

* دکتر مریم رزاقی آذر*

چکیده

پرفشاری خون در ۱-۳ درصد کودکان دیده می‌شود، فرمهای خفیف این بیماری در اغلب موارد بعل 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 آورته‌د این‌گونه فشار خون‌های ثانویه می‌باشد، عمدت‌ترین مکانیسم ایجاد کننده این عارضه دفع ناکافی سدیم و متعاقباً احتباس آب می‌باشد، محور اصلی این‌گونه بیماریها، هورمونهای غدد فوق کلیوی است، بطوریکه بیماریهای مانند هیپرپلازی مادرزادی آدرنال بدنبال تقاض آنزیمی، هیپرآلدسترونیسم اولیه، سندروم کوشینگ و افزایش ظاهری مینزاکورتیکوئیدها با افزایش هورمونهای قشر آدرنال و بیماریهای مانند فئوکروموسیتوم، توروبلاستوم 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-سندروم کوشینگ

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

مقدمه

پرفشاری خون ناشی از افزایش هورمونهای قشر آدرنال

صرف نظر از پرفشاری خون ناشی از مصرف داروهای کورتیکوستروئیدی، بیماریهای مختلفی از جمله هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، هیپرآلدسترونیسم اولیه بعله هیپرپلازی قشر آدرنال، تومور یا انواع مهار شونده با دگزاماتازون می‌تواند ایجاد شود، سندرم کوشینگ و سندرم افزایش ظاهری مینزالوکورتیکوئیدها 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 مینزالوکورتیکوئیدها و کاهش تولید گلوکوکورتیکوئیدها وجود دارد. دو فرم از این بیماری که با فشار خون بالا همراهند، عبارتند از: کمبود ۱۱ بتا-هیدروکسیلаз و کمبود ۱۷ آلفا-هیدروکسیلاز

کمبود ۱۱ بتا-هیدروکسیلاز

در نتیجه این نقص آنزیمی، دزوکسی کورتیکوسترون (DOC) و ترکیب (CompoundS) افزایش و سنتز کورتیزول کاهش می‌یابد.^(۱۶) که سبب افزایش ترشح ACTH و تولید بیشتر هورمونهای بالابرندۀ فشار خون می‌شود. آندروزن‌ها منجر به ویریلیزاسیون می‌شود که با بزرگی آلت تناسلی در پسرها و کلیتوس 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 ۱۱ داخل میتوکندری است که ژن آن روی بازوی بلند کروموزوم ۸ قرار دارد.^(۱۶) از نظر یافته‌های آزمایشگاهی، پتاویسیم سرم ممکن است نرمال باشد ولی معمولاً "پایین است. سدیم سرم نرمال، رینین و آلدسترون سرم پایین و مهار شده

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 ۱-۳ درصد می‌باشد. اغلب کودکان مبتلا به پرفشاری خون، افزایش مختصی در فشار خون داشته و در گروه پرفشاری خون اولیه (Essential) قرار می‌گیرند. بهر حال تعداد کمی از این کودکان فشار خون خیلی بالاتری داشته و از فشار خون ثانویه رنج می‌برند که مستلزم درمان است. بطور مسلم، پرفشاری خون شدید درمان نشده در کودکی ریسک کسالت و مرگ و میر را می‌افزاید و عدم آگاهی از احتمال وقوع این بیماری در دوران کودکی سبب تأخیر 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 آنثیوتانسین همراهند بیشتر دیده می‌شود. در ردۀ پرفشاری خون وابسته به رنین، بیماریهای عروقی کلیه و انواع مختلف بیماریهای پارانشیمی از جمله اسکارهای کلیوی ناشی از پیلوانفریت 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

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 ۱۹-۱۳۱/ یدوکلسترول ممکن است مورد استفاده قرار بگیرد ولی در بچه‌ها بندرت مصرف می‌شود. درمان تومور اساساً جراحی است ولی در هیپرپلازی دو طرفه آدرنال درمان انتخابی تجویز طولانی مدت اسپیرونولاکتون است.

هیپرآلدوسترونیسم مهار شونده با دگزامتاژون 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 دگزامتاژون است. (۵) بنظر می‌رسد در این بیماری امکان وجود رسپتورهای ACTH در سلولهای مولده 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 بواسیله تجویز گلوکورتیکوئیدها کنترل شود. شواهدی دال براین 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 مینرالکورتیکوئید اضافی
- ۲- افزایش حساسیت عروق به عوامل تنگ کننده عروقی
- ۳- افزایش رنین

است. ممکن است متابولیتهاي ادراری ترکيب S و DOC را به صورت ترکيبات تراهیدرو (TH - S ، TH - DOC) در ادرار بسیاریم . پرگاناتریول ادرار بر خلاف کمبود ۲۱ هیدروکسیلаз 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 مینرالکورتیکوئیدها افزایش می‌یابد. در این شرایط DOC دزوکسی استروئیدها بخصوص Compound B تجمع یافته و باعث افزایش فشار خون و مهار ترشح و کاهش رنین پلاسمایی می‌شود. از نظر بالینی دستگاه تناسلی جنس مذکور بطور ناکامل 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 دگزا متازون 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 درنتیجه پرفشاری خون و مهار رنین می‌شود.

هیپرپلازی دو طرفه آدرنال علت شایع بیماری را تشکیل می‌دهد (۱۱) اما تومور تولید کننده آلدوسترون هم ممکن است وجود داشته باشد. تشخیص با علامت هیپر آلدوسترونیسمی است که به درمان با دگزا متازون جواب نمی‌دهد. این عارضه همراه با کمبود رنین پلاسمایی 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

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

پرفشاری خون ناشی از افزایش کاتکولامین‌ها

پرفشاری خون ممتد بعلت افزایش کاتکولامین‌ها معمولاً "بعلت تومور شکاف عصبی مثل فئوکرومومسیتوم، 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 یا ز می‌گردد. فئوکرومومسیتوم علت ۲ درصد پرفشارخون شانویه را در کودکان تشکیل می‌دهد. پسرها دو برابر دخترها مبتلا می‌شوند و $\frac{2}{3}$ تومورها در مدولای آدرنال قرار دارند.^(۱۴) شایعترین محلهای خارج آدرنال، نزدیک غده آدرنال در محل دوشاخه شدن آثرت و در ناف کلیه‌ها است.^(۱۴) لاقل ۱۵۵ مورد فئوکرومومسیتوم در اطفال گزارش شده است.^(۱۰) پرفشاری خون در ۸۸ درصد موارد مدام است.^(۱۴) علائم بالینی شامل سرد رد (۷۵ درصد)، تعریق (۶۷ درصد)، تهوع و استفراغ (۴۸ درصد)، اختلالات بینایی (۳۷ درصد)، درد شکم (۳۲ درصد)، پلی‌دیپسی و پلی‌اوری (۳۱ درصد)، تشنج (۲۲ درصد) و آکرسیانوزیس (۲۲ درصد) می‌باشد.^(۱۴) اگر چه فئوکرومومسیتوما معمولاً "اسپورادیک است، بنظر می‌رسد گهگاهی فامیلی بوده و همراه با بیماری فون رکلین‌هاوزن، فون هیپل لیندو و سندرم‌های نئوپلازی متعدد آندوکرین ۱ و ۲ دیده شود.^(۹) سندرم نئوپلازی متعدد آندوکرین تیپ ۲ (سندرم سیپل) به دو دسته تقسیم می‌شود. تیپ A₂ (کارسینوم مدولری تیروئید، فئوکرومومسیتوم، هیپر پاراتیروئیدیسم) و تیپ B₂ که بیماران شکلی شبیه مارفان با نورومهای پوستی، زبان ولبهای دارند. پیش آگهی طولانی درمان فئوکرومومسیتوم خوب است و قوع بدخیمی کم

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 فامیلی باشد. پرفشاری خون و هیپوکالمی به اسپرونولاکتون و تریامترن جواب می‌دهد که وجود یک مینرالوکورتیکوئید ناشناخته را نشان می‌دهد.^(۱۲)

به 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) Ultrasound و دیگران یک الگوی ترشحی غیر طبیعی دی‌هیدرومتابولیت کورتیزول و یک افزایش در ترکیبات 5α نسبت به 5β را در استریوژیمی نشان دادند و کمبود آنزیم ۱۱-بتابهیدروکسی استروئید دهیدروژناز را به عنوان نقص اولیه معرفی کردند.^(۱۵) این مساله در بیماران مشابه تایید شد.^(۷) بعد 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 اشرات 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-بتابهیدروکسی 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 چسیده به ژن نقص آنزیمی باشد. به حال عدم تبدیل کورتیزول به کورتیزون در سطح گیرنده باعث افزایش ظهور اشرات مینرالوکورتیکوئیدی

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 یانیتروپروسید 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 فئوکروموسیتوم مورد نیاز است لازم داشته باشد. تصمیم برای عمل جراحی فئوکروموسیتوم 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 IIB 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 chilhood and adolescence. *Ergebn Inn Med Kinderheilkd* 1979; 43: 109 - 83
- 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.

می باشد (۱۰ - ۵ درصد). (۸) تشخیص تومور مولد کاتکولامین بواسیله اندازه گیری کاتکولامین ها و یا متابولیتهای آنها در ادرار و بطور دقیقت اندازه گیری کاتکولامینها در پلاسما است. پیدا کردن محل تومور مشکل است مخصوصاً اگر نقاط مختلف در گیر باشد معمولاً مجموعه ای از اولتراسونوگرافی، آرتربیوگرافی (بعد از بلوک کامل آدرنرژیک)، توموگرافی کامپیوترا، سینتیگرافی با (Metaiodobenzyl guanidine) MIBG ۱۲۳۱ از ورید اجوف از نظر کاتکولامینها برای پیدا کردن محل ضایعه یا ضایعات کافی است.

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 expence 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