

# ESAP 2022

انجمن آندوکرین آمریکا



برنامه خود-سنجی آندوکرین

سؤالات، پاسخ ها و بحث ها

دکتر آرين عزت پناه

فوق تخصص غدد و متابولیسم

# ESAP 2022

## برنامه خود-سنجی آندوکراین

توجه :

کتاب حاضر حاصل زحمات دکتر آرین عزت پناه می‌باشد. فایل کتاب حاوی اطلاعات DRM (مدیریت حقوق دیجیتال) است. وقتی برای اولین بار فایل را باز می‌کنید، کد شناسایی کتاب به همراه آدرس IP سیستم شما ذخیره شده و زمانیکه آنلاین شوید، به سرور انتشارات ترجمک انتقال می‌یابد.

خواهشمند است به حقوق نگارنده و انتشارات ترجمک احترام گذاشته و از توزیع بدون مجوز فایل کتاب اجتناب نمایید. شما با خرید و دانلود این کتاب موافقت نموده‌اید که اطلاعات فایل DRM به سرور انتشارات ترجمک انتقال یابد و در صورت محرز شدن نقض حقوق صاحب اثر، کلیه خسارات حاصله در طی فرآیند حقوقی و مطابق قانون حمایت حقوق مؤلفان و مصنفان و هنرمندان و ناشران جمهوری اسلامی (مصوب دوازده اسفند ۱۳۶۵ یا بعد از آن) از شما دریافت شود.

از اینکه با عرضه مقرون به صرفه کتاب‌های الکترونیک و شکوفایی انتشارات ترجمک همیاری می‌کنید، سپاسگزاریم.

انتشارات ترجمک

<https://tarjomac.ir>

انجمن آندوکراین آمریکا

# ESAP 2022

برنامه خود-سنجی آندوکراین:

سؤالات، پاسخ ها و بحث ها

ترجمه

دکتر آرین عزت پناه

ویراست اول

پاییز ۱۴۰۱

انتشارات ترجمک



شماره کتابشناسی ملی	: ۹۰۲۰۲۳۹
شابک	: ۳-۳-۷۸۵۵-۶۲۲-۹۷۸ ; ۲۲۰۰۰۰۰ ریال
عنوان و نام پدیدآور	: ESAP 2022: برنامه خود-سنجی آندوکراین: سوالات، پاسخها و بحثها/ [ویراستار] لیذا آر. تانوک؛ [تهیه کننده] انجمن آندوکراین آمریکا؛ ترجمه آرین عزت پناه.
مشخصات نشر	: همدان، ترجمک، ۱۴۰۱
مشخصات ظاهری	: ۳۵۰ صفحه
وضعیت فهرست نویسی	: فیپا
شناسه افزوده	: عنوان اصلی: ESAP 2022: Endocrine self-assessment program.
شناسه افزوده	: عزت پناه، آرین، ۱۳۶۳-، مترجم
رده بندی کنگره	: RC649
رده بندی دیویی	: ۶۱۶/۴

شناسنامه کتاب

نام کتاب: ESAP 2022 - برنامه خود-سنجی آندوکراین: سوالات، پاسخها و بحثها

ترجمه: دکتر آرین عزت پناه

ناشر: انتشارات ترجمک

صفحه آرایه: انتشارات ترجمک

طراحی جلد: محمدحسین گیوی

نوبت چاپ: اول، ۱۴۰۱

قیمت: ۲۲۰۰۰۰ تومان

چاپ: گروه نشر الکترونیک ترجمک

شابک: ۳-۳-۷۸۵۵-۶۲۲-۹۷۸

تلفن تماس: ۰۹۱۸۱۵۰۶۱۰۰

ISBN:978-622-7855-33-3



تارنمای اینترنتی: <https://tarjomac.com>

نویسنده:

انجمن آندوکراین آمریکا

مترجم:

دکتر آرین عزت پناه

شابک ترجمه فارسی:

ISBN: 978-622-7855-33-3 (eBook)

سال انتشار: ۲۰۲۲ - تیمه (چاپ دوم)

© 2022 Endocrine Society.

ISBN :978-1-936704-09-5 (eBook)

کلیه حقوق این اثر برای انتشارات ترجمک محفوظ است. این اثر شامل کلیه قوانین حمایت حقوق مؤلفان و مصنفان و هنرمندان و ناشران جمهوری اسلامی می باشند (مصوب دوازده اسفند ۱۳۶۵ یا بعد از آن)، و بهره برداری بدون مجوز از آن به هر شکلی ممنوع است.

انتشارات ترجمک: سال ۱۴۰۱

همدان، صندوق پستی ۱۱۷-۶۵۹۱۵

tarjomac@gmail.com

## نکته مهم

پزشکی علمی در حال تغییر و توسعه مداوم است. تحقیقات و تجربه بالینی بطور مداوم دانش ما را، بویژه دانش ما در مورد درمان مناسب و دارو درمانی، را گسترش می دهد. به همین دلیل هر جای این کتاب از دوزاژ یا روش درمانی خاصی صحبت شده باشد، به مخاطبان اطمینان خاطر می دهیم که تمام تلاش خود را به عمل آورده‌ایم تا اطلاعات ارائه شده منطبق با دانش روز در زمان تهیه کتاب باشد.

با این وجود، این شامل، به معنای یا بیانگر هیچ گونه ضمانت یا مسئولیتی از سوی ناشر یا مترجم در رابطه با دستورالعمل‌های ذکر شده در کتاب نمی‌شود. مسئولیت هر گونه استفاده از مطالب این کتاب به عهده مخاطبان است، زیرا مترجم یا ناشر به هیچ وجه در این کتاب رویه یا درمان خاصی را توصیه نمی‌کند. در صورت نیاز به استفاده بالینی و عملی از مطالب این کتاب بر روی خود یا بیماران خود، بهتر است با پزشک معالج خود مشورت کنید.

این کتاب، از جمله تمام بخش‌های آن، دارای حق چاپ قانونی است. هرگونه استفاده، بهره‌برداری یا تجاری‌سازی خارج از محدودیت‌های تعیین شده توسط قانون حق چاپ و بدون رضایت ناشر غیرقانونی و قابل پیگرد است.

## مقدمه

انجمن آندوکراین یکی از بزرگترین، قدیمی ترین و فعال ترین سازمان های جهان است که در جهت پیشبرد عملکرد بالینی آندوکراین و تحقیقات غدد و هورمونی تلاش می کند. این انجمن در سال ۱۹۱۶ تاسیس شده و بیش از ۱۸۰۰۰ عضو از سراسر جهان و رشته های مختلف دارد. انجمن اعتبار بین‌المللی خود را از طریق کیفیت برتر و تعالی ژورنال های بازنگری همکار، منابع آموزشی، جلسات و برنامه‌هایی بدست آورده است که برای ارتقای سلامت عمومی از طریق حرفه و علم آندوکریولوژی عرضه نموده است.

بیانات و نظرات ابراز شده در این کتاب صرفاً نظرات و حاصل تلاش نویسندگان کتاب است که توسط مترجم دکتر آرین عزت پناه ترجمه و تقدیم شده است و بیانگر دیدگاه ناشر یا انجمن نیست. ناشر یا مترجم یا دست اندرکاران تهیه این کتاب هیچ مسئولیتی در مورد نحوه بکارگیری این کتاب نمی پذیرند و هر گونه استفاده، چک صحت اطلاعات، به روز بودن، خطاها، کمبودها، عدم اطمینان ها و عواقب حاصل از بکارگیری اطلاعات این کتاب برعهده مخاطبان می باشد.

در رابطه با درمان ها و داروهای ذکر شده در متن کتاب، مخاطب را تشویق می کنیم که پیشینه و متون پزشکی و آندوکراین را مطالعه نماید و اطلاعات دقیق تری برای خود در رابطه با دوز مناسب، مدت و طول تجویز و سایر اطلاعات مرتبط تهیه نماید. در تمامی موارد، این مسئولیت پزشک معالج یا سایر متخصصان مراقبت بهداشتی است که با تکیه بر تخصص و مهارت و تجربه خود و همچنین آگاهی که از وضعیت بیماران دارند، بهترین درمان را برای بیماران تعیین نمایند.

محتوای عرضه شده در این کتاب دارای حق نشر قانونی است و تمامی حقوق به انتشارات ترجمک تعلق دارد. برای هر گونه استفاده غیر اکادمیک از محتوای این کتاب لازم است که مجوز لازم از انتشارات ترجمک کسب شود. تمامی حقوق برای انتشارات ترجمک محفوظ است.

هر گونه تجاری سازی و استفاده غیر مرتبط از محتوای این کتاب شامل قانون حقوق نویسندگان و مطبوعات خواهد بود و پیگرد قانونی خواهد داشت. در صورت نیاز به استفاده از محتوای این کتاب به هر نحوی که منجر به سود مالی شود، با دفتر انتشارات در تماس باشید.

## پیشگفتار

برنامه خود-سنجی آندوکراین (ESAP) یک برنامه ریزی درسی مطالعاتی است و پزشکانی را هدف قرار می دهد که به دنبال کسب مجوز در شاخه آندوکرینولوژی هستند یا مدیران برنامه که به ابزارهای تعلیم و تربیت و آزمون علاقمند هستند. درمانگرانی که به سادگی می خواهند خود را بسنجند و از دید بورد آندوکراین آمریکا توانایی خود را محک بزنند. ESAP در هر دو قالب کتاب الکترونیک (ایبوک) و کتاب چاپی در دسترس می باشد. شامل ۱۲۰ سؤال چند گزینه ای جدید است که تمامی حوزه های آندوکرینولوژی، دیابت و متابولیسم را پوشش می دهد. در این کتاب بحث مفصل در مورد هر یک از پاسخ های صحیح سئوالات، به همراه سیلاب و رفرنس مطالب ارائه شده است. ESAP بصورت سالانه به روز می شود و سئوالات و محتوای جدیدی به آن اضافه می شود.

ESAP از دو عنصر کلیدی تشکیل شده است: ماژول تعاملی آنلاین و کتاب چاپی. هنگام خرید کتاب مخاطبان به ماژول آنلاین دسترسی پیدا می کنند. برای استفاده از ابزار خود-سنجشی واقعی، مخاطبان قویا تشویق می شوند که ماژول خود-سنجی آنلاین را تکمیل کنند، قبل از اینکه کتاب را پرینت یا خریداری و مطالعه کنند، ماژول آنلاین در وبسایت انتشارات موجود است.

این کتاب به عنوان بخشی از برنامه آموزش ضمن خدمت و ادامه تحصیل پزشکان استفاده می شود و مرجع مجوز دهی اولیه دوره های تخصصی است. تکمیل موفق فعالیت ادامه تحصیل که شامل شرکت در بخش ارزشیابی نیز می باشد، شرکت کنندگان را قادر می سازد مجوز لازم را از بورد انجمن آندوکراین دریافت و به برنامه مجوزدهی و حفظ مجوزهای طب داخلی آمریکا معرفی می شوند. ...

هدف از این کتاب فراهم کردن منبعی برای مخاطبان است تا بتوانند دانش خود را از تمامی جنبه های آندوکرینولوژی، دیابت و متابولیسم محک بزنند. پس از تکمیل فعالیت یادگیری، فراگیران بایستی قادر باشند:

- ❖ تظاهرات بالینی اختلالات غدد و متابولیک را شناخته و گزینه های جاری موجود را برای تشخیص، درمان و مدیریت آنها انتخاب نمایند.
- ❖ ریسک فاکتورهای اختلالات غدد و متابولیک را شناسایی و راهبردهایی برای پیشگیری از آنها فراهم سازند.



- ❖ تظاهرات غدد و متابولیک اختلالات سیستمیک را ارزشیابی کنند.
- ❖ از منابع موجود مرتبط با دستورالعمل های بالینی و توصیه های درمانی برای اختلالات آندوکراین و مرتبط با متابولیسم استفاده کنند تا راهنمای تشخیص و درمان باشد.

## مخاطبان کتاب

ESAP یک برنامه درسی خود-مطالعه ای است و مخاطبان آن را پزشکانی تشکیل می دهد که به دنبال تصریح و تقویت علمی خود یا کسب مجوز در شاخه آندوکرینولوژی هستند. این کتاب یک ابزار سنجش و اندازه گیری است و درمانگران می توانند به سادگی از آن به عنوان یک خود-سنجی مورد بازنگری آندوکرینولوژی استفاده کنند.

محتوای آموزشی این منبع خود-سنجی در رابطه با اصول پایه تشخیص و درمان است و برای فرد بیمار خاصی طراحی نشده است. کیس های نمونه ارائه شده همگی واقعی بوده و براساس معاینات و شرح حال بیماران واقعی طراحی شده اند و اطلاعات آزمایشگاهی و تشخیصی همگی از منابع فیزیکی واقعی تهیه شده اند.

انجمن آندوکراین آمریکا

دکتر لیزا تانوک، دانشگاه کنتاکی

## تقسیم بندی مطالب

مطالب کتاب براساس معرفی کیس و مطرح کردن سئوال تقسیم بندی شده است. در بخش

اول کتاب سئوالات مطرح شده است. هر سئوال از چند بخش زیر تشکیل شده است:

- ❖ معرفی مورد (کیس)
- ❖ شرح حال مورد
- ❖ یافته های آزمایشگاهی
- ❖ تست های تشخیصی و تصویربرداری
- ❖ طرح سئوال پنج گزینه ای کیس

در بخش دوم کتاب به بحث در مورد هر یک از کیس ها و پاسخ سئوالات پرداخته شده است. ابتدا کیس با جزئیات بیشتر و ذکر نتایج کارآزمایی های بالینی تصادفی کنترل شده و دوسو کور بحث شده است. سپس هر یک از گزینه های سئوال مربوط به کیس توصیف شده و علت رد شدن یا قبول گزینه بیان شده است.

تلاش شده است کتاب بصورت متنی نظامدار، ساختارمند و سلیس ترجمه شود، در عین حال ترمینولوژی غدد و متابولیسم رعایت شده و محتوایی کاملاً حرفه ای باشد. پزشکان و درمانگران علاقمند می توانند از محتوای به روز و قوی این کتاب بهره برداری کرده و سرویس درمانی توانمند و بهتری برای بیماران خود فراهم سازند.

دکتر آرین عزت پناه

فوق تخصص غدد و متابولیسم



## ESAP 2022

### سؤال ۱

دانشجوی پزشکی ۲۴ ساله ای برای ارزیابی هر چه بیشتر هیپرگلیسمی مراجعه می کند. ۶ هفته پیش که او شیفت شب بیمارستان بود، شام نخورده بود و بجای آن یک قطعه بزرگ کیک خورده بود. حدود ۳۰ دقیقه بعد احساس بدی داشته و علائم شامل سردرد، سرگیجه و تعریق بود. وی گلوکز خون خود را با استیک سرانگشت چک کرد و مقدار آن  $220 \text{ mg/dL}$  ( $12.2 \text{ mmol/L}$ ) بود.

پزشک مراقبت اولیه وی سطح هموگلوبین  $A_{1c}$  او را اندازه گیری کرد که  $7.7\%$  ( $61 \text{ mmol/mol}$ ) بود. برای وی انسولین گلازژین<sup>۱</sup> به میزان ۸ واحد یکبار در روز و انسولین آسپارت<sup>۲</sup> با وعده های غذایی به اندازه ۲ واحد در هر وعده تجویز شد. وی بخاطر هیپوگلیسمی شبانه از آنزمان دوز انسولین گلازژین خود را به ۴ واحد کاهش داده است. وی مصرف کربوهیدرات هر وعده را کاهش داده و بندرت انسولین زمان وعده غذایی را مصرف می کند. وی تاریخچه طبی مرتبطی ندارد.

در طی راند آندوکرینولوژی، وی در مورد علل اتوایمون و مونوژنیک دیابت چیزهایی یاد گرفت. می خواهد بداند که آیا دیابت بروز بلوغ جوانان است یا شاید دیابت نوع ۱ و در دوره ماه عسل است، از آنجایی که انسولین مورد نیاز وی در حال کاهش است. مرور تاریخچه خانوادگی وی مشخص کرد که پدر بزرگ پدری و پدرش دیابت نوع ۲ داشته اند. گرچه وی نمی دانست که آیا پدر بزرگش عوارض ناشی از دیابت را داشته است یا خیر، پدرش دچار نوروپاتی و بالا رفتن خفیف نسبت آلبومین به کراتینین ادرار ( $57 \text{ mg/g creat}$ ) است. پدرش مشکلات ساختاری کلیه از قبیل کیست ندارد.

در معاینه فیزیکی فشار خون بیمار  $112/72 \text{ mm Hg}$  و ریت نبض وی ۶۸ ضربان در دقیقه است. قد وی ۷۱ اینچ (۱۸۰ سانتیمتر) و وزن وی ۱۶۵ پوند (۷۵ کیلوگرم) است ( $BMI = 23 \text{ kg/m}^2$ ). او ظاهر خوبی دارد. یافته پوستی از قبیل آکانتوز نیگریکانس وجود ندارد. غده تیروئید نرمال به نظر می رسد و مابقی معاینات یافته چشمگیری نداشتند.

1 Insulin Glargine  
2 Insulin Aspart

## نتایج آزمایشات

7.4% (4.0%-5.6%) (57 mmol/mol [20-38 mmol/mol])	هموگلوبین A <sub>1c</sub>
2.6 ng/mL (0.9-4.3 ng/mL) (SI: 0.86 nmol/L [0.30-1.42 nmol/L])	c-پپتید
165 mg/dL (70-99 mg/dL) (SI: 9.2 mmol/L [3.9-5.5 mmol/L])	گلوکز

آنتی بادی های گلوتامیک اسید دی کربوکسیلاز ۶۵ : قابل تشخیص نبود

### این بیمار به احتمال زیاد در کدامیک از ژن های زیر یک وارینت پاتوژنیک دارد؟

- (الف) HNF1A (HNF1A هوموباکس A)  
 (ب) NEURODI (تمایز عصبی ۱)  
 (ج) GCK (گلوکوکیناز)  
 (د) HNF1B (HNF1B هوموباکس B)  
 (ه) PDX1 (هوموباکس ۱ پانکراسی و دوازدهه ای)



### پاسخ الف) HNF1A (هوموباکس A)

انجمن دیابت آمریکا و انجمن اروپایی مطالعه دیابت در سال ۲۰۲۲ بیانیه توافقی منتشر کردند که مسیری را توصیف می کند که در آن دقت تشخیص و درمان دیابت را افزایش می دهد. بیانیه توافقی نیاز به ترکیب بررسی و شناخت ریسک فاکتورها، ارزیابی زیست نشانه‌ها، بررسی و شناخت ژنومیک را برای تدوین تجویز انفرادی برای هر یک از بیماران مبتلا به دیابت را تاکید می کند. این رویکرد بخصوص زمانی مهم است که علل مونوژنیک دیابت را در نظر بگیریم، چرا که اتیولوژی ممکن است روی درمان تاثیر داشته باشد. در این بیمار دارای BMI پایین، وقوع چند نسلی دیابت و تشخیص دیابت در سنین جوانی، یک علت تک ژنی از قبیل دیابت با بروز زمان بلوغ جوانان (MODY) را باید در نظر داشت. برآورد می شود که MODY مسئول ۲٪ تا ۳٪ موارد دیابت در بچه ها و بزرگسالان جوان است. بیشتر موارد MODY (۹۹٪) دربرگیرنده واریته های پاتوژنیک در ۱ از ۳ ژن زیر است: HNF1A، HNF4A و GCK. از گونه های پاتوژنیک، ۵۲٪ تا ۶۵٪ موارد در HNF1A، ۱۵٪ تا ۳۲٪ در GCK و ۱۰٪ در HNF4A است. تعیین ژن درگیر براساس صرفا ویژگی های بالینی دشوار است.

در مطالعه جستجوی دیابت در جوانان، بیمارانی که دیابت آنها در سن کمتر از ۲۰ سال تشخیص داده شده بود، از نظر تست آنتی بادی منفی بودند و سطح c-پپتید بیشتر از 0.8 ng/mL ( $>0.26$  nmol/L) داشتند تحت تعیین توالی DNA قرار داده شدند تا گونه های پاتوژنیک در این ژن ها شناسایی شود. از ۴۷ مورد MODY شناسایی شده به این شکل، فقط در ۳ مورد تشخیص MODY براساس ویژگی های بالینی داده شده بود.

بیماران مبتلا به MODY به دلیل ناهنجاری در تکامل، عملکرد و تنظیم سلولی دچار هیپرگلیسمی می شوند. عملکرد انسولین در این افراد طبیعی است. تظاهرات بالینی می تواند متغیر باشد، گرچه برخی از ویژگی ها

ممکن است با گونه‌های خاصی از ژن‌های دیده‌شود. به عنوان مثال، در انواع پاتوژنیک GCK، حس گلوکز توسط سلول تحت تاثیر قرار می‌گیرد و آستانه گلوکز بالاتری برای آزادسازی انسولین وجود دارد. افراد مبتلا به انواع پاتوژنیک GCK دچار عوارض عروقی نمی‌شوند. بیماران مبتلا به انواع HNF4A و HNF1A به روش‌های مشابه، با هیپرگلیسمی و گلوکزوری مراجعه می‌کنند. اگر بار گلوکز خوراکی منجر به گلوکزوری شود، بایستی واریانت‌های پاتوژنیک HNF1A را در نظر داشت. بیماران دارای این واریانت‌ها را می‌توان در مراحل اولیه با سولفونیل اوره درمان کرد، اما ممکن است در طول زمان به انسولین نیاز داشته باشند و ممکن است به عوارض مرتبط با دیابت مبتلا شوند.

در این نمونه، بیمار به احتمال زیاد واریانت پاتوژنیک در ژن HNF1A دارد (پاسخ الف)، زیرا شایعترین اتیولوژی MODY است. به علاوه، اعضای خانواده وی احتمالاً MODY داشته‌اند که به اشتباه دیابت نوع ۲ برایشان تشخیص داده شده است. پدر وی دچار نوروپاتی دیابتی شده است که به احتمال کمتری با گونه پاتوژنیک GCK (پاسخ ج) در ارتباط است.

واریانت‌های پاتوژنیک در HNF1B (پاسخ د)، PDX1 (پاسخ ه) و NEUROD1 (پاسخ ب) نادر هستند و احتمال کمتری دارند که علت آن در این بیمار باشد. به علاوه، اگرچه تظاهرات می‌تواند متغیر باشد، اما ممکن است فرد مبتلا به یک نوع پاتوژنیک HNF1B با شواهدی از رشد غیرطبیعی کلیه یا آتروفی پانکراس مراجعه کند، که در این تصویر وجود ندارد.

### هدف آموزشی

دسته بندی دیابت ملیتوس در بیماران جوان دارای BMI پایین

### منابع

- Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(10): 4055-4062. PMID: 23771925
- Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia.* 2017; 60(5): 769-777. PMID: 28314945

## سؤال ۲

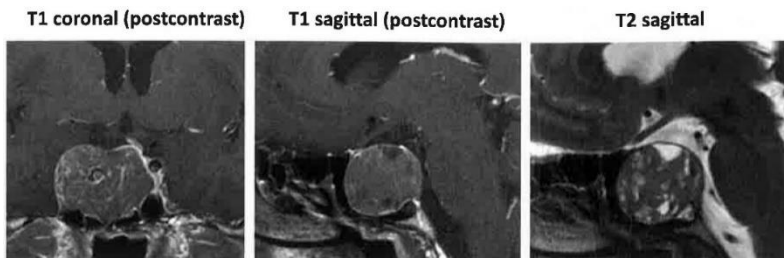
خانم ۵۹ ساله ای پس از شک به ماکروآدنوم هیپوفیز<sup>۱</sup> که در CT بررسی سردرد سمت راست مشاهده شد، برای ارزیابی آندوکراین ارجاع می شود. او کسلی و خستگی را گزارش می کند و علت آن را کیفیت بد خواب خود می داند. وی دچار دیابت ملیتوس نوع ۲ و هیپرتانسیون است. داروهای وی شامل متفورمین به میزان ۸۵۰ میلی گرم دوبرار در روز، امپاگلیفلوزین ۱۰ میلی گرم روزانه، رامیپریل ۱۰ میلی گرم روزانه و آتورواستاتین ۸۰ میلی گرم روزانه می باشد.

در معاینه فیزیکی قد وی ۱۷۳ اینچ (۱۷۳ سانتیمتر) و وزن وی ۲۰۳ پوند (۹۲/۳ کیلوگرم) است (BMI = 31). ریت نبض زمان استراحت وی ۶۴ ضربه در دقیقه و منظم است و فشار خون وی 145/85 mm Hg است. حدت بینایی او 20/20 (6/6) در هر دو چشم است. بررسی و شناخت رسمی میدان بینایی هیچ ناهنجاری خاصی را نشان نداده است.

## نتایج آزمایشات:

69.5 ng/mL (4-30 ng/mL) (SI: 3.02 nmol/L [0.17-1.30 nmol/L])	پرولاکتین
(پس از مطالعات رقیق سازی تایید گردیده است)	
0.7 mIU/L (0.5-5.0 mIU/L)	TSH
0.65 ng/dL (0.8-1.8 ng/dL) (SI: 8.37 pmol/L [10.30-23.17 pmol/L])	T4 آزاد
24.5 µg/dL (5-25 µg/dL) (SI: 675.9 nmol/L [137.9-689.7 nmol/L])	کورتیزول (صبح ۸)
52 pg/mL (10-60 pg/mL) (SI: 11.4 pmol/L [2.2-13.2 pmol/L])	ACTH
125 ng/mL (78-220 ng/mL) (SI: 16.4 nmol/L [10.2-28.8 nmol/L])	IGF-1
2.1 mIU/mL (>30.0 mIU/mL) (SI: 2.1 IU/L [>30.0 IU/L])	FSH
1.9 mIU/mL (>30.0 mIU/mL) (SI: 1.9 IU/L [>30.0 IU/L])	LH
15 pg/mL (<20 pg/mL) (SI: 55.1 pmol/L [<73.4 pmol/L])	استرادیول

تصاویر MRI گرفته شده از سلا<sup>۲</sup> (فرورفتگی در استخوان اسفنوئید که غده هیپوفیز در آن قرار دارد)، به شرح زیر است:



<sup>1</sup> Pituitary Macroadenoma

<sup>2</sup> Sella

بیمار برای رویه جراحی رفع فشار ترانس اسفنوئیدال ارجاع می شود.

در رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی تومور خارج شده، احتمال مثبت بودن کدامیک از موارد زیر بیشتر است؟

ب) FSH -subunit  
د) Prolactin

الف) ACTH  
ج) GH  
ه) TSH -subunit



پاسخ صحیح: الف) ACTH

این بیمار دچار ماکروآدنوم هیپوفیز با گسترش پاراسلار چشمگیر سمت راست است، بطور کامل قطعه داخل حفره ای شریان کاروتید راست را در بر گرفته است (تصویر را ببینید، پیکان زرد) (Knosp درجه ۴). تومور همچنین به سمت بالا و داخل سیستم سوپراسلار گسترش دارد، اما بدون اینکه کیاسمای بینایی را تحت فشار قرار داده باشد (تصویر را ببینید، پیکان های سفید منقطع). اینفاندیولوم به سمت چپ منحرف شده است (تصویر را ببینید، پیکان سفید نقطه چین) و باقیمانده طبیعی غده هیپوفیز در برابر دیواره میانی سینوس غاری چپ تحت فشار دیده می شود (تصویر را ببینید، پیکان های سفید ممتد).



گرچه آدنوم هیپوفیز یک یافته غیرمنتظره در CT اولیه بوده است، که برای بررسی سردرد انجام شده است، این احتمال وجود دارد که سردرد با تومور در ارتباط باشد. عوامل متعددی با استعداد ابتلای به سردرد در بیماران مبتلا به آدنوم های هیپوفیز ارتباط دارد، از جمله تومورهای خیلی پرولیفراتیو، آندسته از تومورهایی که تهاجم به سینوس غاری را نمایش می دهند و آدنوم های سوماتوتروپ. سردرد مرتبط با آدنوم هیپوفیز می تواند اختلالات سردردی اولیه را تقلید کنند، شناسایی علت زمینه ای ثانویه را چالش انگیز کند. علائم شبه میگرن شایعترین تظاهرات است. سردردهای یکطرفه معمولا در سمت تهاجم به سینوس کاورنوس دیده می شود.

## پاسخ سؤال ۲ | ۶ |

گرچه این بیمار دارای سابقه دیابت و هیپرتانسیون است، ویژگی های دیگری گزارش نشده است که حاکی از تشخیص زمینه ای آکرومگالی باشد و سطح IGF-1 سرم وی بالا نیست (در حقیقت در سطح حد پایین دامنه مرجع است). بنابراین تومور احتمال ندارد که دارای منشأ سوماتوتروف باشد (پاسخ ج).

سطح پرولاکتین بالا است، اما کمتر از ۳ برابر حد بالای نرمال است. مطالعات رقیق سازی آزمایشگاهی تایید کرده است که شواهدی بر اثر هوک وجود ندارد. بنابراین با توجه به سایز تومور، خیلی احتمال کم است که یک تومور لاکتوگراف<sup>۱</sup> باشد (پاسخ د). بیوشیمی تیروئید نشانگر هیپوتیروئیدی مرکزی خفیف است و با آدنوم مترشحه TSH هیپوفیز همراستا نیست (پاسخ ه).

بیشتر آدنوم های هیپوفیز که از نظر بالینی کارکردی نیستند دارای منشأ گونادوتروپ هستند و غالباً از نظر FSH و یا LH در ایمونوهیستوشیمی مثبت هستند (استفاده از رنگ آمیزی برای تعیین زیرواحد مربوطه). در پی تغییرات توصیه های تعیین ویژگی های پاتولوژیک این تومورها در معیارهای سال ۲۰۱۲ سازمان بهداشت جهانی، نشانگرهای هیستوشیمی بیشتری برای تعیین والد این تومور براساس نسخه برداری فاکتور بیان آن توصیه می شود و تومورهای گونادوتروپ SF-1 (فاکتور استروئیدوژنیک ۱) را بیان می کنند.

این بیمار دارای سطح گونادوتروپین پس از یائسگی غیر طبیعی است و کم کاری مرکزی تیروئید دارد و به احتمال زیاد کمبود GH دارد (گرچه آزمایشات دینامیک برای تایید آن بعداً لازم است). هیپرپرولاکتینمی متوسط بیمار با تحت فشار بودن ساقه هیپوفیز همراستا است. با این حال، نتایج آزمایشگاهی غیرمعمول هستند زیرا به نظر می رسد عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (با سطوح بسیار زیاد ACTH و کورتیزول) بخوبی حفظ شده است. علاوه بر این، ظاهر T2 MRI چند میکروکیست و ماکروسیست را نشان می دهد. این یافته ها روی هم به یک تومور کورتیکوتروپ اشاره می کنند که پیش بینی می شود رنگ آمیزی مثبت برای ACTH (پاسخ الف) و نه زیرواحد FSH (پاسخ ب) نشان دهد.

تومورهای کورتیکوتروپ خاموش از نظر بالینی به صورت آدنوم هیپوفیز غیرعملکردی ظاهر می شوند. با این حال، هیپرکورتیزولیسم وابسته به ACTH تحت بالینی و یا تغییرات ظریف در دینامیک کورتیزول (به عنوان مثال، از دست دادن تغییرات طبیعی روزانه، شکست در سرکوب کورتیزول سرم به دنبال ۱ میلی گرم دکزامتازون) ممکن است مشاهده شود. در واقع، در نمونه ای که در اینجا گزارش شد، بیمار چندین ویژگی بالینی را نشان داد که می توانست با سندرم کوشینگ آشکار (دیابت نوع ۲، فشار خون بالا، چاقی) مطابقت داشته باشد و کورتیزول سرم که به طور شگفت انگیزی به خوبی حفظ شده در مواجهه با هیپوفیز قدامی، شک بالینی را ایجاد می کند.

<sup>1</sup> Lactotroph Tumor



هدف آموزشی:

شرح دهید که ماکروآدنوم های کورتیکوتروپ هیپوفیز ممکن است با ویژگی های مرتبط با تاثیر توده موضعی ظاهر شوند تا هیپرکورتیزولیسیم شدید و اینکه حفظ عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال علیرغم نقص عملکرد گسترده هیپوفیز قدامی یک سرنخ برای تشخیص است.

منابع:

- Suri H, Dougherty C. Clinical presentation and management of headache in pituitary tumors. *Curr Pain Headache Rep.* 2018; 22(8): 55. PMID: 29904889
- Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Freitas MDC. Pitfalls in the diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *Neuroendocrinology.* 2019; 109(1): 7-19. PMID: 30889571
- Mete O, Lopes BM. Overview of the 2017 WHO classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol.* 2017; 28(3): 228-243. PMID: 28766057
- Guttenberg KB, Mayson SE, Sawan C, et al. Prevalence of clinically silent corticotroph macroadenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 85(6): 874-880. PMID: 27346850
- Cazabat L, Dupuy M, Boulin A, et al. Silent, but not seen: multi microcystic aspect on T2-weighted MRI in silent corticotropin adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 81(4): 566-572. PMID: 24601912

سؤال ۳

در تصاویر CT اسکن شکم خانم ۴۷ ساله ای که برای درد حفره ایلیاک مورد ارزیابی قرار گرفته بود، توده ای به اندازه ۲/۸ سانتیمتر در آدرنال راست یافت شد، که متعاقباً به دیورتیکولیت نسبت داده شد. وی دارای سابقه آرتریت روماتوئید است که بخوبی با ترکیب متوتروکسات و آدالیموآب تحت کنترل است. پس از رفع دیورتیکولیت وی برای بررسی و شناخت آندوکراین ارجاع شد. در معاینه فیزیکی فشار خون وی ۱۴۵/۸۵ mm Hg و ریت نبض ۷۶ ضربان در دقیقه و منظم است. قد وی ۱۷۰/۲ اینچ (۱۷۰/۲ سانتیمتر) و وزن وی ۱۷۹ پوند (۸۱/۴ کیلوگرم) است (BMI = 28 kg/m<sup>2</sup>). یافته های معاینه چشمگیر نیست و مشکل آندوکراین خاصی مشاهده نشد.

نتایج آزمایشات:

3.6 mEq/L (3.5-5.0 mEq/L) (SI: 3.6 mmol/L (3.5-5.0 mmol/L))	پتاسیم سرم
1.8 ng/mL per h (0.6-4.3 ng/mL per h)	فعالیت رنین پلاسما
11.2 ng/dL (4-21 ng/dL) (SI: 311 pmol/L [111.0-582.5 pmol/L])	آلدسترون پلاسما
پس از تست سرکوب ۱- میلی‌گرم دگزامتازون	کورتیزول پلاسما
3.8 µg/dL (SI: 105 nmol/L)	
205 µg/dL (18-244 µg/dL) (SI: 5.56 µmol/L (0.49-6.61 µmol/L))	DHEA-S سرم
33 pg/mL (10-60 pg/mL) (SI: 7.3 pmol/L [2.2-13.2 pmol/L])	ACTH پلاسما

CT آدرنال یک ضایعه ۲/۸ سانتیمتری همگن در آدرنال راست نشان می دهد. تراکم بهینه نشده آن ۸ واحد هانسفیلد<sup>۱</sup> است. آدرنال راست نرمال است.

<sup>1</sup> Hounsfield Units

## کدامیک از موارد زیر به احتمال بیشتری دلیل این یافته ها را تشریح می کند؟

(ب) آدنوم ترشح کننده کورتیزول آدرنال  
(د) سندرم ACTG اکتوپیک با متاستاز به آدرنال

(الف) کارسینوم آدرنوکورتیکال  
(ج) بیماری کوشینگ  
(ه) آدنوم غیر کارکردی آدرنال



### پاسخ صحیح: (ه) آدنوم غیرکارکردی آدرنال

انسدادالومای آدرنال<sup>۱</sup> شایع است و در ۴ تا ۷ درصد از CT اسکن ها یا MRI شکم در بیماران بالای ۴۰ سال شناسایی می شود. اکثریت موارد آن واقعاً تصادفی است و با اختلال عملکرد غدد درون ریز مرتبط نیستند. هرچند اتخاذ یک رویکرد سیستماتیک برای بررسی و شناخت این بیماران حیاتی است و درمانگر باید به ۲ سوال مهم پاسخ دهد: (۱) آیا این می تواند یک تومور بدخیم اولیه (برای نمونه، کارسینوم آدرنوکورتیکال) یا ثانویه (برای نمونه، متاستاز) باشد؟ و (۲) آیا ضایعه کارکردی و فعال است؟

با تکنیک‌های تصویربرداری مدرن (CT سه فاز، MRI درون فاز و خارج از فاز)، بیشتر انسدادالوماهای آدرنال به آسانی به عنوان آدنوم خوش‌خیم آدرنال طبقه‌بندی می‌شوند. در این نمونه، شناسایی یک توده ۲/۸ سانتیمتری همگن آدرنال صرفاً بخاطر اندازه آن نگران‌کننده نیست و اندازه‌گیری واحد هانسفیلد ۸ با آدنوم آدرنوکورتیکال غنی از چربی هماهنگ است. بنابراین، کارسینوم آدرنوکورتیکال (پاسخ الف) بسیار بعید است. یافته‌های رادیولوژیک نیز حاکی از متاستاز آدرنال نیست (پاسخ د).

در حالی که عده‌ای از درمانگران اندازه‌گیری متانفرین‌های آزاد پلازما یا متانفرین‌های قطعه‌ای ادرار ۲۴ ساعته را برای کنار گذاشتن احتمال فنوکروموسیتوم در همه موارد انسدادالومای آدرنال توصیه می‌کنند، سری‌های اخیر حاکی از آن است که اگر ارزیابی با تصویربرداری به وضوح ویژگی‌های آدنوم آدرنوکورتیکال را نشان دهد، این ارزیابی ضروری نیست، مگر اینکه نگرانی‌های بالینی دیگری لزوم بررسی و شناخت را ایجاد کند.

در شرایط انسدادالومای آدرنال، افتراق آلدسترون‌نسیسم اولیه در هر بیمار مبتلا به هیپرتانسیون و یا هیپوکالمی (تحریک شده یا تحریک نشده) مهم است. اینکار معمولاً از طریق اندازه‌گیری جفت غلظت آلدسترون پلازما و فعالیت رنین پلازما یا غلظت مستقیم رنین انجام می‌شود. در حالت ایده‌آل، این اندازه‌گیری‌ها باید در غیاب داروهای مخدوش‌کننده نتیجه تست انجام شود. اخیراً اندازه‌گیری آلدسترون نمونه ادرار ۲۴ ساعته با بارگذاری مناسب نمک خوراکی به عنوان یک تست حساس‌تر برای تشخیص آلدسترون‌نسیسم اولیه پیشنهاد شده است.

<sup>1</sup> Adrenal Incidentalomas

تست سرکوب شبانه ۱ میلی گرم دگزامتازون عمدتاً برای غربالگری هیپرکورتیزولمی در بیماران دارای انسدادالومای آدرنال استفاده می‌شود. در این نمونه، مقدار کورتیزول پس از دگزامتازون بالاتر از آستانه مرسوم برای رد کردن هیپرکورتیزولمی اتونوموس بوده است ( $<1.8 \mu\text{g/dL}$  [ $<50 \text{ nmol/L}$ ]) و مستحق بررسی بیشتر است. ویژگی‌های بالینی هیپرکورتیزولمی ممکن است مسکوت یا حتی در حضور آدنوم آدرنال مترشح کورتیزول (پاسخ ب)، غایب باشد.

هر چند در کیس این سؤال هم ACTH پلازما و هم DHEA-S سرم به وضوح قابل اندازه‌گیری هستند و حاکی از سرکوب محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال نیستند و احتمال آدنوم آدرنال ترشح‌کننده کورتیزول را کاهش می‌دهند. در واقع، اگر نگرانی بالینی در مورد احتمال سندرم کوشینگ وجود داشت، باید یک علت وابسته به ACTH در نظر گرفته شود (پاسخ‌های ج یا د) (به شرط آنکه تداخل سنجش آزمایشگاهی حذف شده باشد و ACTH پلازما سرکوب نشود).

در این زمینه، و قبل از شروع بررسی‌های گسترده‌تر، مهم است که صبر کرده و شرایطی را در نظر بگیرید که می‌تواند با نتیجه مثبت کاذب در آزمایش سرکوب دگزامتازون همراه باشد، از جمله چاقی، افسردگی، نوشیدن بیش از حد الکل، استروژن درمانی خوراکی (که گلوبولین باند به کورتیزول و در نتیجه سطح کورتیزول کل سرم را افزایش می‌دهد) و داروهای القاکننده آنزیم (مانند کاربامازپین، که کیرانس دگزامتازون را افزایش می‌دهد). هیچ کدام از اینها در این بیمار وجود ندارد. هرچند به طور فزاینده‌ای معلوم شده است که بدن برخی از افراد به طور طبیعی سریع‌تر دگزامتازون را متابولیزه می‌کند. دلاند و همکارانش<sup>۱</sup> اخیراً سطح غیرطبیعی کورتیزول سرم را در شرکت‌کنندگان بدون سندرم کوشینگ مطالعه خود نشان دادند که در آن‌ها سطح سرمی دگزامتازون در ساعت ۸ صبح به دنبال ۱ میلی‌گرم دگزامتازون که شب قبل در ساعت ۱۱ داده شده بود، پایین بود. بدین منوال، اندازه‌گیری دگزامتازون سرم روی نمونه یکسان می‌تواند به تفسیر مقدار کورتیزول سرمی پس از دگزامتازون کمک کند و غلظت سرمی دگزامتازون بیش از ۳.۳ نانومول در لیتر برای سرکوب کورتیزول سرم کافی تلقی می‌شود.

هنگام تکرار آزمایش، این بیمار مشخص شد که دارای غلظت دگزامتازون سرمی قابل تشخیص اما زیر مطلوب است، که موجب نامعتبر شدن تست برای هدف رد هیپرکورتیزولمی می‌شود. این یافته نیز با ACTH و DHEA-S پلازما سرکوب نشده مطابقت داشت (سنتز DHEA-S وابسته به ACTH است و اگر DHEA-S سرم غیرطبیعی/سرکوب شده بود، آنگاه این یک نشانه احتمالی برای ترشح مستقل کورتیزول مستقل از ACTH بود). آزمایشات بعدی با اندازه‌گیری کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته و کورتیزول بزاق اواخر شب نیز هیپرکورتیزولیس را رد کرد و بنابراین برای بیمار آدنوم آدرنال غیرکارکردی یا غیرفعال در نظر گرفته شد (پاسخ ه). آدنوم‌های غیرکارکردی مسئول اکثریت انسدادالوماهای آدرنال است که در مجموعه‌های موردی منتشر می‌شود.

<sup>1</sup> Deland and colleagues

لیست کردن محدودیت های بالقوه آزمایشات غربالگری خط اول برای اتونومی آدرنال در موارد انسدادالومای آدرنال.

## منابع:

- Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):G 1-G34. PMID: 27390021
- Ueland GA, Methlie P, Kellman R, et al. Simultaneous assay of cortisol and dexamethasone improved diagnostic accuracy of the dexamethasone suppression test. *EllrJ Endocrinol*. 2017;176(6):705-713. PMID: 28298353
- Dennedy MC, Annamalai AK, Prankerd-Smith O, et al. Low DHEAS: a sensitive and specific test for the detection of subclinical hypercortisolism in adrenal incidentalomas. *JC/in Endocrinol Metab*. 2017;102(3):786-792. PMID: 27797672

## سؤال ۴

مرد ۶۵ ساله مبتلا به هیپرتانسیون، پره دیابت، سندرم روده تحریک پذیر و بیماری شریان کرونر مقاوم پس از جراحی بای پس گرافت شریان کرونر جهت درمان هیپرتانسیون معرفی شده است. اختلال کلسترول ۵ سال پیش که وی جراحی قلب باز داشته است، تشخیص داده شده است. از آن زمان وی استاتین را در دوزها و دفعات مصرف مختلف امتحان کرده است و تنها توانسته است آتورواستاتین را با دوز روزانه ۲۰ میلی گرم تحمل کند. چند ماه پیش، از تیمب به رژیم دارویی وی اضافه شده است زیرا سطح کلسترول LDL او به مقدار هدف نرسیده است ( $<70 \text{ mg/dL}$  [ $<1.81 \text{ mmol/L}$ ]). هرچند، وی دچار عوارض جانبی ناشی از دارو شده و مصرف آن را قطع کرده است. وی یک رژیم غذایی با پایه گیاهی را پیگیری می کند. داروهای مصرفی وی شامل لیزینوپریل، متوپرولول، آتورواستاتین، آسپیرین و فورزماید می باشد.

در معاینه فیزیکی فشار خون وی  $122/77 \text{ mm Hg}$  و ریت نبض ۸۸ ضربان در دقیقه است. قد وی ۶۹ اینچ ( $175/3$  سانتیمتر) و وزن وی ۱۸۵ پوند ( $84/1$  کیلوگرم) است ( $\text{BMI} = 27 \text{ kg/m}^2$ ). وی یک اسکار خوب ترمیم یافته در خط وسط قفسه سینه خود دارد. تلاش تنفسی وی نرمال است و ریه ها در سمع در هر دو طرف کاملاً صاف است. در معاینه قلبی، صداهای قلب طبیعی و ریت و ریتم منظم دارد. شکم وی نرم و سفتی ندارد. بیمار آگاه است که اضافه کردن یک داروی دوم به رژیم پایین آورنده کلسترول او باعث کاهش ریسک واقعه قلبی عروقی دیگری می شود. هرچند او به دارویی علاقمند است که روی سایر بیماری های همزمان وی تاثیری نداشته باشد.