

## رسیدگی به بیمار مبتلاء به اختلالات اندوکرینی - بخش ۱

دانست. غده های اندوکرین کلاسیک - شامل هیپوفیز، تیروئید، پاراتیروئید، جزایر پانکراس، آدرنالها، و گنادها- از طریق دستگاه عصبی، هورمون ها، سیتوکین ها و فاکتورهای رشد، ارتباط گسترده ای با اعضای دیگر دارند. مغز علاوه بر ارتباطات سیناپسی معمول خود، انواع بسیار زیاد هورمون های پپتیدی تولید می کند و به همین خاطر مبحثی به نام "نورواندوکرینولوژی" توسعه یافته است. دستگاه عصبی مرکزی (CNS) با تولید فاکتورهای آزاد کننده هیپوتالاموسی، نقشی اصلی در تنظیم ترشح هورمون های هیپوفیزی دارد. دستگاه عصبی محیطی، مدولای آدرنال را تحریک می کند. دو دستگاه اندوکرین و ایمنی هم بسیار درهم تنیده اند. کورتیزول از هورمون های آدرنال، سرکوبگر پُر قدرت دستگاه ایمنی است. سیتوکین ها و اینترلوکین ها اثرات عمیقی بر هیپوفیز، آدرنال، تیروئید، و گنادها دارند. بیماری های اندوکرینی شایعی نظیر بیماری خودایمنی تیروئید و دیابت نوع 1، در اثر بهم خوردن نظم نظارت و تحمل ایمنی بوجود می آیند. بیماری های دیگر که شیوع کمتری دارند، نظیر نارسائی چند غده ای، بیماری آدیسون، هیپوفیزیت لنفوستی نیز مبنای ایمنی دارند. داروهای ایمنولوژیک که برای درمان سرطان ها و انواع بیماری های خودایمنی به کار می روند، ممکن است به عنوان عوارضی ناخواسته، باعث بیماری های هورمونی شوند.

درهم آمیختن اندوکرینولوژی با جریان های فیزیولوژیک مربوط به تخصص های دیگر، گاه نقش هورمون ها را کمزنگ می کند. به عنوان مثال هورمون ها نقش های مهمی در تامین فشارخون، حجم مایعات داخل عروق، و مقاومت محیطی دستگاه قلب و عروق دارند. مواد وازوآکتیوی نظیر کاتیکولآمین ها، آنژیوتانسین II، اندوتلین، و اکسید نیتریک، علاوه بر نقش های متعددشان در بافت های دیگر، تونسیسته عروق را هم جداً کم و زیاد می کنند. قلب منشاء اصلی پپتید نتریورتیک دهلیزی است؛ مثل یک هورون کلاسیک بر عضوی دور دست (کلیه) اثر و آن را وادار به

برای تدبیر شایسته اختلالات اندوکرینی باید متابولیسم واسطه، فیزیولوژی تولید مثل، متابولیسم استخوان، و رشد را خوب شناخت. بر همین اساس، طبابت در رشته اندوکرینولوژی با ترشح هورمون، تاثیر هورمون، و اصول کنترل فداباک، پیوندی مفهومی دارد. دستگاه اندوکرین را اصولاً با اندازه گیری غلظت هورمون ها مورد بررسی قرار می دهند؛ با این اندازه گیری ها، اطلاعات پرارزشی در اختیار پزشک قرار می گیرد. بسیاری از بیماری های دستگاه اندوکرین، درمان پذیرند؛ البته به شرطی که تشخیص درست آنها معلوم شود. بیماریهای ناشی از کمبود هورمون را با تجویز همان هورمون فیزیولوژیک درمان می کنند. بیماری های ناشی از زیادی هورمون که معمولاً ناشی از آدنوم خوشخیم همان غده است، دو راه درمان دارند، یا آن تومور را با جراحی برمیدارند یا با تجویز داروهای، مانع هورمونسازی اضافی می شوند.

### قلمرو اندوکرینولوژی

در نگاه کلاسیک، اندوکرینولوژی عبارتست از مطالعه غده های هورمون ساز و هورمون های آنها. لیکن با گذشت زمان معلوم شد مغز، لوله گوارش، دستگاه عضلانی-استخوانی، و اعضاء غیر "اندوکرین" دیگر هم هورمون ها و فاکتورهای رشد می سازند. بدین ترتیب اکنون قلمرو اندوکرینولوژی بسیار گسترده تر شده است. اصطلاح اندوکرین به معنی "درون ریز" را اولین بار استارلینگ مطرح کرد؛ آن هم در تقابل با اصطلاح اکزوکرین به معنی "بیرون ریز"، که در توصیف ترشحاتی به کار می رود که به بیرون یا به درون یک مجرا، مثل لوله گوارش ترشح می شوند. اصطلاح هورمون هم از عبارتی یونانی گرفته شد که به معنی "واداشتن به حرکت" است؛ اصطلاحی مناسب که تاثیرات پویای هورمون ها بر پاسخ یاخته ها و تنظیم روندهای فیزیولوژیک از طریق مکانیسم فداباک را خوب توصیف می کند.

برخلاف بسیاری از رشته های فوق تخصصی پزشکی، اندوکرینولوژی را نمیتوان دقیقاً به مسیر تشریحی معینی مرتبط

جدول ۱

انواع بیماری های هورمونی	
زیادی کار	
آدنوم های هیپوفیز، هیپرپاراتیروئیدی ندول خودمختار تیروئید و آدرنال	نئوپلاسم خوش خیم
سرطان آدرنال، سرطان مدولری تیروئید کارسینوئید	نئوپلاسم بدخیم
ACTH، نابجا، SIADH	نابجا
MEN I، MEN II	نئوپلازی اندوکرینی متعدد
بیماری گریوز	خودایمی
سندرم کوشینگ، هیپوگلیسمی	یاتروژنیک
تیروئیدیت تحت حاد	عفونت / التهاب
گیرنده TSH, LH, Ca++, G $\alpha$	جهش فعال کننده گیرنده
کمبود کار	
تیروئیدیت هاشیموتو، دیابت شیرین نوع ۱، بیماری آدیسون، نارسائی چند غدهای	خودایمی
کمکاری هیپوفیز و تیروئید در اثر تابش یا جراحی	یاتروژنیک
نارسائی آدرنال، سارکوئیدوز هیپوتالاموسی	عفونت / التهاب
Vasopressin, FSH $\beta$ , LH $\beta$ , GH	جهش هورمونی
کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز	اختلال آنزیمی
سندرم کالمن، سندرم ترنر، فاکتورهای رونویسی	نقص از دوره جنینی
کمبود ویتامین D، کمبود ید	تغذیه‌ای / کمبود ویتامین
سندرم شیهان، نارسائی آدرنال	خونریزی / انفارکتوس
مقاومت نسبت به هورمون	
جهش گیرنده ها	
GH, Vasopressin, LH, FSH, ACTH, GnRH, ++GURH, PTH, Leptin, Ca	گیرنده غشائی
AR, TR, VDR, ER, GR, PPAR $\gamma$	گیرنده هسته ای
استنودیستروفی ارثی آلبرایت	جهش در راه ارسال دستور
دیابت شیرین نوع ۲، مقاومت نسبت به لپتین	پسگیرنده ای

دفع سدیم می کند. اریتروپوئیتین که هورمونی معمول موجود در خون است، در کلیه ساخته می شود و مغز استخوان را وادار به خون سازی می کند. کلیه ارتباط بنیادی با محور رنین- آنژیوتانسین دارد و هدف اصلی چندین هورمون از جمله هورمون پاراتیروئید (PTH)، مینرالوکورتیکوئیدها، فاکتور رشد فیبروبلاست ۲۳ (FGF23) و وازوپرسین است. لوله گوارش هورمون های پپتیدی بسیار متنوعی تولید می کند؛ از آن میان می توان پپتید گلوکاگن مانند شماره ۱ (GLP1)، کله سیستوکینین، گرلین، گاسترین، سکرترین، و پپتید وازواکتیو روده ای را نام برد. کارسینوئید و تومورهای جزیره پانکراس گاه مقدار هنگفتی از این هورمون ها ترشح و سندرم های بالینی ویژه ای ایجاد می کنند. بسیاری از این هورمون های گوارشی در مغز (CNS) هم ساخته می شوند؛ کار آنها در مغز هنوز خوب روشن نشده است.

بافت چربی، لپتین می سازد که روی مغز اثر و اشتها را کنترل می کند. بافت چربی چند هورمون دیگر، نظیر آدیپونکتین، رزیستین هم می سازد که متابولیسم را کنترل می کنند. به محض آنکه هورمون هائی مثل اینهیبین، گرلین و لپتین کشف شدند، بر مبنای کاری که انجام می دادند، نه بر مبنای محل تولیدشان، خیلی زود وارد علم و عمل طبابت شدند. به مرور که ماهیت گیرنده هورمون ها مشخص می شود، دانشمندان به طور غیرمنتظره پی می برند فلان فاکتور غیراندوکراین با این یا آن گیرنده ارتباط دارد. به عنوان مثال گیرنده هورمون رشد و گیرنده لپتین، هر دو متعلق به خانواده گیرنده سیتوکین هستند. گیرنده های همبسته با پروتئین G (Receptor-coupled-G-protein) که واسطه تاثیر بسیاری از هورمون های پپتیدی هستند، در جریان های فیزیولوژیک متعدد دیگری، نظیر بینائی، بویائی، و انتقال تکانه عصبی هم نقش ایفا می کنند.

### بیماری های اندوکرینی

#### مکانیسم پیدایش

بیماری های دستگاه اندوکراین، یا بیماری های کار هستند و/یا بیماری های حجم. بیماری های کار اندوکراین در سه دسته زیر قرار می گیرند:

- ۱- زیادی هورمون
- ۲- کمبود هورمون، و
- ۳- مقاومت نسبت به هورمون

## علت های زیادی هورمون

سندرم های زیادی هورمون به علت های زیر بوجود می آیند: نتوپلاسم یاخته های همان غده، اختلالات خودایمنی و تجویز هورمون اضافی. تومورهای اندوکرینی خوش خیم شامل آدنوم های پاراتیروئید، هیپوفیز و آدرنال اغلب توانائی خود در تولید هورمون را حفظ می کنند؛ این امر نشان می دهد که تمایز یافتگی این تومورها نسبتاً خوب است. "نقطه تنظیم" مکانیسم فدباک بسیاری از این تومورهای اندوکرینی، اندکی نقص دارد. به عنوان مثال در بیماری کوشینگ، اختلال در مهار فدباک رشح ACTH، منجر به خودمختاری کار آن شده است. لیکن مقاومت یاخته های این دسته از تومورها به مکانیسم فدباک، کامل نیست. مثلاً در مورد همین بیماری کوشینگ، دوز زیاد دکزامتازون باعث سرکوب ترشح ACTH می شود (مبنای آزمون سرکوب با دوز زیاد دکزامتازون هم همین است). چنین نقصی در "نقطه تنظیم" را در آدنوم های پاراتیروئید و در گره های خودمختار تیروئید هم می بینیم.

با شناخت مبنای مولکولی برخی از تومورهای اندوکرینی مثلاً در مورد سندروم های نتوپلازی اندوکرینی متعدد (MEN1، MEN2A، MEN2B) آگاهی های خوبی از روند پیدایش تومورها به دست آورده ایم. MEN1 در اصل تریادی است از تومور پاراتیروئید، تومور جزیره پانکراس، تومور هیپوفیز. فردی که دچار MEN2 است، مستعد ابتلاء به کارسینوم مدولری تیروئید، فئوکروموسیتوم و پرکاری پاراتیروئید است. ژن MEN1 که روی کروموزوم 11q13 قرار دارد، رمزگذار ژنی است به نام *menin*؛ این ژن، سرکوب کننده تومور است. جریان امر شبیه همان الگوئی است که اولین بار در رتینوبلاستوم شرح داده شد.

فرد مبتلا یک کپی از ژن جهش یافته MEN1 را به ارث می برد و پس از وارد آمدن یک "ضربه دوم" سوماتیک (به صورت حذف یا جهش نقطه ای) که منجر به ازکار افتادن ژن MEN1 طبیعی می شود، تومورها شروع به پیدایش می کنند. برخلاف ازکارافتادن ژن سرکوب کننده تومور که در MEN1 و بسیاری از سندرم های سرطانی اثری روی می دهد، MEN2 در اثر جهش های فعال کننده تنها یک آلل اتفاق می افتد. در این مورد پیدایش جهش های فعال کننده در پروتئوونکوژن

RET منجر به هیپرپلازی یاخته های C تیروئید در دوران کودکی می شود و سال های بعد است که بالاخره به کارسینوم مدولری تیروئید تبدیل می شود. پس از آگاهی از این مکانیسم بیماریزا، در افراد در معرض خطر ابتلاء به MEN2، برای یافتن جهش های RET امکان انجام زودرس آزمایش ژنتیک فراهم شد و حال میتوانند افرادی را بیابند که از برداشتن پیشگیرانه تیروئید و انجام آزمایشهای بیماریابی برای فئوکروموسیتوم و پرکاری پاراتیروئید سود می برند. جهش هائی یافته اند که چندین گیرنده هورمونی همبسته با پروتئین G (GPCR) را فعال می کند. به عنوان مثال جهش فعال کننده های در گیرنده هورمون محرک جسم زرد (LH) یافته اند که در پسرها باعث بلوغ زودرس می شود. این حالت گویای آن است که یاخته های لیدیگ پیش از موقع وادار به ترشح تستوسترون شده اند. ژن آن به صورت غالب به ارث می رسد. جهش های فعال کننده در GPCR ها عمدتاً در پاره پروتئینی داخل غشائی این گیرنده ها اتفاق می افتد و باعث می شود که حتی هنگامی که هورمونی هم به گیرنده نچسبیده است، با  $G\alpha$  جفت شود. به همین دلیل سیکلاز آدنیلات فعال می شود، سطح آدنوزین مونوفسفات حلقوی (AMP) افزایش می یابد و همان تاثیر هورمون تقلید می شود. هرگاه در  $G\alpha$ ، جهش هائی فعال کننده اتفاق بیفتد هم، پدیده مشابهی پیدا می شود. اگر همین جهش ها در اوایل دوره جنینی آشکار شود، باعث سندرم مک کون البرایت می شود. هرگاه این جهش ها در سوماتوتروپ ها روی بدهد، نتیجه تومورهای سازنده هورمون رشد و آکرومگالی است.

در بیماری خودایمنی گریوز، ارتباط آنتی بادی باگیرنده TSH به نحوی است که تاثیرش شبیه هورمون محرک تیروئید (TSH) است، لذا غده تیروئید بیمار بیش از اندازه هورمون های تیروئیدی می سازد. تاثیر این آنتی بادی ها، شبیه تاثیر جهش های فعال کننده گیرنده TSH است. این آنتی بادی های تحریک کننده، شکل فضائی بخش های معینی از گیرنده TSH را تغییر می دهند و آن را از حالت "سکوت" خارج می کنند و وادارش می کنند به پروتئین های G بچسبند.

ادامه این مقاله را در شماره آینده بخوانید.