

بررسی گذشته نگر سندرم نلسون در دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران (۱۳۶۴-۱۳۷۴)

دکتر باقر لاریجانی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران
دکتر محمد حسن باستان حق، استاد دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران
دکتر محمد پژوهی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران

A RETROSPECTIVE STUDY OF NELSON'S SYNDROME IN TEHRAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES & HEALTH SERVICES (1985-1995)

ABSTRACT

Nelson's syndrome is usually characterized by hyperpigmentation, elevated level of ACTH, and pituitary adenoma which is frequently available as macroadenoma. It is usually occurred in the patients suffering from Cushing's syndrome. Growth of tumor has been revealed in 10 - 30 percent of the patients following adrenalectomy.

Tumors are often benign in Nelson's syndrome. The selected treatment of Nelson's syndrome are transsphenoidal or transfrontal microsurgery. The role of radiation as prophylactic effect in the patients following adrenalectomy is unknown.

In this research Nelson's syndromes have been studied on the patients records who have been hospitalized in Dr. Shariati Hospital during the last ten years. The achieved results show that, among the 49 patients suffering from Cushing syndrome who have referred after operation, 11 patients (22.4 %) of them have been affected with Nelson's syndrome. The syndromes have been appeared after 3 - 9 months and with regard to occurrence of Nelson's syndrome in some patients immediately after bilateral adrenalectomy, it is recommended that selecting of the patients for bilateral adrenalectomy should be studied accurately.

چکیده

سندرم نلسون معمولاً با سه علامت پیگمانتاسیون مشخص، افزایش میزان ACTH پلاسما و وجود آدنوم در هیپوفیز که به طور غالب به صورت ماکروآدنوم می باشد، پس از آدرناکتومی در بیماران مبتلا به کوشینگ رخ می دهد. رشد تومور بدنبال آدرنالکتومی در ۳۰-۱۰ درصد بیماران مشاهده شده است. اغلب تومورها در سندرم نلسون خوش خیم هستند. درمان انتخابی سندرم

سندرم نلسون معمولاً با سه علامت پیگمانتاسیون مشخص، افزایش میزان ACTH پلاسما و وجود آدنوم در هیپوفیز که به طور غالب به صورت ماکروآدنوم می باشد، پس از آدرناکتومی در

سال پس از عمل آدرنالکتومی دو طرفه بروز کرده است. میزان ACTH اندازه‌گیری شده بطور متوسط حدود ۶۱۴ پیکوگرم در میلی‌لیتر می‌باشد که در دو بیمار بالای ۱۰۰۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر گزارش شده است. برای درمان، ۴ بیمار تحت رادیوتراپی و چهار بیمار دیگر تحت عمل هیپوفیزکتومی قرار گرفتند که یکی از آنها پس از مدت کوتاهی منجر به فوت کرد.

از لحاظ شیوع، از ۴۹ بیمار دچار سندرم کوشینگ با توجه به بیمارانی که پس از عمل مراجعه نموده‌اند، ۱۱ مورد (۲۲/۴ درصد) دچار سندرم نلسون شده‌اند که قابل مقایسه با گزارشات مختلف خارجی (۳۰-۱۰ درصد) است.

لازم به ذکر است که در سه بیمار (۳/۲۷ درصد) افزایش هورمون پرولاکتین نیز مشاهده گردیده است.

بحث

سندرم نلسون بدنبال تکامل یک آدنوم پیشرونده هیپوفیزی مترشحه ACTH، در بیمارانی که تحت عمل جراحی آدرنالکتومی دو طرفه برای درمان بیماری کوشینگ قرار گرفته‌اند، بوجود می‌آید. امروزه درمان انتخابی اکثر بیماران کوشینگ در مراکزی که به آسانی عمل ترانس آسفنوئیدال را انجام می‌دهند، جراحی ترانس آسفنوئیدال هیپوفیز جهت خارج کردن تومور می‌باشد (۱۳). درمان جراحی ترانس آسفنوئیدال در ۷۵ درصد میکر آدنوما باعث بهبودی می‌شود (۶).

در بیماران مبتلا به سندرم نلسون علائم یک تومور که شامل سردرد، عیوب میدان بینایی و فلج عضلات خارجی چشم است، وجود دارد. افزایش ACTH در این بیماران موجب هیپرپیگمانتاسیون شبیه آنچه که در بیماری آدیسون رخ می‌دهد، می‌گردد (۱۳).

در این بیماران هیپرپیگمانتاسیون بصورت منتشر می‌باشد اما در چینهای کف دست، محل اصطکاک، اسکارها و مخاط دهان بیشتر وجود دارد. افزایش بیش از حد یک یا تمامی هورمونهای هیپوفیز، ACTH، alpha-MSH و beta-lipotropin می‌تواند منجر به افزایش فعالیت ملانوسیتها گردد (۶).

در سندرم نلسون، رشد تومور بعد از آدرنالکتومی، با مقاومت نسبی این تومورها به مهار گلوکوکورتیکوئید توجیه می‌گردد (۱) و این سندرم بیان کننده افزایش رشد تومور بعلا از بین رفتن اثر فیدبک منفی افزایش ترشح کورتیزول از غده آدرنال می‌باشد. شیوع تخمینی سندرم نلسون از ۱۰ درصد تا ۵۰ درصد متفاوت است (۱۳) برخی از مطالعات اظهار می‌دارند که این سندرم با رادیوتراپی خارجی هیپوفیز قبل و یا در زمان انجام آدرنالکتومی قابل پیشگیری است (۷) ولی برخی از محققین این نظریه را رد می‌کنند (۲).

سندرم نلسون با افزایش بیش از حد ACTH همراه است. اغلب میزان ACTH، ۱۰۰۰ تا ۱۰/۰۰۰ Pg/ml یا بیشتر می‌باشد. اما با اینحال، میزان این هورمون دقیقاً منعکس کننده اندازه یا تهاجم تومور نیست (۱۲) گاهی سندرم نلسون باعث افزایش پرولاکتین نیز

نلسون جراحی بصورت میکروسرجری از طریق ترانس آسفنوئیدال یا ترانس فرونتال است. نقش رادیاسیون بصورت پروفیلاکسی در بیماران آدرنالکتومی شده، نامشخص است. در این مطالعه موارد سندرم نلسون مربوط به بیماران بیمارستان دکتر شریعتی به مدت ده سال بررسی شده است. نتایج حاصل نشان می‌دهد که از ۴۹ بیمار مبتلا به سندرم کوشینگ که پس از عمل جراحی مراجعه نموده‌اند، ۱۱ مورد (۲۲/۴ درصد) دچار سندرم نلسون شده‌اند. بروز علائم پس از عمل از سه ماه تا نه سال بوده است. با توجه به رخ دادن نلسون در برخی از بیماران به فاصله نزدیک از عمل آدرنالکتومی دو طرفه، انتخاب دقیقتر بیمار برای آدرنالکتومی دو طرفه، توصیه می‌شود.

مقدمه

سندرم نلسون که با هیپرپیگمانتاسیون مشخص می‌گردد، بعلا رشد تومور در هیپوفیز بعد از آدرنالکتومی دو طرفه در بیماران مبتلا به بیماری کوشینگ هیپوفیزی، ایجاد می‌گردد. از نظر شیوع، بروز این سندرم احتمالاً در ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران آدرنالکتومی شده در طی ۱۰ سال است، ولی برخی از گزارشات، میزان شیوع بیشتری را نیز گزارش کرده‌اند. در این بیماران نمی‌توان مشخص کرد که تومور یافت شده آیا قبل از آدرنالکتومی دو طرفه وجود داشته و یا اینکه بعداً بوجود آمده است. ممکن است قبل از آدرنالکتومی تومور به اندازه‌ای کوچک باشد که نتوان با روشهای رادیولوژیکی آن را مشخص کرد (۶).

زمان شروع بیماری پس از جراحی متغیر است و امروزه سندرم نلسون شایع نیست زیرا بیماران مبتلا به کوشینگ معمولاً تحت عمل جراحی هیپوفیز، بجای آدرنالکتومی دو طرفه قرار می‌گیرند (۱۳).

روش مطالعه

این مطالعه، یک مطالعه توصیفی - تحلیلی است که به منظور بررسی بیماران دچار سندرم نلسون در بیمارستان دکتر شریعتی از سال ۶۴ تا ۷۴ بصورت گذشته نگر با استفاده از پرونده‌های پزشکی صورت گرفته است.

نتایج

بیماران مورد بررسی ۱۱ نفر (۸ نفر زن و سه نفر مرد) با متوسط سن $6/9 \pm 26/6$ سال بودند. همه بیماران دارای علائم کوشینگ بودند و دونفر از آنان (حدود ۲۸ درصد) حتی با دوز بالای دکزامتازون (۸ میلی‌گرم در روز بمدت ۲ روز) مهار نشدند. همه بیماران تحت عمل جراحی آدرنالکتومی دو طرفه قرار گرفتند. در پاتولوژی آدرنال همه بیماران کوشینگ هیپرپلازی منتشر منطقه فاسیکولر داشتند و سه مورد علاوه بر هیپرپلازی منتشر، نمای ندولر نیز داشتند. در هیچ موردی از این بیماران، نمای ندولر بدون هیپرپلازی که مشخصه حالت اتونوم پرکار آدرنال باشد، گزارش نگردیده است. علائم کلاسیک سندرم نلسون در طی سه ماه تا نه

می‌گردد (۶).

سوماتواستاتین نیز ترشح ACTH را در سندرم نلسون کاهش می‌دهد. براساس گزارش تحقیقی "Lamverts" و همکارانش در سال ۱۹۸۹، اثرات آنالوگ طولانی اثر سوماتواستاتین (SMS) (210-995) در کاهش میزان ACTH در گردش رازمانی بهتر می‌توان دید که از جایگزین نمودن کورتیزول بطور موقت خودداری شود (۱۰).

از راههای دیگر درمانی، رادیوتراپی بصورت پروفیلاکسی در کسانی است که بیماری کوشینگ داشته و آدرنالکتومی شده‌اند. بعلت خطر سندرم نلسون (۸ تا ۴۵ درصد) نقش پیشگیری کننده تشعشع هیپوفیز در بیماران آدرنالکتومی شده، بصورت یک سوال مهم حل نشده باقی مانده است. بعد از ایجاد سندرم، درمان تشعشع معمولاً طبیعت مهاجم بودن موضعی این تومورها را اصلاح نمی‌کند (۱).

در رابطه با میزان موربیدیته، مورتالیتی، بروز سندرم نلسون و عوارض جانبی زودرس و دیررس بیماران آدرنالکتومی شده، تحقیقات نشان می‌دهد که بروز این بیماری بیشتر در کودکان و جوانان آدرنالکتومی شده رخ می‌دهد. بطور کلی افراد کمتر از ۴۰ سال دارای ریسک بیشتری برای وقوع سندرم نلسون می‌باشند (۵). البته در مورد خود بیماران مبتلا به کوشینگ باید این نکته را ذکر کرد که میزان موربیدیته آنهايي که تحت عمل آدرنالکتومی قرار می‌گیرند ۱۳ درصد و مورتالیتی آنان ۵ تا ۷ برابر بیشتر از میزان مورتالیتی جراحیهای ترانس اسفنوئیدال است. (۱۱) البته این امر به تواناییهای مراکز مختلف بستگی دارد. همچنین عوارض جانبی نظیر عفونت محل زخم و پنوموتوراکس و مشکلات دیگر همچون آمبولی ریوی و آبسه بعد از عمل جراحی آدرنالکتومی از جمله عوارضی می‌باشند که توسط محققین گزارش شده است (۱۱).

به نظر می‌رسد که می‌بایست جهت جلوگیری از بروز سندرم نلسون در بیمارانیکه با سندرم کوشینگ مراجعه می‌کنند در قدم اول ارزیابی دقیق تشخیصی جهت تعیین علت آن انجام گیرد. زیرا در مواردی که ضایعه تومورال مشخصی در هیپوفیز وجود داشته باشد، ممکن است پس از عمل جراحی در مدت کوتاهی تظاهرات سندرم نلسون رخ دهد. لذا در صورتیکه موانع دیگری وجود نداشته باشد ارجح آن است که در کشور ما جهت درمان کوشینگ در اینگونه بیماران عمل ترانس اسفنوئیدال انجام شود. (گرچه بطور کلی در شرایط مناسب بهتر آن است که همه مبتلایان به بیماری کوشینگ تحت عمل ترانس اسفنوئیدال قرار گیرند).

مراجع

1. Degroot, Leslie J. Endocrinology. third Edition. Saunders com, 1995; Vol. 2.
2. Findling JW; Aron DC, Tyrdi, JB. Cushing disease Imura H, (ed.), The pituitary Gland. New york. Raven 1985; 441.
3. Grabner et al. Long term results of treatment of cushing's

disease by adrenalectomy. Eur J Surg. 1991; 157(8): 461-7

4. Halberg FE, Sheline GE: Radiotherapy of pituitary tumors. Endocrinol. Metab. clin. North Am. 1987; 16:667-684.
5. Horky, K; et al. Is it possible to predict the development of Nelson's syndrome in Cushing's disease after bilateral

در سندرم نلسون تومورها دارای رشد سریع و اغلب آدنومای PAS-positive بازوفیلیک مهاجم هستند. (۱۲) برخلاف تومورهای بیماری کوشینگ، این تومورها معمولاً ماکروآدنوم بوده و از اختلاف خارج ساختمانی آنها، کمیود ویا عدم وجود فیلامانهای نوع ۱ در آدنومهای سندرم نلسون است. همچنین تومورها در سندرم نلسون معمولاً بزرگتر، دارای رشد سریعتر و غالباً مهاجم هستند (۱۳).

در بیماران دچار سندرم نلسون با ACTH بالا، تجویز دوز بالای دکزامتازون (۸ میلی‌گرم در نیمه شب) منجر به کاهش کورتیزول پلاسمایی ۸ صبح تا بیش از ۵۰ درصد می‌گردد. تجویز دکزامتازون بمدت دو روز (۲ میلی‌گرم هر ۶ ساعت برای ۸ دوز) معمولاً منجر به مهار ۱۷ هیدروکسی کورتیکواستروئید تا بیش از ۶۰ درصد و مهار کورتیزول آزاد ادراری تا بیش از ۹۰ درصد می‌شود. (۶)

وجود تومور با سی. تی. اسکن و MRI تایید می‌گردد. وقتی سندرم نلسون تشخیص داده شد، درمان باید بصورت تهاجمی باشد. زیرا در سندرم نلسون تومورها بطور موضعی مهاجم هستند و سریعاً رشد می‌کنند. درمان انتخابی سندرم نلسون، در صورت امکان، جراحی بصورت میکرو از طریق ترانس اسفنوئیدال یا ترانس فرونتال است. (۱۳) در صورت باقی ماندن تومور، باید از رادیوتراپی هیپوفیز برای بیمار استفاده کرد، مخصوصاً اگر تومور قبلاً تحت تشعشع قرار نگرفته باشد (۴).

ترشح ACTH بوسیله تومور به CRH و AVP داخلی حساس است. بنابراین می‌توان با ایجاد فیدبک منفی بر روی هیپوتالاموس، با استفاده از یک گلوکوکورتیکوئید طولانی اثر (۵/۰ میلی‌گرم دکزامتازون به هنگام خواب) موجب برگشت ریتم طبیعی گلوکوکورتیکوئید و به حداقل رساندن اثر تحریک هیپوتالامیکی تومور شد. البته بهتر بودن این روش ثابت نشده است ولی روشی است منطقی و توسط چندین گروه از محققین مورد استفاده قرار گرفته است. (۱۳) سدیم و الپروات نیز در درمان تومور مترشحه ACTH مصرف شده است. نتایج حاصل از بررسی ۱۱ بیمار مبتلا به سندرم نلسون توسط "Kelly" و همکارانش در سال ۱۹۸۹ نشان داد که سدیم و الپروات در درمان طولانی مدت برای کاهش میزان ACTH پلازما در بیماران مبتلا به سندرم نلسون موثر نیست. (۹) و این در حالی است که "Kasperlik" و همکارانش، مگنیزیم و الپروات را در درمان طولانی مدت برخی از بیماران با افزایش ACTH موثر می‌دانند (۸).

- adrenalectomy. *Cas. Lek. Cesk.* 1990; 129(21): 645-9
6. Isselbacher; et al. *Harrison's Principles of internal medicine.* 13th edition , 1994.
 7. Jehnings As, Liddle GW, Orth DN: Results of treating childhood cushing's disease with pituitary irradiation. *N. Engl.J.Med.* 1977; 297:657-962.
 8. Kasperlik, Zaluska; et al. The effect of magnesium valproate on plasma ACTH concentrations in Nelson's disease syndrome. *Acta Med. Pol.* 1989; 30(1-2): 9-15.
 9. Kelly WE; et al. Long term treatment of Nelson's syndrome with sodium valproate . *Clin. Endocrinol. OXP.*1988; 28(1-2): 195-204.
 10. Lamberts. SW, et al. The effect of the Long acting somatostatin analogue SMS 201-995 on ACTH secretion in Nelson's syndrome and cushing's disease. *Acta Endocrinol. Copenh.* 1986; 120(6): 760-6
 11. McCance DR, et al. Bilateral adrenalectomy: low mortality and morbidity in cushing's disease. *Clin. Endocrinol. OXP.* 1993; 39(3): 315-21.
 12. Robert F, Hardy J. Human corticotroph cell adenomas. *Semin. Diagn. Pathol.* 1986; 3: 34-41.
 13. Wilson , Jeand, Foster, Daniel W. *Williams textbook of endocrinology* , 8th edition, W.B saunders comp, 1992.

* * *