پاتوفیزیولوژی اختلالات آدرنال

**تعریف**:

اناتومی ادرنال

هورمون های ادرنال

تنظیم هورمونی

**بیماری کوشینگ:**

همه گیر شناسی

علت شناسی

علائم بالینی

تشخیص

درمان

**افزایش ترشح هورمون مینرالوکورتیکوئید:**

همه گیر شناسی

علت شناسی

علائم بالینی

تشخیص

درمان

**آناتومی:**

غده آدرنال همانند یک کلاهک کوچک در قسمت فوقانی کلیه ها قرار دارد .11-6 گرم وزن دارد که عروق سوپرارنال به ان وارد می شوند،ورید سوپرارنال راست مستقیما" به ورید اجوف تحتانی و سوپرارنال چپ به ورید کلیوی می ریزد.

**دسته ی هورمونی:**

آدرنال سه دسته هورمون می سازد :

* گلوکوکورتیکوئید ها (کورتیزول)
* مینرالوکورتیکوئیدها (آلدوسترون)
* پیش سازهای اندروژن های ادرنال (دهیدرواپی الدسترون)

گلوکوکورتیکوئیدها و مینرالوکورتیکوئیدها گیرنده های سطح هسته ای جدا دارند.

گلوکوکورتیکوئیدها تنظیم استرس را بر عهده دارند و مینرالوکورتیکوئیدها تنظیم فشار خون و الکترولیت ها را بر عهده دارند؛ یعنی سطح سدیم و پتاسیم را در حد طبیعی حفظ می کنند، در نتیجه فشار خون سیستولیک و دیاستولیک را تنظیم می کنند.

پیش سازهای اندروژن های ادرنال به گنادها (غدد جنسی) و یا تارگت ها(سلول های هدف محیطی) می روند، در آنجا به اندروژن تبدیل می شوند و آن نیز به استروژن تبدیل می شود که سیستم جداگانه ای دارد.

تولید و ترشح گلوکوکورتیکوئیدها وآندروژنهای آدرنال تحت کنترل محور هیپوتالامیک –هیپوفیز- آدرنال است؛ در حالی که تولید و ترشح مینرالوکورتیکوئیدها تحت کنترل سیستم رنین- آنژیوتنسین- آلدوسترون است.

کلسترول طی یکسری واکنشهابه پرگننولون ( (pregnenolone و در نهایت به آلدوسترون تبدیل می شود و همچنین با یک تفاوت کوچک درشاخه ها کورتیزول را می سازد؛ درواقع هورمونهای قشر فوق کلیه از کلسترول ساخته می شوند. دهیدرواپی آندرسترون (DHEA) آندروژن ها را می سازد. این متابولیت اگر در خانمها بالا باشد، اختلالات مردانه بوجود می آید و با مشکلاتی همراه است، نظیر: نازایی، تخمدان پلی کیستیک، هیرسوتیسم (پر موئی) و اختلال در کم کردن وزن.

کورتیزول، گلوکورتیکوئید اصلی ترشح شده از آدرنال بوده و ACTH کنترل کننده ترشح کورتیزول است.

حداکثر ترشح کورتیزول دراوایل صبح است ( 8 صبح ) وبه تدریج تا عصر کم می شود تا حدود ساعت 1 صبح به حداقل خود می رسد؛ زیرا ترشح ACTH دارای نوعی ریتم شبانه روزی (Circadian rhythm) است.

افت قند، افت فشارخون و تب باعث ترشح نوروترانسمیترهایی می شود که روی هیپوتالاموس اثر کرده و باعث می شود هیپوتالاموس هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH) را ترشح کند. این هورمون اثر مثبت روی قسمت قدامی غده هیپوفیز دارد و با ترشح ACTH باعث فعال کردن آدرنال برای ترشح کورتیزول شده و ترشح کورتیزول توسط آدرنال راافزایش می دهد. زمانی که سطح سرمی کورتیزول افزایش یافت، کورتیزول با اثر فیدبک منفی (مهاری) در دو سطح، هیپوفیز و هیپوتالاموس، ترشح کورتیزول را کاهش می دهد. قسمت تخصصی هیپوتالاموس درترشح هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین، هسته سوپراکیاسماتیک suprachiasmatic nucleus(SCN) است.

**سیستم آنژیوتانسین :**

آنژیوتانسین 2 وپتاسیم کنترل کننده های اصلی آلدوسترون هستند. قسمت کناره گلومرولی کلیه (juxtaglomerular)، رنین ترشح می کند؛ رنین، آنژیوتنسینوژن را به آنژیوتنسین 1 تبدیل می کند وآنژیوتنسین 1 تحت کنترل آنزیم تبدیل کننده آنژیوتنسین (Angiotensin converting enzyme) به آنژیوتنسین 2 تبدیل می شود. رسپتورهای آنژیوتانسین فعال شده و در نتیجه آلدوسترون آزاد میشود.

**آلدوسترون :**

آلدوسترون مینرالوکورتیکوئید اصلی ترشح شده از آدرنال است. آلدوسترون وظیفه ی احتباس سدیم و دفع پتاسیم را دارد؛ در حقیقت در تنظیم فشارخون سیستمیک دخالت دارد؛ به دو صورت: یا سدیم و حجم افزایش می یابد و یا وازوکانستریکشن می کند و عروق را تنگ می کند تا فشارعروقی زیاد شود.

سیستم فیدبک رنین : اگرسطح رنین کم باشد فشارخون ریوی هم کاهش می یابد واگر سطح رنین زیاد باشد فشارخون ریوی افزایش می یابد.

**تست های تشخیصی :**

1) اندازه گیری کورتیزول 24 ساعته : چون سطح کورتیزول در زمان های مختلف متفاوت است، میزان پلاسمایی کورتیزول تنها زمانی مفهوم دارد که در طول 24 ساعت درنظر گرفته می شود.

2) تست دگزامتازون :

دگزامتازون یک کورتون قوی است. می تواند CRH و ACTH را مهار کرده و تولید کورتیزول درون زاد (که در خود بدن تولید می شود) را مهار کند.

پس از تجویز دگزامتازون، برای تفسیر این تست مهاری اینگونه عمل می کنیم:

الف) اگر آدنوما در هیپو فیز باشد دزهای پایین دگزامتازون اثری ندارد و باز هم کورتیزول ترشح می شود. اگر دز رابالا ببریم سطح کورتیزول کاهش می یابد.

ب) ندول آدرنال : خود آدرنال به صورت اتونوم کورتیزول زیاد ترشح می کند. کورتیزول اضافی تا حد امکان CRH و ACTH را مهار کرده ولی کمکی به مهار ترشح کورتیزول نمی کند و سطح کورتیزول همچنان بالا می ماند.

ج) در آدنومای خارج از هیپوفیز و تومور نابجا (ectopic tumor)

کورتیزول مرتباً ترشح می شود و تجویز دگزامتازون هیچ تغییری در آن ایجاد نمی کند (تومورهای نابجای مترشحه کورتیزول به تست مهاری کاملا مقاوم هستند). با سی تی اسکن محل تومور مشخص می شود.

3) تشخیص کم کاری آدرنال :

الف) برای این تست از کوزینتروپین (cosyntropin) که مشابه ACTH است (24 آمینواسید از 36 اسیدآمینه ACTH را داراست) برای تحریک ترشح کورتیزول استفاده می کنیم.

ب) یک تست دیگر برای تشخیص ترشح ناکافی کورتیزول (کم کاری آدرنال) به نام تست تحمل انسولین وجود دارد.اگر کسی هیپوگلیسمی(افت قند خون) پیدا کند یک استرس است و کورتیزول ترشح می شود. در این تست، 0.1 واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن انسولین تزریق می شود و سطح گلوکز، کورتیزول و هورمون رشد را در دقایق 0، 30، 60 و 120 اندازه می گیریم. زمانی که انسولین خون افزایش یابد گلوکز پایین می آید و شرایط برای ترشح کورتیزول از آدرنال فراهم می شود. این یکی ازتست های تشخیصی است اما خطرناک است، چون افت قند خون می دهد باید تحت کنترل کامل باشد و در بیماران قلبی و دچار تشنج بااحتیاط انجام شود.

**سندروم کوشینگ**

سندرومی است که به علت زیادی ترشح گلوکوکورتیکوئیدایجادمی گردد.

این سندرم می تواند:

1) وابسته به ACTH (ACTH-dependent) باشد؛ به این معنا که آدنوماهای کورتیکوتروپ هیپوفیز باشد و یا تومورهای غیر هیپوفیزی که ACTH ترشح میکنند.

2) غیر وابسته به ACTH (ACTH-independent) باشد؛ مانند آدنوم آدرنوکوتیکال، کارسینومای آدرنوکورتیکال و یا هیپرپلازی آدرنال ندولار

3) یاتروژنیک (کورتونی که کادر درمانی به اشتباه و یا زیاده از حد (مثلا برای رفع التهاب) تجویز کنند)

باشد.

**اپیدمیولوژی :**

1 تا 2 در هر 100 هزار نفراتفاق می افتد(شایع نیست). بیشتر در خانمهاست (4 برابرآقایان)؛ مگر اینکه در سن قبل از بلوغ اتفاق بیفتد که در پسران بیشتر است.

**علت شناسی :**

بیماری اکثرا به علت میکروآدنومای هیپوفیز است که معمولا ابعاد بسیار کوچکی (در حد میلیمتر) دارد. نوع بزرگ آن (ماکروآدنومای هیپوفیز: بیشتر از 1 سانتی متر) در 5 تا 10 درصد بیماران وجوددارد.

**علائم بالینی :**

چون هورمون کورتیزول در بسیاری از سلولها دخالت دارد علائم بالینی آن بسیار وسیع و معمولا غیر اختصاصی است. قند خون را بالا میبرد، مشکلات پوستی ایجاد می کند، فشار خون دیاستولیک را بالا می برد، یا حتی افسردگی.

بنابر این بررسی کامل علائم در فردی که به این بیماری مشکوکیم بسیار مهم است. معمولا چند علامت در فرد وجود دارد که ما آن را از ارگان های مختلف نمیدانیم و به یک عامل هورمونی که همه این ها را تحت تاثیر قرار می دهد توجه میکنیم.

درپوست شکنندگی ایجادمی شودکه کلاژن پاره واستریاایجادمی شود و پوست کبود می شود، بلند شدن فرد به زحمت و به کمک دست است (ضعف عضلات پروگزیمال) که در بیماریهای دیگری نیز وجود دارد، اما در بیماری کوشینگ بسیار مهم تر است. معمولا افزایش وزن دارند؛ چاقی شکمی و پشت گردن پرچربی (کوهان بوفالو).

در استخوان ها نیز استئومالاسی ایجاد میکند.

**پروتکل تشخیصی کوشینگ:** هنگامی که شخصی را با شرایط احتمالی کوشینگ دیدیم (دارای چاقی مرکزی، ضعف عضلات پروکزیمال، هیرسوتیسم، تست گلوکز مختل، اختلالات هورمونی)، این علائم را با تست های ازمایشگاهی که می گیریم مطابقت می دهیم. ابتدا، کورتیزول ادرار 24 ساعته را در نظر می گیریم،3 برابر نرمال نشان می دهد که فرد دچار مشکل است.

تست دیگر midnight plasma cortisol است.اگرمنفی باشد تشخیص کوشینگ نمی دهیم و اگر مثبت باشد تست های تشخیصی کاملتر را انجام می دهیم. به این صورت که دگزامتازون تزریقی تجویز می کنیم؛ اگر دگزامتازون سطح ACTH را تغییر نداد و سطح ACTH پایین بود، مربوط به خود غده ادرنال است؛ اگر در دزهای پایین دگزامتازون، ACTH تغییر نکرد و در دزهای بالای آن ACTH تغییر کرد، نشاندهنده ی آدنومای هیپوفیز است؛ اگر در دزهای بالاتر دگزامتازون سطح ACTH تغییر نکرد، نشاندهنده ی تومور نابجاست.

پس سیستم تشخیص کوشینگ به این صورت است:

1)با علائم بالینی به آن شک می کنیم، 2)کورتیزول را آزمایش می کنیم. 3)تشخیص افتراقی به وسیله تزریق دگزامتازون می دهیم.

**درمان:**

اگر شخصی کوشینگ داشته باشد و تشخیص داده نشود وبیماری ادامه پیدا کند، منجر به مرگ می شود. اقدام اصلی برداشتن تومور و جراحی است.

در مواردی که بخواهیم اقدام درمانی انجام دهیم، به عنوان کمکی قبل از جراحی و به دنبال جراحی از متیراپون ((metyrapon یا کتوکونازول (ketoconazole) استفاده می کنیم.

ترشح مازاد مینرالو کورتیکوئید (هیپرآلدوسترونیسم)

**اپیدمیولوژی :**

قبلا سندرومی به نام conn’s syndrome تشخیص داده شده بود که فکر می کردند کسی که آدنومای ادرنال دارد فقط دچار این بیماری (ترشح مازاد مینرالو کورتیکوئید یا آلدوسترون) می شود و بسیار ناشایع است. ولی بعد با بررسی های دیگر مشخص شد که فقط تومور اولیه ی ادرنال نیست و مشخص شد که 5 -12% کسانی که دچار پرفشاری خون هستند مشکل افزایش ترشح الدسترون دارند که تنها عامل ان تومور نیست.

اگر افرادی که فشار خون بالا و هیپو کالمی دارند را بررسی کنیم، متوجه می شویم که تعداد افراد بیشتری وجود دارند که دچار این مشکل هستند.

**علت :**

معمولا توموری در ناحیه ی ادرنال است که ترشح آلدوسترون را بر عهده دارد و معمولا ضایعه از نوع هیپرپلازی آدرنال دوطرفه است. آدنومای آدرنال یکطرفه کمتر شایع است. اگر ضایعه یک طرفه باشد باید جراحی شود.

**علائم :**

علائم شایع آن (به علت ترشح اضافی آلدسترون): 1)افزایش فشار خون، 2)افزایش سدیم (هیپرناتریمی)، 3)کاهش پتاسیم (هیپو کالمی).

هیپو کالمی: علائم آن 1)ضعف عضلات پروکزیمال (فرد در حالت ایستادن و یا بلند شدن ضعف و اختلال دارد)، 2)فلج هایپوکالمی (گاهی افت پتاسیم منجر به فلج می شود، با تجویز پتاسیم و افزایش آن به خوبی اصلاح می شود)، 3)آلکالوزیس (قلیایی شدن خون) است. سدیم خون گاهی نرمال است، که به قیمت احتباس آب است؛ بنابر این گاهی ادم محیطی مشاهده می شود.

**تشخیص :**

معمولا کسانی که دارای افزایش فشار خون هستند را برای الدسترون تست نمی کنیم ، کسانی که نسبت به الدسترون مقاومت پیدا کرده اند (یعنی 3 دارو برایشان تجویز می کنیم باز هم فشار خون پایین نمی آید) را برای انها تست های تشخیصی را انجام می دهیم .

اگر نسبت سطح سرمی آلدسترون به رنین بالا باشد، یعنی فرد بیماری هیپرالدسترونیسم دارد.

**درمان :**

کسانی که پایین تر از 40 سال و دارای ضایعه یک طرفه هستند، جراحی می شوند.

برای بیمارانی که ضایعه ی دوطرفه دارند یا شرایط عمل را ندارند، از درمان دارویی استفاده می کنیم. چه قبل از جراحی برای کوچک شدن تومور و چه بعد از جراحی از اسپیرولاکتون استفاده می کنیم. اسپیرولاکتون، آنتاگونیست گیرنده های مینرالوکورتیکوئید است.