# گزارش دو مورد جراحی نابه‌جای آدرنالکتومی یک‌طرفه در دو بیمار مبتلا به کوشینگ (آدنوم هیپوفیز)

دکتر سعید کلباسی[1]- دکتر سید هادی اخباری[2]- فرنوش شریفی مود[3]

## چکیده

کوشینگ سندرومی است که به علل مختلف بروز می‌کند؛ نسبتاً ناشایع ولی در صورت عدم درمان مرگ آور می‌باشد. شایعترین علت درون‌زای آن بیماری کوشینگ یا کوشینگ هیپوفیزی است. این بیماری به دلیل وجود آدنوم در هیپوفیز قدامی بروز می‌کند. مسئله‌ای که در درمان این بیماران بسیار اهمیت دارد تشخیص و افتراق بیماری کوشینگ (هیپوفیزی) و سندروم کوشینگ (آدرنال) از یکدیگر است که تا ۹۰ ٪ موارد توسط آزمایشات هورمونی و بررسیهای رادیولوژیک قابل افتراق است. نسبت ابتلا زنان به مردان ۵ به ۱ می‌باشد. در بیماری کوشینگ به دلیل افزایش سطح هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) در دراز مدت هیپرپلازی دو طرفه آدرنال بوجود می‌آید و علاوه بر آن می‌تواند حالت ندولر (گره‌ای) هم در آدرنال ایجاد کند که موارد یک‌طرفه آن سبب اشتباه در تشخیص می‌گردد. در این مقاله دو مورد مبتلا به بیماری کوشینگ که به دلیل عدم انجام به موقع تستهای هورمونی و انجام زودرس بررسیهای رادیولوژیک برای آنها تشخیص تومور آدرنال (به خاطر وجود ندول یک‌طرفه) داده شده بود و هر کدام تحت یک عمل آدرنالکتومی یک‌طرفه بی مورد قرار گرفته بودند، گزارش می‌شوند. پس از عمل بهبودی در وضع بیماران مشاهده نشد و با انجام آزمایشات هورمونی در این دو بیمار، تشخیص بیماری کوشینگ در آنها داده شد و هر دو تحت عمل جراحی ترانس اسفنوئیدال (TSS) قرار گرفتند. پس از عمل علائم این بیماران بهبود یافت؛ البته بیماری هر دو پس از مدتی عود کرده که با انجام رادیوتراپی و درمان با کتوکونازول (آدرنالکتومی طبی) علائم بیماری هر دو کنترل شد و هم اکنون هر دو تحت نظر می‌باشند.

**واژه‌های کلیدی:** سندروم کوشینگ؛ بیماری کوشینگ؛ آدرنالکتومی؛ جراحی ترانس اسفنوئیدال

**مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند (دوره ۱۵؛ شماره ۲؛ تابستان سال ۱۳۸۷)**

**دریافت: ۱۳۸۷/۲/۱۴ اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۳/۲۱ پذیرش: ۱۳۸۷/۳/۲۱**

[1] نویسنده مسؤول؛ فوق تخصص بیماریهای غدد درون‌ریز و متابولیسم؛ استادیار گروه آموزشی داخلی دانشکده پزشکی و عضو مرکز تحقیقات دیابت دانشگاه علوم پزشکی بیرجند
آدرس: بیرجند- خیابان غفاری- دانشگاه علوم پزشکی بیرجند- مرکز تحقیقات دیابت
تلفن: ۰۵۶۱-۴۴۴۰۴۴۷ نمابر: ۰۵۶۱-۴۴۴۰۴۴۷ پست الکترونیکی: saeid_kalbasi@yahoo.com
[2] استادیار گروه آموزشی داخلی دانشکده پزشکی و عضو مرکز تحقیقات دیابت دانشگاه علوم پزشکی بیرجند
[3] دانشجوی پزشکی و عضو کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

## مقدمه

کوشینگ سندرمی با علائم چاقی تنه‌ای، هیپرتانسیون، خستگی‌پذیری، احساس ضعف و آمنوره، هیرسوتیسم، استریاهای ارغوانی رنگ روی شکم، ادم، گلوکزوری، استئوپوروز و تومور بازوفیلیک هیپوفیز مشخص می‌شود (۳،۲،۱). تمام موارد سندرم کوشینگ آندوژن به دلیل افزایش تولید کورتیزول توسط غدد فوق کلیوی رخ می‌دهد (۴،۱). در اکثر موارد علت آن هیپرپلازی دو طرفه آدرنال است که به دلیل افزایش ترشح هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) از غده هیپوفیز یا تولید نابه‌جایACTH به وسیله یک منبع غیر هیپوفیزی رخ می‌دهد (۴). نقص اولیه در این بیماری تشکیل خودبه‌خودی آدنوم هیپوفیزی است که در بیش از ۶۰٪ از بیماران مبتلا به هیپرپلازی آدرنال وابسته به هیپوفیز وجود دارند (۴).

بیماری کوشینگ تنها به مواردی اطلاق می‌شود که فرد یک تومور هیپوفیزی مولد ACTH داشته باشد؛ در حالی که سندروم کوشینگ به تمام علل افزایش مفرط کورتیزول اطلاق می‌گردد (۴). ضعف عضلانی، خستگی‌پذیری و استئوپوروز، استریاهای جلدی پهن و بنفش و کبودی پذیری آسان به علت ضعیف و پاره‌شدن رشته‌های کلاژن درم بروز می‌کند (۴،۱).

استئوپوروز می‌تواند سبب کلاپس جسم مهره‌ها و بروز شکستگی‌های پاتولوژیک سایر استخوانها شود (۳). به خاطر افزایش گلوکونئوژنز کبدی و مقاومت به انسولین می‌تواند موجب اختلال در تحمل گلوکز شود و دیابت شیرین واضح در کمتر از ۲۰٪ افراد رخ می‌دهد (۴). افزایش بیش از حد کورتیزول سبب رسوب بافت چربی در برخی نقاط خاص بدن بویژه در قسمت فوقانی صورت[1] و ناحیه بین دوکتف[2] می‌شود (۴،۱). بیمار ظاهری گلگون دارد، افزایش فشار خون شایع است و در زنان افزایش آندروژن‌های آدرنال می‌تواند منجر به بروز آکنه، هیر سوتیسم، الیگو منوره و یا آمنوره گردد (۴).

پس از یافتن علائم در بیمار ابتدا باید آزمایشات هورمونی انجام شود. در مرحله اول آزمایشات غربالگری قرار دارد که شامل دو آزمایش اندازه‌گیری میزان کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته و سرکوب دگزامتازون در طی شب[3] می‌باشد (۴،۲). با انجام این مرحله و مثبت‌شدن آن و عدم مهار کورتیزول، مرحله بعد یعنی آزمایشات تشخیصی شروع می‌شود. در این مرحله آزمایش سرکوب دگزامتازون با دوز پایین[4] انجام می‌گردد و مرحله سوم مرحله آزمایشات افتراقی[5] شامل آزمایش سرکوب دگزامتازون با دوز بالا[6] است (۴،۲). پس از انجام این آزمایشات در صورت نیاز سی‌تی‌اسکن شکم انجام می‌شود تا نوع توده مشخص گردد (۲). شکل ۱ این مراحل را به ترتیب نمایش می‌دهد.

در این مقاله به دو مورد بیماری کوشینگ اشاره شده است که در ابتدا برای آنها تشخیص سندروم کوشینگ داده شد و هر دو تحت عمل جراحی آدرنالکتومی یک‌طرفه قرار گرفتند. اما پس از عمل، بهبودی در وضع آنان مشاهده نگردید. با توجه به نکات گفته شده اولین مرحله در بررسی بیماران مشکوک به کوشینگ انجام تست‌های هورمونی است اما در این دو بیمار با انجام سی‌تی‌اسکن زود هنگام و دیدن توده در آدرنال تشخیص سندروم کوشینگ در نظر گرفته شده و درمان بر اساس آن صورت گرفته که نتیجه‌ای در بر نداشته است. پس از عدم بهبودی با انجام تستهای هورمونی توسط پزشک دیگر تشخیص صحیح داده شد و درمان مناسب صورت گرفت.

## شرح موارد

### بیمار اول

بیمار خانم ب.ی ۴۶ ساله، خانه‌دار، از مدتی قبل با علائم چاقی، Buffalo hump، فشار خون، افزایش موی زاید، ادم و

[1] حالت Moon Face

[2] Buffalo Hump

[3] Over Night Dex. Supp. Test
[4] Low Dose Dex. Supp. Test
[5] Differentiating Test
[6] High Dose Dex. Supp. Test

استریای ارغوانی رنگ روی شکم مراجعه نموده است. در سال ۸۱ وی توسط یک پزشک ویزیت شد و بدون انجام تستهای هورمونی برای بیمار درخواست سی‌تی‌اسکن گردید. در سی‌تی‌اسکن بیمار تومور در آدرنال راست با قطر ۲۵ میلیمتر گزارش شد (شکل۲) و بیمار تحت آدرنالکتومی لاپاروسکوپیک قرار گرفت. پس از عمل علائم بیمار بهبود چندانی نیافت. مدتی بعد (سال ۸۲) بیمار توسط پزشک دیگری ویزیت شد و برای او آزمایشات هورمونی درخواست گردید. ابتدا آزمایش .Over night Dex. Supp انجام شد که سطح کورتیزول سرم بیمار بالاتر از ۵ میکروگرم بر دسی‌لیتر بود. در مرحله بعد برای تشخیص، آزمایش Low .Dose Dex. Supp انجام شد که در این آزمایش هم سطح کورتیزول ۲۴ ساعته ادرار بالای ۱۰-۲۰ میکروگرم بر دسی‌لیتر بود؛ بعلاوه سطح کورتیزول سرم ۸ صبح روز سوم نیز بیشتر از ۵ میکروگرم بر دسی‌لیتر بود. در آزمایش High .Dose Dex. Supp نیز میزان کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته نسبت به مقدار پایه ۹۰٪ کاهش داشت که این نتایج نشان‌دهنده Cushing Disease بود؛ سپس برای بیمار سی‌تی‌اسکن هیپوفیز درخواست شد که یک میکروآدنوم در هیپوفیز دیده شد. بیمار توسط پزشک برای جراحی هیپوفیز ارجاع داده شد و تحت عمل جراحی ترانس اسفنوئیدال (TSS) قرار گرفت. پس از عمل علائم بیمار بهبود یافت. بعد از۱/۵ سال (در سال ۸۳) بیماری این خانم مجدداً عود کرد که تحت درمان رادیوتراپی قرار گرفت. پس از رادیوتراپی خوشبختانه بیماری کنترل شد و هنوز پس از چند سال عوارض هورمونی احتمالی ناشی از کم‌کاری هیپوفیز در بیمار ظاهر نشده است. اکنون وضع عمومی بیمار خوب است و مشکل خاصی ندارد.

## بیمار دوم

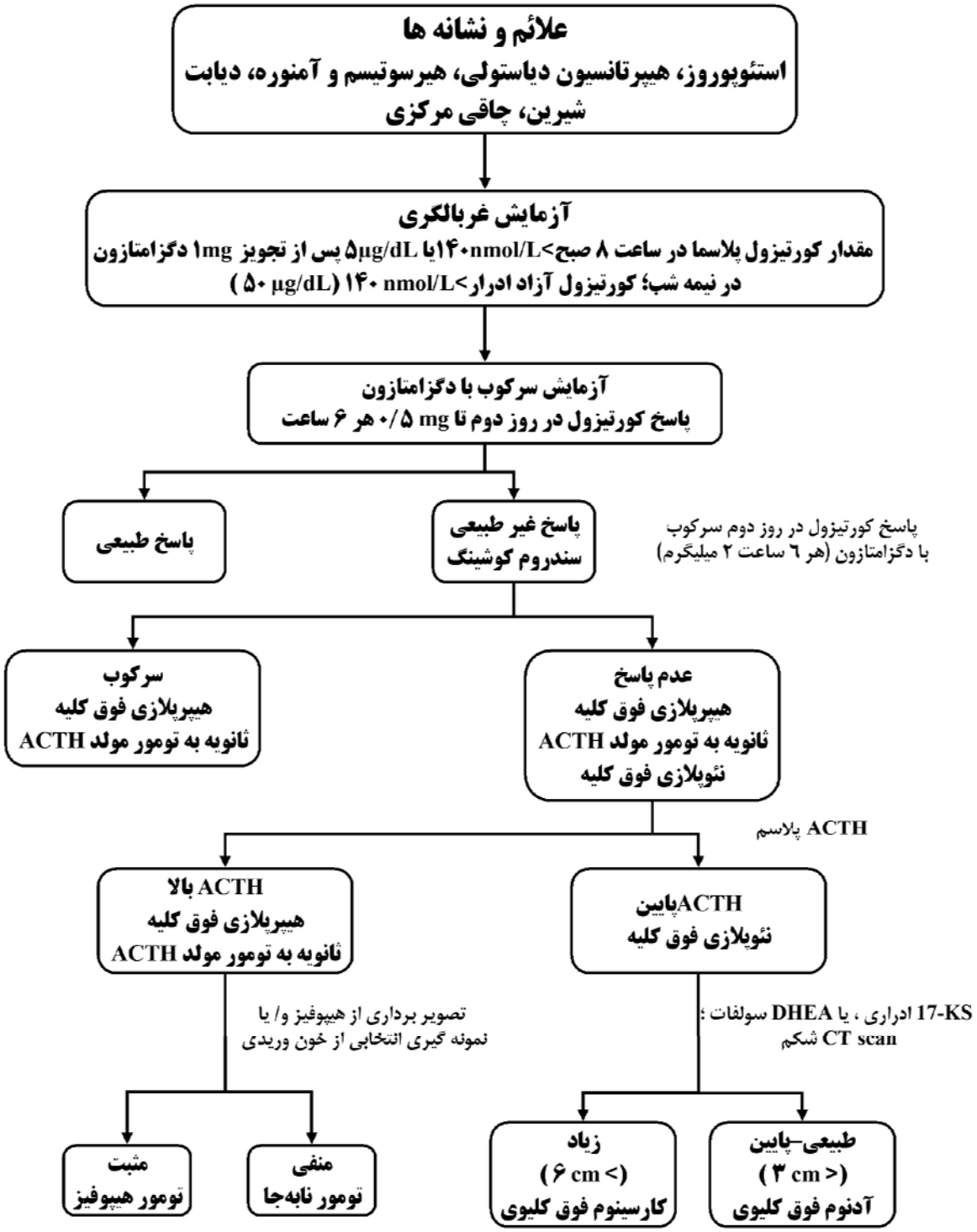
بیمار خانم ش.ح همسر برادر شوهر بیمار قبلی، (دارای نسبت سببی) و با ۴۷ سال سن و خانه‌دار می‌باشد. از حدود ۳ سال قبل دچار علائم افزایش وزن، Moon Face، هیرسوتیسم، افزایش قند خون، ادم اندام تحتانی و فشار خون گردیده است. در سال ۸۳ بیمار توسط همان پزشکی که تشخیص صحیح را برای بیمار اول داده بود، معاینه شد و آزمایشات هورمونی برای ایشان درخواست گردید. نتایج آزمایشات بدین شرح بود:

- در آزمایش .Over night Dex. Supp سطح کورتیزول سرم بیمار ۱۰/۵ میکروگرم بر دسی‌لیتر بود.
- در آزمایش .Low Dose Dex. Supp میزان کورتیزول آزاد ادرار۲۴ ساعته در طول روز دوم آزمایش ۳۳ میکروگرم بر دسی‌لیتر بود.

اما نکته جالب توجه اندازه کورتیزول سرم ۸ صبح روز سوم بود که ۲/۱ میکروگرم بر دسی‌لیتر بیان شد. تا این مرحله بر مبنای میزان کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته در طول روز دوم آزمایش که مهار نشده بود، تشخیص سندروم کوشینگ برای بیمار محرز گردید. در مرحله بعد با انجام آزمایش .High Dose Dex. Supp مشخص شد که بیمار مبتلا به Cushing Disease می‌باشد. این بیمار هم بر خلاف توصیه پزشک معالج، با پیشنهاد بیمار اول به همان پزشکی که برای ایشان آدرنالکتومی لاپاراسکوپیک را انجام داده بود مراجعه کرد. آن پزشک درخواست سی‌تی‌اسکن شکم را نمود که در آن تومور آدرنال یک‌طرفه با قطر ۲۱ میلیمتر گزارش شد (شکل ۳). پس بیمار تحت آدرنالکتومی چپ از طریق لاپاراسکوپی قرار گرفت (سال ۸۴). اما در مورد ایشان هم پس از آدرنالکتومی بهبودی در علائم مشاهده نشد. پس مجدداً به پزشک قبلی مراجعه نمود تا درمان را تحت نظر ایشان ادامه دهد. با انجام سی‌تی‌اسکن میکروآدنوم هیپوفیز گزارش شد و بیمار برای انجام TSS به جراح ارجاع داده شد. پس از این عمل علائم بیمار بهبود یافت. اما بیماری ایشان نیز عود نمود که تحت درمان با کتوکونازول (آدرنالکتومی طبی) قرار گرفت و در حال حاضر (زمان ارائه گزارش) وضع عمومی ایشان خوب است.

شکل ۱- الگوریتم تشخیصی برای ارزیابی بیماران مشکوک به سندروم کوشینگ

17KS= ۱۷- کتو استروئید ؛ DHEA = دهیدرواپی آندروسترون (اصول طب داخلی هاریسون)



**شکل ۲- سی‌تی‌اسکن بیمار اول (توده در آدرنال راست قابل رویت است).**

**شکل ۳- سی‌تی‌اسکن بیمار دوم که توده در آدرنال چپ مشاهده می‌شود؛ در حالی که آدرنال راست (نوک پیکان) نیز قابل رویت است.**

## بحث

بطور کلی شایعترین علت درون‌زای سندروم کوشینگ، بیماری کوشینگ است. نکته مهم و مورد توجه در تشخیص و درمان افتراق این دو از یکدیگر می‌باشد. اینکار با انجام تستهای هورمونی و بررسیهای رادیولوژیک تا ۹۰٪ موارد قابل انجام است. پس از تشخیص برداشتن ضایعه به روش TSS معمولاً موفق ولی نیازمند پیگیری طولانی مدت است (۷،۶،۵،۸). عوارض روش TSS عبارتند از: رینوره مایع مغزی نخاعی، دیابت بیمزه، کم‌کاری کامل هیپوفیز و صدمه به اعصاب کرانیال. بر اساس تحقیقی که در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام گرفت مشخص شد که پس از عمل میزان رینوره CSF ۶٪ و میزان بروز دیابت بیمزه ۳۱٪ بوده که با درمان طبی کنترل شده‌اند. در ۹۰٪ موارد پس از عمل بهبودی وجود داشته است اما عود بیماری در ۱۴٪ موارد دیده شده است (۹). در برخی مراکز دیگر هنوز هم آدرنالکتومی توتال درمان انتخابی بیماری کوشینگ است. عوارض این روش نیز شامل: نیاز قطعی به جایگزینی مینرالوکورتیکوئید و گلوکو کورتیکوئید در تمام عمر و احتمال ایجاد تومور هیپوفیز طی ۱۰ سال آینده پس از عمل، که همان سندروم نلسون است می‌باشد. البته در صورتی که آزمایشات هورمونی افتراقی به طور کامل پیش از آدرنالکتومی انجام نشده باشد به طور قطعی نمی‌توان گفت که این تومورها به شکل تازه در بیماران ایجاد شده‌اند یا اینکه پیش از آدرنالکتومی وجود داشته‌اند. تا قبل از دهه ۱۹۷۰ آدرنالکتومی دو طرفه روش درمانی انتخابی برای بسیاری از موارد سندروم کوشینگ هیپوفیزی بود ولی به علت پیدایش عوارضی چون سندروم نلسون امروزه عمل جراحی روی هیپوفیز به طریق ترانس اسفنوئیدال روش انتخابی برای بیماری کوشینگ به شمار می‌رود (۱۰- ۱۳).

نکته دیگر این که سطح سرمی ACTH در افراد مبتلا به بیماری کوشینگ و میکروآدنوم یا ماکروآدنوم هیپوفیز افزایش دارد؛ در حالی که در بیماران مبتلا به تومور آدرنال میزان ACTH سرم کاهش دارد (۱۴).

در سی‌تی‌اسکن آدرنال هم می‌توان تا حدّی بیماری کوشینگ و سندروم کوشینگ را افتراق داد. در بیماری کوشینگ و میکرو آدنوم هیپوفیز در دراز مدت هیپرپلازی دو طرفه در آدرنال وجود دارد. اما در فردی با آدنوم مستقل آدرنال یک طرف، آدرنال طرف مقابل آتروفیه شده که این حالت به علت کاهش میزان ACTH است. از طرف دیگر تحریک طولانی مدت به وسیله ACTH بالا که در بیماری کوشینگ وجود دارد علاوه بر هیپرپلازی می‌تواند حالت ندولر هم در آدرنال ایجاد کند، که این مطلب باعث اشتباه در تشخیص می‌شود (۱۴،۱).

در بررسیهای رادیولوژیک، تومورهای غیر عملکردی آدرنال معمولاً دارای قطر کمتر از ۳ سانتیمتر، حدود مشخص

و توده هموژن می‌باشند (۱۵). سایز توده‌های آدرنال در تشخیص رفتار آنها اهمیت دارد. تومورهای خوش‌خیم رشد آهسته دارند و ۸۷٪ از آنها قطر کمتر از ۳ سانتیمتر دارند درحالیکه ۹۵٪ توده‌های بزرگتر از ۳ سانتیمتر بدخیمند. توده‌های بیشتر از ۶ سانتیمتر معمولاً همیشه بدخیمند (۱۵).

نکته مورد توجه در این دو بیمار این بود که اگر از ابتدا آزمایشات تشخیصی هورمونی به ترتیب در این بیماران انجام می‌گرفت، هیچ‌کدام تحت آدرنالکتومی قرار نمی‌گرفتند. با توجه به موارد گفته شده و این که آدرنالکتومی توتال در گذشته یکی از راههای درمان بیماران مبتلا به بیماری کوشینگ بوده، نمی‌توان عنوان کرد که آدرنالکتومی این دو بیمار هم به دلیل درمان آنها بوده چون آدرنالکتومی در این دو به صورت یک‌طرفه صورت گرفته بود.

## نتیجه‌گیری

انجام سی‌تی‌اسکن زودهنگام و دیدن توده در آدرنال بدون توجه به هیپرپلازی دو طرفه آدرنال و عدم توجه به آزمایشات هورمونی سبب اشتباه تشخیصی می‌شود. پس انجام بموقع آزمایشات مختلف بر مبنای نمودار ذکر شده، در تشخیص بیماری بسیار مهم است و عدم دقت به این نکته می‌تواند سبب اشتباه در تشخیص و درمان گردد.

## منابع:


1- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K, Larsen P. Williams Text book of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. pp: 461-66.

2- Nieman LK. Diagnostic Tests for Cushing's Syndrome. Annals of the New York Academy of Sciences. 2002; 970: 112- 18.

3- Yoshihara A, Okubo Y, Tanabe A, Sata A, Nishimaki M, Kawamata T, et al. A Juvenile Case of Cushing's Disease Incidentally Discovered with Multiple Bone Fractures. Int Med. 2007; 46 (9): 583-87.

4- Kasper DL, Braunwald EA, Fauci S. Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison’s Principles of Internal Medicine 16th ed. USA: McGraw-Hill; 2005. pp: 2127-40.

5- Chen JC, Amar AP, Choi S, Singer P, Couldwell WT, Weiss MH. Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing disease: postoperative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test. J Neurosurg. 2003; 98 (5): 967-73.

6- Weil RJ, Vortmeyer AO, Nieman LK, Devroom HL, Wanebo J, Oldfield EH. Surgical remission of pituitary adenomas confined to the neurohypophysis in Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91 (7): 2656-64.

7- Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, et al. Microsurgery for Cushing’s disease: initial outcome and long-term results. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 6348-57.

8- Oldfield EH, Cushing’s disease. J Neuro Surg. 2003; 98: 948-51.

9- Shirvani M. Results of trans-sphenoidal surgery in 29 cases of Cushing’s disease. Pajouhandeh Quarterly Res J. 2004; 36 (8): 407-11.

10- Bahrami A, Abed Moghaddam AR. Long-term results of bilateral adrenalectomy for Cushing’s disease. Iranian J Endocrin Metabol. 2004; 23 (6): 263-55.

11-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; 24 (1): 108-13.

12- Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases. Ann Intern Med. 1988; 109 (6): 487-93.

13- 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; 33 (4): 525-37.

14- Doppman JL, Miller DL, Dwyer AJ, Loughlin T, Nieman L, Cutler GB, Chrousos GP, Oldfield E, Loriaux DL, Macronodular Adrenal Hyperplasia in Cushing Disease. Radiology. 1988; 166: 347-52.

15- Haaga JR; Lanzieri CF, Gilkeson RC. CT and MR Imaging of the Whole Body. 4th ed. St.Louis: Mosby; 2003.

**Title:** Inappropriate unilateral adrenalectomy in two cases of Cushing's disease (Pituitary adenoma)

**Authors:** S. Kalbasi[1], H. Akhbari[2], F. Sharifi Mood[3]

**Abstract**

Cushing's syndrome which is an uncommon but lethal disorder occurs due to many causes. The most common endogenous cause is Cushing's disease or pituitary Cushing. The etiology of this disorder is an adenoma in the anterior pituitary. The most important point in the treatment of this disorder is differentiation between Cushing's disease (pituitary) and Cushing's syndrome (adrenal). We can differentiate up to 90% of cases with hormonal test and radiologic anatomy .The incidence ratio of the disorder in females to males is approximately 5:1. Bilateral adrenal hyperplasia, which is seen in Cushing's disease, is caused by long adrenocorticotropic hormone (ACTH) secretion. This long acting secretion may cause formation of nodules in adrenals. Sometimes these unilateral nodules may cause misdiagnosis. In this article, two cases of cushing's disease which had been misdiagnosed and led to unilateral adrenalectomy are reported. These surgeries were not effective and after proper hormonal tests approving occurrence of Cushing's disease, both cases had Trans-Sphenoidal Surgery (TSS). After surgery the symptoms in the cases decreased. But both patients had a recurrence of the disease. Now, by means of radiotherapy and medical adrenalectomy (ketoconazole treatment) both of them are under control.

**Key Words:** Cushing's syndrome; Cushing's disease; Adrenalectomy; Trans- Sphenoidal Surgery (TSS)

[1] Corresponding author; Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Member of Diabetes Research Centre, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran. saeid_kalbasi@yahoo.com
[2] Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Member of Diabetes Research Centre, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.
[3] Student of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran