

## سندروم های نئوپلازیک اندوکرینی - بخش ۱

Eutopic (بجا) و دومی را تولید Ectopic (نابجا) می نامند. به عنوان مثال هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH) در حال طبیعی در یاخته های کورتیکوتروپ هیپوفیز قدامی بیان می شود، ولی ممکن است به طور نابجا در SCLC بیان شود. بسیاری از هورمون ها به مقداری اندک در بافت هایی غیر از منبع کلاسیک اندوکرینی تولید می شود. بنابراین تولید نابجا، تغییری مطلق در کار بافت نیست، بلکه اغلب تغییری در مقدار تولید است. با اینهمه، اصطلاح بیان نابجا دیگر اصطلاح جاافتاده ایست برای توصیف فیزیولوژی ناهنجاری که با تولید هورمون توسط یاخته های نئوپلاستیک همراه است و در نوشته ها و گفته های پزشکی هم، همان تولید نابجای هورمون توسط نئوپلاسم را تداعی می کند.

در بیان نابجا، علاوه بر زیادی سطح هورمون ها، دو تغییر دیگر هم رخ می دهد: یکی غیرطبیعی شدن کنترل تولید هورمون است (مثلا کنترل فیدباک ACTH نابجا، معیوب است) و دیگری غیرطبیعی شدن پردازش پپتید هورمون است (که منجر به تولید پپتید پیشتاز پردازش نشده دارای مولکولی بزرگ، نظیر پرواوپیوملانوکورتین = POMC می شود). مکانیسم های مولکولی بسیار متفاوتی باعث تولید نابجای هورمون می شود. در مواردی نادر بازاریابی ژنتیکی، علت بیان نابجا و غیرعادی هورمون است.

به عنوان مثال، جابجائی ژن هورمون پاراتیروئید (PTH) ممکن است موجب بیان بیش از اندازه PTH در بافت هایی غیر از غده پاراتیروئید شود؛ دلیل آن این است که آن بازاریابی، ژن PTH را تحت کنترل عوامل تنظیم کننده

یاخته های نئوپلاسمی می توانند انواع مختلف مواد بسازند؛ موادی که می توانند فیزیولوژی دستگاه های هورمونی، خونی، پوستی، روماتولوژی، و عصبی را دگرگون کند. سندروم های پارائونوپلازیک به بیماری هایی اطلاق می شود که با تومورهای خوشخیم و بدخیم همراهند، ولی به توده تومور یا تهاجم آن ربط مستقیمی ندارد. تومورهای دارای منشاء و SCLC (Small-Cell Lung Carcinoma) نورواندوکرین، نظیر کارسینوم یاخته کوچک ریه کارسینوئیدها، علت های شایع سندروم های پارائونوپلازیک هستند، ولی این سندروم ها با انواع متعددی از تومورهائی که هورمون های پپتیدی، سیتوکین ها و فاکتورهای رشد می سازند یا باعث تولید آنتی بادی ها می شوند، هم همراه بوده اند.

با مطالعه شیوع سندروم های پارائونوپلازیک معلوم شد شیوع آنها بیش از آن مقداری است که عموماً تصور می شود. نشانه ها، علائم، و تغییرات متابولیک همراه با سندروم های نئوپلازیک خیلی راحت، زیر سایه بدخیمی و درمان های آن، نادیده می مانند. بنابراین هرگونه تظاهر بالینی غیرمعمول در یک بیمار سرطانی باید ذهن را متوجه سندروم پارائونوپلازیک کند. در اینجا شایع ترین سندروم های هورمونی همراه با نئوپلاسمی در زمینه، مورد بحث قرار می گیرد.

### سندروم های پارائونوپلازیک اندوکرینی اتیولوژی

در بدن، هورمون در جای طبیعی خود، در همان بافتی که مامور تولید و ترشح آن شده است، تولید می شود. گاهی هورمون در بافتی غیرمعمول تولید می شود. اولی را تولید

transcription factor human

achaetescute homologue 1 (hASH1)

تعداد زیادی سندروم‌های اندوکرینی پارائتوپلازیک شرح داده اند که در مورد برخی از آنها، ارتباط خاصی بین هورمون تولیدی و توموری معین وجود دارد و تعدادی از سندروم‌های شایع از این گروه هستند. شایع‌ترین سندروم‌های اندوکرینی پارائتوپلازیک عبارتند از هیپرکلسمی ناشی از تولید بیش از اندازه PTHrP و فاکتورهای دیگر، هیپوناترمی ناشی از تولید وازوپرسین و سندروم کوشینگ ناشی از تولید نابجای ACTH.

### هیپرکلسمی ناشی از تولید نابجای PTHrP

جدول ۱- سندروم‌های پارائتوپلازیک ناشی از تولید نابجای هورمون‌ها <sup>A</sup>	
سندروم‌های هورمونی نابجای شایع	
نام سندروم	هیپرکلسمی بدخیمی
هورمون نابجا	پروتئین مرتبط با هورمون پارائتیروتید (PTHrP)
تومورهای معمول	یاخته اسکوامو (سر و گردن، ریه، پوست) پستان، راه ادراری-تناسلی، گوارشی متاستازهای استئولیتیک
نام سندروم	هیپرکلسمی بدخیمی
هورمون نابجا	1,25-Dihydroxyvitamin D
تومورهای معمول	لنفوم‌ها
نام سندروم	هیپرکلسمی بدخیمی
هورمون نابجا	هورمون پارائتیروتید (نادر)
تومورهای معمول	ریه، تخمدان
نام سندروم	هیپرکلسمی بدخیمی
هورمون نابجا	Prostaglandin E2 (PGE2)، نادر
تومورهای معمول	کلیه، ریه
نام سندروم	سندرم ترشح نامتناسب هورمون ضد ادرار
هورمون نابجا	وازوپرسین
تومورهای معمول	ریه (یاخته اسکوامو، یاخته کوچک) لوله گوارش، راه ادراری-تناسلی، تخمدان

غیرعادی در می‌آورد. پدیده‌ای مرتبط با تغییرات مذکور را در بسیاری از اشکال لوسمی و لنفوم شناخته‌اند؛ در این بیماری‌ها، بازآرایی ژن‌های سوماتیک باعث می‌شود یاخته‌ها توان بیش از معمولی در رشد و تمایز پیدا کنند. بازآرایی‌های ژنتیکی، در تولید نابجای هورمون‌های معینی دخالت دارند، ولی چنین مکانیسمی نادر است، زیرا بسیاری از تومورها چندین هورمون را بیش از اندازه تولید می‌کنند. از تمایزافتادن یاخته‌ها (Dedifferentiation) احتمالاً همان مکانیسم زمینه‌ای است که یاخته‌ها را به تولید نابجای هورمون وامیدارد. بسیاری از سرطان‌ها، تمایزیافتگی اندکی دارند و محصولات برخی از تومورها، از خصیصه‌های بیان ژن در مراحل اولیه تکامل است؛ در بین این محصولات می‌توان از گنادوتروپین جفتی انسان (hCG) پپتید مرتبط با PTH (PTHrP) یا آلفا فتوپروتئین نام برد.

در نقطه مقابل، تمایل برخی از سرطان‌ها در تولید هورمونی خاص (مثلاً کارسینوم یاخته اسکوامو PTHrP تولید می‌کند) حاکی از آن است که از تمایزافتادن در آنها، نسبی بوده است یا در آنها، راه‌های صدور/اجرای دستورات معینی به طور انتخابی از سرکوب رها شده‌اند. وضعیت بیان هورمون‌ها احتمالاً انعکاسی است از دگرگونی‌های اپیژنتیک که وقفه رونویسی، بیان میکروRNA، و سایر راه‌هایی که بر تمایز یاخته‌ها فرمان می‌رانند را تغییر می‌دهند. در SCLC راه تمایز را نسبتاً خوب مشخص کرده‌اند. خصیصه نورواندوکرینی این سرطان تا اندازه‌ای توسط فاکتور رونویسی معینی (bHLH-hASH 1) تعیین می‌شود، این فاکتور رونویسی در آن مواردی از SCLC که با تولید نابجای ACTH همراه است، بیش از اندازه بیان می‌شود. بیان غیرطبیعی hASH 1 و سایر فاکتورهای رونویسی تکوینی، همان واسطه‌هایی هستند که تکثیر یاخته و تمایز یاخته را به هم ربط می‌دهند. تولید نابجای هورمون اگر موجب تظاهر بالینی نشود، باید فقط پدیده جانبی مرتبط با سرطان تلقی شود. تولید بیش از اندازه و کنترل نشده هورمون‌های نظیر ACTH، PTHrP و وازوپرسین ممکن است باعث رنجوری قابل ملاحظه بیمار شود و برنامه درمان خود سرطان را پیچیده کند. علاوه بر آن گاه همان اندوکرینوپاتی، علت مراجعه بیماری است که در زمینه، دچار بدخیمی است و با مشاهده آن باید به دنبال تومور ناشناخته گشت.

basic-helix-loop-helix (bHLH)

اسهال یا افزایش حرکات روده	نام سندروم
Vasoactive intestinal peptide(VIP)	هورمون نابجا
Pancreas, pheochromocytoma, esophagus	تومورهای معمول
<b>سندروم های هورمونی نابجای نادر</b>	
استئومالاسی اوندکوژنیک	نام سندروم
Fibroblast growth factor 23 (FGF23) or phosphatonin	هورمون نابجا
Hemangiopericytomas, Osteoblastomas, Fibromas, Sarcomas, Giant cell tumors, Prostate, Lung	تومورهای معمول
آکرومگالی	نام سندروم
Growth hormone-releasing hormone (GHRH)	هورمون نابجا
Pancreatic islet, bronchial, and other carcinoids	تومورهای معمول
آکرومگالی	نام سندروم
Growth hormone(GH)	هورمون نابجا
Lung, Pancreatic islet	تومورهای معمول
هیپرتیروییدی	نام سندروم
Thyroid-stimulating hormone (TSH)	هورمون نابجا
Hydatidiform mole, Embryonal tumors, Struma ovarii	تومورهای معمول
زیادی فشار خون	نام سندروم
Renin	هورمون نابجا
Juxtaglomerular tumors, Kidney, Lung, Pancreas, Ovary	تومورهای معمول
هیپوتیروییدی مصرفی	نام سندروم
Type 3 deiodinase	هورمون نابجا
Hepatic and other hemangiomas	تومورهای معمول
<p>A- تنها شایع ترین نوع تومورها ذکر شده اند، در مورد هر سندروم هورمونی نابجا، لیستی طولانی از تومورها گزارش شده که یک یا چند هورمون میسازند.</p> <p>B- تولید hCG در تومورهای تروفوبلاستی، تولیدی "بهجا" است. برخی از تومورها، مقداری نامتناسب زیر واحد hCG <math>\alpha</math> یا hCG <math>\beta</math> را می سازند. سطح زیاد hCG بندرت موجب پرکاری تیروئید میشود زیرا توان چسبیدن ضعیفی به گیرنده TSH را دارد.</p> <p>C- تولید کلسیتونین در کارسینوم مدولاری تیروئید، تولیدی "بهجا" است و از آن به عنوان مارکر تومور استفاده می شود.</p>	

سندروم کوشینگ	نام سندروم
هورمون آدرنو کورتیکوتروپیک	هورمون نابجا
Lung (small cell, bronchial carcinoid, adenocarcinoma, squamous), thymus, pancreatic islet, medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma	تومورهای معمول
سندروم کوشینگ	نام سندروم
Corticotropin-releasing hormone(CRH)	هورمون نابجا
Pancreatic islet, carcinoid, lung, prostate	تومورهای معمول
سندروم کوشینگ	نام سندروم
Ectopic expression of gastric inhibitory peptide (GIP), luteinizing hormone (LH)/ human chorionic gonadotropin (hCG), other G protein-coupled receptors	هورمون نابجا
Macronodular adrenal hyperplasia	تومورهای معمول
هیپوگلیسمی غیر یاخته جزیرهای	نام سندروم
Insulin-like growth factor type II (IGF-II)	هورمون نابجا
Mesenchymal tumors, sarcomas, adrenal, hepatic, gastrointestinal, kidney, prostate	تومورهای معمول
هیپوگلیسمی غیر یاخته جزیرهای	نام سندروم
انسولین (نادر)	هورمون نابجا
Cervix (small-cell carcinoma)	تومورهای معمول
صفات زنانه در مردان (Male feminization)	نام سندروم
<sup>β</sup> hCG	هورمون نابجا
Testis (embryonal, seminomas), germinomas, choriocarcinoma, lung, hepatic, pancreatic islet	تومورهای معمول
اسهال یا افزایش حرکات روده	نام سندروم
<sup>c</sup> Calcitonin	هورمون نابجا
Lung, colon, breast, medullary thyroid carcinoma	تومورهای معمول

## اتیولوژی

هیپرکلسمی هومورال بدخیمی (HHM) در تا ۲۰ درصد سرطان‌ها رخ می‌دهد. HHM بیش از همه در سرطان‌های ریه، سر و گردن، پوست، مری، پستان، و راه ادراری تناسلی و در میلوم متعدد و لنفوم‌ها و همچنین در متاستازهای مرتبط با این سرطان‌ها و سرطان‌های دیگر دیده می‌شود. HHM چندین علت هورمونی مشخص دارد و شایع‌ترین آنها، تولید بیش از اندازه PTHrP است. PTHrP نه تنها یک فاکتور موثر در گردش خون است، بلکه توسط متاستازهای استخوانی (مثلاً از سرطان پستان، میلوم متعدد) به همراه کموکین‌های دیگر، در محل هم تولید می‌شود و استئولیز موضعی ایجاد می‌کند و سطح کلسیم خون را بالا می‌برد. PTHrP ممکن است موجب آغاز تومور یا پیشرفت آن شود؛ این کار را از طریق راه‌هایی که در بقاء یاخته‌ها نقش دارند و از طریق راه‌های سیتوکینی انجام می‌دهد. PTHrP از نظر ساختمانی شباهت‌هایی با PTH دارد؛ به گیرنده PTH می‌چسبد و به همین دلیل است که نمای بیوشیمیایی HHM و هیپرپاراتیروئیدی شبیه هم است. PTHrP نقشی فیزیولوژیک در تکوین اسکلت بدن دارد و تکثیر و تمایز یاخته‌های بافت‌های دیگر از جمله پوست، مغز استخوان، پستان، و فولیکول مو را تنظیم می‌کند. مکانیسم پیدایش PTHrP در بدخیمی‌ها به خوبی شناخته شده نیست ولی آن بافت‌هایی که بعداً سرطانی می‌شود در دوره تکوین یا نوسازی یاخته‌ها به طور طبیعی PTHrP تولید می‌کنند. بیان PTHrP توسط راه‌های hedgehog و فاکتورهای رونویسی Gli تحریک می‌شود؛ این دو در بسیاری از بدخیمی‌ها فعال می‌شوند. TGF- $\beta$  هم که توسط بسیاری از تومورها تولید می‌شود PTHrP را تحریک می‌کند. جهش‌های بعضی از اونکوژن‌ها، مثلاً Ras نیز بیان PTHrP را تحریک می‌کند، حذف p53 که سرکوبگر تومور است، نیز چنین تاثیری دارد. راه PTHrP علاوه بر نقشش در HHM، ممکن است هدف بالقوهای برای مداخلات درمانی باشد تا بدانوسیله نگذارند تومور به رشد خود ادامه بدهد.

یک علت نسبتاً شایع دیگر HHM، تولید بیش از اندازه - dihydroxyvitamin D ۱,۲۵ است. لنفوم‌ها، همانند بیماری‌های گرانولوماتوز می‌توانند آنزیمی تولید کنند که dihydroxyvitamin D ۲۵ را به متابولیت فعال تر - dihydroxyvitamin D ۱,۲۵ تبدیل کنند و موجب افزایش

جذب کلسیم در دستگاه گوارش شود. علل دیگر HHM، سیتوکین‌ها و واسطه‌های التهابی استئولیتیکی هستند که با میانجیگری تومور تولید می‌شود.

## تظاهرات بالینی

تظاهر معمول HHM به صورت فرد بیماری است که می‌داند دچار بدخیمی است و در یکی از آزمایش‌های دوره‌ای، متوجه هیپرکلسمی می‌شوند. با شیوعی کمتر، هیپرکلسمی ممکن است اولین تظاهر بدخیمی باشد. اگر سطح کلسیم مخصوصاً خیلی زیاد (بیش از ۴ mg/dL معادل ۳/۵ mmol/L) باشد، بیمار ممکن است دچار خستگی، تغییرات وضعیت ذهنی، پرادراری، دهیدراتاسیون، یا علائم نفرولیتیز شود. هیپرکلسمی ممکن است قطعه ST و فاصله QT را کوتاه کند و همچنین باعث بلوک شاخه ای و برادیکاردی شود.

## تشخیص

سیمای موافق HHM، برخلاف هیپرپاراتیروئیدی اولیه، عبارتست از بدخیمی شناخته شده، شروع اخیر هیپرکلسمی و سطح کلسیم سرم خیلی بالا. همانند هیپرپاراتیروئیدی، هیپرکلسمی ناشی از PTHrP با هیپرکلسمیوری و هیپوفسفاتیسم همراه است. مبتلایان به HHM معمولاً به جای اسیدوز هیپرکلرمیک که در هیپرپاراتیروئیدی پیدا می‌شود، دچار آکالوز متابولیک هستند. اندازه‌گیری PTH برای رد کردن هیپرپاراتیروئیدی اولیه لازم است؛ در HHM می‌باید سطح PTH کم باشد. زیادی سطح PTHrP، تشخیص را تایید می‌کند و در نزد حدود ۸۰٪ بیماران سرطانی دچار هیپرکلسمی، سطح آن در خون زیاد است. در مبتلایان به لنفوم ممکن است سطح dihydroxyvitamin D ۱,۲۵ - افزایش یافته باشد.

## هیپرکلسمی هومورال بدخیمی

درمان با حذف کلسیم اضافی از غذاها، تجویز داروها، یا انفوزیون وریدی محلول نمکی شروع می‌شود. با انفوزیون محلول نمکی (معمولاً ۲۰۰-۵۰۰ میلی لیتر در ساعت) آب و نمک بدن را تامین می‌کنند تا کلسیم سرم، رقیق و دفع کلسیم با ادرار زیاد شود. در بیمارانی که دچار نارسائی قلب، کبد، یا کلیه هستند، باید با احتیاط مایع داد. با تجویز فورسمید (۲۰-۸۰ mg وریدی با دوزهای گام

به گام بیشتر) یا دیورتیک های قوسی دیگر دیورز را شدید و از این طریق دفع کلسیم را افزایش بدهید، ولی این کار ارزش نسبتاً کمی دارد و کمتر استفاده می شود، مگر آن که هیپرکلسمی جان بیمار را در خطر انداخته باشد. اگر قصد تجویز دیورتیک قوسی دارید، تنها هنگامی باید آن را به بیمار بدهید که آب بدنش را کاملاً تامین کرده و نظارت دقیق کافی بر تعادل آب بدن داشته باشید.

به بیمار باید فسفر خوراکی (مثلاً ۲۵۰ میلی گرم Neutraphos سه تا چهار بار در روز) داد تا سطح فسفر سرم به بالاتراز 3 mg/dL (1 mmol/L) برسد.

بیفسفونات هایی مثل (Pamidronate ۶۰-۹۰ میلی گرم وریدی)، (Zoledronate (۸-۴ میلی گرم وریدی) و (Etidronate 7/5 mg/kg در روز خوراکی برای ۳-۷ روز پی درپی) می تواند کلسیم سرم را در عرض ۱-۲ روز کاهش دهد و رها شدن کلسیم از استخوان را به مدت چندین هفته سرکوب نماید. برای درمان درازمدت می توان انفوزیون بیفسفونات را تکرار کرد و یا بی فسفونات خوراکی به بیمار داد. به بیمارانی که در آنان پاسخ به بیفسفونات ها به قدر کافی خوب نیست، می توان از (Denosumab 120 mg زیر پوستی هر چهار هفته، سپس هر ماه) استفاده کرد. Denosumab برای چسبانه RANK، مثل گیرنده قلبی عمل می کند و فعالیت استئوکلاست های تحریک شده را کاهش می دهد.

Cinacalcet (30 mg) خوراکی دوبار در روز تا ۹۰ mg خوراکی چهار بار در روز) گیرنده های حسگر کلسیم را تحریک و ترشح PTH را سرکوب می کند، لذا در کارسینوم پاراتیروئید و موارد نادر سرطان های PTH ساز قابل استفاده است.

هیپرکلسمی مرتبط با لنفوم ها، میلوم متعدد، یا لوسمی ممکن است به گلوکوکورتیکوئیدها (مثلاً به پردنیزولون ۴۰-۱۰۰ mg خوراکی در چهار دوز منقسم) خوب پاسخ بدهد. در هیپرکلسمی شدید، زمانی که تامین آب کافی با محلول نمکی و تجویز بیفسفونات ها امکان پذیر نیست یا تأثیرش زود به موقع ظاهر نخواهد شد، دیالیز را در مد نظر داشته باشد. قبلاً از داروهای مثل کلسیتونین و میترامایسین استفاده می کردند. امروزه که بیفسفونات ها و داروهای دیگر وجود دارد، این داروها دیگر کاربردی ندارند.

### واژوپرسین نابجا

سندروم ترشح نامتناسب هورمون ضد ادرار مرتبط

بابدخیمی واژوپرسین هورمون ضد ادرار است در حال طبیعی از هیپوفیز خلفی ترشح می شود. تولید نابجای واژوپرسین توسط تومورها، علت شایع سندروم ترشح نامتناسب هورمون ضد ادرار (SIADH) است. لاقل نیمی از مبتلایان به SCLC دچار آن می شوند. SIADH در تعدادی از بیماری های غیر نئوپلاسمی هم رخ می دهد. از جمله در ترومای دستگاه عصبی مرکزی، عفونت ها و با مصرف داروها. واکنش های جبرانی نسبت به نظیر کاهش تشنگی، ممکن است بروز هیپوناترمی را کاهش دهد، ولی با تداوم تولید بیش از اندازه واژوپرسین کنترل اسموزی تشنگی و ترشح واژوپرسین از هیپوناتلاموس ممکن است در سطحی دیگر تنظیم شود.

علاوه بر آن مصرف آب خالی، خوراکی یا وریدی، به خاطر کاهش دیورز می تواند به سرعت هیپوناترمی را وخیم تر کند. تومورهای نورواندوکرینی نظیر SCLC و کارسینوئیدها، شایع ترین منبع تولید نابجای واژوپرسین هستند. ولی در اشکال دیگر سرطان ریه و ضایعات دستگاه عصبی مرکزی، در سرطان های سر و گردن، راه ادراری تناسلی، لوله گوارش و تخمدان هم تولید نابجای واژوپرسین دیده می شود. هنوز معلوم نیست چگونه ژن واژوپرسین در این تومورها فعال میشود ولی همزمانی فراوان بیان ژن اکسیتوسین مجاور آن حاکی از توقف سرکوب این جایگاه است.

### تظاهرات بالینی

اکثر مبتلایان به تولید نابجای واژوپرسین فاقد علامتند و تنها از روی کشف هیپوناترمی در آزمایش های روتین به وجود آن پی می برند. علائم ممکن است شامل ضعف، خواب آلودگی، تهوع، تیرگی شعور، تضعیف فعالیت ذهنی، و تشنج باشد. شدت علائم انعکاسی از سرعت شروع و همچنین شدت هیپوناترمی است. هیپوناترمی معمولاً به آهستگی پیدا می شود، ولی ممکن است با تجویز مایعات وریدی یا شروع به مصرف دارویی جدید، بر شدتش افزوده شود.

### تشخیص

نمای تشخیصی تولید نابجای واژوپرسین شبیه سیمای آن در سایر علل SIADH است. بیمار دچار هیپوناترمی و کاهش اسمولالیت سرم است و در عین حال اسمولالیت ادرار به طور نامتناسب یا طبیعی یا زیاد است.



دفع سدیم با ادرار طبیعی یا زیاد است، مگر آن که بیمار حجم زیادی مایع ازدست داده باشد. سایر علل هیپوناترمی، از جمله نارسائی کلیه، آدرنال یا تیروئید را باید رد کرد. باید تحریک جایگاه های فیزیولوژیک تولید وازوپرسین (ضایعات CNST، بیماری ریه، و تهوع) و مکانیسم های تطابقی گردش خون (هیپوتانسیون، نارسائی قلب، سیروز کبد) و تاثیر داروها (شامل بسیاری از مواد مورد استفاده در شیمی درمانی) را هم باید به عنوان علل احتمالی هیپوناترمی، در مدنظر داشت. برای رسیدن به تشخیص معمولاً اندازه گیری وازوپرسین ضروری نیست.

### درمان

#### واژوپرسین نابجا: SIADH مرتبط با تومور

اکثر مبتلایان به تولید نابجای وازوپرسین در عرض چند هفته یا چندماه دچار هیپوناترمی می شوند. اصلاح این سندروم باید تدریجی باشد، وگرنه وضعیت ذهنی بیمار دگرگون می شود و بیمار ممکن است دچار تشنج شود. اصلاح سریع ممکن است باعث دهیدراتاسیون مغز و میلینولیز مرکزی پونز شود. درمان بدخیمی زمینه ای ممکن است تولید نابجای وازوپرسین را کم کند ولی این پاسخ، حتی اگر رخ بدهد، روندی آهسته دارد. محدود کردن آب مصرفی به کمتر از مجموع برون ده ادرار و اتلاف نامحسوس آب، اغلب برای اصلاح بخشی از هیپوناترمی کفایت می کند. ولی برای آنکه محدود کردن مصرف آب موثر واقع شود، نظارت دقیق بر مقدار و نوع مایعاتی که بیمار خوراکی یا وریدی دریافت می کند، ضروری است. قرص های نمک یا محلول نمکی

کمکی نمی کنند، مگر آنکه اتلاف حجم هم موجود باشد. می توان از Demeclocycline (۱۵۰-۳۰۰ mg خوراکی ۳-۴ بار در روز) استفاده کرد تا از تاثیر وازوپرسین بر لوله دیستال کلیه ممانعت کند، لیکن اثراتش نسبتاً آهسته ظاهر میشود (یکی دو هفته وقت لازم است).

داروهای دسته Vaptan، گیرنده های وازوپرسین (V1A, V1B, V2) در لوله های جمع کننده کلیه را مهار می کنند. یکی از آنها Conivaptan، دارای نه اسیدآمین است. آنتاگونیست گیرنده V2 است. می توان آن را خوراکی (۲۰-۱۲۰ میلی گرم دوبار در روز) یا وریدی (۱۰-۴۰ میلی گرم) به بیمار داد و اگر همراه با محدود کردن مایعات مصرفی به کار رود، در درمان هیپوناترمی با حجم طبیعی خوب موثر است. Tolvaptan یکی دیگر از آنتاگونیست های وازوپرسین است. دوز آن ۱۵ میلی گرم در روز است. بر حسب پاسخ، میتوان دوز آن را به ۳۰-۶۰ میلی گرم در روز افزایش داد. هرگاه هیپوناترمی شدید باشد (با سدیم کمتر از ۱۱۵ MEG/L) یا وضعیت ذهنی بیمار دگرگون شده باشد، درمان لازم است؛ در این موارد سرم نمکی هیپرتونیک ۳٪ (یا انفوزیون محلول نمکی نرمال را شروع می کنند و همزمان به بیمار، فورسمید هم می دهند تا کلیرانس آب خالی افزایش یابد. سرعت اصلاح سدیم سرم باید آهسته باشد (۰/۵ الی ۱ MEG/L در ساعت) تا از جابجائی سریع مایع و احتمال پیدایش میلینولیز پونز مرکزی (central pontine myelinolysis) جلوگیری شود.

ادامه این مقاله را در شماره آینده خواهید خواند...

نسخه آنلاین هر شماره را می توانید از لینک های زیر دانلود کنید

و ورق بزنید:



www.tashkhis.ir



@tashkhis\_magazine