



نتایج بلندمدت آدرنالکتومی تام برای بیماری کوشینگ

دکتر امیر بهرامی، دکتر علیرضا عابد مقدم

چکیده

مقدمه: نتایج بلند مدت آدرنالکتومی دو طرفه برای بیماری کوشینگ در مطالعات مختلف متفاوت بوده است. در رابطه با میزان خاموشی بیماری و شیوع و پیش‌آگهی سندروم نلسون بعد از آدرنالکتومی تام نیز آمارهای مختلفی ارایه شده است. هدف از این مطالعه ارایه نتایج پیگیری بلندمدت آدرنالکتومی تام برای هیپرپلازی دو طرفه آدرنال (بیماری کوشینگ) است.

مواد و روش‌ها: طی یک دوره ده ساله از سال ۱۳۷۰ تا ۱۳۸۰، ۵۴ بیمار با تشخیص سندروم 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 مذکور) 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 (متوجه ۶/۴ سال) پیگیری شده‌اند. یافته‌ها: میزان خاموشی بعد از آدرنالکتومی تام قدر ۰٪ بود. در ۲ بیمار بعد از مدتی پیگزی، درمان جایگزینی با پردینیزولون و فلودروکورتیزون قطع شد که می‌تواند نشان دهنده باقی ماندن قسمتی از بافت آدرنال باشد. سندروم نلسون کلاسیک با هیپرپیگماتاسیون پیشرونده و شدید، ACTH سرم بسیار بالا و تومور هیپوفیز در سی‌تی اسکن یا MRI اسکن در ۲ بیمار (۰/۱٪) به فواصل زمانی ۴ و ۶ سال بعد از آدرنالکتومی تام ایجاد شد. در دو بیمار دیگر (۰/۱٪) با وجود پیدایش هیپرپیگماتاسیون شدید و ACTH سرم بسیار بالا، توموری در MRI اسکن از هیپوفیز پیدا نشد (سندروم نلسون غیرکلاسیک): بنابراین در کل، ۴ بیمار (۱۰/۲٪) با میانگین سنی ۲۳ در پیگیری بلندمدت، سندروم نلسون نشان دادند. هر چهار بیمار مؤنث بودند. ۳ بیمار (۲ بیمار مؤنث و ۱ بیمار مذکور) در دوره پیگیری به ترتیب ۷ سال، ۶ سال، و ۵ سال بعد از آدرنالکتومی با کارسینوم کولون، کارسینوم پانکراس، و کارسینوم ماستاتیک با گرفتاری پریتوان و کبد با منشأ نامعلوم فوت کردند. نتیجه‌گیری: از یافته‌های فوق چنین استبطاط می‌شود که آدرنالکتومی تام روش بسیار مؤثر در کنترل هیپرکورتیزولیسم در بیماری کوشینگ به شمار می‌رود. شیوع سندروم نلسون (تومور هیپوفیز بعد از آدرنالکتومی دو طرفه) در این مطالعه کمتر از مطالعات مشابه است و به نظر می‌رسد که زنان جوانتر پیشتر در معرض خطر پیدایش این سندروم باشند.

واژگان کلیدی: بیماری کوشینگ، آدرنالکتومی دو طرفه، سندروم نلسون

مقدمه

در حال حاضر درمان انتخابی برای سندروم 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

بخش آندوکرینولوژی و متابولیسم مرکز پزشکی سینا، دبارستان
بیماری‌های داخلی،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز
نشانی مکاتبه: تبریز، صندوق پستی ۱۸۹۶-۵۱۳۵، دکتر امیر
بهرامی

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

تشخیص سندروم کوشینگ در بیماران دارای علایم و نشانه‌های بالینی با اندازه‌گیری کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعت و آزمون‌های مهاری دگزاماتازون مطرح شده بود. اساس تشخیص اتیولوژی سندروم کوشینگ را آزمون دگزاماتازون با وزن بالا، اندازه‌گیری ACTH سرم در تعدادی از بیماران و استفاده از روش‌های تصویربرداری شامل سی‌تی‌اسکن یا MRI از ناحیه هیپوفیز و آدرنال‌ها تشکیل می‌داند. بر پایه یافته‌های فوق بیماران به سه گروه کوشینگ هیپوفیزی (بیماری کوشینگ)، کوشینگ آدرنالی (آدنوم، کارسینوم، یا هیپرپلازی میکروندولار آدرنال) و کوشینگ به علت ترشح نابهجه‌ای ACTH (سندروم ACTH) تقسیم شده بودند. در کلیه بیماران مبتلا به بیماری کوشینگ (هیپوفیزی) که بر اساس روش‌های تصویربرداری ضایعه مشخصی در هیپوفیز نداشتند، آدرنالکتومی دو طرفه انجام شده بود. در بیماران با ضایعه آدرنال عمل جراحی برداشتن تومور آدرنال انجام شده و در بیماران با سندروم ACTH اکتوپیک، تومور مسؤول برداشته شده بود. بدین ترتیب برای ۲۹ بیمار آدرنالکتومی دو طرفه (توتال) و برای ۸ بیمار آدرنالکتومی یک طرفه انجام شده بود. در ۲۶ بیمار از روش جراحی با رهیافت خلفیⁱⁱ و در ۳ مورد از جراحی با رهیافت صفاقیⁱⁱⁱ با انسیزیون ساب کوستال دو طرفه 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 سندروم کوشینگ در جدول (۱) ثبت شده است. از ۵۴ بیمار ۱۷ نفر (۳۱/۵٪) مذکور 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 (۸۲/۲٪) کوشینگ وابسته به ACTH و ۹ بیمار (۱۶/۶٪) کوشینگ غیر وابسته به ACTH داشتند. میزان شیوع اتیولوژی‌های مختلف سندروم کوشینگ در بیماران مورد مطالعه در جدول (۲) آورده شده است.

در تمامی ۳۹ بیمار، هیستولوژی بعد از عمل، هیپرپلازی دو طرفه قشر آدرنال^{iv} را تأیید کرده بود. در دو مورد هیپرپلازی میکروندولر^v و در بقیه موارد هیپرپلازی منتشر^{vi}

بهبود بیماری کوشینگ بعد از هیپوفیزکتومی در مراکز پیشرفته علمی جهان ۵۰-۸۰٪ گزارش شده است.^{۳,۴} به علاوه در پیکری‌های بلند مدت شناس عود بیماری نیز افزایش می‌باید. 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 و به ویژه خطر پیدایش سندروم نلسون (تومور هیپوفیزی بعد از آدرنالکتومی توتال) اشاره کرد.^۵ به دلایل فوق امروزه به ندرت از این روش در درمان بیماری کوشینگ استفاده می‌شود. درباره میزان بهبود بیماری و شیوع و پیش‌آگهی سندروم نلسون بعد از آدرنالکتومی تام آمارهای متفاوتی ارایه شده است. میزان بهبود بیماری از ۹۰ تا ۱۰۰ درصد و شیوع سندروم نلسون از ۸ تا ۲۸٪ گزارش گردیده است.^{۵,۶,۷} 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 ترانس اسفنوئید برای بیماری کوشینگ، هنوز آدرنالکتومی تام روش عدمه درمان سندروم کوشینگ هیپوفیزی محسوب می‌گردد. در این مطالعه نتایج پیکری بلندمدت بیماران با بیماری کوشینگ که در فاصله سال‌های ۱۲۷۰ تا ۱۲۸۰ در بیمارستان‌های آموختشی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت آدرنالکتومی تام قرار گرفته و در کلینیک غدد درون‌ریز پیکری شده‌اند، ارایه و مورد تجزیه و تحلیل قرار می‌گیرد.

مواد و روش‌ها

در این بررسی پرونده ۵۴ بیمار مبتلا به سندروم کوشینگ با اتیولوژی‌های مختلف که طی ده سال در فاصله سال‌های ۱۲۷۰ تا ۱۲۸۰ در بیمارستان‌های آموختشی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت درمان و پیکری قرار گرفته‌اند به صورت گذشتگر مطالعه و در تمامی بیماران، سن، جنس، علایم بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی اختصاصی و غیر اختصاصی، تشخیص اتیولوژیک، نوع اقدام درمانی و نتایج درمان و پیکری بلند مدت استخراج و ثبت گردید.

i- Addisonian crisis

ii- Posterior surgical approach

iii- Transperitoneal approach

iv- Bilateral cortical hyperplasia

v- Micronodular hyperplasia

vi- Diffuse cortical hyperplasia

جدول ۱- روش‌های جراحی اعمال شده در بیماران مورد بررسی

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

و غیرکلاسیک^a تقسیم شد. سندروم نلسون کلاسیک به مجموعه هیپرپیگماتاسیون جلدی مخاطی شدید، ACTH، سرم بالا با وجود دریافت دوز جانشینی پردنیزولون، وجود تومور هیپوفیز در روش‌های تصویربرداری از ناحیه هیپوفیز اتلاق شد. مجموعه هیپرپیگماتاسیون جلدی مخاطی پیشرونده و سرم ACTH بالا در غیاب ضایعه مشخص فضایگیر در ناحیه هیپوفیز با روش‌های تصویربرداری شامل سی‌اسکن یا MRI تحت عنوان، سندروم نلسون غیرکلاسیک نامیده شد. تمام ۳۹ بیمار بعد از آدرنالکتومی از ۱۰ تا ۱۰ سال (متوسط ۴/۴ سال) پیگیری شدند. سن بیماران از ۱۱ سال تا ۴۲ سال متغیر و میانگین سنی آنان ۲۲/۶ سال بود. ۲۷ بیمار (۶۹/۲٪) مؤنث و ۱۲ بیمار (۲۰/۷٪) ذکر بودند.

یافته‌ها

رمیسیون

میزان بهبود (رمیسیون) بعد از آدرنالکتومی تام ۱۰۰٪ بود. در تمام ۳۹ بیمار علایم و نشانه‌های سندروم 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 اکزوژن قطع گردید. ۳۷ بیمار نیاز به درمان جایگزینی مادرام‌العمر با هورمون‌های آدرنال پیدا کردند.

مرگ و میر در جریان پیگیری

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

جدول ۲- شیوع اتیولوژی‌های مختلف سندروم کوشینگ در ۵۴ بیمار

اتیولوژی	درصد بیماران	تعداد بیماران
وابسته به ACTH	۴۵	۸۳/۳
بیماری کوشینگ	۴۲	۷۹/۶
سندروم اکتوپیک	۲	۳/۷
غیر وابسته به ACTH	۹	۱۶/۶
آدنوم آدرنال	۴	۷/۴
کارسینوم آدرنال	۴	۷/۴
هیپرپلازی ماکرونولر آدرنال	۱	۱/۸

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 علایم کمبود گلوكومینزالوكورتیکوئید را نشان ندادند. آزمون‌های تکمیلی ثابت کرد که هر دو بیمار فوق ظرفیت ترشحی کافی کورتیزول را دارند که این امر می‌تواند نشان دهنده باقی ماندن قسمتی از بافت آدرنال^c باشد. در این بردسی، از بین رفتن علایم و نشانه‌های بالینی سندروم کوشینگ بعد از آدرنالکتومی تام به عنوان معیار بهبود بیماری^d تلقی گردید و سندروم نلسون^e به دو شکل کلاسیک^f

i- Adrenal remnant

ii- Remission

iii- Nelson's syndrome

iv- Classical or full-blown

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	۲۲	مؤنث	۸۲ ماه	آدرنوكارسینوم متاستاتیک کولون
بیماری کوشینگ	۳۴	مؤنث	۷۰ ماه	کارسینوم متاستاتیک پانکراس
بیماری کوشینگ	۲۹	مذکر	۶۱ ماه	تومور متاستاتیک با گرفتاری پریتوان از منشا نامعلوم

جدول ۴- اطلاعات بالینی بیماران با تشخیص سندروم نلsson

سندروم نلsson غیر کلاسیک		سندروم نلsson کلاسیک		
بیمار ۱	بیمار ۲	بیمار ۱	بیمار ۲	
۲۷	۲۱	۲۹	۱۶	سن موقع آدرنالکتومی(سال)
مؤنث	مؤنث	مؤنث	مؤنث	جنس
کوشینگ هیپوفیزی	کوشینگ هیپوفیزی	کوشینگ هیپوفیزی	کوشینگ هیپوفیزی	بیماری زمینه‌ای
نرمال	هیپوفیز نرمال آدرنال هیپرپلاستیک	نرمال	نرمال	CT scan هیپوفیز و آدرنال قبل از آدرنالکتومی
۶۱ pg/mL	۹۶ pg/mL	اندازه‌گیری نشده بود	۵۲ pg/mL	ACTH پلاسمای قبل از آدرنالکتومی
آدرنالکتومی توتال	آدرنالکتومی توتال	آدرنالکتومی توتال	آدرنالکتومی توتال	درمان اولیه برای کوشینگ
۷۸	۵۱	۶۳	۴۷	علایم بالینی در زمان تشخیص سندروم نلsson
۱۱۶۰ pg/mL	۵۸۲ pg/mL	۲۰۱۷ pg/mL	۸۴۰ pg/mL	زمان تشخیص سندروم نلsson بعد از آدرنالکتومی (ماه)
نرمال	نرمال	تومور هیپوفیز	تومور مهاجم هیپوفیز	ACTH سرم در زمان تشخیص نلsson
				نتیجه تصویربرداری از ناحیه هیپوفیز (CT یا MRI)

(ماکروآدنوم) در سی تی اسکن یا MRI در ۲ بیمار (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 (۱٪) با وجود پیدایش هیپرپیگماتانتاسیون شدید جلدی مخاطی و ACTH سرمی بسیار بالا، توموری در ناحیه هیپوفیز با سی تی اسکن و MRI پیدا نشد. (سندروم نلsson غیر کلاسیک). هر دو بیمار فوق نیز مؤنث بودند و سن آنان در موقع آدرنالکتومی

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

سندروم نلsson

سندروم نلsson کلاسیک با هیپرپیگماتانتاسیون شدید جلدی مخاطی، ACTH سرم بسیار بالا و تومور هیپوفیز

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 (۰.۵٪) موجب عود زودرس عالیم بالینی کوشینگ شده بود. باقی ماندن قسمتی از بافت آدرنال و حتی عود عالیم و نشانه‌های سندروم کوشینگ بعد از آدرنالکتومی تام وضعیت شناخته شده‌ای است و در مطالعات مختلف کزارش گردیده است.^{۱۰-۱۱} حفظ عملکرد آدرنال بعد از آدرنالکتومی تام می‌تواند ناشی از وجود بافت آدرنال فرعی^۱ 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 کزارش کردند.^۱ کمینک و همکارانش در بررسی ۳۹ بیمار، وجود باقی مانده آدرنال را در ۹ بیمار (۲۴٪) نشان دادند ولی عالیم و نشانه‌های عود سندروم کوشینگ را تنها در یک بیمار پیدا کردند و در ۸ مورد دیگر باقی مانده آدرنال فاقد اهمیت بالینی بود.^۱ ارنست و اکمن نیز^۴ بیمار از ۳۹ بیمار آدرنالکتومی شده را با باقی مانده آدرنال کزارش 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 جانشین درمانی با گلکو میزنالوکورتیکوئید گردید، در پیگیری بلندمدت در هیچ یک از ۲ بیمار فوق عالیم و نشانه‌های کوشینگ عود نکرد؛ بنابراین این مطالعه نیز همانند مطالعات قبلی نشان می‌دهد که آدرنالکتومی تام روشنی بسیار مؤثر و قطعی در کنترل هیپرکورتیزولیسم و بهبود بیماری کوشینگ است. تعداد بیماران در قید حیات در مدت پیگیری پس از آدرنالکتومی ۲۶ نفر بود (میزان بقا = 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 آدنوكارسینوم متاستاتیک کولون و کارسینوم متاستاتیک پانکراس و یک مرد به فاصله 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 اوربیوین و همکارانش^{۱۲} درباره میزان بقا بیماران مبتلا به سندروم کوشینگ پس از آدرنالکتومی تام منتشر شده است، بقای

دو طرفه ۲۱ و ۲۸ سال بود. بنابراین در کل ۴ بیمار (۱۰/۲٪) با میانگین سنی ۲۲ سال در زمان آدرنالکتومی در پیگیری بلندمدت دچار سندروم نلسون شدند. اطلاعات مربوط به بیماران با سندروم نلسون در جدول (۴) ثبت شده است.

بحث

سندروم کوشینگ به علت میزان بالای مرگ و میر و ایجاد ناتوانی هنوز یکی از مشکلات متخصصان غدد به شمار می‌رود. با وجود پیشرفت‌های عمدۀ در زمینه تشخیص، تعیین اتیولوژی، روش‌های لوكاليزاسیون و درمان سندروم کوشینگ، هنوز مشکلاتی وجود دارد. تا قبل از دهه ۱۹۷۰ آدرنالکتومی دو طرفه روش درمانی انتخابی برای بسیاری از موارد سندروم کوشینگ هیپوفیزی بود^۵ ولی به علت پیدایش عوارضی همچون سندروم نلسون (تومور هیپوفیز بعد از آدرنالکتومی دو طرفه)، امروزه عمل جراحی روی هیپوفیز به طریق ترانس‌اسفنوئید، جراحی انتخابی برای بیماری کوشینگ به شمار می‌رود.^{۱۰} 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 عده‌ای دارد. در کشور ما به علت محدودیت در روش‌های تصویربرداری دقیق و لوكاليزاسیون بیوشیمیابی 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 امتحانهایی 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، ترشیج بیش از حد کورتیزول را به طور قطعی در اکثر بیماران مهار می‌کند (بهبود کامل سندروم کوشینگ). میزان بهبود (رمیسیون) بیماری در مطالعات مختلف از ۹۵٪ تا ۱۰۰٪ کزارش گردیده است.^۵ در مطالعه انجام شده توسط ناگسر و همکارانش^{۱۲} ۴۲ مورد (۹۵٪) از ۴۴ بیمار آدرنالکتومی

i- Accessory adrenal tissue

ii- Survival rate

ملحوظه‌ای گردند.^۶ شیوع سندروم نلسون در گزارش‌های مختلف و بر اساس معیارهای متفاوت انتخاب شده از ۸ تا ۳۸٪ متغیر بوده است (جدول ۵). در مطالعات مختلف سندروم 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 (هیپریگماتانتاسیون جلدی مخاطی در حضور تومور هیپوفیز) که ما در اینجا از آن به عنوان سندروم نلسون کلاسیک نام بردیم. در برخی از گزارش‌ها به مجموعه هیپریگماتانتاسیون شدید جلدی مخاطی و ACTH بالای سرم در غیاب تومور هیپوفیز نیز سندروم نلسون اطلاق گردیده است (سندروم نلسون غیر کلاسیک): بنابراین در موضوع شروع سندروم 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 سندروم نلسون را در پیکری ۱۲۲ بیمار با کوشینگ هیپوفیزی ۳٪ گزارش گردند.^۸ در مطالعه ارت و لیدل هیچ یک از ۲۸ بیمار آدرنالکتومی شده در پیکری بلند مدت دچار سندروم نلسون نشدند.^۹ البته بسیاری از این بیماران قبل از آدرنالکتومی تحت رادیوتروابی هیپوفیز قرار گرفته بودند. مور و همکارانش شیوع سندروم نلسون را در ۱۲۰ بیمار آدرنالکتومی شده برای هیپرپلازی دو طرفه آدرنال که از ۲ تا ۲۰ سال بعد از عمل پیکری شده بودند ۸٪ گزارش کردند.^{۱۰} سندروم نلسون در این ۹ بیمار ۶ ماه تا ۱۶ سال بعد از آدرنالکتومی تشخیص داده شد. در این مطالعه معیارهای اصلی برای تشخیص سندروم نلسون وجود هیپریگماتانتاسیون همراه تومور هیپوفیزی قابل کشف با روش‌های تصویربرداری بود. از ۹ بیمار با سندروم نلسون ۲ بیمار سر درد، ۲ نفر تغییرات میدان بینایی و ۵ مورد فقط تومور هیپوفیزی در غیاب علایم بالینی داشتند. تمام بیماران دچار هیپریگماتانتاسیون جلدی مخاطی بودند. کوهن و همکارانش^۷ ۲۱ بیمار آدرنالکتومی شده را به طور متوسط ۸/۵ سال پیکری گردند. در این مطالعه ۸ بیمار (۲۸٪) به سندروم نلسون کلاسیک دچار شدند (هر ۸ بیمار در بررسی‌های رادیولوژی تومور واضح در هیپوفیز داشتند) و ۲ بیمار دیگر مشکوک به داشتن نثوپلاسم هیپوفیزی بودند. متوسط فاصله زمانی از آدرنالکتومی با تشخیص سندروم نلسون ۶/۵ سال براورد شد. این پژوهشگران شیوع بالای سندروم نلسون را

جمعی^۱ برای ۵۰ بیمار در طول مدت پیگیری ۷۰٪ و برای بیماران با بیماری کوشینگ ۸۶٪ بود. از بین ۵۰ بیمار پیگیری شده با سندروم کوشینگ که تحت آدرنالکتومی قرار گرفته بودند ۲۵ بیمار کوشینگ هیپوفیزی، ۱۸ نفر سندروم 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 پیشروندۀ هیپوفیز بود. در ۲ مورد دیگر علل غیر مرتبط منجر به فوت شده بود. در گروه مبتلایان به سندروم اکتوپیک ۱۱ نفر به طور متوسط ۲۹ ماه بعد از آدرنالکتومی فوت کردند که در ۸ مورد علت مرگ بیماری بدخیم متابستاتیک بود (۴ مورد تومور متابستاتیک سلول جزیره‌ای، سه مورد کارسینوئید متابستاتیک از مشاً تیموس یا برونش و یک مورد کانسر مدولار تیروئید). شاید چنین تصور شود که سه بیمار فوت شده در مطالعه ما به علت بدخیمی‌های متابستاتیک، سندروم 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 سندروم ACTH نابه‌جا به علت بدخیمی‌ها غالباً غیرکلاسیک، پیشروندۀ و از آنچه که در بیماران کوشینگی دیده می‌شود، متنوع‌تر است. ثانیاً، دوز بالای دگزاماتازون 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 سندروم 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 (سندروم نلسون) است.^{۱۱-۱۳} در واقع سندروم نلسون عارضه بلند مدت ولی خطرناک آدرنالکتومی تام محسوب می‌شود. تعیین شیوع سندروم 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^{۱۲} و سوپراسلار^{۱۳} تحت فشار قرار دهند و منجر به مرگ و میر و ناتوانی قابل

i- Cumulative survival

ii- Parasellar

iii- Suprasellar

جدول ۵- شیوع سندروم نلسون در مطالعات عمده قبلی

سندروم نلسون				سال	پژوهشگر
وجود تومور در هیپوفیز	ACTH سرم	پیگمانانتاسیون	تعداد بیماران با نلسون نسبت به کل بیماران (%)	انتشار	
+	ثبت نشده است	+	۳/۴۱ (۷)	۱۹۷۱	ولبورن و همکاران ^{۱۶}
-	ثبت نشده است	+	۵/۲۸ (۵)	۱۹۷۱	ارتولیدل و همکاران ^{۱۷}
ثبت نشده است	اندازه‌گیری نشده است	+	۲/۴۲ (۵)	۱۹۷۱	گلن و همکاران ^{۱۸}
+	ثبت نشده است	+	۱۰/۹۵ (۱۰)	۱۹۷۲	بنت و همکاران ^{۱۹}
+	+	+	۹/۱۲۰ (۸)	۱۹۷۶	مور و همکاران ^{۲۰}
+	+	+	۱/۲۸ (۴)	۱۹۷۷	اسکات و همکاران ^{۲۱}
+	+	+	۸/۲۱ (۳۸)	۱۹۷۸	کوهن و همکاران ^۷
-	ثبت نشده است	+	۱/۱۸ (۶)	۱۹۷۹	پرینز و همکاران ^{۲۲}
+	+	+	۲/۱۵ (۲۰)	۱۹۸۳	بارنت و همکاران ^{۲۳}
+	ثبت نشده است	+	۱۴/۶۵ (۲۱)	۱۹۸۴	مانولاس و همکاران ^{۲۴}
+	+	+	۸/۴۸ (۱۶)	۱۹۹۲	کینک و همکاران ^۱
-	+	+	۱۱/۳۸ (۲۹)	۱۹۹۵	جنکیز و همکاران ^{۱۵}
+	+	+	۱۰/۴۴ (۲۲)	۲۰۰۰	ناگسر و همکاران ^{۲۵}

هیپوفیز)؛ و ۳- سندروم هیپرپیگمانانتاسیون (ACTH بالای سرم همراه با هیپرپیگمانانتاسیون جلدی مخاطی در غیاب ضایعه مشخص در هیپوفیز با بررسی‌های رادیولژیک) تقسیم کردند. پژوهشگران فوق شیوع سندروم نلسون را در این مطالعه ۲۲٪ (۹٪) در فاصله زمانی ۷ تا ۲۴ سال بعد از پیگیری شده (۲٪) بیمار دیگر بودند. چهار بیمار از ۴۴ بیمار آدرنالکتومی دچار سندروم نلسون Full-blown شدند و شش بیمار دیگر (۱۴٪) دچار Beginning Nelson's syndrome شدند. ۹ نفر از ۱۰ بیمار سندروم نلسون مؤنث بودند. در ۵ بیمار (۱۱٪) نیز تشخیص سندروم هیپرپیگمانانتاسیون داده شد. بیمارانی که پرتودرمانی پروفیلاکتیک به ناحیه هیپوفیز دریافت کرده بودند کمتر دچار سندروم نلسون شدند. شیوع سندروم 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

در مطالعه خود در مقایسه با بررسی‌های انجام شده قبلی توسط دیگران به طولانی‌تر بودن زمان پیگیری و ظن بالینی قویⁱ نسبت داده‌اند. جنکیز و همکارانش^{۱۰} از ۲۸ بیمار که با بیماری کوشینگ تحت آدرنالکتومی تام قرار گرفته بودند، ۱۱ بیمار (۳۹٪) در فاصله زمانی ۲ ماه تا ۹/۵ سال بعد از آدرنالکتومی دچار سندروم نلسون شدند. در این مطالعه هیپرپیگمانانتاسیون و افزایش شدید غلظت سرمی ACTH پایه تشخیص سندروم نلسون بوده است. ناگسر و همکاران^۵ نتایج بلند مدت پیگیری ۴۴ بیمار آدرنالکتومی شده در هلند را در سال ۲۰۰۰ منتشر کردند. آنان بیماران خود را به گروه‌های با: ۱- سندروم نلسون (Full-blown) هیپرپیگمانانتاسیون همراه غلظت بالای ACTH سرم و تومور Beginning Nelson's syndrome-۲ (هیپوفیزی بزرگ و مهاجم)؛ ۲- High index of suspicion (هیپرپیگمانانتاسیون، ACTH بالای سرم و میکروآدنوم)

i- High index of suspicion

همکاران^۵ نسبت زنان به مردان آدرنالکتونی شده ۳۳ به ۱۱ بود، در حالی که این نسبت در بیمارانی که دچار سندروم نلسون شدند، ۹ به ۱ براورده شده است. در مطالعه کوهن و همکارانش^۷ نیز تمامی ۸ بیمار مبتلا به سندروم نلسون مؤنث بودند. مور و همکاران^۸ نسبت زنان به مردان را در گروهی که دچار سندروم نلسون نشدند^۴ به ۱ و در گروه مبتلایان به سندروم نلسون^۸ به ۱ گزارش کردند. در مطالعه حاضر نیز هر ۴ بیمار مؤنث بودند. در گزارش کینک و همکارانش^۹ میانگین سن بیمارانی که دچار سندروم نلسون شدند در زمان آدرنالکتونی تام به میزان قابل ملاحظه‌ای کمتر از سن بیمارانی بود که دچار سندروم نلسون نشدند^۶ (۲۶±۶) سال مقابله با (۳۵/۶±۱۱/۷). در مطالعه مور و همکارانش میانگین سنی ۱۱۱ بیمار غیر مبتلا به سندروم نلسون به هنگام آدرنالکتونی ۳۵ سال بود در حالی که میانگین سنی ۹ بیماری که دچار سندروم نلسون شدند ۲۱ سال براورده شد. در بررسی ناگسر و همکاران میانگین سنی ۴۰ بیمار به هنگام آدرنالکتونی ۴۰ سال و میانگین سنی ۱۰ بیمار با سندروم نلسون ۲۳ سال گزارش شده است. در مطالعه حاضر نیز میانگین سنی بیماران با سندروم نلسون به هنگام آدرنالکتونی تام به طور چشمگیری کمتر از میانگین سنی کل بیماران بود (۲۳ در برابر ۲۲/۶ سال).

از نتایج فوق چنین استنباط می‌شود که آدرنالکتونی تام روشی بسیار مؤثر در بهبود بیماری کوشینگ است ولی با توجه به معایب عده‌ای که دارد نمی‌تواند درمان انتخابی و ایده‌آل محسوب گردد. خوشبختانه در این مطالعه شیوع سندروم 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 آدرنالکتونی دو عامل مستعد کننده برای ایجاد سندروم نلسون است. آدرنالکتونی تام برای بیماری کوشینگ در زنان جوان توصیه نمی‌شود.

i- Predictive factors

ii-Protective

فاصله ۳۷ و ۶۳ ماه بعد از آدرنالکتونی تام، دچار سندروم نلسون کلاسیک شدند. در هر دو بیمار ماکروآدنوم مهاجم هیپوفیز با روش‌های تصویربرداری مشخص گردید. در دو بیمار دیگر با وجود پیدایش هیپرپیگماتاسیون جلدی مخاطی شدید و غلظت بسیار بالای ACTH سرم (۵۸۳ و ۱۱۶۰) پیکوگرم در میلی‌لیتر) ثنوپلاسمی در سی‌تی اسکن یا MRI از هیپوفیز کشف نشد (سندروم نلسون غیر کلاسیک): بنابراین اگر این دو نفر را نیز در زمرة بیماران مبتلا به سندروم نلسون به شمار آوریم، تعداد موارد به ۴ بیمار (۱۰٪) افزایش می‌یابد. هر ۴ بیمار مؤنث بودند و میانگین سنی آنان در زمان آدرنالکتونی ۲۲ سال بود. شیوع پایین سندروم نلسون را در این مطالعه می‌توان به کوتاه‌تر بودن زمان پیگیری پس از آدرنالکتونی نسبت داد. بسیاری از پژوهشگران معتقدند که هر اندازه از زمان آدرنالکتونی بیشتر بگزارد، احتمال پیدایش سندروم نلسون بیشتر می‌شود. چندین مطالعه از جمله مطالعه کوهن و همکاران^۷ و ناگسر و همکاران^۹ نشان می‌دهند که هر چه زمان پیگیری طولانی‌تر باشد شیوع سندروم نلسون بیشتر می‌شود. ناگسر و همکارانش معتقدند که بیماران با سندروم هیپرپیگماتاسیون می‌توانند گروهی باشند که در مرحله بعدی دچار سندروم نلسون خواهند شد.

هنوز عوامل احتمالی بالینی یا بیوشیمیایی که بتوان بر اساس آنها خطر پیدایش^۱ سندروم نلسون را به هنگام آدرنالکتونی تام پیش‌بینی کرد به خوبی مشخص نشده‌اند. نقش پرتو درمانی پروفیلاکتیک ناحیه هیپوفیز در جلوگیری از ایجاد سندروم نلسون مورد بحث است. تعدادی از پژوهشگران بر نقش حفاظتی^۲ 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 سندروم نلسون را به تأخیر اندازد. در برخی از مطالعات از جنس و سن بیمار در زمان آدرنالکتونی به عنوان عوامل پیش‌بینی کننده برای ایجاد سندروم نلسون نام برده شده است.^{۳۲۲۳} در مطالعه ناگسر و

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.

References

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;93(4):525-37.
3. 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'Riordan 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.