

دکتر علیرضا فرخ^۱، دکتر هادی فرخ^۲، پروین آقازادگان^۳، دکتر محمد رضا فرخ^۴،
آیسن آقازادگان^۵، رباب امیدبان^۲، مرضیه علی دوست ملسکامی^۲، سید سپهر میرمعزی^۲، سیده سپینود میرمعزی^۳
۱- دانشگاه علوم پزشکی آزاد تهران
۲- پزشک، ریاست اسبق شبکه بهداشت شهرستان فومن، استان گیلان
۳- نویسنده همکار
۴- پزشک، دانشگاه علوم پزشکی آزاد تهران
۵- کارشناس و محقق بیولوژی

سندرم کوشینگ

زیادی دارد و از نوزادان و کودکان تا زنان و مردان و حتی حیوانات را هم در بر می‌گیرد.

سندرم کوشینگ در نوزادان و کودکان

کودکان و حتی نوزادان ممکن است به سندرم کوشینگ مبتلا شوند (اگرچه کمتر از بزرگسالان به آن مبتلا می‌شوند). بر اساس یک بررسی در سال ۲۰۱۹، حدود ۱۰٪ از موارد جدید سندرم کوشینگ هر ساله در کودکان رخ می‌دهد و ممکن است با علائمی مانند چاقی، سرعت رشد کندتر و فشار خون بالا همراه باشد.

بیماری کوشینگ در زنان

میزان شیوع سندرم کوشینگ در زنان بیشتر از مردان است. طبق گفته مؤسسه ملی بهداشت (NIH) زنان سه برابر بیشتر از مردان به سندرم کوشینگ مبتلا می‌شوند. زنان مبتلا به سندرم کوشینگ ممکن است دچار موهای زائد صورت و گردن، قفسه سینه، شکم و ران شوند. حتی ممکن است قاعدگی نامنظم را تجربه کنند یا در برخی موارد، اصلاً قاعدگی را تجربه نکنند. سندرم کوشینگ درمان نشده در زنان می‌تواند منجر به مشکلات بارداری و ابتلا به سندرم کوشینگ در بارداری شود.

بیماری کوشینگ در مردان

مانند زنان و کودکان، مردان مبتلا به سندرم کوشینگ نیز ممکن است علائم دیگری را تجربه کنند. اختلال در نعوظ، از دست دادن علاقه جنسی و کاهش قدرت باروری برخی از علائم سندرم کوشینگ در مردان هستند.

سندرم کوشینگ (Cushing's syndrome) در اثر افزایش فعالیت قشر غده آدرنال ایجاد می‌شود که با کاهش دفع کلیوی سدیم موجب هایپرناترمی می‌شود و این نشانگان را هایپرکورتیزولیسم یا افزایش کورتیزول نیز می‌نامند. این بیماری می‌تواند در اثر مصرف بیش از حد کورتیکواستروئیدها، ترشح بالای ACTH یا هایپرپلازی کورتکس آدرنال باشد. تولید زیاد کورتیکواستروئیدهای اندروژن یا درونزا ممکن است علل مختلفی داشته باشد، از جمله تومور هیپوفیز که ACTH ترشح کرده و موجب افزایش ترشح هورمون‌های قشر آدرنال بیش از حد طبیعی می‌شود.

انواع بیماری کوشینگ

انواع بیماری کوشینگ، شامل سندرم کوشینگ درون زا و آگزوزن می‌شود.

سندرم کوشینگ درون زا: معمولاً به کندی بروز می‌کند و تشخیص آن دشوار است. این نوع از سندرم کوشینگ توسط تومورهای ترشح کننده هورمون غدد فوق کلیه یا هیپوفیز، غده‌ای که در پایه مغز قرار دارد، ایجاد می‌شود. در غده‌های فوق کلیه، تومورها (معمولاً غیرسرطانی) کورتیزول بیش از حد تولید می‌کنند. بیشتر تومورهایی که ACTH (هورمون تنظیم‌کننده تولید کورتیزول) تولید می‌کند از غده هیپوفیز منشا می‌گیرد، اما بعضی وقت‌ها تومورهای غیر هیپوفیزی، معمولاً در ریه‌ها، می‌تواند بیش از حد ACTH تولید کند و باعث سندرم کوشینگ نابجا شود.

سندرم کوشینگ آگزوزن: شایع‌ترین علت سندرم کوشینگ آگزوزن به دلیل مصرف داروهای شبه کورتیزول مانند پردنیزون است. این داروها برای درمان اختلالات التهابی مانند آسم و آرتریت روماتوئید استفاده می‌شود. همچنین بعد از پیوند عضو، سیستم ایمنی بدن را سرکوب می‌کند. سندرم کوشینگ آگزوزن موقتی است و با پایان مصرف داروهای مشابه کورتیزول توسط بیمار برطرف می‌شود. سندرم و بیماری کوشینگ گسترده‌تری

بیماری کوشینگ در سگ و گربه

سندروم کوشینگ در سگ‌ها بیشتر از گربه‌ها یافت می‌شود. بیماری کوشینگ معمولاً در سگ‌های میانسال تا مسن رخ می‌دهد که این بیماری به‌کندی پیشرفت می‌کند و علائم اولیه آن همیشه مشاهده نمی‌شود. بیشترین علائم در سگ‌ها عبارتند از:

- افزایش تشنگی
- افزایش ادرار
- افزایش اشتها
- کاهش فعالیت
- نفس نفس زدن بیش از حد
- پوست نازک یا شکننده
- ریزش مو
- عفونت‌های مکرر پوست
- بزرگ شدن شکم که باعث ظاهری "گلدانی" می‌شود.

گربه‌های مبتلا به سندروم کوشینگ اغلب سابقه اپیلاسیون و دوره‌های بی‌حالی، کاهش اشتها و کاهش وزن را دارند. برخی از گربه‌ها ممکن است سابقه استفراغ نیز داشته باشند.

دلایل پیدایش

سندروم کوشینگ زمانی اتفاق می‌افتد که بدن برای مدت طولانی در معرض میزان بالای هورمون کورتیزول قرار گیرد. این سندروم گاهی به عنوان هایپرکورتیزولیسم نیز نامیده می‌شود. علت ایجاد این بیماری ممکن است مصرف خوراکی داروهای کورتیکوستروئید باشد، همچنین ممکن است در اثر ترشح بیش از حد هورمون کورتیزول در بدن نیز روی دهد. ازدیاد میزان کورتیزول می‌تواند باعث ایجاد برخی نشانه‌های مهم سندروم کوشینگ مانند افزایش چربی به شکل قوز در ناحیه بین شانه‌ها، اطراف صورت و ایجاد استرچ مارک روی پوست به رنگ بنفش و صورتی باشد. همچنین این سندروم می‌تواند باعث افزایش فشار خون، کاهش توده استخوانی و دیابت نوع ۲ شود.

۱. نقش کورتیکوستروئیدها در ایجاد سندروم کوشینگ: سندروم کوشینگ می‌تواند به دلایل خارجی نیز ایجاد شود. به عنوان مثال مصرف دوز بالای داروهای کورتیکوستروئیدی خوراکی به مدت طولانی، داروهایی مانند، Prednisone تأثیری

همچون افزایش ساخت کورتیزول در بدن ایفا می‌کنند. داروهای کورتیکوستروئید خوراکی ممکن است جهت درمان بیماری‌های التهابی نظیر آرتریت روماتوئید، لوپوس، آسم و یا پیشگیری از رد پیوند مورد استفاده قرار گیرد. از آن جا که دوز مورد نیاز برای درمان این بیماری‌ها اغلب بالاتر از میزان کورتیزول مورد نیاز بدن است؛ ممکن است عوارض جانبی ناشی از کورتیزول بیش از حد روی دهد. همچنین سندروم کوشینگ می‌تواند در نتیجه تزریق کورتیکوستروئیدها ایجاد شود. به عنوان مثال تزریق مکرر جهت تسکین درد مفاصل، درد پشت و آماس کیسه‌های مفصلی (Bursitis) استنشاق داروهای استروئیدی (مانند آنچه در آسم استفاده می‌شود) و کرم‌های پوستی حاوی استروئید عمدتاً کمتر از داروهای خوراکی استروئیدی باعث ایجاد سندروم کوشینگ می‌شوند اما چنانچه از دوز بالای این داروها استفاده شود بروز سندروم کوشینگ محتمل است.



۲. تولید بیش از حد کورتیزول

در بدن: این شرایط ممکن است در صورت تولید بیش از حد کورتیزول در بدن (سندروم کوشینگ آندوژنوس) از یک یا هر دو غده آدرنال و یا افزایش تولید هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH) که به طور معمول سبب تنظیم ترشح کورتیزول می‌شود، روی می‌دهد.

سایر علل ایجاد سندروم کوشینگ آندوژنوس عبارت است از:

تومور غده هیپوفیز (هیپوفیز آدنوما): تومور خوش خیم غده هیپوفیز که در پایه مغز قرار می‌گیرد باعث افزایش ترشح ACTH شده و از این طریق موجب تحریک غده آدرنال و افزایش ترشح کورتیزول می‌شود. هنگامی که سندروم به این طریق ایجاد شود "بیماری کوشینگ" نامیده می‌شود. این بیماری که عمدتاً در زنان اتفاق می‌افتد معمول ترین نوع سندروم کوشینگ آندوژنوس است.

تومور نا به جای ترشح کننده ACTH: هرگاه تومور در عضوی که به طور معمول ACTH ترشح نمی‌کند ایجاد شود، تومور مقدار زیادی ACTH ترشح کرده و باعث ایجاد سندروم کوشینگ می‌شود. این تومورها که می‌تواند خوش خیم و یا



بدخیم باشد معمولاً در ریه، پانکراس، تیروئید و تیموس یافت می‌شود.

بیماری اولیه غده آدرنال: در بسیاری از افراد علت ایجاد سندروم کوشینگ افزایش میزان کورتیزول بدون تحریک از طریق ACTH وابسته به بیماری‌های غده آدرنال است. در اغلب موارد علت این اختلال تومورهای خوش خیم

قشر غده آدرنال است که دنوم آدرنال نامیده می‌شود. تومور بدخیم قشر آدرنال (آدرنوکورتیکال کارسینوم) بسیار نادر است اما می‌تواند موجب ایجاد سندروم کوشینگ شود.

سندروم کوشینگ خانوادگی: افرادی که به طور ارثی مستعد وجود یک یا چند تومور در غدد اندوکراین هستند بیشتر در معرض افزایش سطح کورتیزول و در نتیجه ابتلا به سندروم کوشینگ هستند.

عوارض

- کاهش تراکم استخوان (پوکی استخوان) که می‌تواند منجر به شکستگی‌های غیر معمول استخوانی شود
- افزایش فشار خون
- دیابت نوع ۲
- عفونت‌های غیرمعمول و مکرر
- کاهش توده عضلانی و انعطاف پذیری

علائم بالینی

توقف رشد، چاقی (به صورت چاقی مرکزی تنه) و همچنین تجمع چربی در گردن و منطقه بالای ترقوه (گردن بوفالویی)، لاغری نسبی دیگر اندام‌ها، پوست نازک و شکننده و خون‌مردگی، خطوط ارغوانی در شکم (خطوط استریا)، رشد مو در صورت (هیرسوتیسم)، ضعف و خستگی، عدم تحمل گلوکز، صورت گرد شبیه قرص ماه (moonface)، تغییر در الگوی خواب بیمار به علت تغییر در الگوی ترشح کورتیزول، ادم اندام‌ها، بروز جوش (آکنه) در صورت به علت افزایش چربی پوست، آتروفی پستان، قطع قاعدگی، کلفتی صدای بیمار و کاهش میل جنسی هم در زنان و هم مردان از علائم بالینی وجود سندروم کوشینگ هستند.

عوارض کوشینگ یا کورتیزول بالا در صورت عدم

پیگیری و درمان

- در چشم: آب مروارید و گلوکوم.
- در سیستم قلبی عروقی: هایپرتانسیون و نارسایی قلبی.
- در استخوان‌ها: استئوپروز، نکروز آسپتیک گردن ران، شکستگی‌های فشاری مهره‌ها.

- در سیستم ایمنی: اختلال در ترمیم زخم، افزایش استعداد ابتلا به عفونت، ترمور بازوفیلک هیپوفیز.
- اغلب موارد کوشینگ ناشی از هیپرپلازی دو طرفه قشر آدرنال و تولید نابجای ACTH و تومورهای آدرنال است. میزان وقوع هیپرپلازی آدرنال وابسته به هیپوفیز، در زنان سه برابر مردان است. سندرم کوشینگ اکتوپیک به دلیل ترشح نابجای ACTH ده تا پانزده درصد علل هیپرکورتیزولیسم را شامل می‌شود. این سندرم اغلب توسط انواع سرطان‌ها مانند Oat.cell.carcinoma برونکوپنیک کارسینوئید، کارسینوئید تیموس، تومور پانکراس، فئوکروموسیتوم، کارسینوئید ریه، مدیاستن و کارسینوم مدولای تیروئید به وجود می‌آید. اغلب در سن بالا و جنس مذکر شایع‌تر می‌باشد و علائم بالینی سندرم کوشینگ را دارا نمی‌باشد و معمولاً تظاهرات هیپرکورتیزولیسم به صورت آکالوز متابولیک، هیپوکالمی، عدم تحمل گلوکز، هیپرپیگمانتاسیون، کم‌خونی و کاهش وزن است. غالباً در این سندرم کورتیزول و متابولیت‌های ادراری آن و آندروژن‌های آدرنال بالا می‌باشد و معمولاً با تست مهارتی دگزامتازون سطوح بالای آن‌ها مهار نمی‌شود.

عوامل افزایش ریسک بروز سندرم کوشینگ

مصرف دوز بالای داروهای کورتیکواستروئیدها در یک دوره زمانی طولانی می‌تواند ریسک ابتلا به سندروم کوشینگ را افزایش دهد.

روش‌های تشخیص سندروم کوشینگ

از جمله تست‌های آزمایشگاهی می‌توان به آزمایشات زیر اشاره کرد:

- بررسی کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته
- سنجش میزان کورتیزول خون در ساعت مشخصی از روز
- سنجش میزان ACTH
- تست سرکوب دگزامتازون
- شمارش گلبول‌های خونی
- تست تحمل گلوکز
- سنجش میزان پتاسیم



روش های تشخیصی

غیر آزمایشگاهی عبارتند از:

روش های تصویر برداری نظیر CT-Scan، سونوگرافی و MRI از ریه، قفسه سینه و شکم معمولاً سه آزمایش مهم برای تشخیص سندرم کوشینگ و بیماری کوشینگ استفاده می شود. تشخیص کوشینگ معمولاً دشوار است. زیرا علائم آن می تواند دلایل مختلفی داشته باشد.

صورت (در زنان) و اختلال عملکرد جنسی (در مردان) شدید، پزشک خود را مطلع سازید.

- از مصرف زیاد نمک پرهیز کنید. فشار خون بالا که یکی از علائم این سندرم می باشد، نیاز به کاهش نمک دریافتی دارد.
- در فواصل منظم نزد چشم پزشک بروید. آب مروارید یکی از علائم سندرم کوشینگ است.
- انجام آزمایش خون و ادرار جهت بررسی میزان هورمون کورتیزول توصیه می شود.

درمان سندرم کوشینگ

درمان سندرم کوشینگ به علت آن بستگی زیادی دارد. **درمان سندرم کوشینگ درون زا:** رویکرد اولیه تقریباً در بیشتر مواقع عمل جراحی است تا توموری که باعث افزایش کورتیزول خون می شود، بردارند. اگرچه جراحی معمولاً موفقیت آمیز است، برخی از افراد ممکن است به داروهایی نیاز داشته باشند که اثر هورمون کورتیزول یا پرتودرمانی را کاهش دهند تا سلول های تومور باقی مانده در بدن بیمار را از بین ببرند. برخی افراد برای کنترل سندرم کوشینگ باید هر دو غده فوق کلیوی را خارج کنند.

درمان سندرم کوشینگ آگزوژن: پس از این که بیمار مصرف داروهای کورتیزول مانند می کند، از بین می رود. پزشک شما تعیین می کند که چه زمانی مناسب است که به آرامی مصرف داروی استروئیدی را کاهش دهید و در نهایت مصرف آن را متوقف کنید. توجه داشته باشید که این داروها باید به تدریج قطع شوند.

۱- درمان کوشینگ با دارو

پزشک غدد و متابولیسم ممکن است دارویی برای کمک به مدیریت سطح کورتیزول تجویز کند. برخی از داروها باعث کاهش تولید کورتیزول در غدد فوق کلیه یا کاهش تولید ACTH در غده هیپوفیز می شوند و سایر داروها اثر کورتیزول را بر بافت های شما مسدود می کنند.

- کتوکونازول (نیزورال)
 - میتوتان (Lysodren)
 - متیراپون (متوپیرون)
 - پازیروتید (Signifor)
 - میفپریستون (Mifeprex, Korlym) در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ یا عدم تحمل گلوکز
- اگر از کورتیکواستروئیدها استفاده می کنید، ممکن است برای پیشگیری از عوارض سندرم کوشینگ به تغییر در دارو یا

۱. تست بزاق

یکی از حساس ترین تست ها که سطح کورتیزول بزاق را بین ساعت ۱۱:۰۰ شب تا نیمه شب اندازه گیری می کند. نمونه ای از بزاق فرد در یک ظرف پلاستیکی کوچک جمع آوری می شود و برای تجزیه و تحلیل به آزمایشگاه می رود. در افراد سالم، سطح کورتیزول در این زمان بسیار پایین است. در صورتی که افراد مبتلا به سندرم کوشینگ سطح کورتیزول بالایی خواهند داشت.

۲. آزمایش کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته

برای این آزمایش، از شما خواسته می شود که ادرار خود را در یک دوره ۲۴ ساعته جمع آوری کنید. سپس سطح کورتیزول آزمایش خواهد شد.

۳. تست سرکوب دگزامتازون با دوز پایین یا تست استروئید

برای این آزمایش، یک دوز دگزامتازون در اواخر عصر به شما داده می شود. خون شما برای سطح کورتیزول در صبح آزمایش می شود و به طور معمول، دگزامتازون باعث کاهش کورتیزول خون می شود. اگر مشکوک به سندرم کوشینگ باشید، سطح کورتیزول خون شما کم نخواهد شد. اگر این آزمایش ها سطح بالایی از کورتیزول را نشان دهند، پزشک میزان هورمون ACTH را در خون اندازه گیری می کند. در بیماران کوشینگ، سطح کورتیزول بالا و سطح ACTH، طبیعی یا بالا است. اگر این نتایج مشاهده شود، پزشک متخصص غدد از طریق بررسی عکس MRI غده هیپوفیز، محل هر تومور را بررسی خواهد کرد.

پیشگیری

- چنانچه از داروهای استنشاقی کورتیکواستروئید استفاده می کنید، پس از تنفس، دهانتان را بشویید.
- اگر متوجه ورم غیرطبیعی در صورت یا گردن، رشد زیاد موهای

دوز مصرف آن نیاز داشته باشید. خودتان سعی نکنید دوز آن را تغییر دهید. شما باید این کار را تحت نظارت دقیق پزشک انجام دهید. اگر از کورتیکواستروئیدها استفاده می‌کنید، ممکن است برای پیشگیری از عوارض سندرم کوشینگ به تغییر دوز دارو یا دوز مصرف آن نیاز داشته باشید.

۲- کتوکونازول برای سندرم کوشینگ

کتوکونازول بیش از ۳۰ سال است که در سراسر جهان در درمان سندرم کوشینگ استفاده می‌شود. نقش خود را از طریق کاهش سطح کورتیزول انجام می‌دهد. با این حال بعد از هشدارهای آژانس‌های پزشکی اروپا و سازمان غذا و دارو به دلیل امکان نقش داشتن در سمیت کبد، زیر سوال رفته است و نیاز به مطالعه در مقیاس بزرگ دارد.

۳- عمل جراحی سندرم کوشینگ

اولین انتخاب درمان بیماری کوشینگ، برداشتن تومور با عمل جراحی است. موفقیت درمان با جراح هیپوفیز مجرب در افراد مبتلا به تومورهای کوچک غده هیپوفیز، حدود ۹۰٪ است. بیماران معمولاً از طریق سینوس‌های بینی جراحی میکروسکوپی انجام می‌دهند و در موارد کمی غدد فوق کلیوی با عمل جراحی برداشته می‌شود تا تولید بیش از حد کورتیزول متوقف شود.

عوارض بعد از عمل کوشینگ

افرادی که با یک عمل جراحی بهبود پیدا نکنند، ممکن است نیاز به جراحی مجدد داشته باشند. هنگامی که جراحی جواب نمی‌دهد، پرتودرمانی ممکن است بتواند در از بین بردن سلول‌های تومور باقی‌مانده کمک کننده باشد. پرتودرمانی مدتی طول می‌کشد تا اثر کامل داشته باشد.

روش‌های خانگی برای کمک به درمان مشکلات

به طور کلی استفاده از یک رژیم ضد التهابی، داشتن یک پشتیبان احساسی، کمک به هورمون‌ها با ورزش، استراحت کردن و دوری از استرس و استفاده از گیاهان از جمله راهکارهای پیشنهاد شده برای افراد دارای نشانگان کوشینگ هستند.

۱- کاهش کامل مصرف مواد دارای سدیم مانند نمک.

کسانی که نشانگان کوشینگ در آنها مشاهده می‌شود باید حتماً به طور ویژه از مصرف مواد دارای سدیم خودداری کنند، از جمله به عنوان مثال مصرف نمک را قطع کنند یا به حداقل ممکن برسانند.

۲- استفاده از کلسیم و ویتامین دی

افراد دارای نشانگان کوشینگ باید از تأمین کلسیم بدن خود

مطمئن باشند، از این رو به آن‌ها استفاده از مولتی‌ویتامین‌های دارای کلسیم و ویتامین دی توصیه می‌شود.

۳- کاهش مصرف کالسترول

اجتناب کامل از غذاهای چرب امری بسیار جدی و اساسی به منظور کاهش اثرات نشانگان کوشینگ است؛ خوردن غذاهایی با فیبر زیاد به جای غذاهای چرب توصیه می‌شود، خوراکی‌هایی مانند لوبیا، سیب، گلابی، جو و آلو می‌توانند با جایگزین شدن به جای غذاهای چرب به کاهش اثرات کالسترول بر بدن انسان کمک کند.

۴- کاهش در مصرف الکل

مشاهده شده است در افرادی که بیش از اندازه الکل مصرف می‌کنند، نشانگان کوشینگ شدت داشته است.

۵- استفاده از رژیم‌های ضد التهاب

رژیم ضد التهابی، رژیمی است که در آن کاهش در میزان مصرف مواد مصنوعی، دانه‌های فرآوری شده، کافئین، الکل، قند و سدیم به وقوع بپیوندد و چربی‌های سالم مانند امگا ۳ در آن استفاده شود که این چربی‌های سالم در غذاهای دریایی، آجیل و دانه‌جات، روغن زیتون و روغن نارگیل وجود دارند پس در رژیم غذایی هر روزه فرد می‌بایست این مواد موجود باشد و جایگزین مواد مضر شود. همچنین خوراکی‌های دارای کلسیم، پتاسیم و منیزیم برای یک فرد با نشانگان کوشینگ، می‌توانند مفید باشند. در نتیجه مصرف ماست، غذاهای دریایی مانند ماهی قزل‌آلا، لوبیا و انواع دیگر حبوبات، سبزیجات برگ سبز، سبزیجاتی مانند کلم بروکلی توصیه شده است.

۶- استفاده از تکنیک‌های ریلکسیشن

دوری از استرس از نکات مهمی است و فرد با آموختن و بکارگیری راهکارهایی باید برای دستیابی به آرامش و رفع استرس‌ها از آن‌ها استفاده کند، از جمله روش‌های مفید برای رفع استرس‌ها، مدیتیشن کردن و تمرین تنفس عمیق و ماساژ توصیه شده است.

منابع:

- سیسیل مبنی طب داخلی، تهران ۲۰۰۴
Cushing's Disease Diet". Cushing's Disease New .2017. Retrieved 2019.
"Stress Can Lead to This Weight-Gaining Disease". Archived from the original on 2019. Retrieved 2019-05-30.
Darmankade.com
Doctorbaghban.com
Doctoreto.com
Fardalab.com
Kermany.com
Lab test online.