magiran.com

مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال ششم، شمارهٔ ۳، صفحه‌های ۲۶۳ ـ ۲۵۵ (پاییز ۱۳۸۳)

مقاله پژوهشی

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 ارایه شده است. هدف از این مطالعه ارایهٔ نتایج پیگیری بلندمدت آدرنالکتومی تام برای هیپرپلازی دوطرفهٔ آدرنال (بیماری کوشینگ) است.
مواد و روش‌ها: طی یک دورهٔ 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 دهندهٔ 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 دورهٔ 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 غدهٔ هیپوفیز[i] است.[1,2] اگر چه هیپوفیزکتومی ترانس اسفنوئید با موربیدیتی و مورتالیتی اندکی همراه است، میزان

بخش آندوکرینولوژی و متابولیسم مرکز پزشکی سینا، دپارتمان بیماری‌های داخلی،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز
نشانی مکاتبه: تبریز، صندوق پستی ۱۸۹۶-۵۱۳۳۵، دکتر امیر بهرامی
E-mail: t.u.end.d@tbzmed.ac.ir

i- Transsphenoidal pituitary surgery

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-13]

بهبود بیماری کوشینگ بعد از هیپوفیزکتومی در مراکز پیشرفتهٔ 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 دههٔ 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[i] و به ویژه خطر پیدایش سندرم نلسون (تومور هیپوفیزی بعد از آدرنالکتومی توتال) اشاره کرد.[۵،۶] به دلایل فوق امروزه به ندرت از این روش در درمان بیماری کوشینگ استفاده می‌شود. دربارهٔ میزان بهبود بیماری و شیوع و پیش‌آگهی سندرم نلسون بعد از آدرنالکتومی تام آمارهای متفاوتی ارایه 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 زمینهٔ جراحی ترانس‌اسفنوئید برای بیماری کوشینگ، هنوز آدرنالکتومی تام روش عمدهٔ درمان سندرم کوشینگ هیپوفیزی محسوب می‌گردد. در این مطالعه نتایج پیگیری بلندمدت بیماران با بیماری کوشینگ که در فاصلهٔ 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، ارایه و مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد.

مواد و روش‌ها

در این بررسی پروندهٔ ۵۴ بیمار مبتلا به سندرم کوشینگ با اتیولوژی‌های مختلف که طی ده سال در فاصلهٔ 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، علایم بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی اختصاصی و غیر اختصاصی، تشخیص اتیولوژیک، نوع اقدام درمانی و نتایج درمان و پیگیری بلند مدت استخراج و ثبت گردید.

i- Addisonian crisis

تشخیص سندرم کوشینگ در بیماران دارای علایم و نشانه‌های بالینی با اندازه‌گیری کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته و آزمون‌های مهاری 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 ناحیهٔ هیپوفیز و آدرنال‌ها تشکیل می‌داد. بر پایهٔ یافته‌های فوق بیماران به سه گروه کوشینگ هیپوفیزی (بیماری کوشینگ)، کوشینگ آدرنالی (آدنوم، کارسینوم، یا هیپرپلازی ماکروندولرآدرنال) و کوشینگ به علت ترشح نابه‌جای ACTH (سندرم ACTH اکتوپیک) تقسیم شده بودند. در کلیهٔ بیماران مبتلا به بیماری کوشینگ (هیپوفیزی) که بر اساس روش‌های تصویربرداری ضایعهٔ مشخصی در هیپوفیز نداشتند، آدرنالکتومی دوطرفه انجام شده بود. در بیماران با ضایعهٔ آدرنال عمل جراحی برداشتن تومور آدرنال انجام شده و در بیماران با سندرم ACTH اکتوپیک، تومور مسؤول 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 خلفی[ii] و در ۳ مورد از جراحی با رهیافت صفاقی[iii] با انسیزیون ساب کوستال دوطرفه برای آدرنالکتومی استفاده شده بود. ۵ بیمار که ضایعهٔ 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 طرفهٔ قشر آدرنال[iv] را تأیید کرده بود. در دو مورد هیپرپلازی میکروندولر[v] و در بقیهٔ موارد هیپرپلازی منتشر[vi]

ii- Posterior surgical approach
iii- Transperitoneal approach
iv- Bilateral cortical hyperplasia
v- Micronodular hyperplasia
vi- Diffuse cortical hyperplasia

magiran.com
[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-13]

magiran.com

جدول ۱- روش‌های جراحی اعمال شده در بیماران مورد بررسی

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

جدول ۲- شیوع اتیولوژی‌های مختلف سندرم کوشینگ در ۵۴ بیمار

اتیولوژی	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
هیپرپلازی‌ماکروندولرآدرنال	۱	۱/۸

گزارش گردید. بیماران در فواصل منظم جهت پیگیری مراجعه نموده‌اند و بنابراین، نتایج پیگیری در پروندهٔ 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 علایم کمبود گلوکومینرالوکورتیکوئید را نشان ندادند. آزمون‌های تکمیلی ثابت کرد که هر دو بیمار فوق ظرفیت ترشحی کافی کورتیزول را دارند که این امر می‌تواند نشان دهندهٔ باقی ماندن قسمتی از بافت آدرنال[i] باشد. در این بررسی، از بین رفتن علایم و نشانه‌های بالینی سندرم کوشینگ بعد از آدرنالکتومی تام به عنوان معیار بهبود بیماری[ii] تلقی گردید و سندرم نلسون[iii] به دو شکل کلاسیک[iv] و غیرکلاسیک[v] تقسیم شد. سندرم نلسون کلاسیک به مجموعهٔ هیپرپیگمانتاسیون جلدی مخاطی شدید، ACTH سرم بالا با وجود دریافت دوز جانشینی پردنیزولون، و وجود تومور هیپوفیز در روش‌های تصویربرداری از ناحیهٔ هیپوفیز اتلاق شد. مجموعهٔ هیپرپیگمانتاسیون جلدی مخاطی پیشرونده و سرم ACTH بالا در غیاب ضایعهٔ مشخص فضاگیر در ناحیهٔ 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 علایم 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 مادام العمر 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

i- Adrenal remnant
ii- Remission
iii- Nelson's syndrome
iv- Classical or full-blown

v- Nonclassical
vi- Survival

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-13]

magiran.com

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 پریتوان از منشأ نامعلوم

جدول ۴- اطلاعات بالینی بیماران با تشخیص سندرم نلسون

	سندرم نلسون کلاسیک		سندرم نلسون غیر کلاسیک	
	بیمار ۱	بیمار۲	بیمار۱	بیمار۲
سن موقع آدرنالکتومی(سال)	۱۶	۲۹	۲۱	۲۷
جنس	مؤنث	مؤنث	مؤنث	مؤنث
بیماری زمینه‌ای	کوشینگ هیپوفیزی	کوشینگ هیپوفیزی	کوشینگ هیپوفیزی	کوشینگ هیپوفیزی
CT scan هیپوفیز و آدرنال قبل از آدرنالکتومی	نرمال	نرمال	هیپوفیز نرمال آدرنال هیپرپلاستیک	نرمال
ACTH پلاسما قبل از آدرنالکتومی	۵۳ pg/mL	اندازه‌گیری نشده بود	۹۶ pg/mL	۶۱ pg/mL
درمان اولیه برای کوشینگ	آدرنالکتومی توتال	آدرنالکتومی توتال	آدرنالکتومی توتال	آدرنالکتومی توتال
علایم بالینی در زمان تشخیص سندرم نلسون	هیپرپیگمانتاسیون شدید، سردرد فرونتال، آمنوره	هیپرپیگمانتاسیون شدید، گالاکتوره	هیپرپیگمانتاسیون	هیپرپیگمانتاسیون
زمان تشخیص سندرم نلسون بعد از آدرنالکتومی (ماه)	۴۷	۶۳	۵۱	۷۸
ACTH سرم در زمان تشخیص نلسون	۸۴۰ pg/mL	۲۰۱۷ pg/mL	۵۸۳ pg/mL	۱۱۶۰ pg/mL
نتیجهٔ تصویربرداری از ناحیهٔ هیپوفیز (MRI یا CT اسکن)	تومور مهاجم هیپوفیز	تومور هیپوفیز	نرمال	نرمال

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 (۵/۱٪) و به فواصل زمانی ۴۷ و ۶۳ ماه بعد از 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 (۵/۱٪) با وجود پیدایش هیپرپیگمانتاسیون شدید جلدی مخاطی و ACTH سرمی بسیار بالا، توموری در ناحیهٔ هیپوفیز با سی‌تی‌اسکن و MRI پیدا نشد. (سندرم نلسون غیر کلاسیک). هر دو بیمار فوق نیز مؤنث بودند و سن آنان در موقع آدرنالکتومی

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-13]

magiran.com

دوطرفه ۲۱ و ۲۸ سال بود. بنابراین در کل ۴ بیمار (۱۰/۲٪) با میانگین سنی ۲۳ سال در 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 زمینهٔ تشخیص، تعیین اتیولوژی، روش‌های لوکالیزاسیون و درمان سندرم کوشینگ، هنوز مشکلاتی وجود دارد. تا قبل از دههٔ ۱۹۷۰ آدرنالکتومی دو طرفه روش درمانی انتخابی برای بسیاری از موارد سندرم کوشینگ هیپوفیزی بود[5] 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.[1,2] 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 جملهٔ 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 زمینهٔ جراحی‌های آدرنال، میزان مرگ و میر و ایجاد ناتوانی پس از جراحی در آن پایین است.

ثانیاً، در زنان در دوران باروری، توان بالقوهٔ 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.[5] در مطالعهٔ انجام شده توسط ناگسر و همکارانش ۴۲ مورد (۹۵٪) از ۴۴ بیمار آدرنالکتومی شده در پیگیری بلندمدت بهبود کامل پیدا کرده بودند.[5] 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 علایم بالینی کوشینگ شده بود. باقی ماندن قسمتی از بافت آدرنال و حتی عود علایم و نشانه‌های سندرم کوشینگ بعد از آدرنالکتومی تام وضعیت شناخته شده‌ای است و در مطالعات مختلف گزارش گردیده است.[1,8] حفظ عملکرد آدرنال بعد از آدرنالکتومی تام می‌تواند ناشی از وجود بافت آدرنال فرعی[i] یا باقی ماندن قسمتی از بافت اصلی آدرنال در پی جراحی باشد. کالمرز و همکارانش ۶ بیمار را با این عارضه معرفی و ۴۱ مورد را از بررسی‌های ۱۹ محقق دیگر گزارش کردند.[10] کمینک و همکارانش در بررسی ۳۹ بیمار، وجود باقی ماندهٔ آدرنال را در ۹ بیمار (۲۴٪) نشان دادند ولی علایم و نشانه‌های عود سندرم کوشینگ را تنها در یک بیمار پیدا کردند و در ۸ مورد دیگر باقی ماندهٔ آدرنال فاقد اهمیت بالینی بود.[9] ارنست و اکمن نیز ۴ بیمار از ۳۹ بیمار آدرنالکتومی شده را با باقی ماندهٔ آدرنال گزارش کردند.[11] در مطالعهٔ 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 جانشین درمانی با گلوکو مینرالوکورتیکوئید گردید، در پیگیری بلندمدت در هیچ یک از ۲ بیمار فوق علایم 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[ii] = 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 فاصلهٔ ۶۱ ماه پس از آدرنالکتومی با تومور متاستاتیک با گرفتاری پریتوان از منشأ نامعلوم (احتمالاً از منشأ دستگاه گوارش) حیات خود را از دست دادند. در گزارشی که توسط اوریودین و همکارانش[12] دربارهٔ میزان بقای بیماران مبتلا به سندرم کوشینگ پس از آدرنالکتومی تام منتشر شده است، بقای

i- Accessory adrenal tissue
ii- Survival rate

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-13]

تجمعی[i] 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 اولیهٔ 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 پیشروندهٔ 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 مطالعهٔ ما به علت بدخیمی‌های متاستاتیک، سندرم ACTH نابه‌جا در زمینهٔ 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 زمینهٔ 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.[۶-۸] در واقع سندرم نلسون عارضهٔ بلند مدت ولی 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 پاراسلار[ii] و سوپراسلار[iii] تحت فشار قرار دهند و منجر به مرگ و میر و ناتوانی قابل ملاحظه‌ای گردند.[۶،۷] 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[۶] را برگزیده‌اند (هیپرپیگمانتاسیون جلدی مخاطی در حضور تومور هیپوفیز) که ما در اینجا از آن به عنوان سندرم نلسون کلاسیک نام بردیم. در برخی از گزارش‌ها به مجموعهٔ هیپرپیگمانتاسیون شدید جلدی مخاطی و ACTH بالای سرم در غیاب تومور هیپوفیز نیز سندرم نلسون اتلاق 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 مطالعهٔ 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 سندرم نلسون ۲ بیمار سر درد، ۲ نفر تغییرات میدان بینایی و ۵ مورد فقط تومور هیپوفیزی در غیاب علایم بالینی داشتند. تمام بیماران دچار هیپرپیگمانتاسیون جلدی مخاطی 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 رادیولژی تومور واضح در هیپوفیز داشتند) و ۲ بیمار دیگر مشکوک به داشتن نئوپلاسم هیپوفیزی بودند. متوسط فاصلهٔ زمانی از آدرنالکتومی با تشخیص سندرم نلسون ۶/۵ سال براورد شد. این پژوهشگران شیوع بالای سندرم نلسون را

i- Cumulative survival
ii- Parasellar
iii- Suprasellar

magiran.com
[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-13]

magiran.com

جدول ۵- شیوع سندرم نلسون در مطالعات عمدهٔ قبلی

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

در مطالعهٔ خود در مقایسه با بررسی‌های انجام شدهٔ قبلی توسط دیگران به طولانی‌تر بودن زمان پیگیری و ظن بالینی قوی[i] نسبت داده‌اند. جنکینز و همکارانش[۱۵] از ۳۸ بیمار که با بیماری کوشینگ تحت آدرنالکتومی تام قرار گرفته بودند، ۱۱ بیمار (۲۹٪) در فاصلهٔ زمانی ۳ ماه تا ۹/۵ سال بعد از آدرنالکتومی دچار سندرم نلسون شدند. در این مطالعه هیپرپیگمانتاسیون و افزایش شدید غلظت سرمی ACTH پایهٔ تشخیص سندرم نلسون بوده است. ناگسر و همکاران[۵] 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 جلدی مخاطی در غیاب ضایعهٔ مشخص در هیپوفیز با بررسی‌های رادیولژیک) تقسیم کردند. پژوهشگران فوق شیوع سندرم نلسون را در این مطالعه ۲۳٪ گزارش کردند. چهار بیمار از ۴۴ بیمار پیگیری شده (۹٪) در فاصلهٔ زمانی ۷ تا ۲۴ سال بعد از آدرنالکتومی دچار سندرم نلسون Full-blown شدند و شش بیمار دیگر (۱۴٪) دچار Beginning Nelson's syndrome 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 ناحیهٔ 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

i- High index of suspicion

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-13]

فاصلهٔ 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 جلدی مخاطی شدید و غلظت بسیار بالای ACTH سرم (۵۸۳ و ۱۱۶۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر) نئوپلاسمی در سی‌تی‌اسکن یا MRI از هیپوفیز کشف نشد (سندرم نلسون غیر کلاسیک)؛ بنابراین اگر این دو نفر را نیز در زمرهٔ بیماران 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 مطالعهٔ کوهن و همکاران[۷] و ناگسر و همکاران[۵] نشان می‌دهند که هر چه زمان پیگیری طولانی‌تر باشد شیوع سندرم نلسون بیشتر می‌شود. ناگسر و همکارانش معتقدند که بیماران با سندرم هیپرپیگمانتاسیون می‌توانند گروهی باشند که در مرحلهٔ بعدی دچار سندرم نلسون خواهند شد.

هنوز عوامل احتمالی بالینی یا بیوشیمیایی که بتوان بر اساس آنها خطر پیدایش[i] سندرم نلسون را به هنگام آدرنالکتومی تام پیش‌بینی کرد به خوبی مشخص نشده‌اند. نقش پرتو درمانی پروفیلاکتیک ناحیهٔ هیپوفیز در جلوگیری از ایجاد سندرم نلسون مورد بحث است. تعدادی از پژوهشگران بر نقش حفاظتی[ii] رادیوتراپی پروفیلاکتیک تأکید کرده‌اند ولی دیگران آن را بی‌تأثیر دانسته‌اند.[۱۵۵۸] 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،۲۲] در مطالعهٔ ناگسر و همکاران[۵] 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 براورد شده است. در مطالعهٔ 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 مطالعهٔ حاضر نیز هر ۴ بیمار مؤنث بودند. در گزارش کمینک و همکارانش[۲۵] 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 (۶±۲۶ در مقابل ۱۱/۷±۳۵/۶). در مطالعهٔ 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 براورد 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 مطالعهٔ حاضر نیز میانگین سنی بیماران با سندرم نلسون به هنگام آدرنالکتومی تام به طور چشمگیری کمتر از میانگین سنی کل بیماران 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 ایده‌ال محسوب گردد. خوشبختانه در این مطالعه شیوع سندرم نلسون کمتر از شیوع آن در اغلب مطالعات انجام شدهٔ 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.

i- Predictive factors
ii-Protective

References

1. 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.
2. 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.
3. Trainer PJ, Lawrie HS, Verhelst J, Howlett TA, Lowe DG, Grossman AB, et al. Transsphenoidal resection in

magiran.com
[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-13]

magiran.com

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.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-13]