

علل هورمونی پرفشاری خون در کودکان

دکتر مریم رزاقی آذر*

چکیده

پرفشاری خون در ۳-۱ درصد کودکان دیده می‌شود، فرمهای خفیف این بیماری در اغلب موارد بعقل ناشناخته ایجاد شده و در گروه پرفشاری خون‌های اولیه قرار می‌گیرند، اما فرمهای شدید بیماری عمدتاً بدنبال بیماریهای مشخص و شناخته شده‌ای ایجاد می‌شوند، که بیماریهای کلیه شایعترین علت این گروه از پرفشاری خون‌های ثانویه را تشکیل می‌دهند. در مواردی نیز اختلالات هورمونی عامل بوجود آورنده اینگونه فشار خون‌های ثانویه می‌باشند، عمده‌ترین مکانیسم ایجاد کننده این عارضه دفع ناکافی سدیم و متعاقباً احتباس آب می‌باشد، محور اصلی اینگونه بیماریها، هورمونهای غدد فوق کلیوی است، بطوریکه بیماریهایی مانند هیپرپلازی مادرزادی آدرنال بدنبال نقایص آنزیمی، هیپرآلدسترونیزم اولیه، سندرم کوشینگ و افزایش ظاهری مینرالوکورتیکوئیدها با افزایش هورمونهای قشر آدرنال و بیماریهایی مانند فئوکروموسیتوم، نوروبلاستوم و گانگلیونوروما با افزایش کاتکولامین‌ها سبب افزایش فشارخون می‌شوند. توجه به تشخیص و درمان سریع و به موقع اینگونه بیماریها ضمن پیشگیری از بسیاری از عوارض فشارخون‌های بالا از تعدادی از مرگ و میرها نیز جلوگیری خواهد کرد.

کلید واژه‌ها: ۱- پرفشاری خون ثانویه ۲- هیپرپلازی آدرنال ۳- سندرم کوشینگ

* دانشیار دانشکده پزشکی، بیمارستان حضرت علی اصغر (ع)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

مقدمه

شیوع پرفشاری خون در کودکی بخوبی مشخص نشده است و براساس تعریف انتخاب شده پرفشاری خون اختلاف قابل ملاحظه‌ای در گزارشات مختلف مشهود است اما شیوع آن بطور کلی در حدود ۳-۱ درصد می‌باشد. اغلب کودکان مبتلا به پرفشاری خون، افزایش مختصری در فشارخون داشته و در گروه پرفشاری خون اولیه (Essential) قرار می‌گیرند. بهرحال تعداد کمی از این کودکان فشارخون خیلی بالاتری داشته و از فشارخون ثانویه رنج می‌برند که مستلزم درمان است. بطور مسلم، پرفشاری خون شدید و درمان نشده در کودکی ریسک کسالت و مرگ و میر را می‌افزاید و عدم آگاهی از احتمال وقوع این بیماری در دوران کودکی سبب تاخیر در تشخیص و درمان به موقع بیماری خواهد شد.

علل پرفشاری خون

در بررسی علل پرفشاری خون کودکان، افتراق بین موارد خفیف و شدید بیماری مزایایی دارد، زیرا فرمهای خفیف معمولاً "اولیه و انواع شدید غالباً ثانویه می‌باشند. بیماریهای کلیوی شایعترین علل پرفشاری خون ثانویه و مداوم را در کودکان تشکیل می‌دهند و در این میان، گروهی که با فعال کردن سیستم رنین آنژیوتانسین همراهند بیشتر دیده می‌شود. در رده پرفشاری خون وابسته به رنین، بیماریهای عروقی کلیه و انواع مختلف بیماریهای پارانشیمی از جمله اسکارهای کلیوی ناشی از پیلونفریت مزمن را می‌توان نام برد. این عوارض به تفصیل در مطبوعات پزشکی مربوط به بیماریهای کلیه اطفال گزارش شده است.

پرفشاری خون ناشی از اختلالات غدد مترشحه داخلی به دو دسته تقسیم می‌شوند:

- ۱- پرفشاری خون ناشی از افزایش هورمونهای قشر آدرنال
- ۲- پرفشاری خون ناشی از افزایش کاتکولامین‌ها

پرفشاری خون ناشی از افزایش هورمونهای قشر آدرنال

صرفنظر از پرفشاری خون ناشی از مصرف داروهای کورتیکواستروئیدی، بیماریهای مختلفی از جمله هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، هیپرآلدسترونیسم اولیه بعقل هیپرپلازی قشر آدرنال، تومور یا انواع مهار شونده با دگزامتازون می‌تواند ایجاد شود، سندرم کوشینگ و سندرم افزایش ظاهری مینرالوکورتیکوئیدها را هم می‌توان در این گروه نام برد.

هیپرپلازی مادرزادی آدرنال

در انواع همراه فشار خون بالا در این بیماری نقص آنزیمی در مسیر تولید استروئیدها به همراه تجمع مینرالوکورتیکوئیدها و کاهش تولید گلوکو کورتیکوئیدها وجود دارد. دو فرم از این بیماری که با فشارخون بالا همراهند، عبارتند از: کمبود ۱۱ بتاهیدروکسیلاز و کمبود ۱۷ آلفاهیدروکسیلاز

کمبود ۱۱ بتاهیدروکسیلاز

در نتیجه این نقص آنزیمی، دزوکسی کورتیکواسترون (DOC) و ترکیب S (Compounds) افزایش و سنتز کورتیزول کاهش می‌یابد.^(۱۶) که سبب افزایش ترشح ACTH و تولید بیشتر هورمونهای بالابرنده فشارخون می‌شود. DOC با عمل مینرالوکورتیکوئیدی و احتیاس آب و سدیم سبب پرفشاری خون می‌گردد. از طرفی افزایش تولید آندروژن‌ها منجر به ویریلیزاسیون می‌شود که با بزرگی آلت تناسلی در پسرها و کلیتوریس در دخترها، افزایش موهای بدن و رشد قدی سریع همراه است. ژن مولد این بیماری وابسته به سیستم HLA نبوده^(۱) و نقص در سیتوکروم P 450 C 11 داخل میتوکندری است که ژن آن روی بازوی بلند کروموزوم ۸ قرار دارد.^(۱۶) از نظر یافته‌های آزمایشگاهی، پتاسیم سرم ممکن است نرمال باشد ولی معمولاً "پایین است. سدیم سرم نرمال، رنین و آلدسترون سرم پایین و مهار شده

تشخیص بین هیپرپلازی و تومور مشکل است. اولتراسونوگرافی شکم، CT Scan و نمونه گیری از وریدهای آدرنال ممکن است تشخیص را ثابت کند. برای لوکالیزه کردن ضایعات آدرنال سینتیگرافی با ^{131}I -یدوکلسترول ممکن است مورد استفاده قرار بگیرد ولی در بچه‌ها بندرت مصرف می‌شود. درمان تومور اساساً جراحی است ولی در هیپرپلازی دوطرفه آدرنال درمان انتخابی تجویز طولانی مدت اسپرونولاکتون است.

هیپرآلدوسترونیسم مهار شونده با دگزامتازون

این عارضه نادر که از لحاظ تظاهرات کلینیکی و بیوشیمیایی غیر قابل تشخیص از هیپرآلدوسترونیسم اولیه است، یک حالت اختصاصی دارد و آن کاهش آلدوسترون با تجویز دگزامتازون است. (۵) بنظر می‌رسد در این بیماری امکان وجود رسپتورهای ACTH در سلولهای مولد آلدوسترون وجود داشته باشد که در حالت طبیعی دیده نمی‌شود. تجویز ACTH در این بیماران تولید آلدوسترون را افزایش می‌دهد که بدین وسیله تشخیص مسجل می‌شود. پرفشاری خون حداقل در بچه‌ها می‌تواند بوسیله تجویز گلوکوکورتیکوئیدها کنترل شود. شواهدی دال بر این موضوع وجود دارد که بالغین ممکن است به این درمان جواب ندهند.

سندرم کوشینگ

در کودکان مبتلا به این بیماری پرفشاری خون یک یافته شایع است. در یک گزارش، ۲۱ نفر از ۲۶ کودک مبتلا به کوشینگ پرفشاری خون داشته‌اند. (۶) علت پرفشاری خون در این سندرم به چند عامل بستگی دارد:

- ۱- اثرات مینرالوکورتیکوئید اضافی
- ۲- افزایش حساسیت عروق به عوامل تنگ کننده عروقی
- ۳- افزایش رنین

است. ممکن است متابولیت‌های ادراری ترکیب S و DOC را به صورت ترکیبات تتراهیدرو (TH - S , TH - DOC) در ادرار بیابیم. پراگماتریول ادرار بر خلاف کمبود ۲۱ هیدروکسیلاز به مقدار متوسطی افزایش یافته و کاهش تولید کورتیزول دیده می‌شود.

کمبود ۱۷ آلفا هیدروکسیلاز

در نتیجه این نقص آنزیمی ترشح تمام گلوکورتیکوئیدها و استروئیدهای جنسی از غده آدرنال کاهش یافته ولی تولید مینرالوکورتیکوئیدها افزایش می‌یابد. در این شرایط ۱۷ دزوکسی استروئیدها بخصوص Compound B و DOC تجمع یافته و باعث افزایش فشار خون و مهار ترشح و کاهش رنین پلاسما می‌شود. از نظر بالینی دستگاه تناسلی جنس مذکر بطور نا کامل رشد یافته و بیماری در جنس مونث در زمان بلوغ با آمنوره اولیه تظاهر می‌کند. پرفشاری خون همراه با هیپوکالمی است و از انواع کمبود نسبی آن نیز گزارشاتی شده است و شبیه پرفشاری خون مهار شونده با دگزامتازون تظاهر می‌کند.

هیپرآلدوسترونیسم اولیه

این عارضه در بچه‌ها نادر است و فقط ۲۱ مورد آن گزارش شده است. آزاد شدن خود به خودی آلدوسترون از غده یا غدد آدرنال سبب احتباس سدیم و آب و در نتیجه پرفشاری خون و مهار رنین می‌شود.

هیپرپلازی دوطرفه آدرنال علت شایع بیماری را تشکیل می‌دهد (۱۱) اما تومور تولید کننده آلدوسترون هم ممکن است وجود داشته باشد. تشخیص با علائم هیپر آلدوسترونیسمی است که به درمان با دگزامتازون جواب نمی‌دهد. این عارضه همراه با کمبود رنین پلاسما و ازدست رفتن پتاسیم در یک حالت سدیم طبیعی است. تجزیه استروئیدهای ادراری، افزایش آلدوسترون را نشان می‌دهد، بدون اینکه افزایش پیشتازهای قبل از بلوکهای آنزیمی شرکت کننده در ساخت استروئیدها وجود داشته باشد.

افزایش ظاهری مینرالوکورتیکوئید

در سندرم افزایش ظاهری مینرالوکورتیکوئید پرفشاری خون، هیپوکالمی، مهار رنین و کاهش ترشح آلدوسترون وجود دارد. (۳) بنظر می‌رسد این سندرم در بعضی از بیماران فAMILIAL باشد. پرفشاری خون و هیپوکالمی به اسپرونولاکتون و تریامترن جواب می‌دهد که وجود یک مینرالوکورتیکوئید ناشناخته را نشان می‌دهد. (۱۲)

بهر حال سطح آلدوسترون پایین‌تر از مقدار طبیعی است و هیچ نشانه‌ای برای افزایش تولید سایر مینرالوکورتیکوئیدها وجود ندارد. تزریق وریدی ACTH پرفشاری خون را تشدید می‌کند. (۱۳) Ulick و دیگران یک الگوی ترشحی غیر طبیعی دی‌هیدرومتابولیت کورتیزول و یک افزایش در ترکیبات 5α نسبت به 5β را در استروئیدی نشان دادند و کمبود آنزیم ۱۱-بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز را به عنوان نقص اولیه معرفی کردند. (۱۵) این مساله در بیماران مشابه تایید شد. (۷) بعدها این نظریه که دی‌هیدروکورتیزول آن مینرالوکورتیکوئید ناشناخته است سست شد زیرا این ماده با وجود ادامه سندرم با افزایش سن ناپدید می‌شود.

علت فشار خون در این بیماری مبهم باقی مانده و این سؤال مطرح می‌شود که آیا تبدیل کورتیزول به کورتیزون بطور طبیعی کلیه را از اثرات مینرالوکورتیکوئیدی متابولیت‌های کورتیزول حفظ می‌کند و یا افزایش حساسیت به عمل بعضی استروئیدهای مخصوص که بطور طبیعی باعث احتباس سدیم و ازدست رفتن پتاسیم می‌شود عامل بیماری است؟ شواهد به نفع این نظریه است که هیدروکورتیزون در صورت کمبود ۱۱-بتا هیدروکسی استروئید دهیدروژناز هم بصورت گلوکوکورتیکوئید و هم مینرالوکورتیکوئید با نیمه عمر طولانی عمل می‌نماید. ممکن است یک افزایش حساسیت گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی به کورتیزول نیز وجود داشته باشد که ژن آن چسبیده به ژن نقص آنزیمی باشد. بهر حال عدم تبدیل کورتیزول به کورتیزون در سطح گیرنده باعث افزایش ظهور اثرات مینرالوکورتیکوئیدی

کورتیزول می‌شود. این بیماری با کاهش رنین و طبیعی یا پایین بودن آلدوسترون پلاسما تظاهر می‌کند. تجزیه استروئیدی ادرار بوسیله کروماتوگرافی گازی نسبت ترا هیدروکورتیزون به ترا هیدروکورتیزول را کمتر از یک نشان می‌دهد. درمان با اسپرونولاکتون یا تریامترن است.

پرفشاری خون ناشی از افزایش کاتکولامین‌ها

پرفشاری خون ممتد بعلت افزایش کاتکولامین‌ها معمولاً بعلت تومور شکاف عصبی مثل فئوکروموسیتوم، نوروبلاستوم یا گانگلیونوروما ایجاد می‌شود. اهمیت این تومورها خیلی بیشتر از وقوع آنهاست ولی پرفشاری خون ناشی از آنها به روشنی قابل توجه است. بدنبال برداشت کامل آنها فشارخون به حد طبیعی باز می‌گردد. فئوکروموسیتوم علت ۲ درصد پرفشارخون ثانویه را در کودکان تشکیل می‌دهد. پسرها دو برابر دخترها مبتلا می‌شوند و ۲ تومورها در مدولای آدرنال قرار دارند. (۱۴) شایعترین محل‌های خارج آدرنال، نزدیک غده آدرنال در محل دو شاخه شدن آئورت و در ناف کلیه‌ها است. (۱۴) لا اقل ۱۵۵ مورد فئوکروموسیتوم در اطفال گزارش شده است. (۱۰) پرفشاری خون در ۸۸ درصد موارد مداوم است. (۱۴) علائم بالینی شامل سردرد (۷۵ درصد)، تعریق (۶۷ درصد)، تهوع و استفراغ (۴۸ درصد)، اختلالات بینایی (۳۷ درصد)، درد شکم (۳۲ درصد)، پلی‌دیپسی و پلی‌وری (۳۱ درصد)، تشنج (۲۲ درصد) و آکروسیانوزیس (۲۲ درصد) می‌باشد. (۱۴) اگر چه فئوکروموسیتوما معمولاً "اسپورادیک" است، بنظر می‌رسد گهگاهی فAMILIAL بوده و همراه با بیماری فون رکلین‌هاوزن، فون هیپل لیندو و سندرم‌های نئوپلازی متعدد آندوکراین ۱ و ۲ دیده شود. (۹) سندرم نئوپلازی متعدد آندوکراین تیپ ۲ (سندرم سیپل) به دو دسته تقسیم می‌شود. تیپ A_2 (کارسینوم مدولری تیروئید، فئوکروموسیتوم، هیپرپاراتیروئیدیسم) و تیپ B_2 که بیماران شکلی شبیه مارفان با نوروهای پوستی، زبان و لبها دارند. پیش‌آگهی طولانی درمان فئوکروموسیتوم خوب است و وقوع بدخیمی کم

باید توجه داشت که روشهای تشخیصی مشکل باید بعد از بلوک کامل سمپاتیک صورت گیرد. فشارخون در طول بکارگیری کارهای تشخیصی باید دقیقاً کنترل شود و فنتولامین، لابتالول و یانیتروپروپوسید برای تزریق فوری در صورت بروز کریز پرفشارخون در دسترس باشد. درمان تومورهای مولد کاتکولامین، جراحی است. یک کودک پرفشاری خون با نوروبلاستوما ممکن است همان بلوک سمپاتیکی را که در هنگام عمل جراحی فنوکروموسیتوم مورد نیاز است لازم داشته باشد. تصمیم برای عمل جراحی فنوکروموسیتوم بستگی به محل و در دسترس بودن آن دارد.

REFERENCES

- 1- Brautbar C, Rosler A, Landau H, et al.; No linkage between HLA congenital adrenal hyperplasia due to 11B hydroxylase deficiency; *N Engl J Med* 1979; 300: 205 - 6
- 2- Brook C G D, *Endocrine hypertension; Clinical paediatric endocrinology, Blackwell scientific publications* 1989; 473 - 477
- 3- Dimartino - Nardi J, Stoner E, Martin K. et al; New findings in apparent mineralocorticoid excess; *Clin Endocrinol* 1987; 27: 49-62
- 4- Eberlein WR, Bongiovanni AM; Plasma and urinary corticosteroid in the hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia; *J. Biol Chem* 1956; 223: 85 - 94
- 5- Ganguly A, Grim CE, Weinberger MH. Anomalous postural aldosterone response in glucocorticoid - suppressible aldosterone; *N Engl J Med* 1981; 305: 991 - 3
- 6- Grim CE, Weinberger MH. Familial dexamethasone - suppressible, normokalemic hyperaldosteronism. *Pediatrics* 1980; 65: 597-604
- 7- Honour JW, Dillon MJ, Levin M, et al; Fatal low renin hypertension associated with a disturbance of cortisol metabolism; *Arch Dis Child* 1983; 53: 1018 - 20
- 8- Leumann EP. Blood pressure and hypertension in childhood and adolescence. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 1979; 43: 109 - 83

می باشد (۱۰ - ۵ درصد).^(۸) تشخیص تومور مولد کاتکولامین بوسیله اندازه گیری کاتکولامین ها و متابولیت های آنها در ادرار و بطور دقیقتر اندازه گیری کاتکولامینها در پلاسما است. پیدا کردن محل تومور مشکل است مخصوصاً اگر نقاط مختلف درگیر باشد معمولاً مجموعه ای از اولتراسونوگرافی، آرتریوگرافی (بعد از بلوک کامل آدرنژیک)، توموگرافی کامپیوتری، سینتیگرافی با ^{۱۲۳۱}MIBG (*Metaiodobenzyl guanidine*), نمونه گیری از ورید اجوف از نظر کاتکولامینها برای پیدا کردن محل ضایعه یا ضایعات کافی است.

- 9- Lips KJ, Van Der Sluys Verr L, Struyvenberg A, et al; Bilateral occurrence of pheochromocytoma in patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 2A (Sipple syndrome); *Am J Med* 1981; 70: 1051 - 60
- 10- Louis C, Diekmann L, Brisse B, et al.; Beitrag zum pheochromocytom im Kindersalter; *Z Kinderheilkd* 1975; 119: 197 - 207
- 11- New MI, Petepson RE. Aldosterone in childhood. In: Levine LS, ed. *Advances in pediatrics*. Chicago: Yearbook, 1968: 111 - 36
- 12- New MI, Levine LS, Biglieri EG, et al.; Evidence for an unidentified steroid in a child with apparent mineralocorticoid hypertension; *J Clin Endocrinol Metabolism* 1977; 44: 924 - 33
- 13- Rauh W, Oberfield SE.; The adrenal cortex in childhood hypetension. *Paediatr Adol Endocrinol* 1984; 13: 210 - 30
- 14- Stackpole RH, Melicow MM, Vson HC.; Pheochromocytoma in children: Report of 9 cases and review of the first 100 published cases with follow - up studies. *J pediatr* 1963; 63: 314 - 30
- 15- Ulick S, Ramirez LC, New MI.; An abnormality in steroid reductive metabolism in a hypertensive syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 799 - 802
- 16- White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia; Part 2, *N Eng J Med* 1987; 316: 1580- 6.

HORMONE INDUCED CHILDHOOD HYPERTENSION

M. Razzaghy-Azar, M.D.*

ABSTRACT

This article outlines the various childhood endocrine disorders associated with hypertension .

In many circumstances this is due to inadequate sodium excretion although other mechanisms are often involved.

A close link with the kidney will be apparent since it is through this organ that the major effects of hormonal control of sodium are manifested ; although primary disturbances of kidney function may mimic endocrine diseases. The main emphasis will be on the hormonal derangements that can result in high blood pressure.

Enzyme deficiencies in adrenals, primary hyperaldosteronism, Cushing's syndrome, apparent mineralocorticoid excess causes endocrine hypertension in childrens. Some postulate that essential hypertension is caused by an inherited disorder of the kidney to stimulate the production of a sodium transport inhibitor , possibly from the hypothalamus which helps kidney to eliminate sodium but at the expense of increasing blood pressure. This should be the case then it might be argued that essential hypertension comes into the category of hormone induced high blood pressure.

Key Words: 1- Hypertension
 2- Adrenal hyperplasia
 3- Cushing's Syndrome

* Associate Professor of Pediatric Endocrinology, Iran University of Medical Sciences and Health services