

نتایج بلندمدت آدرنالکتومی تام برای بیماری کوشینگ

دکتر امیر بهرامی، دکتر علیرضا عابد مقدم

چکیده

مقدمه: نتایج بلند مدت آدرنالکتومی دوطرفه برای بیماری کوشینگ در مطالعات مختلف متفاوت بوده است. در رابطه با میزان خاموشی بیماری و شیوع و پیش‌آگهی سندرم نلسون بعد از آدرنالکتومی تام نیز آمارهای مختلفی ارائه شده است. هدف از این مطالعه ارائه نتایج پیگیری بلندمدت آدرنالکتومی تام برای هیپرپلازی دوطرفه آدرنال (بیماری کوشینگ) است. **مواد و روش‌ها:** طی یک دوره ده ساله از سال ۱۳۷۰ تا ۱۳۸۰، ۵۴ بیمار با تشخیص سندرم کوشینگ با اتیولوژی‌های مختلف در بیمارستان‌های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز جراحی و در درمانگاه‌های غدد و متابولیسم پیگیری شدند. از این تعداد ۳۹ بیمار (۲۷ نفر مؤنث و ۱۲ نفر مذکر) با بیماری کوشینگ (کوشینگ هیپوفیزی) و میانگین سنی ۳۲/۶ سال تحت عمل جراحی آدرنالکتومی تام قرار گرفته، بعد از عمل از ۱ تا ۱۰ سال (متوسط ۶/۴ سال) پیگیری شده‌اند. یافته‌ها: میزان خاموشی بعد از آدرنالکتومی ۱۰۰٪ بود. در ۲ بیمار بعد از مدتی پیگیری، درمان جایگزینی با پردنیزولون و فلودروکورتیزون قطع شد که می‌تواند نشان دهنده باقی ماندن قسمتی از بافت آدرنال باشد. سندرم نلسون کلاسیک با هیپرپیگمانتاسیون پیشرونده و شدید، ACTH سرم بسیار بالا و تومور هیپوفیز در سی‌تی‌اسکن یا MRI اسکن در ۲ بیمار (۵/۱٪) به فواصل زمانی ۴ و ۶ سال بعد از آدرنالکتومی تام ایجاد شد. در دو بیمار دیگر (۵/۱٪) با وجود پیدایش هیپرپیگمانتاسیون شدید و ACTH سرم بسیار بالا، توموری در MRI اسکن از هیپوفیز پیدا نشد (سندرم نلسون غیرکلاسیک)؛ بنابراین در کل، ۴ بیمار (۱۰/۲٪) با میانگین سنی ۲۳ در پیگیری بلندمدت، سندرم نلسون نشان دادند. هر چهار بیمار مؤنث بودند. ۳ بیمار (۲ بیمار مؤنث و ۱ بیمار مذکر) در دوره پیگیری به ترتیب ۷ سال، ۶ سال، و ۵ سال بعد از آدرنالکتومی با کارسینوم کولون، کارسینوم پانکراس، و کارسینوم متاستاتیک با گرفتاری پریتوان و کبد با منشأ نامعلوم فوت کردند. نتیجه‌گیری: از یافته‌های فوق چنین استنباط می‌شود که آدرنالکتومی تام روش بسیار مؤثر در کنترل هیپرکورتیزولیسم در بیماری کوشینگ به شمار می‌رود. شیوع سندرم نلسون (تومور هیپوفیز بعد از آدرنالکتومی دو طرفه) در این مطالعه کمتر از مطالعات مشابه است و به نظر می‌رسد که زنان جوانتر بیشتر در معرض خطر پیدایش این سندرم باشند.

واژگان کلیدی: بیماری کوشینگ، آدرنالکتومی دوطرفه، سندرم نلسون

مقدمه

در حال حاضر درمان انتخابی برای سندرم کوشینگ هیپوفیزی (بیماری کوشینگ) عمل جراحی ترانس اسفنوئید روی غده هیپوفیز^{۱،۲} است. اگر چه هیپوفیزکتومی ترانس اسفنوئید با موربیدیتی و مورتالیتی اندکی همراه است، میزان بهبود بیماری کوشینگ بعد از هیپوفیزکتومی در مراکز پیشرفته علمی جهان ۸۰-۵۰٪ گزارش شده است.^{۳،۴} به علاوه در پیگیری‌های بلند مدت شانس عود بیماری نیز افزایش می‌یابد. بنابراین تعدادی از بیماران با بیماری کوشینگ سرانجام نیاز به آدرنالکتومی تام (دو طرفه) پیدا می‌کنند. آدرنالکتومی تام که قبل از دهه ۱۹۷۰ روش درمانی اصلی برای بیماری کوشینگ محسوب می‌شد با میزان بهبود بسیار بالایی همراه است ولی معایب عمده‌ای نیز دارد که از آن جمله می‌توان به نیاز مادام‌العمر به درمان جایگزینی با هورمون‌های قشر آدرنال، احتمال وقوع نارسایی حاد آدرنال^۵ و به ویژه خطر پیدایش سندرم نلسون (تومور هیپوفیزی بعد از آدرنالکتومی توتال) اشاره کرد.^{۶،۷} به دلایل فوق‌الذکر امروزه به ندرت از این روش در درمان بیماری کوشینگ استفاده می‌شود. درباره میزان بهبود بیماری و شیوع و پیش‌آگهی سندرم نلسون بعد از آدرنالکتومی تام آمارهای متفاوتی ارائه شده است. میزان بهبود بیماری از ۹۰ تا ۱۰۰ درصد و شیوع سندرم نلسون از ۸ تا ۳۸٪ گزارش گردیده است.^{۵،۸،۷} در کشور ما به علت کمبود امکانات بسیار دقیق تشخیصی و به ویژه روش‌های لوکالیزاسیون و عدم دسترسی آسان به جراحان مجرب در زمینه جراحی ترانس‌اسفنوئید برای بیماری کوشینگ، هنوز آدرنالکتومی تام روش عمده درمان سندرم کوشینگ هیپوفیزی محسوب می‌گردد. در این مطالعه نتایج پیگیری بلندمدت بیماران با بیماری کوشینگ که در فاصله سال‌های ۱۳۷۰ تا ۱۳۸۰

در بیمارستان‌های آموزشی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت آدرنالکتومی تام قرار گرفته و در کلینیک غدد درون‌ریز پیگیری شده‌اند، ارائه و مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد.

مواد و روش‌ها

در این بررسی پرونده ۵۴ بیمار مبتلا به سندرم کوشینگ با اتیولوژی‌های مختلف که طی ده سال در فاصله سال‌های ۱۳۷۰ تا ۱۳۸۰ در بیمارستان‌های آموزشی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت درمان و پیگیری قرار گرفته‌اند به صورت گذشته‌نگر مطالعه و در تمامی بیماران، سن، جنس، علائم بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی اختصاصی و غیر اختصاصی، تشخیص اتیولوژیک، نوع اقدام درمانی و نتایج درمان و پیگیری بلند مدت استخراج و ثبت گردید. تشخیص سندرم کوشینگ در بیماران دارای علائم و نشانه‌های بالینی با اندازه‌گیری کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته و آزمون‌های مهاري دگزامتازون مطرح شده بود. اساس تشخیص اتیولوژی سندرم کوشینگ را آزمون دگزامتازون با دوز بالا، اندازه‌گیری ACTH سرم در تعدادی از بیماران و استفاده از روش‌های تصویربرداری شامل سی‌تی‌اسکن یا MRI از ناحیه هیپوفیز و آدرنال‌ها تشکیل می‌داد. بر پایه یافته‌های فوق بیماران به سه گروه کوشینگ هیپوفیزی (بیماری کوشینگ)، کوشینگ آدرنالی (آدنوم، کارسینوم، یا هیپرپلازی ماکرونودولر آدرنال) و

بخش آندوکرینولوژی و متابولیسم مرکز پزشکی سینا، دپارتمان بیماری‌های داخلی،

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز
نشانی مکاتبه: تبریز، صندوق پستی ۱۸۹۶-۵۱۳۳۵ آذربایجان
i- Transphenoidal pituitary surgery
ii- Addisonian crisis

بهرامی

E-mail: t.u.end.d@tbzmed.ac.ir

www.SID.ir

آدرنالⁱⁱⁱ را تأیید کرده بود. در دو مورد هیپرپلازی میکرونودولر^{iv} و در بقیه موارد هیپرپلازی منتشر^v

کوشینگ به علت ترشح نابجه‌جای ACTH (سندرم ACTH اکتوپیک) تقسیم شده بودند. در کلیه بیماران مبتلا به بیماری کوشینگ (هیپوفیزی) که بر اساس روش‌های تصویربرداری ضایعه مشخصی در هیپوفیز نداشتند، آدرنالکتومی دوطرفه انجام شده بود. در بیماران با ضایعه آدرنال عمل جراحی برداشتن تومور آدرنال انجام شده و در بیماران با سندرم ACTH اکتوپیک، تومور مسؤل برداشته شده بود. بدین ترتیب برای ۳۹ بیمار آدرنالکتومی دوطرفه (توتال) و برای ۸ بیمار آدرنالکتومی یک طرفه انجام شده بود. در ۳۶ بیمار از روش جراحی با رهیافت خلفیⁱ و در ۳ مورد از جراحی با رهیافت صفاقیⁱⁱ با انسیزیون ساب کوستال دوطرفه برای آدرنالکتومی استفاده شده بود. ۵ بیمار که ضایعه مشخصی در هیپوفیز داشتند تحت هیپوفیزکتومی ترانس اسفنوئید قرار گرفته بودند. اعمال جراحی انجام شده در ۵۴ بیمار مبتلا به سندرم کوشینگ در جدول (۱) ثبت شده است. از ۵۴ بیمار فوق ۱۷ نفر (۳۱/۵٪) مذکر و ۳۷ بیمار (۶۸/۵٪) مؤنث بودند. سن بیماران از ۴ تا ۵۱ سال متغیر و میانگین سنی بیماران ۲۹/۴ سال بود. از نظر اتیولوژی کوشینگ، ۴۵ بیمار (۸۳/۳٪) کوشینگ وابسته به ACTH و ۹ بیمار (۱۶/۶٪) کوشینگ غیر وابسته به ACTH داشتند. میزان شیوع اتیولوژی‌های مختلف سندرم کوشینگ در بیماران مورد مطالعه در جدول (۲) آورده شده است. در تمامی ۳۹ بیمار، هیستولوژی بعد از عمل، هیپرپلازی دو طرفه قشر

iii- Bilateral cortical hyperplasia

iv- Micronodular hyperplasia

v- Diffuse cortical hyperplasia

i- Posterior surgical approach

ii- Transperitoneal approach

جدول ۱- روش‌های جراحی اعمال شده در بیماران مورد بررسی

تعداد موارد	اتیولوژی کوشینگ	نوع جراحی
۳۹	بیماری کوشینگ (هیپوفیزی)	آدرنالکتومی دوطرفه
۸	بیماری اولیه آدرنال	آدرنالکتومی یک طرفه
۵	بیماری کوشینگ	هیپوفیزکتومی
۲	سندرم ACTH نابه‌جا	برداشتن تومور ترشح کننده ACTH نابه‌جا

جدول ۲- شیوع اتیولوژی‌های مختلف سندرم کوشینگ در ۵۴ بیمار

تیولوژی	تعداد بیماران	درصد بیماران
وابسته به ACTH	۴۵	۸۳/۳
بیماری کوشینگ	۴۳	۷۹/۶
سندرم ACTH اکتوپیک	۲	۳/۷
غیر وابسته به ACTH	۹	۱۶/۶
آدنوم آدرنال	۴	۷/۴
کارسینوم آدرنال	۴	۷/۴
هیپرپلازی ماکرونودولر آدرنال	۱	۱/۸

تقسیم شد. سندرم نلسون کلاسیک به مجموعه هیپرپیگمانتاسیون جلدي مخاطي شديد، ACTH سرم بالا با وجود دریافت دوز جان‌شيني پردنیزولون، و وجود تصویربرداری از ناحیه هیپوفیز اتلاق شد. مجموعه هیپرپیگمانتاسیون جلدي مخاطي پیشرونده و سرم ACTH بالا در غیاب ضایعه مشخص فضاگیر در ناحیه هیپوفیز با روش‌های تصویربرداری شامل سی‌اسکن یا MRI تحت عنوان، سندرم نلسون غیرکلاسیک نامیده شد. تمام ۳۹ بیمار بعد از آدرنالکتومی از ۱ تا ۱۰ سال (متوسط ۶/۴ سال) پیگیری شدند. سن بیماران از ۱۱ سال تا ۴۳ سال متغیر و میانگین سنی آنان ۳۲/۶ سال بود. ۲۷ بیمار (۶۹/۲٪) مؤنث و ۱۲ بیمار (۳۰/۷٪) مذکر بودند.

یافته‌ها

رمیسیون

میزان بهبود (رمیسیون) بعد از آدرنالکتومی تام ۱۰۰٪ بود. در تمام ۳۹ بیمار علائم و نشانه‌های سندرم کوشینگ به طور کامل بهبود یافته بود. در ۲ بیمار که بعد از مدتی پیگیری، شواهدی به نفع ترشح کورتیزول آندوژن وجود داشت درمان جایگزینی با استروئیدهای اگزوژن قطع گردید. ۳۷ بیمار نیاز به درمان جایگزینی مادام‌العمر با هورمون‌های آدرنال پیدا کردند.

مرگ و میر در جریان پیگیری

۳ بیمار (۷/۷٪) در طول مدت پیگیری فوت کردند. بنابراین میزان بقا^{vi} در بیماران ۹۲/۳٪ است. علت مرگ هر

گزارش گردید. بیماران در فواصل منظم جهت پیگیری مراجعه نموده‌اند و بنابراین، نتایج پیگیری در پرونده بیماران توسط اندوکرینولوژیست ثبت شده بود. تمامی بیماران بعد از آدرنالکتومی تام تحت درمان جایگزینی با پردنیزولون و فلودروکورتیزون بودند. دوز پردنیزولون ۲/۵ تا ۷/۵ میلی‌گرم و دوز فلودروکورتیزون ۰/۱ میلی‌گرم در روز بوده است. در دو بیمار بعد از مدتی درمان جایگزینی، به تدریج دوز پردنیزولون تقلیل و سرانجام قطع گردید و هیچ کدام علائم کمبود گلوکومینرالوکورتیکوئید را نشان ندادند. آزمون‌های تکمیلی ثابت کرد که هر دو بیمار فوق‌طرفیت ترشحي کافي کورتیزول را دارند که این امر می‌تواند نشان دهنده باقی ماندن قسمتی از بافت آدرنالⁱ باشد. در این بررسی، از بین رفتن علائم و نشانه‌های بالینی سندرم کوشینگ بعد از آدرنالکتومی تام به عنوان معیار بهبود بیماریⁱⁱ تلقی گردید و سندرم نلسونⁱⁱⁱ به دو شکل کلاسیک^{iv} و غیرکلاسیک^v

i- Adrenal remnant

ii- Remission

iii- Nelson's syndrome

iv- Classical or full-blown

v- Nonclassical

vi- Survival

جدول ۳- اطلاعات مربوط به سه بیمار فوت شده در جریان پیگیری پس از آدرنالکتومی
توتال

بیماری اولیه	سن عمل	جنس	طول مدت حیات بعد از آدرنالکتومی توتال	علت مرگ
بیماری کوشینگ	۳۲	مؤنث	۸۲ ماه	آدنوکارسینوم متاستاتیک کولون
بیماری کوشینگ	۳۴	مؤنث	۷۰ ماه	کارسینوم متاستاتیک پانکراس
بیماری کوشینگ	۲۹	مذکر	۶۱ ماه	تومور متاستاتیک با گرفتاری پریتون از منشأ نامعلوم

جدول ۴- اطلاعات بالینی بیماران با تشخیص سندرم نلسون

سندرم نلسون غیر کلاسیک		سندرم نلسون کلاسیک		سن موقع آدرنالکتومی (سال)	جنس	بیماری زمینه ای	CT scan هیپوفیز و آدرنال قبل از آدرنالکتومی	ACTH پلاسما قبل از آدرنالکتومی	درمان اولیه برای کوشینگ	علاج بالینی در زمان تشخیص سندرم نلسون	زمان تشخیص سندرم نلسون بعد از آدرنالکتومی (ماه)	ACTH سرم در زمان تشخیص نلسون نتیجه	تصویربرداری از ناحیه هیپوفیز (MRI یا CT اسکن)
بیمار ۲	بیمار ۱	بیمار ۲	بیمار ۱										
۲۷	۲۱	۲۹	۱۶										
مؤنث	مؤنث	مؤنث	مؤنث										
کوشینگ هیپوفیزی	کوشینگ هیپوفیزی	کوشینگ هیپوفیزی	کوشینگ هیپوفیزی										
هیپوفیز نرمال	هیپوفیز نرمال	هیپوفیز نرمال	هیپوفیز نرمال										
۶۱ pg/mL	۹۶ pg/mL	اندازه گیری نشده بود	۵۳ pg/mL										
آدرنالکتومی توتال	آدرنالکتومی توتال	آدرنالکتومی توتال	آدرنالکتومی توتال										
هیپرپیگمانتاسیون	هیپرپیگمانتاسیون	هیپرپیگمانتاسیون شدید، گلاکتوره	هیپرپیگمانتاسیون شدید، سردرد، فرونتال، آمنوره										
۷۸	۵۱	۶۳	۴۷										
۱۱۶۰ pg/mL	۵۸۳ pg/mL	۲۰۱۷ pg/mL	۸۴۰ pg/mL										
نرمال	نرمال	تومور هیپوفیز	تومور مهاجم هیپوفیز										

آدرنالکتومی تام ایجاد شد. هر دو بیمار مؤنث بودند و سن آنان در زمان تشخیص کوشینگ ۱۶ و ۲۹ سال بود. در ۲ بیمار دیگر (۱/۵٪) با وجود پیدایش هیپرپیگمانتاسیون شدید جلدی مخاطی و ACTH سرمی بسیار بالا، توموری در ناحیه هیپوفیز با سی تی اسکن و MRI پیدا نشد. (سندرم نلسون غیر کلاسیک). هر دو بیمار فوق نیز مؤنث بودند و سن آنان در موقع آدرنالکتومی دوطرفه ۲۱ و ۲۸ سال بود. بنابراین در کل ۴ بیمار (۱۰/۲٪) با میانگین سنی ۲۳ سال در

سه بیمار کارسینوم متاستاتیک دستگاه گوارش بود. اطلاعات مربوط به سه بیمار فوق در جدول (۳) آورده شده است.

سندرم نلسون

سندرم نلسون کلاسیک با هیپرپیگمانتاسیون شدید جلدی مخاطی، ACTH سرم بسیار بالا و تومور هیپوفیز (ماکروآدنوم) در سی تی اسکن یا MRI در ۲ بیمار (۱/۵٪) و به فواصل زمانی ۴۷ و ۶۳ ماه بعد از

مورد (۹۵٪) از ۴۴ بیمار آدرنالکتومی شده در پیگیری بلندمدت بهبود کامل پیدا کرده بودند.^۵ این پژوهشگران وجود باقی ماندن قسمتی از بافت آدرنال را در ۱۲ (۲۷٪) بیمار نشان داده‌اند که در اغلب بیماران فاقد اهمیت بالینی بوده، فقط در ۲ بیمار (۵٪) موجب عود زودرس علائم بالینی کوشینگ شده بود. باقی ماندن قسمتی از بافت آدرنال و حتی عود علائم و نشانه‌های سندرم کوشینگ بعد از آدرنالکتومی تام وضعیت شناخته شده‌ای است و در مطالعات مختلف گزارش گردیده است.^{۹،۱۰} حفظ عملکرد آدرنال بعد از آدرنالکتومی تام می‌تواند ناشی از وجود بافت آدرنال فرعی یا باقی ماندن قسمتی از بافت اصلی آدرنال در پی جراحی باشد. کالرز و همکارانش ۶ بیمار را با این عارضه معرفی و ۴۱ مورد را از بررسی‌های ۱۹ محقق دیگر گزارش کردند.^{۱۱} کمینک و همکارانش در بررسی ۳۹ بیمار، وجود باقی مانده آدرنال را در ۹ بیمار (۲۴٪) نشان دادند ولی علائم و نشانه‌های عود سندرم کوشینگ را تنها در یک بیمار پیدا کردند و در ۸ مورد دیگر باقی مانده آدرنال فاقد اهمیت بالینی بود.^۹ ارنست و اکمن نیز ۴ بیمار از ۳۹ بیمار آدرنالکتومی شده را با باقی مانده آدرنال گزارش کردند.^{۱۱} در مطالعه حاضر میزان بهبود پس از آدرنالکتومی ۱۰۰٪ بود. اگر چه در ۲ بیمار شواهدی دال بر باقی ماندن قسمتی از بافت آدرنال منجر به قطع جان‌نشین درمانی با گلوکو مینرالوکورتیکوئید گردید، در پیگیری بلندمدت در هیچ یک از ۲ بیمار فوق علائم و نشانه‌های کوشینگ عود نکرد؛ بنابراین این مطالعه نیز همانند مطالعات قبلی نشان می‌دهد که آدرنالکتومی تام روشی بسیار مؤثر و قطعی در کنترل هیپرکورتیزولیسم و بهبود بیماری کوشینگ است. تعداد بیماران در قید حیات در مدت پیگیری پس از آدرنالکتومی ۳۶ نفر بود (میزان بقا^{۱۲} = ۹۲/۳٪). سه بیمار (۷/۷٪) در جریان پیگیری فوت کردند که علت مرگ هر سه مورد کارسینوم متاستاتیک بود. دو زن، ۷۰ و ۸۲ ماه پس از آدرنالکتومی تام به ترتیب با آدنوکارسینوم متاستاتیک کولون و کارسینوم متاستاتیک پانکراس و یک مرد به فاصله ۶۱ ماه پس از

زمان آدرنالکتومی در پیگیری بلندمدت دچار سندرم نلسون شدند. اطلاعات مربوط به بیماران با سندرم نلسون در جدول (۴) ثبت شده است.

بحث

سندرم کوشینگ به علت میزان بالای مرگ و میر و ایجاد ناتوانی هنوز یکی از مشکلات متخصصان غدد به شمار می‌رود. با وجود پیشرفت‌های عمده در زمینه تشخیص، تعیین اتیولوژی، روش‌های لوکالیزاسیون و درمان سندرم کوشینگ، هنوز مشکلاتی وجود دارد. تا قبل از دهه ۱۹۷۰ آدرنالکتومی دو طرفه روش درمانی انتخابی برای بسیاری از موارد سندرم کوشینگ هیپوفیزی بوده ولی به علت پیدایش عوارضی همچون سندرم نلسون (تومور هیپوفیز بعد از آدرنالکتومی دوطرفه)، امروزه عمل جراحی روی هیپوفیز به طریق ترانس‌اسفنوئید، جراحی انتخابی برای بیماری کوشینگ به شمار می‌رود.^{۱۰،۱۲} با وجود این هنوز آدرنالکتومی تام در درمان بیماری که بعد از هیپوفیزکتومی بهبود پیدا نکرده یا بعد از مدتی مجدداً بیماری او عود کرده است نقش عمده‌ای دارد. در کشور ما به علت محدودیت در روش‌های تصویربرداری دقیق و لوکالیزاسیون بیوشیمیایی و نیز عدم امکانات مناسب از جمله تجربیات جراحی ترانس‌اسفنوئید ناکافی، هنوز آدرنالکتومی دو طرفه روش معمول در درمان بیماران مبتلا به بیماری کوشینگ است. آدرنالکتومی دو طرفه امتیازهایی دارد که از جمله آنها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

اولاً عمل جراحی آدرنالکتومی تام روش غیر تهاجمی بوده، به آسانی در بسیاری از مراکز بیمارستانی و دانشگاهی قابل انجام است و با توجه به پیشرفت‌های زیاد در زمینه جراحی‌های آدرنال، میزان مرگ و میر و ایجاد ناتوانی پس از جراحی در آن پایین است. ثانیاً، در زنان در دوران باروری، توان بالقوه باروری را حفظ می‌کند. ثالثاً، ترشح بیش از حد کورتیزول را به طور قطعی در اکثر بیماران مهار می‌کند (بهبود کامل سندرم کوشینگ). میزان بهبود (رمیسیون) بیماری در مطالعات مختلف از ۹۵٪ تا ۱۰۰٪ گزارش گردیده است.^۵ در مطالعه انجام شده توسط ناگسر و همکارانش ۴۲

i- Accessory adrenal tissue

ii- Survival rate

مدت وی خطرناک آدرنالکتومی تام محسوب می‌شود. تعیین شیوع سندرم نلسون به دنبال آدرنالکتومی تام اهمیت بالینی ویژه‌ای دارد زیرا تومورهای هیپوفیزی ایجاد شده می‌توانند مشی تهاجمی داشته باشند. این تومورها قادرند به سرعت رشد کرده اجزا و ساختمان‌های مجاور را در نواحی پاراسلارⁱⁱ و سوپراسلارⁱⁱⁱ تحت فشار قرار دهند و منجر به مرگ و میر و ناتوانی قابل ملاحظه‌ای گردند.^{۷،۶} شیوع سندرم نلسون در گزارش‌های مختلف و بر اساس معیارهای متفاوت انتخاب شده از ۸ تا ۳۸٪ متغیر بوده است (جدول ۵). در مطالعات مختلف سندرم نلسون به اشکال مختلفی تعریف گردیده و معیارهای متفاوتی برای تشخیص آن ارایه شده است. بعضی از پژوهشگران تعریف به کار گرفته شده توسط نلسون و همکارانش^۷ را برگزیده‌اند (هیپرپیگمانتاسیون جلدي مخاطی در حضور تومور هیپوفیز) که ما در اینجا از آن به عنوان سندرم نلسون کلاسیک نام بردیم. در برخی از گزارش‌ها به مجموعه هیپرپیگمانتاسیون شدید جلدي مخاطی و ACTH بالای سرم در غیاب تومور هیپوفیز نیز سندرم نلسون اطلاق گردیده است (سندرم نلسون غیر کلاسیک)؛ بنابراین در موضوع شروع سندرم نلسون در پی آدرنالکتومی تام باید به تعاریف و معیارهای تشخیصی به کار گرفته شده در هر یک از مطالعات توجه شود. سالاسا و همکارانش شیوع سندرم نلسون را در پیگیری ۱۲۲ بیمار با کوشینگ هیپوفیزی ۳٪ گزارش کردند.^{۱۳} در مطالعه ارت و لیدل هیچ یک از ۲۸ بیمار آدرنالکتومی شده در پیگیری بلند مدت دچار سندرم نلسون نشدند.^{۱۴} البته بسیاری از این بیماران قبل از آدرنالکتومی تحت رادیوتراپی هیپوفیز قرار گرفته بودند. مور و همکارانش شیوع سندرم نلسون را در ۱۲۰ بیمار آدرنالکتومی شده برای هیپرپلازی دوطرفه آدرنال که از ۲ تا ۲۰ سال بعد از عمل پیگیری شده بودند ۸٪ گزارش کردند.^۸ سندرم نلسون در این ۹ بیمار ۶ ماه تا ۱۶ سال بعد از آدرنالکتومی تشخیص داده شد. در این مطالعه معیارهای اصلی برای تشخیص سندرم نلسون وجود هیپرپیگمانتاسیون همراه تومور هیپوفیزی قابل کشف با روش‌های تصویربرداری بود. از ۹ بیمار با

آدرنالکتومی با تومور متاستاتیک با رفتاری پریتون از منشأ نامعلوم (احتمالاً از منشأ دستگاه گوارش) حیات خود را از دست دادند. در گزارشی که توسط اوریودین و همکارانش^{۱۲} درباره میزان بقای بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ پس از آدرنالکتومی تام منتشر شده است، بقای جمعی برای ۵۰ بیمار در طول مدت پیگیری ۷۰٪ و برای بیماران با بیماری کوشینگ ۸۶٪ بود. از بین ۵۰ بیمار پیگیری شده با سندرم کوشینگ که تحت آدرنالکتومی قرار گرفته بودند ۲۵ بیمار کوشینگ هیپوفیزی، ۱۸ نفر سندرم ACTH اکتوپیک و ۷ بیمار بیماری اولیه آدرنال داشتند. از ۲۵ بیمار با بیماری کوشینگ، ۴ نفر (۱۶٪) به طور متوسط ۵۸ ماه بعد از پیگیری فوت کردند که در دو مورد علت مرگ تومور مهاجم و پیشرونده هیپوفیز بود. در ۲ مورد دیگر علل غیر مرتبط منجر به فوت شده بود. در گروه مبتلایان به سندرم ACTH اکتوپیک ۱۱ نفر به طور متوسط ۳۹ ماه بعد از آدرنالکتومی فوت کردند که در ۸ مورد علت مرگ بیماری بدخیم متاستاتیک بود (۴ مورد تومور متاستاتیک سلول جزیره‌ای، سه مورد کارسینوئید متاستاتیک از منشأ تیموس یا برونش و یک مورد کانسر مدولر تیروئید). شاید چنین تصور شود که سه بیمار فوت شده در مطالعه ما به علت بدخیمی‌های متاستاتیک، سندرم ACTH نابه‌جا در زمینه بدخیمی‌های گوارشی داشتند و به غلط تشخیص بیماری کوشینگ مطرح شده است. به دلایل زیر این تصور کمتر محتمل به نظر می‌رسد: اولاً، تظاهرات بالینی سندرم ACTH نابه‌جا به علت بدخیمی‌ها غالباً غیرکلاسیک، پیشرونده و از آنچه که در بیماران کوشینگی دیده می‌شود، متنوع‌تر است. ثانیاً، دوز بالای دگزامتازون در این بیماران اثر مهاری قابل ملاحظه‌ای بر ترشح کورتیزول ندارد. به علاوه، غلظت سرمی ACTH در این بیماران بسیار بالاتر است. ثالثاً، میانگین مدت بقای بیماران با سندرم ACTH اکتوپیک در زمینه بدخیمی‌ها بسیار کمتر از مدتی است که سه بیمار ما در قید حیات بودند (میانگین ۷۱ ماه). آدرنالکتومی تام معایبی نیز دارد که مهمترین آنها پیدایش تومور غالباً مهاجم هیپوفیز (سندرم نلسون) است.^۸ در واقع سندرم نلسون عارضه بلند

ii- Parasellar
 iii- Suprasellar

i- Cumulative survival

سندرم نلسون ۲ بیمار سر درد، ۲ نفر تغییرات میدان بینایی و ۵ مورد فقط تومور هیپوفیزی در غیاب علائم بالینی داشتند. تمام بیماران دچار هیپرپیگمانتاسیون جلدي مخاطي بودند. کوهن و همکارانش^۷ ۲۱ بیمار آدرنالکتومی شده را به طور متوسط ۸/۵ سال پیگیری کردند. در این مطالعه ۸ بیمار (۳۸٪) به سندرم نلسون کلاسیک دچار شدند (هر ۸ بیمار در بررسی‌های رادیولوژی تومور واضح در هیپوفیز داشتند) و ۲ بیمار دیگر مشکوک به داشتن نئوپلاسم هیپوفیزی بودند. متوسط فاصله زمانی از آدرنالکتومی با تشخیص سندرم نلسون ۶/۵ سال برآورد شد. این پژوهشگران شیوع بالای سندرم نلسون را

جدول ۵- شیوع سندرم نلسون در مطالعات عمده قبلی

سندرم نلسون			تعداد بیماران با نلسون نسبت به کل بیماران (%)	سال انتشار	پژوهشگر
وجود تومور در هیپوفیز	افزایش سرم ACTH	پیگمانتاسیون			
+	ثبت نشده است	+	۳/۴۱ (۷)	۱۹۷۱	ولبورن و همکاران ^{۱۶}
-	ثبت نشده است	+	۵/۲۸ (۵)	۱۹۷۱	ارتولیدل و همکاران ^{۱۴}
ثبت نشده است	اندازه‌گیری نشده است	+	۲/۴۲ (۵)	۱۹۷۱	گلن و همکاران ^{۱۷}
+	ثبت نشده است	+	۱۰/۹۵ (۱۰)	۱۹۷۳	بنت و همکاران ^{۱۸}
+	+	+	۹/۱۲۰ (۸)	۱۹۷۶	مور و همکاران ^۸
+	+	+	۱/۲۸ (۴)	۱۹۷۷	اسکات و همکاران ^{۱۹}
+	+	+	۸/۲۱ (۳۸)	۱۹۷۸	کوهن و همکاران ^۷
-	ثبت نشده است	+	۱/۱۸ (۶)	۱۹۷۹	پرینز و همکاران ^{۲۰}
+	+	+	۳/۱۵ (۲۰)	۱۹۸۳	بارنت و همکاران ^{۲۱}
+	ثبت نشده است	+	۱۴/۶۵ (۲۱)	۱۹۸۴	مانولاس و همکاران ^{۲۲}
+	+	+	۸/۴۸ (۱۶)	۱۹۹۲	کمینک و همکاران ^۹
-	+	+	۱۱/۳۸ (۲۹)	۱۹۹۵	جنگیز و همکاران ^{۱۵}
+	+	+	۱۰/۴۴ (۲۳)	۲۰۰۰	ناگسر و همکاران ^۵

سندرم نلسون را در این مطالعه ۲۳٪ گزارش کردند. چهار بیمار از ۴۴ بیمار پیگیری شده (۹٪) در فاصله زمانی ۷ تا ۲۴ سال بعد از آدرنالکتومی دچار سندرم نلسون Full-blown شدند و شش بیمار دیگر (۱۴٪) دچار Nelson's syndrome Beginning شدند. ۹ نفر از ۱۰ بیمار سندرم نلسون مؤنث بودند. در ۵ بیمار (۱۱٪) نیز تشخیص سندرم هیپرپیگمانتاسیون داده شد. بیمارانی که پرتودرمانی پروفیلاکتیک به ناحیه هیپوفیز دریافت کرده بودند کمتر دچار سندرم نلسون شدند. شیوع سندرم نلسون در پی آدرنالکتومی تام در مطالعات مهم قبلی در جدول (۵) ثبت شده است. در این مطالعه از بین ۳۹ بیمار که برای مدت ۱ تا ۱۰ سال (متوسط ۶/۴ سال) پیگیری شده‌اند، ۲ بیمار (۵٪) به فاصله ۴۷ و ۶۳ ماه بعد از آدرنالکتومی تام، دچار سندرم نلسون کلاسیک شدند. در هر دو بیمار ماکروآدنوم مهاجم هیپوفیز با روش‌های تصویربرداری مشخص گردید. در دو بیمار دیگر با وجود پیدایش هیپرپیگمانتاسیون جلدي مخاطي شديد و غلظت بسيار بالاي ACTH سرم (۵۸۳ و ۱۱۶۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر) نئوپلاسمی در سي‌تي‌اسکن يا MRI از هیپوفیز کشف نشد (سندرم نلسون غير کلاسیک)؛

در مطالعه خود در مقایسه با بررسی‌های انجام شده قبلی توسط دیگران به طولانی‌تر بودن زمان پیگیری و ظن بالینی قوی نسبت داده‌اند. جنکینز و همکارانش^{۱۵} از ۳۸ بیمار که با بیماری کوشینگ تحت آدرنالکتومی تام قرار گرفته بودند، ۱۱ بیمار (۲۹٪) در فاصله زمانی ۳ ماه تا ۹/۵ سال بعد از آدرنالکتومی دچار سندرم نلسون شدند. در این مطالعه هیپرپیگمانتاسیون و افزایش شدید غلظت سرمی ACTH پایه تشخیص سندرم نلسون بوده است. ناگسر و همکاران^۹ وی نتایج بلند مدت پیگیری ۴۴ بیمار آدرنالکتومی شده در هلند را در سال ۲۰۰۰ منتشر کردند. آنان بیماران خود را به گروه‌های با: ۱- سندرم نلسون Full-blown (هیپرپیگمانتاسیون همراه غلظت بالای ACTH سرم و تومور هیپوفیزی بزرگ و مهاجم)؛ ۲- Beginning Nelson's syndrome (هیپرپیگمانتاسیون، ACTH بالای سرم و میکروآدنوم هیپوفیز)؛ و ۳- سندرم هیپرپیگمانتاسیون (ACTH بالای سرم همراه با هیپرپیگمانتاسیون جلدي مخاطي در غياب ضایعة مشخص در هیپوفیز با بررسی‌های رادیولژیک) تقسیم کردند. پژوهشگران فوق شیوع

i- High index of suspicion

مطالعه کوهن و همکارانش^۷ نیز تمامی ۸ بیمار مبتلا به سندرم نلسون مؤنث بودند. مور و همکاران^۸ نسبت زنان به مردان را در گروهی که دچار سندرم نلسون نشدند ۴ به ۱ و در گروه مبتلایان به سندرم نلسون ۸ به ۱ گزارش کردند. در مطالعه حاضر نیز هر ۴ بیمار مؤنث بودند. در گزارش کمینک و همکارانش^۹ میانگین سن بیمارانی که دچار سندرم نلسون شدند در زمان آدرنالکتومی تام به میزان قابل ملاحظه‌ای کمتر از سن بیمارانی بود که دچار سندرم نلسون نشدند (۲۶±۶ در مقابل ۳۵/۶±۱۱/۷). در مطالعه مور و همکارانش میانگین سنی ۱۱۱ بیمار غیر مبتلا به سندرم نلسون به هنگام آدرنالکتومی ۳۵ سال بود در حالی که میانگین سنی ۹ بیماری که دچار سندرم نلسون شدند ۲۱ سال برآورد شد. در بررسی ناگسر و همکاران میانگین سنی ۴۴ بیمار به هنگام آدرنالکتومی ۴۰ سال و میانگین سنی ۱۰ بیمار با سندرم نلسون ۳۳ سال گزارش شده است. در مطالعه حاضر نیز میانگین سنی بیمارانی با سندرم نلسون به هنگام آدرنالکتومی تام به طور چشمگیری کمتر از میانگین سنی کل بیمارانی بود (۲۳ در برابر ۳۲/۶ سال).

از نتایج فوق چنین استنباط می‌شود که آدرنالکتومی تام روشی بسیار مؤثر در بهبود بیماری کوشینگ است ولی با توجه به معایب عمده‌ای که دارد نمی‌تواند درمان انتخابی و ایده‌آل محسوب گردد. خوشبختانه در این مطالعه شیوع سندرم نلسون کمتر از شیوع آن در اغلب مطالعات انجام شده قبلی بود که ممکن است به دلیل پیگیری کوتاه مدت باشد. جنس مؤنث و سن جوان‌تر به هنگام آدرنالکتومی دو عامل مستعد کننده برای ایجاد سندرم نلسون است. آدرنالکتومی تام برای بیماری کوشینگ در زنان جوان توصیه نمی‌شود.

بنابراین اگر این دو نفر را نیز در زمره بیمارانی مبتلا به سندرم نلسون به شمار آوریم، تعداد موارد به ۴ بیمار (۱۰٪) افزایش می‌یابد. هر ۴ بیمار مؤنث بودند و میانگین سنی آنان در زمان آدرنالکتومی ۲۳ سال بود. شیوع پایین سندرم نلسون را در این مطالعه می‌توان به کوتاه‌تر بودن زمان پیگیری پس از آدرنالکتومی نسبت داد. بسیاری از پژوهشگران معتقدند که هر اندازه از زمان آدرنالکتومی بیشتر بگذرد، احتمال پیدایش سندرم نلسون بیشتر می‌شود. چندین مطالعه از جمله مطالعه کوهن و همکاران^۷ و ناگسر و همکاران^۸ نشان می‌دهند که هر چه زمان پیگیری طولانی‌تر باشد شیوع سندرم نلسون بیشتر می‌شود. ناگسر و همکارانش معتقدند که بیمارانی با سندرم هیپرپیگمانتاسیون می‌توانند گروهی باشند که در مرحله بعدی دچار سندرم نلسون خواهند شد.

هنوز عوامل احتمالی بالینی یا بیوشیمیایی که بتوان بر اساس آنها خطر پیدایش سندرم نلسون را به هنگام آدرنالکتومی تام پیش‌بینی کرد به خوبی مشخص نشده‌اند. نقش پرتو درمانی پروفیلاکتیک ناحیه هیپوفیز در جلوگیری از ایجاد سندرم نلسون مورد بحث است. تعدادی از پژوهشگران بر نقش حفاظتی^{۱۱} رادیوتراپی پروفیلاکتیک تأکید کرده‌اند ولی دیگران آن را بی‌تأثیر دانسته‌اند.^{۱۵،۵،۸} به نظر می‌رسد که اثر پرتو درمانی پروفیلاکتیک مطلق نیست و فقط ممکن است شروع سندرم نلسون را به تأخیر اندازد. در برخی از مطالعات از جنس و سن بیمار در زمان آدرنالکتومی به عنوان عوامل پیش‌بینی کننده برای ایجاد سندرم نلسون نام برده شده است.^{۲۳،۲۴} در مطالعه ناگسر و همکاران^۸ نسبت زنان به مردان آدرنالکتومی شده ۳۳ به ۱۱ بود، در حالی که این نسبت در بیمارانی که دچار سندرم نلسون شدند، ۹ به ۱ برآورد شده است. در

i- Predictive factors

ii-Protective

References

- Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med.* 1988 Sep 15;109(6):487-93.
- Burke CW, Adams CB, Esiri MM, Morris C, Bevan JS. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: does what is removed determine the endocrine outcome? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990 Oct;33(4):525-37.
- Trainer PJ, Lawrie HS, Verhelst J, Howlett TA, Lowe DG, Grossman AB, et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993 Jan;38(1):73-8.

4. Toms GC, McCarthy MI, Niven MJ, Orteu CH, King TT, Monson JP. Predicting relapse after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Feb;76(2):291-4.
5. Nagesser SK, van Seters AP, Kievit J, Hermans J, Krans HM, van de Velde CJ. Long-term results of total adrenalectomy for Cushing's disease. *World J Surg.* 2000 Jan;24(1):108-13.
6. Nelson DH, Meakin JW, Dealy JB Jr, Matson DD, Emerson K Jr, Thorn GW. ACTH-producing tumor of the pituitary gland. *N Engl J Med.* 1958 Jul 24;259(4):161-4.
7. Cohen KL, Noth RH, Pechinski T. Incidence of pituitary tumors following adrenalectomy. A long-term follow-up study of patients treated for Cushing's disease. *Arch Intern Med.* 1978 Apr;138(4):575-9.
8. Moore TJ, Dluhy RG, Williams GH, Cain JP. Nelson's syndrome: frequency, prognosis, and effect of prior pituitary irradiation. *Ann Intern Med.* 1976 Dec;85(6):731-4.
9. Kemink L, Hermus A, Pieters G, Benraad T, Smals A, Kloppenborg P. Residual adrenocortical function after bilateral adrenalectomy for pituitary-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Nov;75(5):1211-4.
10. Chalmers RA, Mashiter K, Joplin GF. Residual adrenocortical function after bilateral "total" adrenalectomy for Cushing's disease. *Lancet.* 1981 Nov 28;2(8257):1196-9.
11. Ernest I, Ekman H. Adrenalectomy in Cushing's disease. A long-term follow-up. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh).* 1972;160:3-41.
12. O'Riordain DS, Farley DR, Young WF Jr, Grant CS, van Heerden JA. Long-term outcome of bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome. *Surgery.* 1994 Dec;116(6):1088-93; discussion 1093-4.
13. Salassa RM, Kearns TP, Kernohan JW, Sprague RG, Maccarty CS. Pituitary tumors in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1959 Dec;19:1523-39.
14. Orth DN, Liddle GW. Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1971 Jul 29;285(5):243-7.
15. Jenkins PJ, Trainer PJ, Plowman PN, Shand WS, Grossman AB, Wass JA, et al. The long-term outcome after adrenalectomy and prophylactic pituitary radiotherapy in adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 Jan;80(1):165-71.
16. Welbourn RB. Some aspects of adrenal surgery. *Br J Surg.* 1980 Oct;67(10):723-7.
17. Glenn F, Mannix H. Diagnosis and prognosis of Cushing's syndrome. *Surg Gynecol Obstet.* 1968; 126: 765-76.
18. Bennett AH, Cain JP, Dluhy RG, Tynes WV, Harrison JH, Thorn GW. Surgical treatment of adrenocortical hyperplasia: 20-year experience. *J Urol.* 1973 Mar;109(3):321-4.
19. Scott HW Jr, Liddle GW, Mulherin JL Jr, McKenna TJ, Stroup SL, Rhamy RK. Surgical experience with Cushing's disease. *Ann Surg.* 1977 May;185(5):524-34.
20. Prinz RA, Brooks MH, Lawrence AM, Paloyan E. The continued importance of adrenalectomy in the treatment of Cushing's disease. *Arch Surg.* 1979 Apr;114(4):481-4.
21. Barnett AH, Livesey JH, Friday K, Donald RA, Espiner EA. Comparison of preoperative and postoperative ACTH concentrations after bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1983 Mar;18(3):301-5.
22. Manolas KJ, Farmer HM, Wilson HK, Kennedy AL, Joplin GF, Montgomery DA, et al. The pituitary before and after adrenalectomy for Cushing's syndrome. *World J Surg.* 1984 Jun;8(3):374-87.
23. Hopwood NJ, Kenny FM. Incidence of Nelson's syndrome after adrenalectomy for Cushing's disease in children: results of a nationwide survey. *Am J Dis Child.* 1977 Dec;131(12):1353-6.
24. Thomas CG Jr, Smith AT, Benson M, Griffith J. Nelson's syndrome after Cushing's disease in childhood: a continuing problem. *Surgery.* 1984 Dec;96(6):1067-77.
25. Kemink L, Pieters G, Hermus A, Smals A, Kloppenborg P. Patient's age is a simple predictive factor for the development of Nelson's syndrome after total adrenalectomy for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Sep;79(3):887-9.