌ها ایجاد می‌شوند. اختلالات ژنتیکی مختلفی ممکن است در آدنوم‌های مترشح‌کننده GH هیپوفیز دیده شود. ترشح بیش از حد GH در اثر هیپرپلازی سوماتوتروف و آدنوماها در بیماران مبتلا به سندرم مکنون آلبرایت، که توسط یک جهش فعال‌کننده پروتئین G ایجاد می‌شود، نیز دیده می‌شود. سندرم‌های خانوادگی که با آدنوم‌های هیپوفیزی ترشح‌کننده GH همراهی دارند عبارت‌اند از: نئوپلازی متعدد درون‌ریز نوع ۱، کمپلکس کارنی (میگزوم، افزایش رنگدانه‌های پوست و تومورهای بیضه، آدرنال و هیپوفیز) و جهش‌هایی در AIP (پروتئین با اثر متقابل بر گیرنده آریل هیدروکربن).

#### تظاهرات بالینی

آکرومگالی یک بیماری نادر است و سیر تغییرات علائم و نشانه‌های آن آرام و تدریجی است. به طور معمول از زمان شروع اولین علائم و نشانه‌ها تا زمان تشخیص بیماری حدود ۸ تا ۱۰ سال طول می‌کشد که در طول این زمان بسیاری از بیماران برای بسیاری ناهنجاری‌های متابولیک و بیمارمندی‌های<sup>۲</sup> ناشی از GH مازاد تحت درمان‌های طبی و جراحی قرار می‌گیرند. یافته‌های بالینی مشخصه

1- Noonan's Syndrome

2- Multiple Endocrine Neoplasia Type 1

3- Morbidities





به آکرومگالی سطوح GH به طور متناقض ممکن است بالا بروند، بدون تغییر باقی بمانند و یا کاهش پیدا کنند اما به سطح کمتر از  $1 \text{ ng/mL}$  نرسند. اغلب بیماران مبتلا به آکرومگالی تومور هیپوفیزی مترشحه GH دارند و حدود ۷۰٪ موارد آکرومگالی توسط ماکروآدنوم‌های هیپوفیز ایجاد می‌شود. به ندرت ترشح بیش از حد GH ناشی از تومورهای نابه‌جای ترشح‌کننده GHRH شامل هامار توم هیپوتالاموس و گانگلیوسیتوما هیپوتالاموس، تومورهای سلول جزیره پانکراس، کارسینوم سلول کوچک در ریه، کارسینوئید، آدنوم‌های آدرنال و فئوکروموسیتوم است. ترشح نابجای GH هم‌چنین از سرطان‌های پانکراس، ریه و پستان نیز گزارش شده است.

### درمان و پیش‌آگهی

درمان آکرومگالی نیازمند درمان تومور و طبیعی ساختن سطوح GH و IGF-I به همراه رسیدگی به بیمارمندی‌ها و اختلالات متابولیک ایجاد شده در اثر مازاد GH است. در درمان باید از روش‌های مختلف جهت کنترل مناسب بیماری استفاده کرد. درمان اولیه تقریباً همیشه جراحی ترنس‌اسفنوئیدال است که میزان بهبودی کامل در آن به طور مستقیم با اندازه تومور مرتبط است. در بیماران با میکروآدنوم‌های داخل زین میزان بهبودی کامل با جراحی ۷۵٪ تا ۹۵٪ است. حتی در بیماران با ماکروآدنوم‌های غیرمهاجم، خارج کردن به روش جراحی منجر به طبیعی شدن سطوح IGF-I در ۴۰٪ تا ۶۸٪ بیماران می‌شود.

حدود ۴۰٪ تا ۶۰٪ تومورها با انجام جراحی به تنهایی کنترل نمی‌شوند که علت آن تهاجم به سینوس غاری یا تهاجم داخل کپسولی داخل عنکبوتیه است. سایر گزینه‌های درمان عبارت‌اند از: درمان طبی اولیه یا عمل جراحی اولیه جهت خارج کردن بخش عمده تومور و سپس درمان طبی جهت کنترل هورمونی و / یا رادیوتراپی برای درمان باقی‌مانده تومور. رادیوتراپی به روش معمول می‌تواند در بیش از ۶۰٪ بیماران سطوح GH و IGF-I را به حد طبیعی برساند. اما حداکثر پاسخ به درمان در طول ۱۰ تا ۱۵ سال به دست می‌آید. رادیوتراپی متمرکز تک دوز

### جدول ۴-۶۲ ویژگی‌های بالینی آکرومگالی

تظاهرات	تغییر
<b>تغییرات سوماتیک</b>	
دست‌ها و پاهای بزرگ شده	تغییرات انتهای
درد مفاصل	تغییرات عضلانی اسکلتی
پروگناتیسم (چلو آمدن فک)	
اختلال جفت‌شدگی (در دندان‌ها)	
سندرم تونل کارپال	
میوپاتی پروگزیمال	
تعریق	تغییرات پوستی
پولیپ	تغییرات کولون
کارسینوم	
بزرگ شدن قلب	علائم قلبی عروقی
فشار خون بالا	
زبان	بزرگ‌اندرونگی
تیروئید	(visceromegaly)
کبد	
<b>تغییرات درون ریز - متابولیک</b>	
اختلالات قاعدگی	تولیدمثل
گالاکتوره	
کاهش میل جنسی	
تحمل مختل گلوکز	متابولیسم کربوهیدرات
دیابت قندی	
تری‌گیلسرید خون بالا	چربی‌ها

این بیماری شامل تغییرات فیزیکی استخوان و بافت نرم به همراه اختلالات متعدد درون‌ریز و متابولیک است (جدول ۴-۶۲).

### تشخیص و تشخیص‌های افتراقی

در اکثر بیماران مبتلا به آکرومگالی می‌توان از اندازه‌گیری IGF-I سرم جهت تشخیص GH مازاد استفاده کرد. یک روش دیگر، تست تحمل خوراکی گلوکز با  $100 \text{ g}$  گلوکز است. به طور طبیعی گلوکز سطح GH را تا کمتر از  $1 \text{ ng/mL}$  پس از ۲ ساعت سرکوب می‌کند. در بیماران مبتلا



تحریکی) و سوماتواستاتین (مهاری) تنظیم می‌شود. علاوه بر این، تحت فیدبک منفی از هورمون‌های تیروئیدی آزاد شده از غده تیروئید نیز قرار می‌گیرد.

### ارزیابی

برای بررسی محور هیپوفیز - تیروئید باید سطوح TSH و هم‌چنین هورمون‌های تیروئیدی آزاد شده از تیروئید (تیروکسین [T<sub>4</sub>] و تری‌یدوتیرونین [T<sub>3</sub>]) را سنجید. تست دینامیک با استفاده از TRH امروزه دیگر موجود نیست.

### کمبود TSH

#### تعریف و اپیدمیولوژی

کمبود TSH منجر به کم‌کاری تیروئید ثانویه می‌شود: کاهش ترشح TSH از هیپوفیز باعث می‌شود غده تیروئید به مقدار کافی برای آزادسازی هورمون‌های تیروئیدی تحریک نشود. شیوع کمبود TSH حدود ۱ در هر ۸۰,۰۰۰ تا ۱۲۰,۰۰۰ نفر تخمین زده شده است.

#### آسیب‌شناسی

کم‌کاری هیپوفیز ناشی از دست‌اندازی یک تومور به هیپوفیز طبیعی می‌تواند منجر به کمبود یک یا بیشتر از هورمون‌های هیپوفیزی شود. درمان رادیاسیون غده هیپوفیز نیز ممکن است علت ایجاد کم‌کاری هیپوفیز در طول زمان باشد.

#### تظاهرات بالینی

علائم و نشانه‌های معمول کم‌کاری هیپوفیز عبارت‌اند از افزایش وزن، خستگی، عدم تحمل سرما و یبوست. در صورتی که این وضعیت ناشی از یک تومور ناحیه زین باشد ممکن است بسته به اندازه تومور علائم فشار توده‌ای نیز مشاهده شوند.

گامانایف<sup>۱</sup> میزان پسرقت ۲۹٪ تا ۶۰٪ در ۵ سال دارد. در بیش از ۵۰٪ بیماران در طول ۵ تا ۱۰ سال پس از رادیوتراپی کم‌کاری هیپوفیز مشاهده می‌شود.

در حال حاضر سه دسته دارویی برای درمان آکرومگالی استفاده می‌شوند: آگونیست‌های دوپامین، لیگاند‌های گیرنده سوماتواستاتین (SRL) مانند اکتروتايد و لانتروتايد، و آنتاگونیست‌های گیرنده GH. اثر اصلی SRLها بر روی گیرنده سوماتواستاتین زیر گروه ۲ و ۵ است که باعث کاهش ترشح GH از تومور می‌شود. در آکرومگالی، SRLها به عنوان خط اول درمان، در زمان پایین بودن احتمال بهبودی با جراحی، پس از درمان ناموفق ترشح بیش از حد GH با جراحی، پیش از عمل جراحی جهت بهبود بیمارمندی‌های شدید که ممکن است مانع جراحی شوند یا آن را عارضه‌دار کنند و هم‌چنین جهت کنترل کامل یا نسبی GH و IGF-I در هنگام انتظار برای رادیوتراپی و جهت دریافت بهترین نتیجه از آن، کاربرد دارند. SRLها سطوح GH و IGF-I را در ۴۰٪ تا ۶۵٪ بیماران طبیعی می‌کنند و در حدود ۵۰٪ موارد نیز باعث کاهش اندازه تومور می‌شوند. عوارض جانبی SRLها شامل اسهال، کرامپ شکمی، نفخ و سنگ کیسه صفرا (۱۵٪) هستند.

تنها آنتاگونیست گیرنده GH موجود، پگویزومانت<sup>۲</sup> است. این دارو با بلوک کردن گیرنده‌های GH موجود در کبد باعث بلوک شدن فعالیت محیطی GH می‌شود. پگویزومانت در بیمارانی که علیرغم دریافت دوز حداکثر SRLها افزایش پایدار سطوح IGF-I دارند کاربرد دارد. این دارو در درمان آکرومگالی بسیار موثر است و در ۹۷٪ بیماران سطوح IGF-I را طبیعی می‌کند؛ افزایش گذرا در آنزیم‌های عملکرد کبدی در ۲۵٪ از افراد درمان شده و رشد تومور در کمتر از ۲٪ آنها دیده می‌شود.

کابریولین کارآمدترین آگونیست دوپامین در درمان آکرومگالی است اما در کمتر از ۱۰٪ بیماران موثر است.

### هورمون محرک تیروئید

TSH یک گلیکوپروتئین مترشحه از سلول‌های تیروتروف هیپوفیز قدامی است. این گلیکوپروتئین از بخش‌های آلفا و بتا تشکیل شده است. آزاد شدن آن توسط TRH

1- Focused Single-dose Gamma Knife Radiotherapy

2- Pegvisomant



بیماران مشاهده می‌شود. در بسیاری از مواقع این تومورها در ابتدا به اشتباه به عنوان پرکاری اولیه تیروئید تشخیص داده می‌شوند و بیماران به اشتباه با ید رادیواکتیو تحت درمان قرار می‌گیرند. در برخی موارد TSH مترشحه از این تومورها از نظر زیستی غیرفعال است و تومور به عنوان یک یافته اتفاقی در مطالعات تصویربرداری شناسایی می‌شود.

### تشخیص و تشخیص‌های افتراقی

تشخیص براساس بالا بودن TSH و یا مقادیر طبیعی اما نامتناسب آن به همراه سطوح بالای هورمون‌های تیروئید ( $T_4$  و  $T_3$  کل و آزاد) داده می‌شود. تشخیص‌های افتراقی عبارتند از: مقاومت ژنتیکی به هورمون تیروئیدی و هیپر تیروکسیمی تیروئید، که با TSH طبیعی،  $T_4$  کل بالا،  $T_4$  آزاد طبیعی و افزایش گلوبولین متصل‌شونده به تیروکسین تعریف می‌شود. مطالعات تصویربرداری (MRI) باید تنها پس از تایید بیوشیمیایی انجام شود زیرا بروز تومورهای هیپوفیزی اتفاقی<sup>۱</sup> بالا است.

### درمان و پیش‌آگهی

جراحی (خارج کردن از طریق ترنس‌اسفنوئید) خط اول درمان است و باید توسط یک جراح اعصاب با تجربه انجام گیرد. در صورتی که جراحی توسط بیمار پذیرفته نشود و یا ممنوعیت داشته باشد می‌توان از رادیوتراپی استفاده کرد. برای درمان پرکاری تیروئید پایدار پس از جراحی می‌توان از درمان طبی با آنالوگ‌های سوما‌تواستاتین (مانند اکثر توتاید، لانترو تاید) استفاده کرد. اغلب بیماران به این درمان پاسخ می‌دهند و علائم تیرو تیکوتیکوز در آنها کنترل شده و اندازه تومور کاهش می‌یابد.

### هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک

ACTH یک هورمون پپتیدی ۳۹ اسیدآمینوای است که از یک مولکول پیش‌ساز، پرو-اپیومالانوکورتین (POMC)، تشکیل شده که توسط کورتیکوتروف‌های هیپوفیز قدما می‌

### تشخیص و تشخیص‌های افتراقی

کم‌کاری ثانویه تیروئید با سطوح پایین  $T_4$  آزاد همراه مقادیر پایین یا طبیعی (اما غیر متناسب) TSH تعریف می‌شود. تشخیص افتراقی سندرم یوتیروئید بیمار است که اغلب در شرایط یک بیماری حاد دیده می‌شود. این سندرم نیاز به هیچ مداخله‌ای ندارد و تکرار آزمایش پس از رفع بیماری حاد، مقادیر طبیعی را نشان خواهد داد.

### درمان و پیش‌آگهی

درمان مانند کم‌کاری اولیه تیروئید مبتنی بر جایگزینی هورمون‌های تیروئید است. اندازه‌گیری  $T_4$  آزاد به جای TSH جهت راهنمای اصلاح درمان استفاده می‌شود. نارسایی زمینه‌ای آدرنال باید همواره رد شود و در صورت وجود پیش از شروع درمان کم‌کاری ثانویه تیروئید درمان شود. با این کار از ایجاد یک کریز آدرنال جلوگیری خواهیم کرد.

### تومورهای هیپوفیزی ترشح‌کننده TSH

#### تعریف و اپیدمیولوژی

تومورهای هیپوفیزی مترشحه TSH نادرند و با آزاد شدن نامتناسب TSH که نسبت به مکانیسم فیدبک منفی هورمون‌های تیروئید آزاد شده از غده تیروئید مقاوم است مشخص می‌شوند. شیوع آدنوم‌های هیپوفیزی مترشحه TSH در جمعیت عمومی ۱ تا ۲ مورد در هر میلیون نفر است.

#### آسیب‌شناسی

پاتوژنز تومورهای هیپوفیزی مترشحه TSH ناشناخته است.

#### تظاهرات بالینی

شایع‌ترین سن بروز بیماری در دهه پنجم عمر است و در مردان و زنان تفاوتی ندارد. علائم اولیه ممکن است ناشی از اثر توده‌ای تومور باشند و یا به طور شایع‌تر، علائم و نشانه‌های پرکاری تیروئید شامل کاهش وزن، ترمور، عدم تحمل گرما و اسهال ایجاد شود. گواتر منتشر در حدود ۸۰٪

1- Incidental



ساخته و ترشح می‌شود. ACTH توسط هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین هیپوتالاموس (CRH) تحریک می‌شود. ACTH نیز آزادسازی گلوکوکورتیکوئید و آندروژن‌ها از قشر آدرنال را تحریک می‌کند.

### کمبود ACTH

#### تعریف و آسیب‌شناسی

کمبود ACTH باعث ایجاد نارسایی ثانویه آدرنال و کاهش کورتیزول و آندروژن‌های آدرنال می‌شود. ترشح آلدسترون از غدد آدرنال مختل نمی‌شود زیرا محور رنین - آنژیوتانسین باعث حفظ آن می‌شود. کمبود ACTH می‌تواند به علت فشار یک تومور هیپوفیزی بزرگ که منجر به وارد آوردن فشار و له‌شدگی هیپوفیز طبیعی می‌شود ایجاد شود. شایع‌ترین علت نارسایی ثانویه یا ثالثیه آدرنال درمان‌زاد<sup>۱</sup> است و در اثر مصرف استروئید برای درمان سایر بیماری‌ها ایجاد می‌شود.

#### تظاهرات بالینی

نارسایی اولیه و ثانویه آدرنال هر دو با کاهش وزن، خستگی، ضعف عضلات، علائم وضعیتی<sup>۲</sup>، تهوع، استفراغ، اسهال و درد شکمی مشخص می‌شوند. اختلالات بیوشیمیایی عبارت‌اند از: هیپوناترمی، ازوتمی، ائوزینوفیلی و آنمی. افزایش رنگدانه‌های پوست<sup>۳</sup> و هیپرکالمی تنها در نارسایی اولیه آدرنال وجود دارند و در کمبود ACTH مشاهده نمی‌شوند.

#### تشخیص و تشخیص‌های افتراقی

استاندارد طلایی تشخیص نارسایی ثانویه آدرنال تست تحمل انسولین است. این تست در بیماران مسن و در کسانی که سابقه تشنج، بیماری قلبی عروقی و یا بیماری عروق مغزی دارند ممنوعیت دارد. به عنوان یک تست کم خطرتر می‌توان از تست سریع تحریکی ACTH در حالت ناشتا ۸ صبح استفاده کرد. در این تست پاسخ کورتیزول به ACTH صناعی یا کوزینتروپین اندازه‌گیری می‌شود. ابتدا مقادیر پایه ACTH و کورتیزول اندازه‌گیری می‌شود و سپس سطوح کورتیزول در دقایق ۳۰ و ۶۰ یک بار دیگر

سنجیده می‌شود. سطح کورتیزول ۸ صبح پایین‌تر از  $5\mu\text{g/dL}$  مطرح‌کننده نارسایی آدرنال است. سطح حداکثر کورتیزول پلاسما بیش از ۱۸ تا  $20\mu\text{g/dL}$  به عنوان پاسخ طبیعی در نظر گرفته می‌شود.

#### درمان

درمان جایگزینی گلوکوکورتیکوئید به شکل هیدروکورتیزون ( $10\text{mg}$  در روز [AM]،  $5\text{mg}$  در شب [PM]) یا پردنیزون ( $5$  تا  $7/5\text{mg}$  روزانه) شروع می‌شود. آموزش بیمار درباره نیاز به دوز استرس استروئیدها مهم است. در بیماران با نارسایی مرکزی آدرنال، معمولاً نیازی به تجویز مینرالوکورتیکوئیدها نیست.

### تومورهای هیپوفیزی مترشحه ACTH (بیماری کوشینگ)

#### تعریف و اپیدمیولوژی

تومورهای هیپوفیزی مترشحه ACTH (طبق تعریف، بیماری کوشینگ) حدود ۸۰٪ موارد سندرم کوشینگ را تشکیل می‌دهند؛ این تومورها اغلب میکروآدنوم هستند و در زنان، با نسبت مونث به مذکر ۳ به ۱ بیشتر دیده می‌شود.

#### آسیب‌شناسی

تحریک مزمن مقادیر مازاد ACTH منجر به ایجاد هیپرپلازی ساده منتشر در هر دو غده آدرنال و یا گاهی هیپرپلازی مولتی‌ندولار شده که هر دو موجب تولید مازاد کورتیزول می‌شوند.

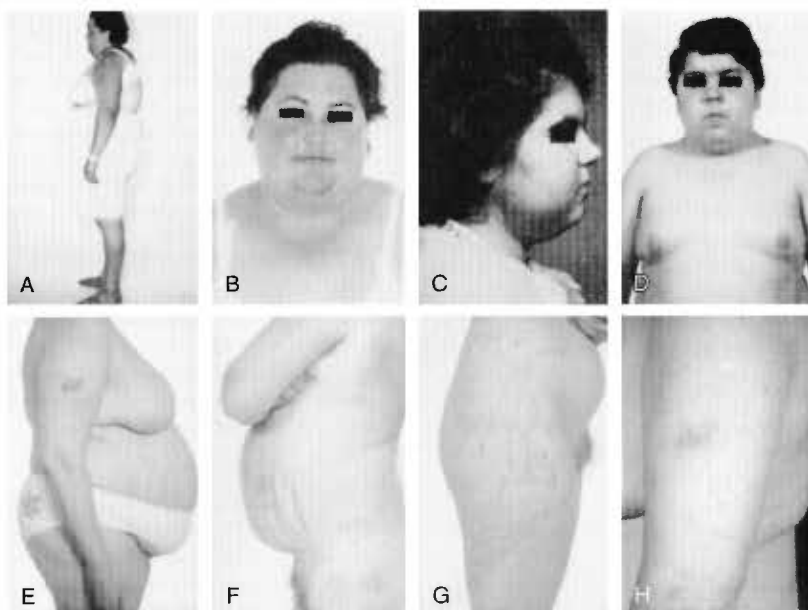
#### تظاهرات بالینی

علائم و نشانه‌های بیماری کوشینگ مربوط به افزایش کورتیزول هستند و عبارت‌اند از: چاقی مرکزی، پرمویی، پرخونی صورت، استریای بنفش، توده چربی در مناطق سوپراکلاویکولار و پشت گردن و ضعف عضلات (شکل

1- Iatrogenic

2- Orthostatic

3- Hyperpigmentation



**شکل ۶۲-۲** تظاهرات بالینی سندرم کوشینگ. A. چاقی مرکزی و تا حدودی سرتاسری و کیفوز پشت در یک زن ۳۰ ساله با بیماری کوشینگ. B. صورت ماه مانند، پرخونی صورت، پرمویی و توده چربی بزرگ شد در ناحیه سوپراکلاویکولار در همان زن. C. گرد شدن صورت، پرمویی و آکنه در یک دختر ۱۴ ساله مبتلا به بیماری کوشینگ. D. چاقی مرکزی و سرتاسری و صورت ماه مانند در یک پسر ۱۴ ساله مبتلا به بیماری کوشینگ. E. چاقی واضح مرکزی با استریاهای شکمی نبود در یک زن ۴۱ ساله (E) و یک مرد ۴۰ ساله (F) با بیماری کوشینگ. G. استریا در یک بیمار ۲۴ ساله با هیپرپلازی مادرزادی آدرنال که در درمان جایگزینی از دوزهای بیش از حد دکزامتازون استفاده کرده است. H. کبودی تیپیک و پوست نازک در یک بیمار با بیماری کوشینگ. در این مورد کبودی بدون وجود یک آسیب واضح ایجاد شده است.

(From Larsen PR, Kronenberg H, Melmed S, et al: Williams Textbook of Endocrinology)

ناشتای ۸ صبح را پس از دریافت ۱ mg دکزامتازون در ساعت ۱۱ شب قبل اندازه گیری می‌کند. پاسخ طبیعی به صورت سرکوب کورتیزول به زیر  $1 \mu\text{g/dL}$  در نظر گرفته می‌شود. تست تشخیصی دیگر اندازه گیری کورتیزول بزاق آخر شب است که با جمع‌آوری بزاق در ساعت ۱۱ شب در دو شب متوالی انجام می‌شود. این تست تنها در صورت وجود الگوی طبیعی خواب قابل اعتماد است. افرادی که در حال مصرف استروئیدهای استنشاقی یا موضعی باشند به علت میزان بالای نتایج مثبت کاذب برای این تست مناسب نیستند. یک یافته مثبت به تنهایی برای تشخیص

سایر تظاهرات بیماری کوشینگ شامل دیابت قندی نوع ۲، فشار خون بالا، دیس‌لیپیدمی، پوکی استخوان و هیپوگنادیسم هستند.

### تشخیص و تشخیص‌های افتراقی

در ارزیابی کورتیزول بالا با منشأ درونزاد ترکیب ۳ تست تشخیصی انجام می‌شود. جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته ممکن است سطح کورتیزول افزایش یافته را نشان دهد اما این تست در افراد با نارسایی کلیوی قابل اعتماد نیست. تست دوم، تست سرکوب با ۱ mg دکزامتازون، سطح کورتیزول



### گوناود تروپین‌ها

دو گوناود تروپین LH و FSH هورمون‌های گلیکوپروتئینی هستند که توسط گنادوتروف‌ها در هیپوفیز قدامی ساخته و ترشح می‌شوند. هر دو از دو بخش آلفا و بتا تشکیل شده‌اند که بخش بتا مسئول عملکرد زیستی ویژه آنها است. این هورمون‌ها به گیرنده‌ها در گنادها (تخمندان‌ها و بیضه‌ها) متصل شده و عملکرد گنادی را تنظیم می‌کنند. ترشح هر دوی آنها توسط هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) از هیپوتالاموس و فیدبک استروئیدهای جنسی در گردش (استروژن و تستوسترون) تنظیم می‌شود.

### کمبود گنادوتروپین (هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم)

#### تعریف

هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم با کاهش یا عدم ترشح LH و FSH که باعث کاهش ترشح استروئیدهای جنسی (استروژن و تستوسترون) می‌شود، تعریف می‌شود.

#### تظاهرات بالینی

علائم و نشانه‌ها به زمان شروع بیماری و میزان کمبود گنادوتروپین بستگی دارد. در صورت ایجاد کمبود در زمان جنینی ابهام تناسلی ایجاد می‌شود. اگر کمبود پس از تولد اما قبل از بلوغ رخ دهد منجر به تأخیر یا عدم تکامل جنسی می‌شود. شروع آن پس از بلوغ اغلب موجب تغییرات نامحسوس شده و ممکن است تا سالها، به خصوص در مردان، تشخیص داده نشود. تظاهر معمول پس از بلوغ شامل علائم هیپوگنادیسم به همراه ناباروری است.

#### تشخیص و تشخیص‌های افتراقی

تشخیص براساس سطوح پایین یا طبیعی اما نامتناسب FSH و LH به همراه سطح پایین استروئیدهای جنسی (استروژن یا تستوسترون) داده می‌شود. علل کمبود گنادوتروپین می‌تواند مادرزادی (سندرم کالمن، سندرم پرادر-ویلی، دیسپلازی سپتوپتیک) و یا اکتسابی مانند هموکروماتوز، هیپرپرولاکتینمی، تومورهای ناحیه زین،

کافی نیست و نیاز به تکرار و تایید با استفاده از تست‌های دیگر دارد. با توجه به احتمال تولید بیش از حد ACTH به صورت دوره‌ای توسط این تومورها، در افرادی که شک بالینی در آنها بالا است اما آزمون‌های اولیه منفی بوده‌اند تکرار تست‌ها ضروری است.

هیپرکور تیزولیسم پاتولوژیک را باید از فعال شدن فیزیولوژیک محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال در شرایطی مانند بیماری شدید، اختلالات خوردن، الکلیسم، بارداری، بیماری شدید عصبی - روان پزشکی و دیابت ضعیف کنترل شده افتراق داد. علاوه بر این، هیپرکور تیزولیسم پاتولوژیک می‌تواند وابسته به ACTH یا غیر وابسته به آن باشد. متعاقب تشخیص هیپرکور تیزولیسم وابسته به ACTH باید یک MRI هیپوفیز درخواست شود زیرا در اکثر بیماران آدنوم کورتیکوتروف وجود دارد؛ با این حال ۴۰٪ تا ۴۵٪ تومورهای هیپوفیزی مترشحه ACTH حتی در MRI نیز دیده نمی‌شوند. در این موارد، بیماران با سندرم کوشینگ وابسته به ACTH باید پس از تحریک با CRH تحت نمونه‌گیری سینوس پتروزال تحتانی (IPSS) جهت اندازه‌گیری ACTH قرار بگیرند؛ این تست با مشخص کردن اختلاف ACTH هیپوفیز نسبت به محیط می‌تواند تولید بیش از حد ACTH توسط هیپوفیز را از تولید بیش از حد آن به صورت نابه‌جا، افتراق دهد.

#### درمان و پیش‌آگهی

درمان شامل خارج کردن تومور هیپوفیز توسط یک جراح اعصاب با تجربه است. در صورت عدم موفقیت این روش گزینه‌های دیگر جراحی مجدد، برداشتن آدرنال به صورت دوطرفه، رادیوتراپی یا دارودرمانی هستند. از داروها می‌توان به کتوکونازول، متی‌راپون، متیوتان، کابرگولین، یاپازیرنوتاید و میفپرستون اشاره کرد. در موارد شدید می‌توان از اتومیدات داخل وریدی جهت پایدار کردن بیماران برای جراحی استفاده کرد. بهبودی طولانی‌مدت و پایدار پس از جراحی یک میکروآدنوم هیپوفیز در حدود ۶۹٪ تا ۹۸٪ موارد رخ می‌دهد و میزان عود از ۳٪ تا ۱۹٪ متغیر است.



می‌کنند. همچنین ممکن است بیماران علائم هیپوگنادیسم و کمبود سایر هورمون‌های هیپوفیزی را داشته باشند. این تومورها می‌توانند LH، FSH و / یا بخش آلفا ترشح کنند.

### تشخیص و تشخیص‌های افتراقی

بررسی هورمونی سطح بالای LH، FSH و / یا بخش آلفا در غیاب سطح پایین استروژن یا تستوسترون را نشان می‌دهد. جهت تشخیص، به ویژه در زنان یائسه، رنگ‌آمیزی ایمنوپراکسیداز بر روی نمونه‌هایی که از طریق جراحی گرفته شده است ضروری است.

### درمان

درمان اولیه، خارج کردن تومور با جراحی ترنس‌اسفنوئیدال است. به دلیل اندازه و ماهیت تهاجمی تر این تومورها در مقایسه با تومورهای هیپوفیزی حقیقی غیر ترشحي (True nonsecretory pituitary tumors)، از رادیوتراپی به عنوان یک درمان کمکی در این تومورها، استفاده می‌شود.

رادیاسیون مجامه و اختلالات التهابی یا ارتشاحی باشد.

### درمان

در زنان درمان جایگزینی با استروژن خوراکی یا ترانس درمال باید تا سن یائسگی طبیعی ادامه یابد. استفاده از پروژسترون در زنان با رحم دست نخورده برای القاء خونریزی پس از قطع دارو (Withdrawal bleeding) جهت پیشگیری از هیپرپلازی اندومتر ضروری است. درمان جایگزینی تستوسترون در مردان به شکل‌های متعدد از جمله تزریق داخل عضلانی، ژل‌های مختلف و patch موجود است. درمان باروری در زنان با استفاده از FSH و LH نو ترکیب و در مردان با گنادوتروپین جفتی انسان (hCG) و FSH انجام می‌شود.

### تومورهای هیپوفیزی مترشحه گنادوتروپین

#### تعریف و اپیدمیولوژی

تومورهای هیپوفیزی مترشحه گنادوتروپین اغلب بزرگ هستند و با علائم و نشانه‌های اثر فشاری توده بروز

## اختلالات هورمون‌های هیپوفیز خلفی

هم‌چنین می‌تواند اکتسابی و ثانویه به تومورهای داخل زین و بالای زین، ارتشاح هیپوفیز خلفی و هیپوتالاموس، عفونت، تروما یا جراحی و یا به عنوان بخشی از یک وضعیت خودایمن باشد. جدول ۵-۶۲ فهرست کامل‌تری از علل دیابت بی مزه ارائه می‌کند.

### تظاهرات بالینی

پرادراری (به صورت دفع بیش از ۳L ادرار در روز) و پرنوشتی کلیدهای تشخیصی DI در بالین هستند.

### تشخیص و تشخیص‌های افتراقی

DI می‌تواند مرکزی، در اثر کمبود AVP و یا نفروژنیک و در اثر مقاومت به AVP باشد. تا زمانی که دسترسی به آب

AVP و گسسی‌توسین دو هورمونی هستند که در هیپوتالاموس تولید شده و توسط هیپوفیز خلفی ذخیره و آزاد می‌شوند.

### دیابت بی مزه

#### تعریف

دیابت بی مزه (DI) با کمبود AVP و دفع حجم زیادی از ادرار رقیق تعریف می‌شود.

### آسیب‌شناسی

DI مرکزی می‌تواند خانوادگی و به صورت یک جهش اتوزومی غالب در ژن وازوپرسین باشد که عملکرد نورون‌های تولیدکننده AVP را تحت تاثیر قرار می‌دهد.



### جدول ۵-۶۲ علل دیابت بی‌مزه

#### دیابت بی‌مزه مرکزی

ایدیوپاتیک

خانوادگی

هیپوفیز برداری

ارتشاح هیپوتالاموس و هیپوفیز خلفی

هیستوسیتوز سلول لانگرهانس

گرانولوم

عفونت

تومورها (داخل زین و بالای زین)

خودایمی

#### دیابت بی‌مزه نفروژنیک

ایدیوپاتیک

خانوادگی

جهش ژن رسپتور  $V_2$ 

جهش ژن آکواپورین - ۲

بیماری مزمن کلیوی (مانند پیلو نفریت مزمن، بیماری کلیه پلی کیستیک یا

بیماری کیستیک مدولاری)

هیپوکالمی

هیپرکلسمی

کم‌خونی سلول داسی

داروها

لیتیوم

فلورید

دمکلوسیکلین

کلشی‌سین

DI مرکزی به آنالوگ صناعی با افزایش اسمولالیتیه ادرار و کاهش حجم ادرار پاسخ می‌دهند. در مقابل بیماران با DI نفروژنیک به وازوپرسین صناعی پاسخی نمی‌دهند. در بیماران با DI نسبی مرکزی ممکن است پاسخ محدودی مشاهده شود.

پرنوشی اولیه به صورت افزایش دریافت آب بدون وجود کمبود یا مقاومت به AVP تعریف می‌شود. بیماران با پرنوشی اولیه بدون احتیاج به وازوپرسین صناعی، قادر به تغلیظ ادرار خود هستند.

### درمان

درمان جایگزینی با دسموپرسین (DDAVP)، یک آنالوگ AVP، در اشکال خوراکی، تزریقی و داخل بینی موجود است. وازوپرسین آبی<sup>۱</sup> یک آنالوگ کوتاه اثر تر AVP است که می‌تواند به صورت زیر جلدی در دوره بلافاصله پس از عمل تجویز شود. سایر آنالوگ‌های AVP عبارت‌اند از: DDAVP، که به اشکال زیر جلدی، داخل بینی و داخل وریدی موجود است و دسموپرسین که تنها شکل دارویی آن قرص است. به علت طبیعت گذرای DI و احتمال تبدیل آن به سندرم گذرای ترشح نامتناسب هورمون ضدادراری (SIADH) در بیمارانی که تحت عمل جراحی هیپوفیز قرار گرفته‌اند، AVP باید با احتیاط و نه به عنوان یک داروی ثابت و طبق برنامه (جهت جلوگیری از ایجاد هیپوناترمی) تجویز شود.

### سندرم ترشح نامتناسب هورمون ضدادراری

SIADH در مبحث هیپوناترمی در فصل ۲۷ توضیح داده شده است.

آزاد، امکان‌پذیر و مکانیسم تشنگی نیز دست نخورده باشد، بیماران DI معمولاً قادر به حفظ سطوح طبیعی سدیم سرم و اسمولالیتیه هستند. تست محرومیت از آب تست اولیه جهت تشخیص و افتراق علل DI است. در بیماران مبتلا به DI سطح سدیم سرم و اسمولالیتیه در پاسخ به محرومیت از آب افزایش می‌یابند. در صورت عدم افزایش طبیعی اسمولالیتیه ادرار و کاهش حجم ادرار پاسخ‌دهی به یک آنالوگ صناعی وازوپرسین بررسی می‌شود. بیماران با

1- Aqueous Vasopressin





## منابع

- Billir BM, Grossman AB, Stewart PM, et al: Treatment of adrenocorticotropic-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement, *J Clin Endocrinol Metab* 93:2454-2462, 2008.
- Fleseriu M, Petersenn S: Medical management of Cushing's disease: what is the future? *Pituitary* 15:330-341, 2012.
- Freda P, Beckers A, Katznelson L, et al: Pituitary incidentaloma: an Endocrine Society clinical practice guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 96:894-904, 2011.
- Melmed S: Medical progress: acromegaly, *N Engl J Med* 355:2558-2573, 2006.
- Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, et al: Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 96:273-288, 2011.
- Melmed S, Colao A, Barkan A, et al: Guidelines for acromegaly management: an update, *J Clin Endocrinol Metab* 94:1509-1517, 2009.
- Nieman L, Billir B, Findling J, et al: The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 93:1526-1540, 2008.
- Swearingen B, Billir B: *Diagnosis and management of pituitary disorders*, New York, 2008, Humana Press.