

بروز ناگهانی سندرم کوشینگ در گروهی از معتادان در تهران

دکتر فریدون عزیزی^۱، دکتر سید عادل جاهد^۲، دکتر مهدی هدایتی^۱، دکتر مهناز لنکرانی^۳، دکتر هادی شهراد بجستانی^۴، دکتر فاطمه اصفهانیان^۲، دکتر نرگس بیرقی^۵، دکتر علیرضا نوروزی^۶، دکتر فرزاد کبارفرد^۷

۱) پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، ۲) دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ۳) دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران، ۴) دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، ۵) دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، ۶) اداره‌ی پیشگیری و درمان سوء مصرف مواد مخدر؛ نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، دکتر فریدون عزیزی؛ e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: با وجود استفاده‌ی گسترده و فراوان از گلوکوکورتیکوئیدها در حیطه‌ی پزشکی، گزارش‌ها از مصرف کاذب (factitious) این مواد، نادر بوده‌اند. در این مطالعه، شیوع گسترده‌ی سندرم کوشینگ در معتادانی که بدون آگاهی از وجود ترکیبات گلوکوکورتیکوئید در آمپول‌های تمجزیک (نام تجاری بوپرونورفین)، موجود در بازارها نباید از آن‌ها برای کمک به ترک اعتیادشان استفاده کرده بودند، بررسی شد. مواد و روش‌ها: سوابق پزشکی و پرونده‌ی ۱۹ بیمار با تشخیص نهایی کوشینگ ایاتروژن مرور شد. برای یافتن گلوکوکورتیکوئیدهای عمده روش کروماتوگرافی مایع - جرم سنجی **LC-Mass mass spectrometry analysis** به کار رفت. یافته‌ها: بوپرونورفین در ویال‌ها وجود نداشت. هر ویال حاوی ۰/۴ میلی‌گرم دگزامتازون دی‌سدیم فسفات و نیز مخلوطی از دی‌استیل‌مورفین (هروئین)، استیل‌کدئین و فنیرامین بود. طول مدت مصرف تمجزیک توسط بیماران (۱۸-۴/۵) ماه و تعداد آمپولی که در هر روز استفاده کرده بودند، (۲۰-۶/۵) عدد بود. یافته‌های فیزیکی بیماران در مطالعه‌ی ما تفاوت عمده‌ای با موارد کوشینگ درونزاد کلاسیک نداشت اما سطح کورتیزول سرم و ادرار آنها سرکوب شده بود و پنج نفر به مشکلات مهم دچار شده بودند. نتیجه‌گیری: سندرم کوشینگ در اثر مصرف پنهانی و ندانسته‌ی استروئیدها ممکن است در معتادان هر جامعه بیشتر از افراد سالم آن به وجود بیاید، ظن قوی لازمی تشخیص این موارد از کوشینگ برونزاد است. هرگاه در معتادان با ظاهری کوشینگ‌گونه مواجه شدیم، باید احتمال استفاده از داروهای بازار سیاه با محتویات کورتیکوستروئیدی را مد نظر قرار دهیم.

واژگان کلیدی: کوشینگ، گلوکوکورتیکوئید، کاذب، دگزامتازون، اعتیاد

دریافت مقاله: ۸۶/۷/۲۸ - دریافت اصلاحیه: ۸۶/۱۱/۱۵ - پذیرش مقاله: ۸۶/۱۱/۱۶

مقدمه

هنگامی که کورتیزول یا سایر هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی مانند هیدروکورتیزون، پردنیزون، دگزامتازون یا سایر گلوکوکورتیکوئیدهای صناعی برای مدتی طولانی بیش از نیاز روزانه مصرف شوند، سندرم

کوشینگ ایجاد می‌گردد.^{۱،۲} با وجود استفاده‌ی گسترده و فراوان از گلوکوکورتیکوئیدها در حیطه‌ی پزشکی، گزارش‌ها از کاربرد کاذب و ساختگی^۱ این مواد نادر بوده‌اند.^{۳-۷} در سندرم کوشینگ ایاتروژن، بیمار و پزشک هر دو متوجه علت بیماری می‌شوند و در مورد کوشینگ‌های ناشی

همسایه به صورت غیرقانونی وارد کشور شده و در بازار سیاه به فروش می‌رسد.

در بررسی‌های آزمایشگاهی، کورتیزول سرم و کورتیزول آزاد ادرار ۱۹ بیمار به روش RIA و ACTH از طریق روش (IRMA coated tube) اندازه‌گیری شدند (Immunotech, Beckman Coulter Company, Praha, Czech). حساسیت روش سنجش کورتیزول و ACTH به ترتیب $0.26 \mu\text{g/dL}$ و $1/2 \text{ pg/mL}$ بود. دامنه‌ی طبیعی کورتیزول سرم، کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته و ACTH به ترتیب $9.4-26 \mu\text{g/dL}$ ، $30-140 \mu\text{g/24h}$ و 250 pg/mL در نظر گرفته شدند. ضریب تغییرات درون آزمونی در هر سه روش کمتر از ۱۰٪ بود.

نمونه‌ها با استفاده از روش کروماتوگرافی مایع - جرم سنجیⁱⁱ (LC-Mass) برای یافتن گلوکوکورتیکوئیدهای عمده شامل دگزامتازون، هیدروکورتیزون، پردنیزون، بکلومتازون، تریامسینولون و پردنیزولون بررسی شدند. ۲۰۰ میکرولیتر از هر نمونه با ۲۰۰ میکرولیتر بافر فرمات (2 mM , $\text{pH}=7.4$) مخلوط شد و ۲ μL از این مخلوط برای آنالیز به کار رفت. دستگاه LC-Mass از نوع Agilent بود و آشکارسازⁱⁱⁱ آن نیز Agilent 1100 LC/MSD Trap بود. در روش کروماتوگرافی مایع، فاز متحرک استونیتریل/آمونیاک (۲۵:۷۵) و بافر فرمات (2 mM , $\text{pH}=7.4$) بود. سرعت حلال 0.35 mL/min ، درجه‌ی حرارت 55°C ، دمای خشک 350°C و سرعت جریان گاز خشک 12 L/min بود. مقادیر اوپینوئیدها نیز به روش کروماتوگرافی گازی - جرم سنجی جرمی (واریان ۱۲۰۰، کالیفرنیا، آمریکا) با ستون HP1 به طول ۳۰m و هلیوم به عنوان فاز متحرک با سرعت 1 mL/min اندازه‌گیری شد.

تمام داده‌ها به صورت میانه (دامنه) بیان شده‌اند مگر آن‌که صورت دیگری تصریح شود. برای تجزیه و تحلیل آماری از نسخه‌ی ۱۱/۵ نرم‌افزار SPSS استفاده شد.

این مطالعه در کمیته‌ی اخلاق پزشکی پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز بررسی و تصویب شد و مطابق با موارد پیمان هلسینکی بود.

هزینه‌های این مطالعه از سوی پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی پرداخت شد (کد ۲۱۶). نویسندگی مسئول به

از مصرف کاذب دارو، حداقل خود بیمار از مصرف آگاهانه‌ی مقادیر فراوان گلوکوکورتیکوئید باخبر است.^{۸-۱۰} برخلاف این دو حالت مشخص، در موارد نادری از کوشینگ ممکن است نه پزشک و بیمار از مصرف گلوکوکورتیکوئید یا منشأ آن آگاهی نداشته باشند.

در پاییز ۱۳۸۴ یکی از روانپزشکان شهر تهران متوجه بروز علائم سندرم کوشینگ در معتادانی شد که برای ترک اعتیاد از دارویی به نام تمجزیکⁱ استفاده کرده بودند (این دارو در بازار سیاه موجود بود). از آنجا که سطح کورتیزول سرم این بیماران پایین بود، فرضیه‌ی منشأ خارجی داشتن کوشینگ مطرح شد. بنابراین بیماران برای بررسی بیشتر به مرکز ما در پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ارجاع شدند. مدت ۶ ماه پس از اولین مورد، بیماران مشابه بسیاری، در شهر تهران به متخصصان غدد درون‌ریز مراجعه کردند. در این مطالعه، شیوع گسترده‌ی سندرم کوشینگ در ۱۹ فرد معتادی که بدون آگاهی از وجود ترکیبات گلوکوکورتیکوئید در آمپول‌های تمجزیک موجود در بازارهای سیاه از آن‌ها، برای کمک به ترک اعتیادشان استفاده کرده بودند، بررسی شدند.

مواد و روش‌ها

از پاییز ۱۳۸۴ تا بهار ۱۳۸۵ در مجموع، ۳۰ نفر برای بررسی احتمال وجود مقادیر زیادی کورتیزول در سرم توسط متخصصان غدد درون‌ریز در تهران ویزیت شدند. در ۱۹ بیمار تشخیص نهایی و قطعی، کوشینگ ناشی از مصرف کاذب دارو بود. زمانی که سوابق پزشکی این دسته از بیماران کاملاً مرور شد، همه به غیر از یک نفر، معتاد بودند و اغلب اعتیاد تزریقی داشتند و در خلال چند ماه قبل از مراجعه، به امید کمک به خلاصی از اعتیاد، از آمپول‌های تمجزیک استفاده کرده بودند. تنها فرد غیرمعتاد بین ۱۹ فرد مذکور ادعا می‌کرد که قبلاً ورزشکار بوده است و برای افزایش انرژی و کسب قدرت بیشتر از داروی تمجزیک استفاده کرده است. داروی مذکور براساس نوشته‌های روی برچسب آن، می‌بایست فقط حاوی بوپرونورفین بود. به نظر می‌رسد که دارو پس از پرشدن در یکی از کشورهای

ii - Mass Spectrometry Analysis

iii - Detector

i- Tamgesic

توسط بیماران (۱۸-۱) ۴/۵ ماه و تعداد آمپولی که در هر روز استفاده می‌کردند، (۲۰-۲) ۶/۵ عدد بود. شایع‌ترین شکل مصرف دارو به صورت داخل وریدی بود اما برخی آن را داخل عضلانی نیز استفاده کرده بودند. تواتر استفاده از دارو، ۶-۲ بار در روز گزارش شد. برخی از ویژگی‌های ۱۷ نفر از کل ۱۹ بیمار در جدول ۱ ارایه شده است.

تمام داده‌ها دسترسی داشت و تصمیم گیرنده‌ی نهایی در مورد چگونگی انتشار یافته‌های مطالعه بود.

یافته‌ها

همه‌ی ۱۹ بیمار مورد بررسی، مرد بودند و میانگین سن آنها (۲۱-۴۶) ۳۰ سال بود. طول مدت مصرف تمجیزیک

جدول ۱- برخی از ویژگی‌های ۱۷ بیمار با سندرم کوشینگ ساختگی

عوارض مهم	ACTH (میکروگرم در میلی‌لیتر)	کورتیزول آزاد ادرار (میکروگرم در ۲۴ ساعت)	کورتیزول سرم (میکروگرم در لیتر)	استریا	ظاهر کوشینگوئید	افزایش وزن	سن	شماره‌ی بیمار
-	۵/۲	۱۵	۱/۹، ۰/۷۵	+	+	+	۴۶	۱
-	-	-	۵/۶	+	+	+	۲۹	۲
-	-	۲۱	۰/۹	+	+	+	۲۵	۳
-	۱۴	-	۴	+	+	+	۳۰	۴
-	-	-	۶	+	+	+	۲۵	۵
-	-	۱۴	۰/۶	+	+	+	۲۱	۶
آبسه‌ی مغبنی	-	۶/۲	۷/۲	+	+	+	۲۷	۷
سلولیت شکمی	-	۹/۶، ۴	۰/۷	+	+	+	۳۲	۸
سپسیس با منشأ ادراری	-	*۴۰، ۱۵	*۲۱/۶، ۵/۵	+	+	+	۲۲	۹
حمله‌ی نارسایی فوق کلیوی، پلی آرتریت التهابی، آرتریت عفونی	۲۵	۱۸۰	۲۴	+	-	-	۳۰	†۱۰
پانکراتیت حاد، کاندیدیاز مری، اندوکاردیت دریچه‌ی سه‌لته با آمبولی‌های عفونی متعدد به ریه‌ها، ترمبوز ورید تحت ترقوهای راست، آرتریت حاد غیرالتهابی	-	۱۲/۶	۰/۶	+	+	+	۳۴	۱۱
حمله‌ی حاد نارسایی فوق کلیوی، آبسه‌ی دندانی، سپتی‌سمی، هیدروسفالی شدید احتمالاً در اثر مننژیت سلی	-	۹۵	‡ND	+	+	+	۲۴	۱۲
کاندیدیاز دهانی	۲/۳	۹/۶	۰/۷۵	+	+	+	۲۴	۱۳
-	-	۳/۲	۱/۵	+	+	+	۳۱	۱۴
-	-	۳۰	۱۰	+	+	+	۴۱	۱۵
-	-	۸/۱	۴/۵	+	+	+	۳۸	۱۶
-	-	۲۱	۴/۵	+	+	+	۳۸	۱۷

* نمونه‌ها در مرحله‌ی فعال بیماری عفونی گرفته شدند؛ † اطلاعات مربوط به زمان اولین مراجعه به مرکز ما، تقریباً ۶ ماه پس از عدم استفاده از تمجیزیک است و نمونه‌های سرمی نیز در این زمان گرفته شدند، ‡ ND: انجام نشد.

در ۱۸ بیمار، استفاده از داروی مذکور تا زمان مراجعه به ما و بستری شدن ادامه داشت و فقط در یک مورد، داروی فوق ۶ ماه قبل از مراجعه قطع شده بود. در گروه ۱۸ نفری مذکور، ظاهر بیماران کاملاً گوشینگوئید بود و علائم عمده در آنها عبارت بودند از: افزایش وزن قابل توجه (۱۰۰٪)، ضعف عمومی و خستگی‌پذیری زودرس (۸۹٪)، ضعف عضلانی (۷۸٪)، کبودشدگی آسان (۴۵٪)، سردرد، پراداری و پرنوشی (۲۸٪). یک بیمار دچار دردهای مبهم و منتشر استخوانی بود. هیچ موردی از کاهش وزن دیده نشد.

معاینه‌های بدنی ۱۸ فرد معتاد حاکی از وجود استریاهای مشخص شکمی و زیربغلی در تمام آنها و استریای ران در ۱۶ نفر از آنها بود. همه‌ی بیماران چاقی شکمی، صورت گرد و پری ناحیه‌ی بالای ترقوه داشتند. توده‌ی چربی خلف گردنی، ورم و تحلیل پوستی بسیار شایع بودند. سایر یافته‌های مهم عبارت بودند از پرخونی صورت (۸۳٪)، پرفشاری خون (۶۱٪)، آکنه (۵۵٪) و ژنیکوماستی (۵۰٪). هیچ موردی از حساسیت موضعی استخوان‌ها در معاینه‌ها دیده نشد. در ارزیابی روانپزشکی، اغلب بیماران اختلال‌هایی داشتند که افسردگی و مشکلات رفتاری شایع‌ترین آنها بود. یک نفر به خودکشی فکر می‌کرد و هیچ موردی از جنون دیده نشد.

برخی از بیماران به عوارض شدید دچار شدند (جدول ۱): بیمار شماره‌ی ۹ مرد ۲۲ ساله‌ای بود که در حالت سپسیس شدید ناشی از عفونت کلیه‌ها به مرکز ما ارجاع شد. وی به مدت ۴ ماه، روزی ۲۰ آمپول تمجزیک استفاده کرده بود. مقادیر کورتیزول سرم و کورتیزول آزاد ادرار او که ابتدا در حالت سپسیس گرفته شدند به ترتیب $21/6 \mu\text{g/dL}$ و $40 \mu\text{g/24h}$ بودند؛ این‌ها پس از رفع عفونت سریعاً به $5/5 \mu\text{g/24h}$ و $15 \mu\text{g/24h}$ کاهش یافتند.

بیمار شماره‌ی ۱۰ مرد ۳۰ ساله‌ای بود که تا قبل از ابتلا به مشکلات اخیر، ورزشکار بود. او ۶ ماه پس از ترک مصرف تمجزیک، برای بررسی مشکلات مفصلی خود به ما مراجعه کرد. بررسی مدارک قبلی، متوجه شدیم که این بیمار پس از سه ماه استفاده از تمجزیک، به طور ناگهانی استعمال آن را قطع کرده و به دلیل نارسایی حاد فوق کلیوی در بیمارستانی بستری شده بود. دو ماه بعد ابتدا دچار تورم التهابی مچ هر دو پا شد سپس این مشکل، زانو‌ها را نیز درگیر کرد. اسپیراسیون اولیه‌ی مفصل زانو بیانگر منشأ

عفونی بود اما تجویز طولانی مدت آنتی‌بیوتیک داخل وریدی پاسخ رضایت بخشی نداشت. اسکن استخوان، MRI و تکرار اسپیراسیون مفصل، آرتريت واکنشی^۱ یا آرتريت روماتوئید را به عنوان تشخیص مطرح کردند. پاسخ سنجش تراکم استخوان بیمار حاکی از وجود استئوپنی بود.

بیمار شماره‌ی ۱۱، مرد ۳۴ ساله‌ای بود که با تزریق داخل وریدی ۶ آمپول تمجزیک در روز به مدت ۵ ماه، دچار عوارض بسیار خطرناک متعددی شد؛ به این معنی که پانکراتیت حاد، کاندیدیاژیس مری، ترومبوز ورید عمقی ناحیه‌ی زیر ترقوه‌ی راست و سرانجام اندوکاردیت دریچه‌ی سه‌لتی با آمبولی‌های عفونی متعدد به ریه‌ها به ترتیب یکی پس از دیگری در او رخ دادند. در جراحی قلب باز، علاوه بر وژتاسیون بزرگی ($27 \times 20 \text{ mm}$) که روی لت قدامی دریچه‌ی سه‌لتی دیده شد، دو وژتاسیون کوچک دیگر نیز روی لت‌های دیواره‌ی این دریچه یافت شدند که پاسخ آسیب‌شناسی آنها اگزودای فیبرینولکوسیتی بود. نتیجه‌ی بیوپسی باز از ندول‌های ریوی، تغییرات التهابی مزمن و غیراختصاصی بود. بیمار پس از جراحی دچار نارسایی سمت راست قلب همراه با افیوژن بسیار زیاد پریکارد شد که به عنوان سندرم Post pericardiotomy تلقی شد و به درمان‌های طبی پاسخ خوبی داد. اسکن استخوان بیانگر استئومیلیت در دنده‌ی هفتم بود. بیمار دو ماه پس از جراحی قلب، دچار تورم حاد زانوی چپ شد که اسپیراسیون مایع آن حاکی از روندی غیرالتهابی بود. سرانجام پس از چهار ماه، وضعیت بیمار تثبیت شد و به عنوان کاندید آتی برای کارگذاری دریچه‌ی مصنوعی قلب از بیمارستان مرخص شد.

بیمار شماره‌ی ۱۲، ۲۴ ساله با علائم کلاسیک مننژیت در بیمارستان بستری شد. او به مدت چهار ماه روزی ۴ بار از تمجزیک استفاده می‌کرد و یک بار در خلال مدت مذکور استفاده از دارو را قطع کرده و به حمله‌ی نارسایی حاد فوق‌کلیوی دچار شده بود و پس از آن مجدداً استعمال تمجزیک را تا هنگام ابتلای اخیر به مننژیت و مراجعه به ما ادامه داده بود. به دلیل رؤیت هیدروسفالی منتشر در سی‌تی اسکن مغز بیمار، جراحان مغز و اعصاب مجبور شدند از طریق ونتریکولوستومی پیشانی راست، شنت دائمی تعبیه نمایند. با وجود رشد کوکسی‌های گرم (مثبت) و استافیلوکوک اپیدرمیس در کشت خون بیمار، رژیم کلاسیکی

محرك برای این رفتار، علایم یا نشانه‌هایی بدنی یا روحی ایجاد می‌نماید تا از آن طریق خود را بیمار جلوه دهد.^{۱۱} گزارش‌هایی از مصرف پنهانی انسولین، هورمون‌های تیروئید و کاتهکولامین‌ها وجود دارد که به ترتیب منجر به هیپوگلیسمی، تقلید پرکاری تیروئید و فنوکروموسیتوما شده‌اند.^{۱۲-۱۴} اما تا آنجا که ما می‌دانیم تا امروز هیچ گزارشی از سندرم کوشینگ در نتیجه‌ی استفاده از تمجیزیک یا ترکیبات مشابه آن در منابع وجود ندارد.

ایجاد سندرم کوشینگ در اثر مصرف پنهانی و ندانسته‌ی استروئیدها ممکن است در معتادان هر جامعه بیشتر از افراد سالم آن باشد زیرا این زیر گروه اجتماعی، اغلب به دلایل مختلف، تأثیرهای ناخواسته و سوء استروئیدهای قوی را کتمان می‌کنند و چه بسا ناخودآگاه از آن برای سرپوش گذاشتن بر برخی از نشانه‌های ظاهری اعتیاد استفاده نمایند. چنین حالتی البته نباید با موارد سندرم کوشینگ خودساخته اشتباه گرفته شود.

از آنجا که تظاهرات بالینی کوشینگ‌های برونزاد می‌تواند متغیر باشد، ممکن است تمایز آنها از سندرم‌های کوشینگ دوره‌ای مشکل باشد.^{۱۵} در هر حال برخلاف یافته‌های لیزا و همکاران، یافته‌های بدنی بیماران در مطالعه‌ی ما تفاوت عمده‌ای با موارد کوشینگ درونزاد کلاسیک نداشت.^۲

سندرم کوشینگ برونزاد با درگیری و مرگ و میر بالایی همراه است. در این موارد ممکن است سابقه‌ی پزشکی بیمار حاوی نکته‌های تشخیصی مهمی باشد؛ به این معنی که بیمار ممکن است به گونه‌ای مرتبط با حرفه‌ی پزشکی باشد، علایم شدیدی از بیماری با شروعی سریع و ناگهانی رخ دهند و نیز در اغلب موارد بیمار بی‌صبرانه متقاضی انجام بررسی سریع پزشکی باشد. ظن قوی لازمه‌ی تشخیص کوشینگ برونزاد است.

اگر پزشک از وجود گلوکوکورتیکوئید در محتویات هر نوع دارویی که بیمار مصرف می‌نماید آگاه شود، می‌تواند بدون اتلاف وقت و صرف هزینه‌های اضافی به تشخیص صحیح برسد. در صورت نقصان اطلاع پیشین، گروه پزشکی باید داروهای جدید مصرفی را برای حصول تشخیص قطعی مورد آزمایش و آنالیز قرار دهند. در هر حال آنچه در این تجربه‌ی منحصر به فرد موجب شد تا ما به دنبال علت‌های غیرمعمول باشیم، وجود سابقه‌ی مشترک اعتیاد در بیماران و نیز شباهت روش ترک در آنها بود.

از آنتی‌بیوتیک مناسب، مؤثر واقع نشد و اگرچه PCRⁱ مایع مغزی - نخاعی بیمار نتوانست میکروب سل را به عنوان منشأ مننژیت مشخص کند، بیمار تحت درمان ضد سل قرار گرفت و به خوبی به این رژیم پاسخ داد.

در بررسی‌های آزمایشگاهی، لکوسیتوز در ۷۸٪ بیمارها دیده شد. سه بیمار به عنوان موارد دیابت جدید و دو نفر دیگر مبتلا به اختلال تحمل گلوکز شناخته شدند. آلكالوز متابولیک در دو مورد و هیپوکالمی در یک نفر دیده شد. هیچ موردی از اریتروسیتوز، هیپرکلسیوری یا هیپرکلسمی دیده نشد.

برای بررسی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز- فوق کلیه، فقط پاسخ آزمایش‌هایی در نظر گرفته شدند که در مرحله‌ی فعال و غیرعفونی کوشینگ انجام شده بودند (پاسخ‌های مرحله‌ی عفونی ابتدایی بیمار شماره‌ی ۹ و نیز یافته‌های بیمارهای شماره ۱۰ و ۱۲ منظور نشدند). میانه‌ی مقادیر کورتیزول سرم و کورتیزول آزاد ادرار به ترتیب (۱۰-۰/۶) و ۲/۹ μg/dl و (۳۰-۳/۲) ۱۲/۶ μg/24h بود. ACTHⁱⁱ فقط در سه نفر در مرحله‌ی فعال کوشینگ اندازه‌گیری شد و به ترتیب ۲/۳، ۵/۲ و ۱۴ pg/mL گزارش شد.

تمجیزیک مصرفی توسط بیماران حجم هر ویال ۲cc بود و آنالیز آن با استفاده از LC/MS، وجود دگزامتازون دی‌سدیم فسفات را با غلظت ۰/۲ mg/mL تأیید کرد. بررسی کیفی سایر محتویات با استفاده از GC/MS، دال بر وجود مخلوطی از دی‌استیل مورفین (هرویین)، استیل کدیین و فنیرامین بود. بوپرونورفین در ویال‌ها وجود نداشت.

بحث

در این مطالعه برای نخستین بار در منابع پزشکی، وجود گلوکوکورتیکوئید در آمپول‌های تمجیزیک - که برای کمک به ترک اعتیاد بکار می‌رود - گزارش شده است.

سندرم‌های کوشینگ برونزاد که به دلیل مصرف خودآگاهانه‌ی گلوکوکورتیکوئید توسط بیمار ایجاد می‌شوند، بخش ناچیزی از موارد سندرم ون‌مانهاوزنⁱⁱⁱ را تشکیل می‌دهند. سندرم مذکور نوعی بیمار مزمن و ساختگی است که در آن فرد بیمار با قصد قبلی و بدون وجود هرگونه

i - Polymerase Chain Reaction

ii - Aderno Corticotropic Hormone

iii - Von Munchausen's

آزاد ادرار در بیماران بدحال و مبتلا به سپسیس نیز بازبینی شوند. چنین فرضیه‌ای می‌تواند توجیه‌کننده‌ی وضعیت آزمایشگاهی بیمار شماره‌ی ۱۲ نیز باشد.

مطالعه‌ی ما محدودیت‌هایی داشت. نخست، از آنجا که این مطالعه از پیش طراحی نشده بود، دستورالعمل و پروتکل قطعی و واحدی برای ارزیابی‌ها وجود نداشت. دوم، تمام ارزیابی‌ها و درمان بعضی از بیماران خارج از مرکز ما انجام شده بود بنابراین نتوانستیم جزئیات بیشتری از شرح حال و یافته‌های آنها به دست آوریم. سوم، اگرچه ما در نظر داشتیم برخی از آزمون‌هایی را که پاسخ اولیه‌ی مشکوکی داشتند تکرار و پیگیری کنیم، به دلیل بروز برخی موارد اورژانسی و انتقال بیمار به مراکز دیگر پزشکی (برای رسیدگی به مشکلات مهم‌تری مثل جراحی مغز یا قلب در بیمار شماره‌ی ۱۲)، نتوانستیم در تمام بیماران پیگیری مناسب و کامل بالینی و آزمایشگاهی داشته باشیم. سرانجام، به دلیل همکاری ضعیف بیماران و مشکلات روانی و رفتاری معتادان، نتوانستیم بسیاری از آنها را برای مدتی کافی پیگیری نماییم، بنابراین در حال حاضر در مورد سیر زمانی برگشت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - فوق کلیه به حالت طبیعی در این سندرم کاملاً ناشناخته و نادر، اطلاع کاملی در دست نیست. البته حداقل در بیمار شماره‌ی ۱۰ به نظر می‌رسد که این زمان بیشتر از ۴ ماه نبوده است.

با توجه به اثبات وجود هروئین در ویال‌های تمجیزیک، روندی که در عمل در جامعه در حال پیشرفت بود به این صورت است که بسیاری از معتادان استنشاقی که تصمیم بر ترک اعتیاد می‌گرفتند، با استفاده از این ویال‌ها - که در ظاهر حاوی مواد مؤثر برای ترک اعتیاد بودند - نه تنها موفق به ترک نمی‌شدند بلکه دچار اعتیاد تزریقی می‌شدند که به مراتب خطرناک‌تر از حالت استنشاقی بوده، وابستگی جسمی و روحی شدیدتری ایجاد می‌کند و منجر به ادامه‌ی مصرف روزافزون داروی مذکور می‌شود. حضور کورتن در این دارو نیز در ظاهر و به طور کوتاه‌مدت موجب احساس رضایت بدنی معتادان می‌شد اما در واقع و در طول زمان منجر به مواردی از کوشینگ شد که بسیار شدید و پر عارضه بودند. تمام این موارد در درازمدت بار انسانی، اقتصادی و درمانی زیادی به جامعه تحمیل می‌کند.

به طور خلاصه، برای نخستین بار در این مطالعه وجود گلوکوکورتیکوئیدها در دارویی که معتادان برای ترک اعتیاد استفاده می‌کنند، گزارش شده است. هرگاه در معتادان با

مواردی مثل نوسان‌های بسیار شدید در دفع ادراری گلوکوکورتیکوئیدها، ناهماهنگی بین مقادیر گلوکوکورتیکوئید سرم و ادرار و نیز شواهد تحلیل غدد فوق کلیوی در تصویربرداری باید ظن پزشک را برای تشخیص علت کوشینگ برانگیزد.^۲ حساس‌ترین آزمون برای یافتن گلوکوکورتیکوئیدهای صناعی بررسی ادرار با استفاده از روش HPLC^۱ است.^{۱۶} به تازگی روشی با تلفیقی از کروماتوگرافی و اسپکترومتری (LC-MS/MS) توانسته است همزمان استروئیدهای صناعی گوناگون را در سرم، ادرار یا حتی در ترکیبات قرص‌ها به صورتی کمی و دقیق اندازه‌گیری نماید.^{۱۷} متأسفانه دسترسی به چنین روش ارزشمندی برای ما مقدور نبود.

وجود مقادیر سرکوب شده‌ی ACTH و کورتیزول که به ترتیب به تحریک با CRHⁱⁱ و ACTH پاسخ ندهند، یافته‌ی آزمایشگاهی مهمی برای طرح منشای برونزاد سندرم کوشینگ است. در بیمارانی که هیدروکورتیزون یا کورتیزون دریافت می‌کنند - که شباهت بیشتری به استروئیدهای درونزاد دارند - ممکن است در حضور سطح سرکوب شده‌ی ACTH سرم، مقادیر مختلفی از کورتیزول در سرم و ادرار دیده شود.^{۱۸} ما سرکوب سطح کورتیزول سرم و ادرار را در بیشتر بیمارانی که مصرف تمجیزیک را تا هنگام ارجاع به ما ادامه داده بودند یا به تازگی آن را کنار گذاشته بودند، مشاهده کردیم. در این موارد هیچ آزمون دینامیکی برای ارزیابی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - فوق کلیه به کار گرفته نشد. در بیمار شماره‌ی ۹ نکته‌ی جالبی دیده شد: مقادیر کورتیزول سرم و کورتیزول آزاد ادرار این بیمار ابتدا کاملاً طبیعی بودند (به ترتیب $21/6 \mu\text{g/dL}$ و $40 \mu\text{g/24h}$) اما پس از درمان با آنتی‌بیوتیک و رفع سپسیس، به سرعت تا حد سطح سرکوب شده کاهش یافتند. چنین نوسانی ممکن است از طریق مسأله «دشواری تشخیص نارسایی فوق کلیوی در بیماران بسیار بدحال» توجیه گردد.^{۱۹} همان‌طور که کوپر و همکاران نشان داده‌اند، در برخی از بیماران مبتلا به سپسیس ممکن است نتوان کورتیزول سرم در حد $20 \mu\text{g/dL}$ را به عنوان حد ممیز طبیعی بودن تلقی کرد و حتی شاید حد ممیز واقعی در حدود $35 \mu\text{g/dL}$ باشد.^{۲۰} با در نظر گرفتن این حقیقت در مورد سطوح کورتیزول سرم، دور از منطقی به نظر نمی‌رسد که لازم باشد مقادیر ممیز طبیعی بودن کورتیزول

i - High Performance Liquid

ii- Corticotropin Releasing Hormone

سپاسگزاری: نویسندگان از روماتولوژیست محترم، سرکار خانم دکتر مزده ذبیحی یگانه، برای همکاری در ارزیابی و درمان مشکلات مفصلی برخی از بیماران و نیز سرکار خانم حسنی مسؤول تایپ پژوهش قدردانی می‌نمایند.

ظاهری کوشینگوئید مواجه شدیم، باید احتمال استفاده از داروهای بازار سیاه با محتویات کورتیکواستروئیدی را مد نظر قرار دهیم.

References

1. Axelrod L: Side effects of glucocorticoid therapy. In: Schleimer RP, Claman HN, Oronsky AL, editors. *Anti-inflammatory Steroid Action: Basic and Clinical Aspects*. San Diego: Academic Press 1989. p. 377-408.
2. Cizza G, Nieman LK, Doppman JL, Passaro MD, Czerwicz FS, Chrousos GP, et al. Factitious Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3573-7.
3. Morgan HG, Boulnois J, Burns-Cox C. Addiction to prednisone. *Br Med J* 1973; 2: 93-4.
4. Witt ME, Ginsberg-Fellner F. Prednisone-induced Munchausen syndrome. *Am J Dis Child* 1981; 135: 852-3.
5. Cook DM, Meikle AW. Factitious Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 385-7.
6. O'Hare JP, Vale JA, Wood S, Corral RJM. Factitious Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 111: 165-7.
7. Workman RJ, Nicholson WE, McCammon DK. Factitious hypercortisoluria. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3050-1.
8. Sastre J, Díez JJ, López Guzmán A, Iglesias P, Martínez I, Gómez-Pan A. Self-induced Cushing's syndrome due to dexamethasone abuse in nasal spray: clinical and biochemical study. *An Med Interna* 1994; 11: 181-4 (Spanish).
9. Teelucksingh S, Bahall M, Coomansingh D, Suite M, Bartholomew C. Cushing's syndrome from topical glucocorticoids. *West Indian Med J* 1993; 42:77-8.
10. Imam AP, Halpern GM. Uses, adverse effects of abuse of corticosteroids. Part I. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1994; 22: 250-60.
11. Asher R. Munchausen's syndrome. *Lancet* 1951; 339-41.
12. Grunberger G, Weiner JL, Silverman R, Taylor S, Gorden P. Factitious hypoglycemia due to surreptitious administration of insulin. Diagnosis, treatment, and long-term follow-up. *Ann Intern Med* 1988; 108: 252-7.
13. Mariotti S, Martino E, Cupini C, Lari R, Giani C, Baschieri L, et al. Low serum thyroglobulin as a clue to the diagnosis of thyrotoxicosis factitia. *N Engl J Med* 1982; 307: 410-2.
14. Keiser HR. Surreptitious self-administration of epinephrine resulting in 'pheochromocytoma'. *JAMA* 1991; 266: 1553-5.
15. Quddusi S, Browne P, Toivola B, Hirsch IB. Cushing syndrome due to surreptitious glucocorticoid administration. *Arch Intern Med* 1998; 58: 294-6.
16. Lin CL, Wu TJ, Machacek DA, Jiang NS, Kao PC. Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 151-5.
17. Taylor RL, Grebe SK, Singh RJ. Quantitative, highly sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for detection of synthetic corticosteroids. *Clin Chem* 2004; 50: 2345-52.
18. Boscaro M, Barzon L, Sonino N. The diagnosis of Cushing's syndrome: atypical presentations and laboratory shortcomings. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3045-53.
19. Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997; 337: 1285-92.
20. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 727-34.

Original Article

Unprecedented Rise in Cushing's Syndrome in Addicts in Tehran

Azizi F¹, Jahed SJ², Hedayati M³, Lankarani M⁴, Shahradsaj Bejestani H⁵, Esfahanian F⁶, Beyraghi N⁷, Noroozi A⁸, Kobarfard F.⁹

¹Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University (MC); ²Boo'ali General Hospital, Islamic Azad University, Tehran Medical Branch; ³Obesity Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University (MC) ⁴Endocrinology and Metabolism Research Center, Dr. Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences; ⁵Rasool-e-Akram hospital, Iran University of Medical Sciences; ⁶Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences; ⁷Postgraduate Dean Office, Shahid Beheshti University (MC); ⁸Substance Abuse Prevention and Treatment Office (SAPTO), Deputy for Health; ⁹ Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University (MC), Tehran, I.R. Iran
e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

Abstract

Introduction: Despite the widespread medical use of glucocorticoids, reports of factitious administration of these hormones have been uncommon. We herein report an unprecedented rise in outbreak of Cushing's syndrome in Tehran among addicts using Tamgesic (a brand of Buprenorphine) to help them through the narcotic withdrawal stage, without knowledge of the glucocorticoid content of the black-market drug. **Material and Methods:** Case histories of 19 patients with a final diagnosis of iatrogenic Cushing syndrome were reviewed. Liquid chromatography/mass spectrometry (LC-Mass) method was used to evaluate glucocorticoid existence in the brand. **Results:** No Buprenorphine was present in the vials. Each Tamgesic vial contained 0.4 mg of Dexamethasone disodium phosphate and some amount of heroin. The duration of injection abuse and the number of vials used per day was 4.5 (1-18) months and 6.5 (2-20), respectively. Physical findings of the cases were not different from those of the classic endogenous Cushing's syndrome but their serum cortisol and urinary free cortisol were suppressed. Severe life-threatening complications were demonstrated in five cases. **Conclusion:** Surreptitious use of steroids resulting in Cushing's syndrome may be more common in opium addicts; a high degree of suspicion is needed to uncover this disorder. Whenever facing a Cushingoid appearance in addicts, the possibility of using black market drugs with corticosteroid contents should be kept in mind.

Key words: Cushing, glucocorticoid, factitious, dexamethasone, addiction