

سندروم های نئوپلازیک اندوکرینی - بخش ۲

بخش اول این مقاله را در شمار پیش مطالعه کردید که به انواع سندروم های هورمونی نابجای شایع پرداخته شد. در این شماره به ادامه این مقاله می پردازد که تقدیم خوانندگان محترم می شود.

سندروم کوشینگ ناشی از تولید نابجای ACTH

اتیولوژی

تولید نابجای ACTH، ۱۰-۲۰ درصد موارد سندروم کوشینگ را تشکیل می دهد. این سندروم مخصوصا در تومورهای نورواندوکرین شایع است. شایعترین علت ACTH نابجا، SCLC است و در مرتبه بعدی کارسینوئید برونش و تیموس، تومورهای یاخته جزیره‌ای، کارسینوئیدهای دیگر و فئوکروموسیتوم قرار می گیرند.

تولید نابجای ACTH در اثر بیان بیش از اندازه پرواوپیوملانن کورتین (POMC) ایجاد می شود؛ این ژن رمزگذار POMC و هورمون محرک ملانوسیت (MSH)، بتا لیپوتروپین و چندین پپتید دیگر است. در بسیاری از تومورها بخشی از ژن POMC به مقدار فراوان، ولی از جایگاه غیرعادی بیان می شود؛ همان بخش از ژن که در ابتدای اکسون سوم قرار دارد و پیش برنده رونویسی از این ژن است. این بخش از این ژن، رمزگذار ACTH است ولی چون این محصول فاقد توالی نشانه لازم برای پردازش پروتئین است، ترشح نمی شود. تولید بیش از اندازه ACTH به جای آن از بیان کم مقادیر، ولی تنظیم ناشده POMC از همان جایگاه پیشبرنده مورد استفاده در هیپوفیز منشاء می گیرد، چون تومورها فاقد بسیاری از آنزیم های لازم برای پردازش پلی پپتید POMC هستند، معمولا آنچه رها می شود قطعات متعدد بزرگ و فاقد اثر بیولوژیک است و البته مقدار نسبتا کمی از ACTH خوب پردازش شده فعال هم به بیرون یاخته های توموری آزاد می شود. به ندرت تومورهای یاخته جزیره ای پانکراس، SCLC، سرطان

مدولاری تیروئید، کارسینوئیدها، یا سرطان پروستات، هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) تولید می کنند. هرگاه سطح CRH به قدر کافی زیاد باشد، می تواند باعث هیپرپلازی کورتیکوتروپ های هیپوفیز شود و سندروم کوشینگ ایجاد کند. تومورهائی که CRH می سازند گاه ACTH هم تولید می کنند و این اثر ممکن است از راه مکانیسم پاراکرین، اتفاق افتاده باشد.

سندروم کوشینگ ناوابسته به ACTH هم به صورت سندرومی پارائتوپلازیک رخ می دهد. این سندروم مکانیسمی متمایز و جالب توجهی دارد. در ندول های آدرنال، گیرنده های همبسته با پروتئین G گوناگونی به صورت نابجا بیان می شود. شناخته شده ترین نمونه آنها، بیان نابجای گیرنده GIP است. در این مورد، غذا موجب ترشح GIP می شود و این GIP به نحوی نامتناسب باعث افزایش رشد غده آدرنال می شود و تولید گلوکوکورتیکوئید را زیاد می کند.

تظاهرات بالینی

تنها در بخشی از بیمارانی که ثابت می شود تولید نابجای ACTH دارند، سیمای بالینی زیادی کورتیزول خون کشف می شود. مبتلایان به سندروم ACTH نابجا عموما وزنشان کمتر زیاد می شود و تجمع بافت چربی در مرکز بدن هم کمتر است. احتمالا به این دلیل که این بیماران مدت کوتاهی در معرض زیادی گلوکوکورتیکوئیدها قرار می گیرند و هم چنین به این علت که کاشکسی، تمایل به افزایش وزن و تجمع کلی چربی را کم می کند. سندروم ACTH نابجا چندین نمای بالینی دارد که آن را از سایر علل سندروم کوشینگ (نظیر



آدنوم هیپوفیز، آدنوم آدرنال، زیادی مصرف گلوکوکورتیکوئید) متمایز می‌کند. تظاهرات متابولیک سندروم ACTH نابجا تحت الشعاع احتباس آب و زیادی فشارخون، هیپوکالمی، آلكالوز متابولیک، عدم تحمل به گلوکز و گاهی سایکوز استروئیدی قرار می‌گیرد. سطح خیلی زیاد ACTH، اغلب باعث افزایش رنگدانه های پوست می‌شود که نشانه ای از افزایش فعالیت MSH است که از پپتید پیش‌تاز POMC مشتق

می‌شود. سطح فوق العاده زیاد گلوکوکورتیکوئید در بیمارانی که نابجا ACTH تولید می‌کنند، ممکن است پوست را بسیار شکننده و آسیب پذیر کند و راحت باعث کبودی های پوست شود. علاوه بر آن زیادی سطح کورتیزول اغلب بر توان آنزیم ۱۱-بتا- هیدروکسیاستروئید دهیدروژناز نوع ۲ کلیوی غلبه می‌کند، در نتیجه علاوه بر زیادی تولید مینرالوکورتیکوئیدی که با تحریک ACTH حاصل می‌شود، زیادی کورتیزول از راه چسبیدن به گیرنده مینرالوکورتیکوئید، باعث هیپوکالمی شدید می‌شود. (آنزیم مذکور در حال طبیعی در کلیه کورتیزول را غیرفعال می‌کند، از این رو در کلیه کورتیزولی وجود نخواهد داشت که به گیرنده مینرالوکورتیکوئید کلیوی بچسبند).

تشخیص

اگر معلوم باشد بیمار دچار بدخیمی است، تشخیص سندروم ACTH نابجا معمولاً کار دشواری نیست. سطح کورتیزول آزاد ادرار کم و زیاد می‌شود، ولی معمولاً دو تا چهار برابر سطح طبیعی است و سطح ACTH پلاسما هم از (22 pmol/L) pg/100mL بیشتر است. اگر سطح ACTH سرکوب شده باشد، این تشخیص رد میشود و معلوم میشود سندروم کوشینگ از نوع ناوابسته به ACTH (مثلاً کوشینگ آدرنالی یا ناشی از گلوکوکورتیکوئید خارجی) است. برخلاف منبع هیپوفیزی ACTH، اکثر منبع نابجای ACTH با گلوکوکورتیکوئید سرکوب نمی‌شود. دگزامتازون با دوز بالا (۸ میلی گرم خوراکی)، در ۸۰ درصد موارد آدنوم ACTH ساز هیپوفیز، سطح کورتیزول ۸ صبح سرم را سرکوب میکند، در حالیکه در حدود ۹۰ درصد موارد ACTH نابجا، سرکوبی رخ نمیدهد. (هر سطح کورتیزول سرم به کمتر از ۵۰ درصد سطح پایه برسد، می‌گویند سرکوب اتفاق افتاده است). کاملاً معلوم شده که کارسینوئیدهای برونش و جاهای دیگر، از این قاعده کلی مستثنی هستند، این منابع تولید نابجای ACTH همانند آدنوم های هیپوفیز، دارای همان تنظیم فیدبک هستند، در واقع از این نظر از آدنوم های

هیپوفیزی قابل تمیز نیستند از جمله همانند آن با دوز بالای دگزامتازون سرکوب می‌شوند و پاسخ ACTH آنان نسبت به بلوک با متیراپون هم شبیه آن است. اگر معلوم باشد بیمار دچار سندروم کوشینگ وابسته به ACTH است ولی منبع تولید ACTH معلوم نباشد، میتوان از سینوس پتروزال، نمونه برداری کرد. پس از تحریک با CRH اگر نسبت ACTH سینوس پتروزال به خون محیطی، سه به یک باشد، قویاً حاکی از وجود ضایعه ACTH ساز در هیپوفیز است. در ارزیابی ضایعات مشکوک کارسینوئید، تصویربرداری (MRI یا CT) سودمند است و با کمک آن می‌توان از آن ضایعه، نمونه گرفت و با رنگ آمیزی اختصاصی ماهیت هورمون تولیدی را مشخص کرد. با اسکن PET یا اسکن با اکتروئید نشاندار، می‌توان در برخی موارد، منبع تولید ACTH را پیدا کرد.

درمان سندروم کوشینگ ناشی از تولید نابجای ACTH

رنجوری همراه با سندروم ACTH نابجا، ممکن است بسیار زیاد باشد. در اثر زیادی فوق العاده کورتیزول، بیمار ممکن است دچار افسردگی یا تغییرات شخصیتی شود. نابسامانی های متابولیک، شامل دیابت شیرین و هیپوکالمی، ممکن است خستگی را شدیدتر کند. ممکن است زخم ها دیر التیام یابند و بیش از اندازه در معرض عفونت ها باشند، از اینرو، درمان جراحی این تومورها دشوارتر می‌شود. عفونت های فرصت طلب ناشی از میکروب هایی نظیر *Pneumocystis carinii* و قارچ ها اغلب باعث مرگ بیمارانی می‌شود که مبتلاء به تولید نابجای ACTH هستند. در این بیماران، خطر ترومبوآمبولی وریدی زیاد است؛ این امر انعکاسی است از همگامی بدخیمی با تغییر در وضعیت فاکتورهای انعقادی. برحسب پیش آگهی و برنامه درمانی سرطان زمینه ای، اغلب می‌باید اقداماتی هم برای کاستن از سطح کورتیزول انجام داد. درمان سرطان زمینه ای ممکن است سطح ACTH را کم کند ولی به ندرت برای رساندن



برجای می‌گذارند؛ ژن رمزگذار IGF-II روی کروموزوم 11p15 قرار دارد. این جایگاه در حال طبیعی جایگاهی است وابسته به والد، به این معنی که انحصاراً یا از ژن پدری بیان میشود یا از ژن مادری.

در زیرگروهی از تومورها، ژن IGF-II روی هر دو جفت کروموزوم بیان می‌شود؛ این امر نشانه آن است که حذف متیلاسیون و فعال شدن ژن، دیگر تحت تاثیر مکانیسم والد نیست. در این حالات علاوه بر تولید بیش از اندازه IGF-II، مقدار IGF-II آماده تاثیر هم، افزایش یافته است، زیرا تغییرات پیچیده‌ای در پروتئین‌های چسبنده موجود در خون هم رخ می‌دهد. زیادی IGF-II هورمون رشد و انسولین را سرکوب می‌کند و منجر به کاهش IGFBP-3

IGF-I و ALS می‌شود. کاهش ALS و IGFBP-3 در حال طبیعی را از میدان عمل بیرون می‌برد، باعث می‌شود IGF-II به کمپلکس کوچکی در خون جابجا شود که دسترسی بیشتری به بافت‌های هدف انسولین پیدا می‌کند؛ به همین دلیل است که علیرغم ایجاد هیپوگلیسمی، سطح IGF-II در خون خیلی افزایش نشان نمی‌دهد. علاوه بر هیپوگلیسمی مربوط به IGF-II، اشغال کبد توسط تومور، توان کبد را هم در گلوکونئوتز کم می‌کند.

در اکثر موارد تومور ایجادکننده هیپوگلیسمی نمود بالینی دارد (معمولاً قطری بیش از ۱۰ سانتیمتر دارد) و در حالت ناشتا بیمار دچار هیپوگلیسمی می‌شود. مثل موارد دیگر هیپوگلیسمی بیمار ممکن است با عرق، ترمور، تپش قلب، تیرگی شعور، تشنج، یا اغماء مراجعه کند. با اثبات پائین بودن سطح گلوکز سرم، پائین بودن سطح انسولین به همراه علائم هیپوگلیسمی، آن را تشخیص می‌دهند. سطح IGF-II سرم ممکن است افزایش نشان ندهد. (باکیت‌های کنونی نمی‌تواند پیش‌تازهای IGF-II را گرفت)، ولی نسبت IGF-II به IGF-I بیش از ده به یک، حاکی از وجود این سندروم است. در بسیاری از این تومورها بیان IGF-II mRNA افزایش یافته است. همه داروهائی که با هیپوگلیسمی ربط دارند را باید کنار گذاشت.

درمان بیماری زمینه‌ای (اگر امکان پذیر باشد) ممکن است زمینه بروز حملات هیپوگلیسمی را کاهش دهد. خوردن مکرر و انفوزیون گلوکز، مخصوصاً در دوران خواب یا ناشتا، اغلب لازم است تا بیمار دچار هیپوگلیسمی نشود. برای افزودن بر تولید گلوکز، گلوکاگن و گلوکوکورتیکوئیدها را به کار برده‌اند. مشغول بررسی آنتی‌بادی‌هایی هستند که IGF-II را مهار می‌کند.

سطح کورتیزول به حد طبیعی، کفایت می‌کند. برداشتن آدرنال‌ها در اکثر این بیماران، امکان‌پذیر نیست، ولی در هنگام برداشتن تومور زمینه‌ای، یا هنگامی که برداشتن تومور زمینه‌ای امکان‌پذیر نباشد، ولی پیش‌آگهی از نظرهای دیگر نسبتاً خوب است (مثلاً در کارسینوئیدها)، باید برداشتن آدرنال‌ها را در نظر داشت.

درمان طبی با داروهای زیر، اغلب عملی‌ترین اقدام برای درمان زیادی کورتیزول در تولید نابجای ACTH است: کتوکونازول ۶۰۰-۳۰۰ میلی گرم خوراکی دوبار در روز، متی‌راپون (۲۵۰-۵۰۰ میلی گرم خوراکی هر ۶ ساعت)، میتوتان (۳-۶ گرم خوراکی در چهار دوز منقسم و تطبیق دوز آن تا تولید کورتیزول را در حد پائین نگه دارد)

Etomidate (۱/۱ تا ۳/۳ وریدی) یا داروهای دیگری که ساختن یا تاثیر استروئید را مهار کند. برای جلوگیری از نارسائی آدرنال باید به بیمار گلوکوکورتیکوئید.

متاسفانه در بسیاری از بیماران علیرغم مهار هورمون با اقدامات طبی، مشکلات همچنان به پیشرفت خود ادامه می‌دهد.

Mifepristone (۲۰۰-۱۰۰۰ میلی گرم خوراکی روزانه)، هم‌گیرنده گلوکوکورتیکوئید را مهار می‌کند، هم‌گیرنده پروژسترون را، شروع اثرش سریع است، عدم تحمل به گلوکز و زیادی فشار خون را در زیرمجموعه‌ای از بیماران بهتر می‌کند. آنتی‌بادی‌های ضد ACTH یا وقفه‌دهنده‌گیرنده ACTH و هم‌چنین مهارکننده‌های ضدانتخابی‌گیرنده گلوکوکورتیکوئید تحت بررسی هستند.

هیپوگلیسمی ناشی از تومور به علت تولید بیش از اندازه فاکتور رشد انسولین مانند IGF-II

گزارش شده که تومورهای مزانشیمی، همانژیوپریسیستوما، تومورهای هپاتوسلولی، کارسینومهای آدرنال، و انواع گوناگون تومورهای بزرگ، مقداری بیش از اندازه پیش‌تازهای IGF-II را می‌سازند؛ این پیش‌تازها به طور ضعیف به گیرنده انسولین و به طور قویتر به گیرنده IGF-I می‌چسبند و اثراتی شبیه انسولین

گنادوتروپین جفتی انسان (hCG)

گنادوتروپین جفتی انسان (hCG) از دو جزء آلفا و بتا ساخته شده است؛ هم به صورت هورمون کامل (که دارای اثر بیولوژیک است)، هم به صورت دو جزء جدا از هم (که فاقد اثر بیولوژیک هستند) تولید می شود. تولید نابجای گنادوتروپین جفتی انسان (hCG) کامل، بیش از همه در تومورهای جنینی بیضه، تومورهای یاخته زایا، ژرمینوم های خارج گناد، سرطان ریه، هپاتوم، و تومورهای یاخته جزیره های پانکراس دیده می شود. بدخیمی های تروفوبلاستی هم به قاعده خود، مقدار زیادی hCG می سازند. تولید جزء آلفای hCG مخصوصا در سرطان ریه و سرطان یاخته جزیره ای پانکراس شایع است. در مردان زیادی سطح hCG، استروئیدسازی و فعالیت آروماتاز یاخته های لیدیگ بیضه را تحریک می کند، موجب افزایش تولید استروژن و ژینکوماستی بیمار می شود. با مشاهده بلوغ زودرس در پسرانژینکوماستی در مردان، فوراً باید سطح hCG را اندازه گرفت و وجود منبع تولید نابجا، نظیر تومور بیضه یا تومورهای دیگر را مد نظر داشت. اکثر زنان فاقد علامتند. اندازه گیری hCG کار ساده ای است. درمان باید معطوف به بدخیمی زمینه ای باشد.

استئومالاسی اونکوژنیک

استئومالاسی اونکوژنیک هیپوفسفاتمیک نام دیگری هم دارد. استئومالاسی ناشی از تومور (TIO). در اثر تولید بیش از اندازه فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF23) ایجاد می شود؛ FGF23 را قبلاً فسفاتونین می نامیدند. مشخصات استئومالاسی اونکوژنیک عبارتند از کاهش شدید سطح فسفات سرم و دفع زیاد فسفات از کلیه، که منجر به ضعف عضله، درد استخوان، و استئومالاسی می شود. سطح کلسیم و PTH سرم طبیعی است. در کلیه مانع تبدیل $1,25\text{-dihydroxyvitamin D}$ به 25-droxyvitamin D می شود لذا سطح $1,25\text{-dihydroxyvitamin D}$ کمتر از حد طبیعی است.

علت معمول استئومالاسی اونکوژنیک، تومورهای خوش خیم مزانشیمی نظیر همانژیوپرسیستوما، فیروما، و تومورهای یاخته ژان است؛ این تومورها اغلب در استخوان های اندام ها یا سر قرار دارند. در سارکوماها و در مبتلایان به سرطان های پروستات یا ریه هم آن را گزارش کرده اند. با برداشتن آن تومور، وضع بیمار به حال عادی برمی گردد و همین نشانه آن است که استئومالاسی بیمار مبنای هومورال داشته است. در برخی، نه

همه بیماران مبتلا به استئومالاسی اونکوژنیک، سطح 23-FGF زیاد است.

23-FGF با پروتئین klotho و گیرنده های FGF کلیه کمپلکسی سه گانه می سازد تا بازجذب فسفات را از کلیه کاهش دهد.

درمان عبارتست از (در صورت امکان) برداشتن تومور و تامین مکمل فسفات و ویتامین D.

درمان با اکتروتااید در برخی از بیماران، آنهایی که تومورشان گیرنده سوماتواستاتین نوع ۲ را بیان می کند، دفع فسفات را کاهش می دهد. برای یافتن این تومورها، اسکن با سوماتواستاتین نشاندار سودمند است. آگونیست گیرنده حسگر کلسیم (همان سیناکلسیت)، ظاهراً با کاستن از فسفاتوری مرتبط با PTH، در برخی از بیماران موثر بوده است. مهارکننده های گیرنده FGF نیز راه های هدفمند دلگرم کننده تازه ای هستند؛ امکانی هستند در آینده، برای توقف راههایی که تولید $FGR23$ (مثلاً $FGFR1$) را زیاد می کنند، یا مانع تاثیر آن (مثلاً گیرنده $FGR23$) می شوند.

هیپوتیروئیدی مصرفی

نوزادانی که همانژیوم کبدی (به ندرت انواع دیگر تومور دارند) دچار شکل نادری از هیپوتیروئیدی شوند که در اثر بیان بیش از معمول Deiodinase نوع ۳ ($D3$) ایجاد می شود؛ این آنزیم تیروکسینو ترییدوتیرونین $T4$ را تجزیه می کند و از اثر می اندازد. بیان خیلی زیاد و مصرف بیش از اندازه هورمون های تیروئید آشکارا فراتر از توان هورمونسازی غده تیروئید است.

مشخصات این بیماری عبارتند از کمبود $T4$ ، کمبود $T3$ زیادی TSH و افزایش واضح $T3$

معکوس ($rT3$) که انعکاسی از تبدیل $T4$ به $rT3$ است. درمان آن عبارتست از درمان همانژیوم (یا تومورهای دیگر) زمینه ای و تجویز لووتیروکسین جایگزین، به مقدار مناسب که سطح TSH را به حد طبیعی برساند. استروئیدها و پروپرانولول هم شاید با مهار راه های فاکتور رشدی که فکر میکنند تولید Deiodinase نوع 3 را تحریک می کند، ممکن است فایده ای داشت باشد.

https://t.me/MHAN_Endopublic
https://t.me/MHAN_Endocrine
www.hedayatiomami.com