

با نام خدا

طبابت هنر است،
هنر با مکی قلب و اندیشه



سرشناسه	دده‌خانی، سمایه ۱۳۶۲-
عنوان و نام پدیدآور	مجموعه پرسش‌ها و پاسخ‌های مورد فوق تخصص بیماری‌های غدد و متابولیسم کودکان ۱۴۰۱ کتاب جامع آمادگی آزمون ارتقاء و مورد ۱۴۰۴ گردآوری و پاسخدهی: دکتر سمایه دده‌خانی زیر نظر دکتر داوود امیرکاشانی . تهران: کاردیا، ۱۴۰۴. ۱۵۰ص: مصور(رنگی)، جدول، نمودار(رنگی). ۰۰۰,۸۸۰,۹۰۰,۶۰۰ریال: 978-622-404-269-9
مشخصات نشر	فیبا
مشخصات ظاهری	کتاب حاضر ترجمه و تلخیص بخش‌هایی از کتاب های Williams Textbook of Endocrinology 2020 Inborn Metabolic Diseases ۲۰۲۲ Uptodate Nelson Textbook of pediatrics 2022 ISPAD (Saudubray) است
شابک	اصول طب کودکان. پزشکی کودکان -- هورمون‌شناسی Pediatric endocrinology پزشکی کودکان Pediatrics پزشکی کودکان -- هورمون‌شناسی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها Pediatric endocrinology -- Examinations, questions, etc. پزشکی کودکان -- آزمون‌ها و تمرین‌ها Pediatrics -- Examinations, questions, etc. کلیگمن، رابرت، ۱۹۵۵ - م. Kliegman, Robert نلسون، والدو امرسون، ۱۸۹۸-۱۹۹۷ م. اصول طب کودکان ۴۱۸RJ ۹۲۴/۶۱۸ ۹۱۷۷۳۰۴ فیبا
وضعیت فهرست نویسی	شناسه افزوده
یادداشت	شناسه افزوده
عنوان دیگر	شناسه افزوده
موضوع	رده بندی کنگره رده بندی دیویی شماره کتابشناسی ملی اطلاعات رکورد کتابشناسی

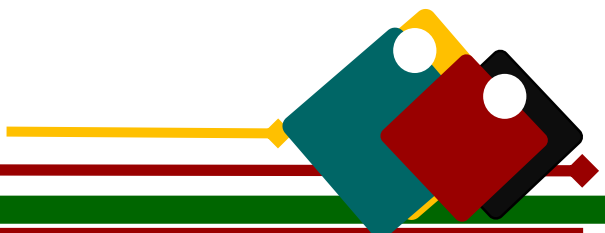
مجموعه پرسش‌ها و پاسخ‌های مورد فوق تخصص بیماری‌های غدد و متابولیسم کودکان ۱۴۰۱	چاپ و لیتوگرافی: رزیدنت یار
پاسخگویی به سؤالات: دکتر سمایه دده‌خانی	نوبت چاپ: اول ۱۴۰۴
ناشر: انتشارات کاردیا	تیراژ: ۲۰ جلد
صفحه آرا: رزیدنت یار	شابک: 978-622-404-269-9
طراح و گرافیسیت: رزیدنت یار	بهاء: ۶۸۸,۰۰۰ تومان

آدرس: تهران میدان انقلاب - کارگرجنوبی - خیابان روانمهر - بن بست دولتشاهی پلاک ۱ واحد ۱۸

شماره تماس: ۶۶۴۱۹۵۲۰ - ۲۱، ۸۸۹۴۵۲۰۸ - ۲۱، ۸۸۹۴۵۲۱۶ - ۲۱، شماره تماس ویژه: ۹۱۰۹۵۹۶۷ - ۲۱

www.residenttyar.com

هر گونه کپی‌برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.



مجموعه سوالات و پاسخ‌های آزمون بورد فوق تخصصی غدد و بیماری‌های متابولیک کودکان سال ۱۴۰۱

کتاب جامع آمادگی آزمون ارتقاء و بورد

Williams Textbook of Endocrinology 2020 Inborn Metabolic Diseases
(Saudubray) 2022 ISPAD 2022 Nelson Textbook of pediatrics 2020 Uptodate
2022

پاسخگویی به سوالات



دکتر سمایه دده خانی

فوق تخصص غدد و بیماری‌های متابولیک کودکان

استادیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

تحت نظر

دکتر داوود امیرکاشانی

فوق تخصص غدد و بیماری‌های متابولیک کودکان

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ایران



سپاس و ستایش شایسته پروردگاری که کرامتش نامحدود و رمتش بی‌پایان است. اوست که بشر را دانش پیاموخت و با قلم آشنا کرد. به انسان رفعت آن داد که علم را به خدمت گیرد و با قلم خود و رسم خطوط گویا آن را به دیگران نیز بیاموزد.

خدایا از شاگردان درگاهت و مقیقت‌جویان راحت قرار ده و یاری‌ام کن تا در آموختن نلغزم و آنچه را آموختم، به شایستگی عرضه کنم.

رزیدنت‌یار، حامی و پیشرو در نظام کمک آموزشی پزشکی کشور به سبک نوین و مطابق با آخرین پیشرفت‌های آموزشی در میانه پزشکی با کادری مجرب و آشنا طی ۱۷ سال گذشته از منظر متفحصین همواره بهترین محصولات را ارائه و در دسترس مخاطبین خود قرار داده است.

اثر پیش رو با توجه به محتوی بسیار غنی در مباحث فوق تخصصی غدد و بیماری‌های متابولیک کودکان گردآوری شده و با استفاده از مفهومی نمودن مباحث و روان‌سازی توسط مؤلف محترم از منابع و رفرنس بوده و در روال گذر از گروه کنترل کیفیت رزیدنت‌یار با جمعی از اساتید رتبه A را به خود اختصاص داده است، امید است با مطالعه تمام مباحث پیش رو با یاری خداوند متعال پیروز و پایدار باشید.

مدیرمسئول انتشارات

مرجان پورندیم



به نام دانایی و مهر

به رسم سپاس و در آغاز این کتاب، با دلی سرشار از قدردانی، سر تعظیم فرود می‌آورم به پیشگاه نخستین مشعل‌داران راه دانش در سرزمین مادریم،

ماکو؛

آنان که در سکوت کلاس‌های ساده‌ی دیروز، شکوه دانایی و روشنی انسانیت را در جان شاگردان خویش دمیدند.

در میان این نیک‌نهادان، یاد پدر عزیزم، زنده‌یاد **اسماعیل دده‌خانی**،

و مادر مهربانم، بانو **مریم ابراهیمی**، برایم چون چراغی جاودان می‌درخشد.

قلم پاک و دستان پرمهرشان، هنوز در رگ‌های اندیشه‌ام می‌تپد و مرا به

فردایی روشن‌تر رهنمون می‌شود.

گرچه این کتاب قطره‌ای‌ست در برابر دریای مهر و رنج آن بزرگواران،

اما از ژرفای دل، به همه‌ی معلمان سال‌های تحصیلم تقدیم می‌گردد؛

باشد که ترانه‌ای آرام و ستایش‌گر در پاسداشت تلاش‌های بی‌دریغ‌شان باشد.

دکتر سمایه دده‌خانی

فوق تخصص غدد و بیماری‌های متابولیک کودکان



با تشکر از عکاس هنرمند آقای امید قهرمان‌زاده



Omid.ghahreman

فهرست مطالب



سؤالات و پاسخنامه غدد و متابولیسم اطفال ۱۴۰۱ ۱۱



سؤالات و پاسخنامه غدد و متابولیسم اطفال

۱- کودک سه ساله‌ای به علت کوتاهی قد و انحنای بازو و ساق پا ارجاع شده است. والدین در شرح حال سابقه پاجنبیری، تأخیر در راه افتادن و دندان درآوردن، تشنج پاسخ دهنده به ویتامین B6 و شکستگی‌های دوران جنینی را ذکر می‌کنند. به علت عفونت‌های مکرر تنفسی چندین بار بستری شده است. در معاینه کرانیوسینوستوزیس و دفورمیتی اندام دارد و اکثر دندان‌ها افتاده‌اند. همچنین اختلال تکلم هم دارد. همه موارد زیر با بیمار فوق انطباق دارد، به جز:

الف) محدودیت لیزین سرم ممکن است مؤثر باشد.

ب) افزایش فسفو اتانول آمین ادرار

ج) آتروفی مغز و مخچه در MRI

د) افزایش آلکالن فسفاتاز

پاسخ: گزینه د

صرع وابسته به پیریدوکسین (ویتامین B6):

پیریدوکسال ۵-فسفات (P5P)، شکل فعال پیریدوکسین، کوفاکتور بسیاری از آنزیم‌ها از جمله آنزیم‌هایی است که در متابولیسم نوروترنسمیترها نقش دارند. کمبود P5P درون سلولی در مغز ممکن است منجر به اختلال تشنجی شود که در برابر درمان‌های ضد تشنج معمول مقاوم است اما به دوزهای بالای پیریدوکسین پاسخ می‌دهد. این فنوتیپ‌های پاسخ‌دهنده به پیریدوکسین در شرایط متابولیک-ژنتیکی زیر دیده می‌شوند:

(۱) کمبود آنتی کویتین (آلفا-آمینوآدیپیک سمی آلدهید دهیدروژناز)

(۲) کمبود پیریدوکسامین ۵-فسفات اکسیداز

(۳) کمبود سولفات اکسیداز (کمبود کوفاکتور مولیبدينوم)

(۴) هیپرپرولینی تیپ ۲

(۵) هیپوفسفاتازیا

تظاهر بالینی اصلی صرع وابسته به پیریدوکسین ناشی از کمبود آنتی کویتین، تشنج‌های ژنرالیزه است که معمولاً در روزهای اول زندگی رخ می‌دهد و به درمان‌های ضد تشنج معمول پاسخ نمی‌دهد. برخی از مادران جنین‌های مبتلا، حرکات غیرطبیعی لرزش داخل رحمی را گزارش می‌دهند. تشنج‌ها معمولاً ماهیت تونیک-کلونیک دارند اما می‌توانند تقریباً هر نوع باشند. تظاهرات دیگری مانند دیستونی، دیسترس تنفسی و اتساع شکم همراه با استفراغ، هپاتومگالی، هیپوگلیسمی و هیپوترمی ممکن است وجود داشته باشد. مشکلات یادگیری و تأخیر گفتار عوارض رایجی هستند. اشکال با شروع دیررس این بیماری (تا اواخر ۵ سالگی) گزارش شده است. در نتیجه یک درمان آزمایشی با ویتامین B6 در هر نوزادی که تشنج‌های غیرقابل درمان دارد توصیه می‌شود. یافته‌های آزمایشگاهی افزایش غلظت آلفا-آمینوآدیپیک سمی آلدهید و پیکولیک اسید را در CSF، پلاسما و ادرار



نشان می‌دهد. ناهنجاری‌های EEG ممکن است پس از درمان برطرف شوند. تصویربرداری مغزی ممکن است طبیعی باشد اما آتروفی مغزی و مخچه‌ای، افزایش سیگنال اطراف بطن، خونریزی داخل مغزی و هیدروسفالی گزارش شده است. درمان با ویتامین B6 (۱۰۰-۵۰ میلی گرم در روز) معمولاً منجر به بهبود چشمگیر تشنج و ناهنجاری‌های EEG می‌شود. دوزهای بالای پیریدوکسین می‌تواند منجر به نوروپاتی محیطی شود و باید از دوزهای بیش از ۵۰۰ میلی گرم در روز اجتناب شود. وابستگی به پیریدوکسین و بنابراین درمان مادام‌العمر است. مزیت درمان با رژیم غذایی با محدودیت لیزین در حال ارزیابی است.

هیپوفسفاتازیا:

پیریدوکسال-۵-فسفات شکل اصلی پیریدوکسین در گردش است. آلکالین فسفاتاز (ALP) برای دفسفوریلاسیون P5P برای تولید پیریدوکسین آزاد لازم است، که تنها شکل ویتامین B6 است که می‌تواند از سد خونی-مغزی عبور کرده و وارد سلول‌های مغز شود. پیریدوکسین داخل سلول مجدداً فسفریله می‌شود و P5P را تشکیل می‌دهد. در فرم شیرخوارگی هیپوفسفاتازیا، P5P نمی‌تواند به پیریدوکسین آزاد دفسفریله شود، زیرا کمبود قابل توجه ALP غیر اختصاصی بافتی وجود دارد. که این منجر به کمبود پیریدوکسین در مغز و صرع وابسته به پیریدوکسین می‌شود.

Nelson Textbook Pediatric (book chapter; Defect in Metabolism of Amino Acids)

ادامه مطالب از فصل هیپوفسفاتازیا می‌باشد: برای هیپوفسفاتازیا از یک نوزولوژی (nosology) که هفت شکل از بیماری هیپوفسفاتازیا را توصیف می‌کند، از بیماری کشنده نوزادی تا آدونتو هیپوفسفاتازیا که فقط روی دندان‌ها تأثیر می‌گذارد، استفاده می‌شود. اشکال کشنده و نوزادی اتوزومال مغلوب هستند. اشکال خفیف‌تر می‌توانند اتوزومال مغلوب یا غالب باشند.

شدیدترین شکل هیپوفسفاتازیا فرم پری‌ناتال می‌باشد که در رحم یا اندکی پس از تولد منجر به مرگ می‌شود. نوزادان مبتلا هیپومینرالیزاسیون اسکلتال شدید با استخوان‌های کوتاه دارند و همچنین ممکن است آنمی همراه با خونریزی، تشنج وابسته به پیریدوکسین و ربه‌های هیپوپلاستیک داشته باشند.

هیپوفسفاتازیا شیرخوارگی در مرحله بعدی قرار دارد. این نوزادان قبل از ۶ ماهگی با هیپرکلسمی/هیپرکلسیوری (که منجر به نفروکلسینوزیس می‌شود)، فیوژن زودرس سوچورهای کرانیال (که می‌تواند منجر به افزایش فشار داخل جمجمه شود)، تحریک‌پذیری و FTT مراجعه می‌کنند. اشعه ایکس استخوانی شدن نامنظم (irregular ossification)، نواحی punched-out areas و metaphyseal cupping را نشان می‌دهد. قبل از در دسترس بودن درمان جایگزینی آنزیمی با آسفوتاز آلفا (asfotase alfa)، مرگ‌ومیر ۵۰٪ برآورد شد. بازماندگان ناتوانی قابل توجهی داشتند. همچنین یک نوع خوش خیم هیپوفسفاتازیا قبل از تولد وجود دارد که در نوزادانی دیده می‌شود که دارای ناهنجاری‌های اسکلتی در رحم یا هنگام تولد هستند که به مرور زمان بهبود می‌یابد.

فرم بعدی هیپوفسفاتازیا در دوران کودکی (پس از ۶ ماه اول زندگی) یا اواخر نوجوانی (هیپوفسفاتازیا تاردا) شناسایی می‌شود. این کودکان با اکسفالیزاسیون زودرس دندان‌های شیری premature exfoliation of primary teeth با ریشه سالم به دلیل سمیتوم دندان‌های که مینرالیزاسیون ضعیف دارد، دفرمیتی‌های خفیف اسکلتال، شکستگی و قد کوتاه با درجات متغیر مراجعه می‌کنند. برخی از کودکان درد اسکلتی و ضعف عضلانی دارند. استخوان‌های بلند ممکن است ویژگی کاراکتریستیک رادیولوژیسی “tongues” را داشته باشند.....

در هیپوفسفاتازیا، مقادیر زیادی فسفاتانول آمین (PEA) در ادرار یافت می‌شود زیرا این ترکیب در غیاب فعالیت tissue-nonspecific (liver, bone alkaline phosphatase isoenzyme (TNSALP (kidney تجزیه نمی‌شود. سطح پیروفسفات غیر ارگانیک پلاسما و پیریدوکسال-۵-فسفات (PLP) به همین دلیل بالا می‌رود. سطح پیریدوکسال-۵-فسفات در بیشتر بیماری‌های استخوانی کمتر از حد طبیعی است و از این رو می‌تواند در تشخیص افتراقی هیپوفسفاتازیا کمک کند. تشنج در بیماران مبتلا به انواع کشنده و نوزادی این بیماری با اختلال در متابولیسم پیریدوکسین مرتبط است.



Nelson Textbook of pediatrics (book chapter; Hypophosphatasi)

۲- شیرخوار دو ساله‌ای به علت تشنج در بخش بستری شده است. او میکروسفال و هیپوتون است. اختلال تکلم و رفتارهای اوتیستیک دارد. در بررسی‌های انجام شده غلظت Guanidinoacetate خون و ادرار بالاست. همه درمان‌های زیر برای وی مؤثر است، به جز:

الف) Creatine Monohydrate

ب) Ornithine

ج) Arginine Restriction

د) High Dose of B6

پاسخ: گزینه د

اختلالات کمبود کراتین:

کراتین عمدتاً در کبد، پانکراس و کلیه‌ها و به میزان کمتری در مغز از آرژنین و گلیسین سنتز می‌شود و به ماهیچه‌ها و مغز منتقل می‌شود، جایی که فعالیت آنزیم کراتین کیناز زیاد است.

فسفوریلایسون و دفسفوریلایسون کراتین در ارتباط با آدنوزین تری فسفات و دی فسفات باعث ایجاد واکنش‌های انتقال فسفات با انرژی بالا در این اندام‌ها می‌شود. کراتین به طور غیر آنزیمی با سرعت ثابت روزانه به کراتینین متابولیزه می‌شود و از طریق ادرار دفع می‌شود. سه بیماری ژنتیکی برای ایجاد کمبود کراتین در مغز و سایر بافت‌ها شناخته شده است. دو آنزیم، آرژنین: گلیسین آمیدینوترانسفراز (AGAT) و گوانیدینوآستات متیل ترانسفراز (GAMT)، در بیوسنتز کراتین نقش دارند. هر دو بیماری ممکن است به مکمل کراتین پاسخ دهند به ویژه زمانی که درمان در سنین پایین شروع شود. وضعیت سوم، یک نقص ارثی مرتبط با X ناشی از کمبود پروتئین ناقل کراتینین (CRTR) است که واسطه جذب کراتین توسط مغز و ماهیچه است.

تظاهرات بالینی هر ۳ اختلال با هم همپوشانی دارند و مربوط به مغز و عضلات می‌شوند و ممکن است در هفته یا ماه اول زندگی ظاهر شوند. تأخیر رشد، ناتوانی ذهنی، تأخیر گفتار، علائم روانپزشکی (اوتیسم و سایکوز)، هیپوتونی، آتاکسی و تشنج یافته‌های رایج هستند. حرکات دیستونیک در کمبود GAMT و CRTR دیده می‌شود.

یافته‌های آزمایشگاهی شامل کاهش کراتین پلاسما در بیماران مبتلا به نقص AGAT و GAMT است.

سطح کراتینین پلاسما به تنهایی برای تشخیص این اختلالات کافی نیست. ثانویه به اختلال در بازجذب کراتین در کلیه‌ها، نسبت کراتین به کراتینین ادراری در بیماران مذکور مبتلا به نقص CRTR افزایش می‌یابد اما می‌تواند در زنان ناقل نیز به میزان خفیفی افزایش یابد.

در افزایش مشخص گوانیدینوآستات در خون، ادرار و به ویژه در CSF تشخیص نقص GAMT است. در مقابل سطوح پایین گوانیدینوآستات در مایعات بدن را می‌توان در نقص AGAT یافت. عدم وجود کراتین و کراتین فسفات (در هر ۳ نقص) و سطوح بالای گوانیدینوآستات (در نقص GAMT) را می‌توان با MRS در مغز نشان داد. MRI مغز ممکن است افزایش سیگنال را در گلوبوس پالیدوس نشان دهد. تشخیص کمبود AGAT یا کمبود GAMT ممکن است با اندازه‌گیری فعالیت آنزیمی در فیبروبلاست‌های کشت شده (GAMT) یا لنفوبلاست‌ها (AGAT) تایید شود. تشخیص کمبود CRTR را می‌توان با آنالیز DNA یا سنجش جذب کراتین در فیبروبلاست‌ها تأیید کرد.

نتایج درمان وابسته به سن است و بهترین نتیجه با شروع درمان در دوره نوزادی یا قبل از علامت‌دار شدن حاصل می‌شود. در بیماران مبتلا به کمبود AGAT، کراتین مونوهیدرات خوراکی (حداکثر ۸۰۰-۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در ۲۴ ساعت) ممکن است ضعف عضلانی را در بیشتر بیماران و پیامدهای عصبی شناختی (neurocognitive outcomes) را در برخی بیماران بهبود بخشد. در بیماران مبتلا به کمبود GAMT، مکمل کراتین مونوهیدرات خوراکی (حداکثر ۸۰۰-۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در ۲۴ ساعت)، اورنیتین (حداکثر ۸۰۰-۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در ۲۴ ساعت) و محدودیت آرژنین در رژیم غذایی ممکن است منجر به بهبود تون عضلانی و رشد عصبی-شناختی شود و ممکن است تشنج را کاهش دهد. در بیماران



میتلا به کمبود CRT، تجویز کراتین و پیش‌سازهای آن (آرژنین و گلیسین) باعث بازیابی (restore) کراتین در مغز نمی‌شود، اما برخی از بیماران ممکن است بهبود تشنج و پیامدهای عصبی شناختی را تجربه کنند.
- نقص CRT شایع‌ترین علت کمبود کراتین است که ۱ تا ۲ درصد از مردان با ناتوانی ذهنی با علت ناشناخته را تشکیل می‌دهد.

۳- شیرخوار سه ماهه به علت زردی چشم‌ها و پوست در بخش بستری شده است. بیماری از یک ماه قبل شروع شده. والدین از سفید شدن رنگ مدفوع شاکی هستند. آزمایشات به شرح زیر است:

AST=30 U/L
ALT=35 U/L
GGT=195 U/L
Total bilirubin=9.74 mg/dl, direct bilirubin=5.64 mg/dl
Ammonia=normal
Urinary succinylacetone=normal
Methionine, Tyrosine, Alanine, Threonine: Increased

کلیه بررسی‌های عفونی منفی بوده است. در سونوگرافی کبد نکته خاصی ندارد. در اسکن انجام شده آترزی مجاری صفراوی ندارد و در بیوپسی کبد فقط مختصری کلستاز و فیبروز خفیف دارد. با توجه به اینکه تشخیص خاصی داده نشد برای وی شیر MCT شروع شد و با ursodeoxycholic acid درمان شد. به تدریج وزن‌گیری بهتر شد و بیلی‌روبین کاهش یافت و توانست شیر مادر را در سن چهارده ماهگی تحمل کند. همه موارد زیر در مورد بیمار فوق قابل انتظار است، به جز:

الف) افزایش سیترولین

ب) اختلال در فاکتورهای انعقادی

ج) اختلال در آنزیم گالت

د) افزایش سطح گالاکتوز خون

پاسخ: گزینه ج

کلستاز داخل کبدی نوزادان (سیترولینمی نوع II، فرم نوزادی):

تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی که معمولاً قبل از ۱ سالگی شروع می‌شود شامل زردی کلستاتیک با هیپر بیلی‌روبینمی مستقیم (کونژوگه) خفیف تا متوسط، هیپوپروتئینمی شدید، اختلال انعقادی (افزایش زمان پروترومبین و زمان ترومبوپلاستین نسبی) و افزایش فعالیت گاماگلوتامیل ترانس پپتیداز و آلکالین فسفاتاز سرمی می‌باشد. ترانس آمینازهای کبدی معمولاً نرمال هستند. غلظت پلاسمایی آمونیاک و سیترولین نیز معمولاً طبیعی است اما افزایش متوسطی گزارش شده است. ممکن است غلظت پلاسمایی متیونین، تیروزین، آلانین و ترئونین افزایش یابد. سطوح بالای گالاکتوز سرم مشاهده شده است، حتی اگر آنزیم‌های دخیل در متابولیسم گالاکتوز طبیعی باشند. دلیل هیپرگالاکتوزمی مشخص نیست. افزایش قابل توجهی در سطح سرمی آلفا فئوپروتئین نیز وجود دارد. این یافته‌ها شبیه به یافته‌های تیروزینمی نوع I است اما برخلاف آن، دفع ادراری سوکسینیل استون افزایش نمی‌یابد. بیوپسی کبد انفیلتراسیون چربی، کلستاز با کانالیکول‌های متسع و درجات متوسطی از فیبروز را نشان می‌دهد. این وضعیت معمولاً خودمحدود شونده است و اکثر نوزادان با درمان حمایتی و علامتی تا یک سالگی خودبه‌خود بهبود می‌یابند. نارسایی کبدی که نیاز به پیوند کبد دارد در موارد اندکی رخ داده است. اگرچه این عارضه معمولاً در ژاپن دیده می‌شود اما در هر مورد هپاتیت نوزادی غیرقابل توضیح همراه با کلستاز باید



این تشخیص مد نظر باشد. اطلاعات مربوط به پیش‌آگهی طولانی‌مدت و تاریخچه طبیعی بیماری محدود است. پس از چندین سال وقفه ظاهراً بدون علامت، پیشرفت آن به شکل بزرگسالان مشاهده شده است.

۴- دختر ۱۵ ساله‌ای به علت آمنوره ثانویه مراجعه کرده و در سن ۱۲ سالگی پریود شده و مرتب بوده است. در شرح حال اخذ شده، داروی خاصی مصرف نمی‌کند و به خاطر ترس از چاق شدن، کم غذا می‌خورد و لاغر به نظر می‌رسد. قد ۱۵۵ سانتی‌متر و وزن ۳۶ کیلوگرم و $BMI=15.5 \text{ kg/m}^2$ دارد. انتهایها سرد است. ضربان قلب ۵۰ beats/min آزمایشات اولیه CBC, Na, K, Ca طبیعی هستند. وزن مخصوص ادرار ۱۰۰۳ و $BUN=7 \text{ mg/dl}$ است. همه یافته‌های زیر با بیمار فوق انطباق دارد، به جز:

الف) کاهش لپتین

ب) کاهش هورمون رشد

ج) کاهش T3

د) کاهش DHEAS

پاسخ: گزینه ب

بی‌اشتهایی عصبی:

بی‌اشتهایی عصبی یکی از علل شایع کمبود گنادوتروپین در نوجوانی و یک اختلال عملکردی است. شیوع آن در دختران بالاست (سومین بیماری مزمن شایع دختران نوجوان است) اما در پسران نادرتر است. این وضعیت بالاترین میزان مرگ‌ومیر را در بین تمام اختلالات روانپزشکی دارد. این بیماری با تصویر تحریف‌شده بدن، ترس وسواسی از چاقی و اجتناب از غذا مشخص می‌شود که می‌تواند باعث کاهش شدید وزن (به کمتر از ۸۵٪ وزن طبیعی برای سن و قد یا BMI کمتر از ۱۷٫۵ کیلوگرم بر متر مربع پس از رشد)، آمنوره اولیه یا ثانویه در زنان مبتلا، اختلالات گسترده اندوکراین و حتی مرگ شود.

کرایتریهای تشخیصی براساس (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV):

الف. محدودیت انرژی دریافتی نسبت به نیاز، که منجر به کاهش قابل توجه وزن بدن براساس سن، جنس و اختلال در مسیر رشد و سلامت جسمانی می‌شود. وزن پایین بصورت وزن کمتر از حداقل وزن طبیعی یا برای کودکان و نوجوانان وزن کمتر از حداقل میزان مورد انتظار تعریف می‌شود.
ب. ترس شدید از افزایش وزن یا چاق شدن، یا رفتارهای مداوم که در افزایش وزن اختلال ایجاد می‌کند، حتی اگر وزن بسیار پایینی داشته باشد.
ج. اختلال در نحوه تجربه وزن یا شکل بدن، تأثیر نامناسب وزن یا شکل بدن بر ارزیابی خود، یا عدم درک پایدار از جدیت وزن کم اخیر
انواع فرعی نیز وجود دارد:

Restricting type and binge-eating/purging type

شروع آمنوره ممکن است قبل از شروع کاهش وزن شدید باشد. سایر ویژگی‌های شایع عبارتند از شروع در اواسط نوجوانی، بیش‌فعالی، نقص در تنظیم حرارت همراه با هیپوترمی و حساسیت به سرما، بی‌بوست، برادی‌کاردی و افت فشار خون، کاهش BMR، خشکی پوست، هیپرتریکوزیس کرکی و ظریف، ادم محیطی و بزرگ شدن پاراتیروئید. پاتوژن بیماری مولتی‌فاکتوریال است و شامل یک فاکتور ژنتیکی و یک جزء مشخص شده سایکولوژیک می‌شود. قبل از تشخیص بی‌اشتهایی عصبی، بیماری‌های ارگانیک باید رد شوند. برای مثال، یک دختر مبتلا به ماکروپرولاکتینوما ممکن است با علائمی مطابق با بی‌اشتهایی عصبی ظاهر شود. شیوع بی‌اشتهایی عصبی در افراد مبتلا به سندرم ترنر افزایش یافته است.
بی‌اشتهایی عصبی اثرات اندوکراین قابل توجهی دارد. سطح LH، FSH، لپتین و استرادیول پلازما و دفع گنادوتروپین‌های ادراری مشخصاً پایین است. ممکن است بازگشت به ریتم شبانه روزی ترشح LH و افزایش ناشی از خواب در ترشح اپیزودیک LH یا پاسخ LH به GnRH از مشخصات اوایل بلوغ



وجود داشته باشد، یا اگر شروع آن در دوران بلوغ رخ دهد ممکن است دامنه اپیزودهای پالسی مانند الگوی دوران قبل از بلوغ کاهش یابد. تجویز ضربان‌دار GnRH داخل وریدی در فواصل ۹۰ تا ۱۲۰ دقیقه می‌تواند پالس‌های LH ایجاد کند که از الگوی طبیعی بلوغ قابل تشخیص نیستند و کمبود عملکردی GnRH را نشان می‌دهد. سطح لپتین سرم پایین و هماهنگ با کاهش چشمگیر توده بافت چربی است و با افزایش وزن افزایش می‌یابد.

سایر تغییرات هورمونی شامل موارد زیر می‌باشد:

- افزایش میانگین سطح GH و کورتیزول پلاسما
- سطوح کاهش یافته IGF1 پلاسما، DHEAS و تری‌دوتیرونین (T3)
- سطوح طبیعی تیروکسین (T4) (مگر اینکه Low thyroxine Syndrome وجود داشته باشد) و TSH
- کاهش در افزایش سطح پرولاکتین سرم پس از تجویز TRH یا هیپوگلیسمی ناشی از انسولین
- کاهش توانایی برای تغلیظ ادرار.

این شرایط باید در تشخیص افتراقی نارسایی رشد در افراد جوان در نظر گرفته شود.

ضربان قلب پایین کاراکترستیک و یک نشانه خطرناک از بیماری شدید است و با توجه به ورزش بیش از حد بیمار نباید با برادی‌کاردی ورزشی اشتباه گرفته شود. فشار خون سیستولیک پایین، دمای پایین بدن، کم‌خونی و لکوپنی در افراد با بی‌اشتهایی عصبی دیده می‌شود. نسبت سن استخوانی به سن تقویمی در دختران مبتلا به بی‌اشتهایی عصبی به طور قابل توجهی کمتر است و با طول مدت بیماری و مارکرهای وضعیت تغذیه ارتباط مثبت دارد.

تمامی معیارهای سنجنش BMD پایین هستند و مهم‌ترین پیش‌بینی کننده تراکم استخوان BMI، LBM و سن در زمان قاعدگی است. درمان کاهش تراکم استخوان در این افراد با بهبود تغذیه انجام می‌شود و دانسیته استخوان تا حدی افزایش می‌یابد، اگرچه بازگشت به حالت طبیعی ممکن است رخ ندهد.

عملکرد غدد اندوکراین و متابولیک ممکن است به دنبال افزایش وزن طبیعی شوند، اما آمنوره ممکن است برای ماه‌ها ادامه داشته باشد که نشان دهنده اختلال عملکرد پایدار هیپوتالاموس است. با توجه به میزان مرگ‌ومیر مرتبط، تغذیه تزریقی ممکن است در بیماران مقاوم با کاهش وزن شدید، به ویژه در بیماران مبتلا به عفونت یا عدم تعادل الکترولیتی اندیکاسیون داشته باشد. با این حال، سندرم تغذیه مجدد (refeeding syndrome) همراه با هیپوفسفاتیسمی ممکن است در صورت عدم درمان مناسب رخ دهد. درمان این اختلال نیازمند مدیریت ماهرانه، درک، صبر و مشاوره روانپزشکی در یک رویکرد تیمی است.

آمنوره عملکردی هیپوتالاموس به عنوان فقدان قاعدگی، سطوح پایین یا طبیعی گنادوتروپین‌ها و پاسخ طبیعی گنادوتروپین‌ها به تحریک GnRH، اما فقدان یا surge ناکافی LH در میانه سیکل و کاهش ترشح پالسی طبیعی (دامنه یا فرکانس، یا هر دو) گنادوتروپین‌ها و هیپواستروژنمی بدون ناهنجاری ارگانیک تعریف می‌شود. این وضعیت می‌تواند در زنان با وزن طبیعی اما درصد چربی بدن کاهش‌یافته نیز رخ دهد. این بیماران دارای سطوح کورتیزول بالاتر از میانگین هستند. سطح T4 آزاد، T3 آزاد کاهش یافته ولی T4 توتال و سطح TSH طبیعی است و کاهش سطح لپتین که احتمالاً ناشی از اختلال خفیف در الگوی غذایی و تغییر مصرف انرژی است. پیامد آن از یک کمبود شدید استروژن تا عدم تخمک‌گذاری و یک فاز لوتئال کوتاه متغیر است. کاهش تراکم استخوان نگران‌کننده است. ژن‌های دخیل در هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک مانند GNRHR، KAL1 و PROKR2 در الگوهای هتروزیگوت در زنان مبتلا به آمنوره عملکردی هیپوتالاموس یافت می‌شوند که نشان‌دهنده استعداد ژنتیکی به شرایطی است که توسط انواع مختلف استرس‌ها ایجاد می‌شود. بنابراین آمنوره عملکردی ممکن است یک اختلال عملکردی ساده نباشد.



۵- پسر ۱۶ ساله‌ای به علت عدم بروز صفات ثانویه جنسی و کوچک بودن آلت تناسلی مراجعه کرده. او سابقه نهان بیضگی داشته که عمل شده است. والدین از افت تحصیلی شاکی هستند. قد ۱۶۸ سانتی‌متر و وزن ۷۳ کیلو دارد. در معاینه پوست زبر و خشن، ژنیکوماستی، بیضه‌ها و آلت کوچک، استرابیسم، پتوز و نیستاگموس دارد. $FSH=0.23 \text{ IU/L}$, $LH=0.1 \text{ IU/L}$ است و پس از تزریق تریتورلین، افزایش گنادوتروپین‌ها بسیار جزئی بود. احتمال همه مشکلات زیر در این بیمار می‌باشد، به جز:

الف) مشکلات کلیوی

ب) متاکارپ بلند

ج) آتاکسی مخچه‌ای

د) اختلالات تشنجی

پاسخ: گزینه ب

آنوسمی یا هیپوسمی ناشی از آنژی یا هیپوپلازی لوب‌ها یا Sulci بویایی با کمبود GnRH در سندرم کالمن همراه است که شایع‌ترین شکل IHH است. اگرچه از دست دادن بویایی معمولاً با درجه کمبود GnRH مرتبط است ولی حتی در آنوسمی کامل (که در فرم کلاسیک KAL1 یافت می‌شود)، کمبود GnRH ممکن است پارشیل باشد از آنجایی که افراد مبتلا اغلب متوجه اختلال در بویایی نمی‌شوند آزمایش با رقت‌های درجه‌بندی شده از رایحه‌های خالص برای تعیین آنوسمی نسبی ضروری است. در بیماران مبتلا به سندرم کالمن، پالس‌های شبانه گنادوتروپین‌ها که در پسران قبل از بلوغ طبیعی دیده می‌شود، کاهش یافته هستند یا وجود ندارند، اگرچه مقادیر ترشح در طول روز برابر است. بیضه‌های نزول نکرده در این سندرم و همه انواع هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک در پسران شایع است. میزان کمبود GnRH با اندازه بیضه‌ها ارتباط دارد. میکروپنیس در حدود نیمی از مذکرهای مبتلا به سندرم کالمن دیده می‌شود، به دلیل عدم افزایش گنادوتروپین هیپوفیز که بطور کاراکتریستیک در normal midgestation fetus رخ می‌دهد.

نقایص مرتبطی که به طور نامنسجمی همراه سندرم کالمن وجود دارند عبارتند از: شکاف لب، شکاف کام، فیوژن ناقص صورت، اختلالات تشنجی، متاکارپ کوتاه، pes cavus، کاهش شنوایی حسی عصبی (به ندرت در فرم مرتبط با X یافت می‌شود)، آتاکسی سربرال و نیستاگموس، اختلالات حرکتی چشم یا آپلازی یا دیسپلازی یک‌طرفه و یا ندرتا دوطرفه کلیه و حرکات آینه‌ای در اندام فوقانی (به عنوان مثال، سین‌کینزی دو دستی)، محدود به فرم X-linked

۶- پسر ۷ ساله‌ای به علت ژنیکوماستی ارجاع شده است. در معاینه قد و وزن در صدک 75th قرار دارند. بیضه‌ها غیرقرینه هستند و بیضه چپ بزرگتر است. همچنین موهای پوبیس در مرحله دو تانر هستند. او پنیس ۷ سانتی‌متر دارد. در سونوگرافی در بیضه چپ توده‌ای به ابعاد ۶×۹ میلی‌متر همراه با کلسیفیکاسیون مشهود است. در آزمایشات انجام شده:

$FSH=0.5 \text{ mIU/l}$

$LH=0.05 \text{ mIU/l}$



Testosterone=1 ng/ml
DHEA Sulfate=60 µg/mL (30-50)
Estradiol=15 pg/mL (< 10)
17OH Progesterone=1 ng/ml
Beta-hCG=< 0.1 mIU/mL

کدام یک از تشخیص‌های زیر مطرح است؟

adrenal rest tumor (الف)

leydig cell tumor (ب)

familial testotoxicosis (ج)

seminoma of testes (د)

پاسخ: گزینه ب

تومور سلول لیدیک: تومورهای بیضه در دوران کودکی نادر هستند و ۱ تا ۲ درصد از تمام تومورهای solid کودکان را تشکیل می‌دهند و تومورهای سلول لیدیک تنها ۱/۵٪ از آنها را تشکیل می‌دهند. تومورهای سلول لیدیک تولیدکننده آندروژن به ندرت بدخیم هستند و رشد آهسته دارند اما باید درمان شوند، در غیر این صورت فیوژن اپی‌فیزیال قد نهایی را محدود می‌کند و بلوغ زودرس بر تکامل اجتماعی تأثیر می‌گذارد. این تومورها که از مزانشیم اولیه منشأ می‌گیرند تحت عنوان تومورهای سلولی بینابینی طبقه بندی می‌شوند و بیشتر در سنین ۴ تا ۵ سالگی رخ می‌دهند. بزرگ شدن یک‌طرفه (اغلب ندولار) بیضه معمولاً در پسران مبتلا به این نئوپلاسم رخ می‌دهد (اگرچه ۵ تا ۱۰ درصد موارد دوطرفه هستند). برعکس، هر دو بیضه در پسران مبتلا به CAH یا تومور آدرنال ویریل کننده دارای اندازه طبیعی (کوچک) برای سن تقویمی هستند. اگرچه جهش‌های فعال کننده رسپتور LH در چندین پسر مبتلا به آدنوم سلول لیدیک اسپورادیک شناسایی شد ولی هیچ جهش شناخته شده‌ای را نمی‌توان در سایر بیماران یافت. در ضایعات خوش خیم بیضه به جای ارکیدکتومی، testis sparing surgery یا پیگیری رادیوگرافیک بیضه انجام می‌شود.

Williams Textbook of Endocrinology 2024

تومور سلول لیدیک بیضه از علل نادر بلوغ کاذب زودرس (بلوغ مستقل از گنادوتروپین) می‌باشد و باعث بزرگ شدن نامتقارن بیضه‌ها می‌شود. سلول‌های لیدیک قبل از بلوغ کم هستند و تومورهای ناشی از آنها در بزرگسالان شایع‌تر است. با این حال، موارد نادر در کودکان رخ می‌دهد. کوچکترین مورد گزارش شده در یک پسر ۱ ساله بود. اگرچه تا ۱۰ درصد از تومورهای بالغین ممکن است بدخیم باشند، تومورهای بدخیم متاستاتیک در کودکان گزارش نشده است و تومورهای سلول لیدیک کودکان معمولاً یک‌طرفه و خوش خیم هستند. برخی از تومورها ممکن است به دلیل جهش‌های فعال کننده سوماتیک گیرنده هورمون LH باشد.

تظاهرات بالینی همان‌هایی اند که در بلوغ مذکر دیده می‌شود. شروع بلوغ معمولاً در سن ۵ تا ۹ سالگی رخ می‌دهد. پوبارک یک‌طرفه ناشی از عملکرد هورمون موضعی شرح داده شده است. ژنیکوماستی ممکن است رخ دهد. تومور بیضه معمولاً به راحتی قابل احساس است. اندازه بیضه بدون عارضه طرف مقابل نسبت به سن بیمار طبیعی است.



سطح تستوسترون پلازما به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد و FSH و LH سرکوب می‌شود. سونوگرافی ممکن است به تشخیص تومورهای کوچک غیر قابل لمس کمک کند. بیوپسی آسپیراسیون با سوزن ظریف ممکن است به تعیین تشخیص کمک کند. درمان شامل رزکسیون بیضه آسیب‌دیده با جراحی است. این تومورها عموماً به شیمی‌درمانی مقاوم هستند. پیشرفت ویریلیزاسیون پس از برداشتن تومور متوقف می‌شود و ممکن است معکوس شدن نسبی علائم بلوغ زودرس رخ دهد.

Nelson Textbook of pediatrics 2024

۷- در کدام یک از موارد زیر پس از قطع هورمون رشد در فاز Transitional age، تست تحریکی لازم است؟

- الف) اگر در MRI اکتوپی هیپوفیز خلفی مشهود باشد.
- ب) اگر ۳ تا یا بیشتر هورمون‌های هیپوفیز کم باشند.
- ج) اگر علت کاهش هورمون رشد به علت موتاسیون ژنتیکی باشد.
- د) اگر علت کاهش هورمون رشد septo optic dysplasia باشد.

پاسخ: گزینه الف

❖ کمبود هورمون رشد (GHD) تقریباً در تمام بیماران با علل زیر دائمی است:

- **علل ژنتیکی** (ایزوله یا به عنوان بخشی از یک سندرم کمبود هورمون هیپوفیز پیچیده‌تر). GHD ژنتیکی معمولاً با حضور خوشاوندان مبتلا تشخیص داده می‌شود و با آزمایش‌های مولکولی برای ژن‌های عامل که شامل POU1F1 (Pit-1)، PROP1 و GH1 می‌شود تأیید می‌شود. مبتلایان به انواع جهش در GH1 تمایل به ایجاد آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده اندکی پس از شروع درمان GH دارند که منجر به از دست دادن مشخص و سریع پاسخ رشد به هورمون رشد می‌شود.
- **علل ساختاری** (به عنوان مثال، مرتبط با آنومالی‌های کرانیوفاشیال میدلاین مانند هیپوپلازی عصب بینایی/دیسپلازی سپتواتیک). GHD در بیماران مبتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی، به عنوان مثال، آژنری ساقه هیپوتالاموس-هیپوفیز (infundibulum)، در ناحیه سلار یا سوپراسلار، بسیار زیاد است، که توسط MRI نشان داده می‌شود. یک استثنا، یافتن هیپوفیز خلفی اکتوپیک است که معمولاً با GHD دائمی همراه نیست.
- **علل ارگانیکی GHD:** به دنبال جراحی مغز و پرتودرمانی برای کرانیوفارنژیوم یا سایر تومورهای مغزی. به دنبال پرتودرمانی به مغز برای بدخیمی‌های خونی (که به ویژه در دوزهای بیش از ۴۰ گری رایج است) نوزادان یا کودکان خردسال به ویژه در برابر ایجاد GHD دائمی پس از تابش مغز آسیب‌پذیر هستند. برخی نیز دچار بلوغ زودرس می‌شوند (به ویژه دختران).
- **کمبودهای متعدد هورمون هیپوفیز.** به عنوان مثال، برای کسانی که کمبود سه یا بیشتر هورمون هیپوفیز دارند، احتمال GHD پایدار بیشتر از ۹۵ درصد است.



از آنجایی که بیماران با این ویژگی‌ها به احتمال زیاد GHD دائمی دارند، آزمایش گسترده برای GHD در طول دوره transition ضروری نیست. در عوض، کمبود مداوم را می‌توان با قطع درمان GH برای تقریباً یک ماه و سپس اندازه‌گیری غلظت سرمی فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1) تأیید کرد.

اگر سطح IGF1، $-2SD$ - کمتر از میانگین باشد، GHD ادامه‌دار تأیید می‌شود و بررسی بیشتری لازم نیست. در این حالت بیماران باید در دوران نوجوانی و بزرگسالی با دوزهای متناسب با سن، جایگزینی مداوم GH داشته باشند.

Up To Date 2022

۸- زهرا دختر ۱۰ ساله‌ای است که به علت کوتاهی قد و کاهش سرعت رشد تحت بررسی است. او طی دو سال گذشته $\text{Height SDS} = -1.5$ ، $\text{Height Velocity SDS} = -2.1$ داشته است. در معاینه نکته مثبتی ندارد. سایر بررسی‌های انجام شده طبیعی است. IGFBP3 : IGF1 : -2.5 SDS و -2.2 SDS می‌باشد. اقدام بعدی کدام است؟

الف) فالوآپ ۶ ماهه

ب) تست تحریکی هورمون رشد

ج) Brain MRI

د) بررسی GHBP

پاسخ: گزینه ج

با توجه به جدول (step 2)

کودکی که اختلالات اکسولوژیک (کوتاهی شدید قد یا کاهش شدید رشد) یا ریسک فاکتور دارد زمانی که در Step 2 سطح IGF1 و IGFBP3 هر دو کمتر از ($-2SD$) باشند می‌توان مستقیماً وارد step 4 و انجام brain MRI با تأکید بر آناتومی هیپوفیز-هیپوتالاموس شد و اگر MRI اینرمال بود انجام تست تحریکی optional خواهد بود.



Step 1: Defining the Risk of Disorders of the GH-IGF1 Axis

Auxologic abnormalities

Severe short stature (height SDS < -3 SD)

Severe growth deceleration

Height < -2 SD and height velocity < -1.0 SD over 2 years

Height < -1.5 SD and height velocity < -1.5 SD over 2 years

Risk factors

History of a brain tumor, cranial irradiation, or other documented organic or congenital hypothalamic-pituitary abnormality

Incidental finding of hypothalamic-pituitary abnormality on MRI

If any of the above exists, proceed with step 2; if not, follow clinically and return to step 1 in 6 months

Step 2: Screening for Disorders of the GH-IGF1 Axis and Other Diseases

A. Order a laboratory panel, including a bone age, free T_4 , TSH, chromosomes (in females), and nonendocrine tests; if indicated, refer back to primary care physician or treat diagnosed conditions as appropriate.

B. Order an IGF1 and IGFBP3 level.

If IGF1/IGFBP3 are both above the -1 SD, follow clinically and return to step 1 in 6 months.

If IGF1/IGFBP3 are both below -2 SD, proceed to step 4. If MRI is abnormal, GH provocative testing is optional.

Otherwise, proceed to step 3. If this is a patient with delayed adolescence, consider sex steroid treatment prior to step 3.



Step 3: Testing GH Secretion

This step can be bypassed if a clear GHD risk factor and severe IGF deficiency are identified.

Perform two of the following GH stimulation tests (if appropriate, estrogen prime) (see Table 25.11):

Clonidine

Arginine

Insulin
Glucagon

I-Dopa

Propranolol

If all GH levels are $<7 \mu\text{g/L}$, go to step 4.

If peak GH $>15 \mu\text{g/L}$, obtain GHBP; if GHBP $<-2 \text{ SD}$, consider an IGF-generation test and, if abnormal, IGF treatment.

If peak GH $>15 \mu\text{g/L}$ and GHBP is normal, follow clinically and return to step 1 in 6 months.

If peak GH is between 7 and $15 \mu\text{g/L}$, return to step 1 in 6 months.

Step 4: Evaluating the Pituitary

Perform MRI, with particular emphasis on hypothalamic-pituitary anatomy.

Test HPA, if not already done (CRH stimulation or ITT), and teach cortisol supplementation as needed (must do this if MRI is abnormal).

Consider molecular evaluation of GH, GHR, or GHRHR and other potential genetic defects (see Fig. 25.2).

Step 5: Treating for Growth Promotion

Initiate GH treatment at appropriate dose levels.

If GHIS is suspected, consider IGF therapy, if available.

Regularly evaluate growth parameters, IGF1, and IGFBP3, as well as compliance and safety (see Table 25.14).

GH secretion should be retested, according to adult GH assessment protocols, at the end of growth.



۹- در مورد اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر قد همه صحیح است، به جز:

الف) دریافت $12-15 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ هیدروکورتیزون باعث کاهش رشد قد می شود.

ب) در صورتی که پردنیزولون بیش از 0.35 mg/kg/day باشد، تجویز هورمون رشد بی اثر است.

ج) کورتون استنشاقی با دوز متوسط رشد را به طور موقت کم می کند.

د) کورتون اگر به طور یک روز در میان داده شود، تأثیری بر کاهش رشد ندارد.

پاسخ: گزینه د

سندرم کوشینگ (زیادی گلوکوکورتیکوئید):

افزایش گلوکوکورتیکوئید رشد اسکلتی را مختل می کند و با متابولیسم طبیعی استخوان از طریق مهار فعالیت استئوبلاستی تداخل می کند و باز جذب استخوان را افزایش می دهد. این اثرات مرتبط با مدت زمان افزایش استروئید است، صرف نظر از اینکه سندرم کوشینگ به دلیل ترشح بیش از حد ACTH، تومور آدرنال، یا تجویز گلوکوکورتیکوئید باشد.

حتی دوزهای متوسط گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی می تواند رشد را مهار کند. این دوزها ممکن است پردنیزون $3-5 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ یا هیدروکورتیزون $12-15 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ باشد. (یعنی فقط کمی بالاتر از آن چیزی که جایگزین فیزیولوژیک در نظر گرفته می شود). اثرات توکسیک گلوکوکورتیکوئیدها بر روی اپی فیز ممکن است تا حدودی حتی پس از اصلاح افزایش مزمن گلوکوکورتیکوئید باقی بماند و بیماران اغلب به قد هدف خود نمی رسند. هر چه مدت زمان طولانی تر و افزایش گلوکوکورتیکوئید بیشتر باشد، احتمال کاهش رشد افزایش می یابد. درمان متناوب با گلوکوکورتیکوئید اثرات سوء کمتری بر روی رشد دارد اما این اثر بطور کامل حذف نمی شود.

در گلوکوکورتیکوئیدهای استنشاقی که برای درمان آسم تجویز می شوند، ریسک مهار رشد پایین تر است با این حال حتی در دوزهای اندک (مثلاً 400 میکروگرم در روز بکلومتازون، 200 میکروگرم در روز فلوتیکازون، 400 میکروگرم در روز بودزوناید) می توانند حداقل به طور موقت رشد را کاهش دهند. با این حال کورتیکواستروئیدهای استنشاقی به نظر نمی رسد که به طور قابل توجهی قد نهایی را مختل کنند.

درمان با GH می تواند بر برخی از اثرات بازدارنده رشد گلوکوکورتیکوئیدهای اضافی غلبه کند. افزایش نرخ رشد ناشی از GH رابطه معکوس با دوز گلوکوکورتیکوئید دارد، درمان GH در دوزهای پردنیزون بیش از 0.35 mg/kg/day مفید نیست. تجویز GH یا IGF1 می تواند بسیاری از اثرات کاتابولیک افزایش گلوکوکورتیکوئیدها را کاهش دهد.

تومورهای آدرنال که مقادیر زیادی گلوکوکورتیکوئید ترشح می کنند می توانند آندروژن های اضافی تولید کنند که ممکن است اثرات بازدارنده رشد گلوکوکورتیکوئیدها را بپوشاند. علاوه بر این، سندرم کوشینگ در کودکان ممکن است تمام علائم و نشانه های بالینی مرتبط با این اختلال در بزرگسالان ایجاد نکند و ممکن است با توقف رشد ظاهر شود. با این حال، سندرم کوشینگ یک تشخیص غیرمحمتمل در کودکان مبتلا به چاقی است زیرا چاقی آگزوزن با رشد طبیعی یا حتی تسریع شده اسکلتی همراه است و کند شدن رشد معمولاً زمانی که سایر علائم سندرم کوشینگ ظاهر شده اند، آشکار می شود.



۱۰- شیرخوار سه ماهه به علت زردی چشم‌ها و پوست در بخش بستری شده است. بیماری از یک ماه قبل شروع شده. والدین از سفید شدن رنگ مدفوع شاکی هستند. آزمایشات به شرح زیر است:

AST=30 U/L
ALT=35 U/L
GGT=195 U/L
Total bilirubin=9.74 mg/dl, direct bilirubin=5.64 mg/dl
Ammonia=normal
Urinary succinylacetone=normal
Methionine, Tyrosine, Alanine, Threonine: Increased

کلیه بررسی‌های عفونی منفی بوده است. در سونوگرافی کبد نکته خاصی ندارد. در اسکن انجام شده آترزی مجاری صفراوی ندارد و در بیوپسی کبد فقط مختصری کلستاز و فیبروز خفیف دارد. با توجه به اینکه تشخیص خاصی داده نشد برای وی شیر MCT شروع شد و با ursodeoxycholic acid درمان شد. به تدریج وزن‌گیری بهتر شد و بیلی‌روبین کاهش یافت و توانست شیر مادر را در سن چهارده ماهگی تحمل کند. همه موارد زیر در مورد بیمار فوق قابل انتظار است، به جز:

الف) افزایش سیترولین

ب) اختلال در فاکتورهای انعقادی

ج) اختلال در آنزیم گالت

د) افزایش سطح گالاکتوز خون

پاسخ: این سوال به دلیل تکراری بودن حذف شد

۱۱- دختر سیزده و نیم ساله‌ای به علت کوتاهی قد و عدم بروز صفات ثانویه جنسی ارجاع شده است. او از اوایل کودکی به طور نامرتب تحت درمان با هورمون رشد بوده است. والدین از تأخیر تکامل و تشنج وی از دوران نوزادی شاکی هستند. همچنین از سن دو سالگی با تشخیص دیابت بی‌مزه تحت درمان است. در معاینه آتروفی عصب اپتیک و نیستایگموس چرخشی دارد. در MRI انجام شده از مغز، آتروفی کورپوس کالوزوم و هیپوپلازی ساقه مغز و اکتوپی هیپوفیز خلفی گزارش شده است. همه عوامل مادری زیر در ایجاد اختلال مذکور دخیل هستند، به جز:

الف) سیگار

ب) سن کم

ج) دیابت

د) هایپر تانسیون

پاسخ: گزینه د

دیسپلازی سیتوآپتیک:

سندرم نادر دیسپلازی سیتوآپتیک (SOD) در شکل کامل، ترکیبی از هیپوپلازی یا عدم وجود کیاسم اپتیک یا اعصاب بینایی (یا هر دو)، آترزی یا هیپوپلازی سپتوم پلوسیدوم یا جسم پینه‌آل (یا هر دو) و نارسایی هیپوتالاموس است. میزان ناهنجاری‌های آناتومیکی و عملکردی می‌تواند متفاوت



باشد اما معمولاً به موازات یکدیگر هستند. GHD می‌تواند به خودی خود یا در ترکیب با کمبود ACTH, TSH یا گنادوتروپین‌ها رخ دهد. حدود ۵۰ تا ۷۰ درصد از کودکان با نقایص شدید آناتومیک، هیپوپیتوئیتاریسم یا حداقل اینرما-لیتی‌های قابل شناسایی در محور GH-IGF دارند، و این تشخیص باید در هر کودکی که دارای نارسایی رشد همراه با نیستارگموس پاندولی یا چرخشی یا اختلال بینایی و یک دیسک اپتیک کوچک در نظر گرفته شود. در برخی بیماران، ساقه هیپوفیز هیپوپلاستیک یا منقطع و هیپوفیز خلفی اکتوپیک توسط MRI شناسایی شده است. تعداد فزاینده‌ای از جهش‌ها در فاکتورهای رونویسی رشدی از جمله HESX1, SOX2, SOX3, OTX2، در پاتوژنز دیسپلازی سیتوپاتیک دخیل هستند. اخیراً جهش در ژن‌هایی که با هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک مرتبط هستند؛ PROKR2, FGF8 و FGFR1، مشخص شده است که با سایر کمبودهای هورمون‌های هیپوفیزی همراه با دیسپلازی سیتوپاتیک همراهی دارند. شرایط مختلف محیط و ژنتیک احتمالاً منجر به متغیر بودن فنوتیپ می‌شود.

☆ بروز افزایش یافته SOD در فرزندان مادران جوان، فرزندان اول، مناطق با بیکاری بالا و نوزادانی که در معرض داخل رحمی داروها، سیگار، الکل یا دیابت مادری بوده‌اند.

Williams Textbook of Endocrinology 2024 (book chapter; Normal and Aberrant Growth in Children)

۱۲- شیرخوار پسر ۶ ماهه‌ای به دلیل نفرولیتایزیس ارجاع داده شده است. در گرافی مچ دست شواهد ریکتز دارد. آزمایش‌ها به شرح زیر می‌باشد:

Ca: 10.5 mg/dl
PTH < 2.5 pg/ml (10-50)
P: 2.2 mg/dl
Vit D: 50 ng/ml
1-25 OHD: 119 pg/ml (increased)
ALP: 2100 U/L

محتمل‌ترین تشخیص کدام یک می‌باشد؟

Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria (الف)

X-Linked Hypophosphatemia (XLH) (ب)

Jansen Type Metaphyseal Chondrodysplasia (ج)

Vitamin D Resistance (د)

پاسخ: گزینه الف

ریکتز هیپوفسفاتمیک ارثی هیپرکلسیوریک (HHRH):

ریکتز هیپوفسفاتمیک هیپرکلسیوریک یک اختلال اتوزومال مغلوب است و موارد اسپورادیک و فامیلیال از آن گزارش شده است. در اثر موتاسیون ژن سدیم-فسفات کوترانسپورتر تیپ ۲C کلیوی که توسط ژن SLC34A3 کد می‌شود، رخ می‌دهد.

ویژگی‌های بالینی:

در اکثر بیماران مبتلا به HHRH، شروع بیماری در دوران کودکی است و با راشیتیزم و/یا استئومالاسی که با هیپوفسفاتمی، کوتاهی قد و هیپرکلسیوری absorptive ثانویه همراه است تظاهر می‌یابد.



یک فرم دیگر این بیماری با شروع در بزرگسالی در بیمارانی که ناقلان هتروزیگوت ژن SLC34A3 بودند و با کاهش قابل توجه تراکم استخوان، شکستگی‌های متعدد، هیپوفسفاتی و هیپرکلسیوری مراجعه می‌کردند شناسایی شده است. به طور معمول هتروزیگوت‌ها اشکال خفیف‌تری از HHRH را بصورت هیپوفسفاتی خفیف، هیپرکلسیوری و نفرولیتیزیس را نشان می‌دهند اما هیچ نشانه‌ای از بیماری استخوانی ندارند. با این حال، این شکل ممکن است کمتر تشخیص داده شود و کمتر شناخته شده است.

ریکتز هیپوفسفاتیمیک با هیپرکلسیوری متفاوت از XLH می‌باشد زیرا این اختلال به انتقال فسفات محدود می‌شود و غلظت کلسیتریول سرم طبیعی است یا اغلب به میزان متناسبی برای درجه هیپوفسفاتی افزایش می‌یابد. هیپرکلسیوری احتمالاً به دلیل سطح بالای کلسیتریول و ثانویه به افزایش جذب روده‌ای کلسیم رخ می‌دهد.

درمان:

بیماران مبتلا به HHRH باید با مکمل‌های فسفات به تنهایی و با استفاده از دوز مشابهی که برای ریکتز هیپوفسفاتیمیک مرتبط با X به کار می‌رود درمان شوند. سطح کلسیتریول اندوژن افزایش می‌یابد و افزودن کلسیتریول اگزوژن ممکن است مضر باشد. بنابراین سطح کلسیتریول پلاسما و دفع کلسیم از طریق ادرار باید قبل از شروع درمان اندازه‌گیری شود. به نظر می‌رسد درمان جایگزینی فسفات غلظت فسفات سرم را در عرض چند روز نرمال می‌کند اما استئومالاسی را درمان نمی‌کند.

کودکان باید هر سه ماه یکبار برای نظارت بر قد، سطح سرمی کلسیم، فسفات، آلکالین فسفاتاز و کراتینین و دفع ادراری کلسیم ویزیت شوند و سونوگرافی کلیه باید یک بار در سال برای ارزیابی نفروکلسینوز انجام شود. برای جلوگیری از بروز مجدد ریکتز و تعیین سن استخوان باید سالی یک بار رادیوگرافی دست انجام شود.

Up To Date 2022 (Hereditary hypophosphatemic rickets and tumor-induced

۱۳- پسر ۲ ساله‌ای به درمانگاه ارجاع شده است. از ۳ ماهگی کمی شل بوده و تحت بررسی بوده و شرح حال استفراغ‌های مکرر را از آن زمان می‌دهد. از ۸ ماهگی حرکات دیس تونی داشته است. از یک سالگی شروع به حرکات گاز گرفتن لب‌ها کرده است و شواهد آسیب در لب‌ها و انگشتان مشهود است و اسپاستیسیتی اندام‌ها دیده می‌شود. در آزمایش همراه بیمار: $\text{Uric acid}=12 \text{ mg/dl}$, $\text{Urine uric acid to Cr}=5$. در مورد بیمار همه موارد صحیح است، به جز:

الف) نارسایی کلیه از مهم‌ترین عوارض بیماری می‌باشد.

ب) همودیالیز در پیشگیری از عوارض نورولوژیک مؤثر است.

ج) رژیم با محدودیت فروکتوز و پورین توصیه می‌شود.

د) پیوند مغز استخوان در بیمار مؤثر نیست.

پاسخ: گزینه ب

بیماری Lesch-Nyhan (LND):

لش‌نیهان یک اختلال نادر وابسته به X متابولیسم پورین است که در نتیجه کمبود HPRT (هیپوگزانتین گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز) ایجاد می‌شود. این آنزیم به طور معمول در تمامی سلول‌های بدن وجود دارد ولی بیشترین غلظت آن در مغز، به ویژه در هسته‌های قاعده‌ای است.



تظاهرات بالینی شامل هیپراوریسمی، ناتوانی ذهنی، اختلال حرکتی دیستونیک است که ممکن است با کره آنتوز و اسپاستیسیته، تکلم دیزآرتیک و گاز گرفتن اجباری خود که معمولاً با رویش دندانها شروع می‌شود همراه باشد. در این اختلال تولید بیش از حد پورین وجود دارد. اکثر افراد مبتلا به LND کلاسیک دارای سطوح پایین یا غیرقابل اندازه‌گیری آنزیم HPRT هستند. کمبود نسبی در HPRT (سندرم Kelley-Seegmiller) با فعالیت آنزیم بیشتر از ۱/۵ تا ۲ درصد همراه با تولید بیش از حد پورین و اختلال عملکرد عصبی متغیر (کمبود HPRT نورولوژیک) همراه است. در کمبود HPRT با سطوح آنزیمی بیش از ۸ درصد، همچنان تولید بیش از حد پورین (و اسید اوریک) وجود دارد، اما ظاهراً عملکرد مغزی طبیعی است (هیپراوریسمی وابسته به HPRT)، اگرچه ممکن است نقص‌های شناختی رخ دهد. هیچ اختلال اختصاصی مغز پس از هیستوپاتولوژی دقیق و میکروسکوپ الکترونی مناطق آسیب دیده مغز ثبت نشده است. MRI کاهش حجم بازال گانگلیا را نشان می‌دهد.

تظاهرات بالینی:

در هنگام تولد، نوزادان مبتلا به LND هیچ اختلال عملکرد عصبی آشکاری ندارند. پس از چند ماه، تاخیر تکاملی و علائم عصبی آشکار می‌شود. قبل از ۴ ماهگی ممکن است استفراغ‌های مکرر، هیپوتونی و مشکل در ترشحات (difficulty with secretions) مشاهده شود. در ۸ تا ۱۲ ماهگی، علائم اکستراپیرامیدال ظاهر می‌شود که عمده‌تاً شامل حرکات دیستونیک می‌باشد. در برخی بیماران اسپاستیسیته ممکن است در این زمان آشکار شود و گاهی در زمان‌های بعدی در زندگی آشکار می‌شود. عملکرد شناختی معمولاً در حد ناتوانی خفیف تا متوسط ذهنی گزارش شده است، سن شروع خودآزاری و آسیب به خود [self-injurious behavior (SIB)] ممکن است از یک سالگی و گاهی از اواخر نوجوانی باشد. آسیب به خود علی‌رغم سالم بودن تمامی حس‌ها، از جمله حس درد رخ می‌دهد، رفتار آسیب‌رسان به خود (SIB) معمولاً با گاز گرفتن خود شروع می‌شود، اگرچه سایر الگوهای SIB با گذشت زمان ظاهر می‌شوند. بطور کاراکتریستیک انگشتان، دهان و مخاط دهان آسیب می‌بینند. گاز گرفتن خود شدید است و باعث آسیب بافتی می‌شود و ممکن است منجر به قطع انگشتان دست و از دست رفتن قابل توجه بافت اطراف لب شود. ممکن است نیاز به کشیدن دندان‌های شیری باشد. الگوی گاز گرفتن می‌تواند نامتقارن باشد و ممکن است سمت چپ یا راست بدن ارجح باشد. نوع رفتار آنها متفاوت از آن چیزی است که در سایر سندرم‌های ناتوانی ذهنی که شامل خودآزاری است مشاهده می‌شود. در سایر سندرم‌ها کتک زدن خود و کوبیدن سر شایع‌ترین تظاهرات اولیه هستند. شدت SIB بطور کلی مستلزم مهار بیمار و بازنگهداشتن وی از خودزنی است. هنگامی که محدودیت‌ها برداشته می‌شوند، بیمار مبتلا به LND ممکن است وحشت‌زده به نظر برسد و به طور کلیشه‌ای انگشت خود را در دهان قرار دهد. بیمار ممکن است برای جلوگیری از حرکت آرنج، محدودیتی را درخواست کند. هنگامی که مهارها و بازنگهدارنده‌ها قرار می‌گیرند یا جایگزین می‌شوند، بیمار ممکن است آرام و شاد به نظر برسد. گفتار دیزآرتیک ممکن است باعث مشکلات ارتباط بین فردی شود. با این حال، کودکان با عملکرد بالاتر می‌توانند احساسات خود را به طور کامل بیان کنند و در گفتار درمانی شرکت کنند. * وجود دیستونی همراه با آسیب به خود از ناحیه دهان و انگشتان نشان‌دهنده LND است. در کمبود نسبی HPRT، تشخیص مرتبط است با هیپراوریسمی به تنهایی یا هیپراوریسمی و اختلال حرکتی دیستونیک.

سطوح سرمی اسید اوریک بیش از $5-4 \text{ mg/dl}$ و نسبت اسید اوریک ادرار به کراتینین $4-3:1$ به شدت نشان‌دهنده کمبود HPRT است، به ویژه زمانی که با علائم عصبی همراه باشد. تشخیص قطعی نیاز به آنالیز آنزیم HPRT دارد. درک این اختلال مولکولی منجر به درمان دارویی موثر برای تجمع اسید اوریک و توفوس آرتریت، سنگ کلیه و نوروپاتی شده است. با این حال، کاهش اسید اوریک به تنهایی بر جنبه‌های عصبی و رفتاری LND تأثیر نمی‌گذارد. علی‌رغم درمان از بدو تولد برای افزایش اسید اوریک، این درمان بر علائم رفتاری و عصبی بی‌تأثیر هستند. مهمترین عوارض LND نارسایی کلیه و آسیب به خود است. مدیریت پزشکی LND بر پیشگیری از نارسایی کلیه با درمان دارویی هیپراوریسمی، با مصرف مایعات زیاد همراه با قلیایی کردن و آلپورینول (یا اغلب فبوکسوستات febuxostat) تمرکز دارد. رژیم غذایی کم پورین و کاهش مصرف فروکتوز نیز موثر است.



آسیب به خود از طریق مدیریت رفتار و استفاده از مهارکننده‌ها و/یا کشیدن دندان‌ها کاهش می‌یابد. رویکردهای دارویی برای کاهش اضطراب و اسپاستیسیته با دارو نتایج متفاوتی دارند. دارودرمانی بر مدیریت علامتی اضطراب ایجاد شده، تثبیت خلق‌وخو و کاهش رفتار آسیب‌رسانی به خود متمرکز است. گرچه هیچ درمان دارویی استاندارد وجود ندارد دیازپام ممکن است برای علائم اضطراب، ریسپریدون برای رفتار پرخاشگرانه و کاربامازپین یا گاباپنتین برای تثبیت خلق مفید باشد. هر یک از این داروها ممکن است SIB را با کمک به کاهش اضطراب و تثبیت خلق و خوی کاهش دهند- (S-adenosylmethionine (SAME) که تصور می‌شود با کاهش نوکلئوتید در مغز مقابله می‌کند، گزارش شده است که به طور خاص در برخی موارد میزان آسیب به خود را کاهش می‌دهد.

هیچ مدرکی مبنی بر اینکه پیوند مغز استخوان (BMT) یک رویکرد درمانی مفید است وجود ندارد. این درمان هنوز تجربی و بالقوه خطرناک است.

Nelson Textbook of pediatrics 2024 (book chapter; Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism)

۱۴- پسر ۱۱ ساله را برای بررسی بزرگی پستان به کلینیک آورده‌اند. او از چندین ماه قبل تورم و بزرگی پستان پیدا کرده ولی ترشحات وجود ندارد. تماس با مواد آرایشی نداشته. در معاینه فیزیکی قد ۱۵۴ سانتی‌متر، وزن ۴۷ کیلوگرم و نکته مثبت دیگری ندارد. پستان‌ها قرینه و قطر گلاندولار نسج پستان ۲ سانتی‌متر است. موی پوبیس در مرحله دو تانر است. حجم بیضه‌ها شش سی‌سی و طول آن‌ها ۳/۵ سانتی‌متر است. در بررسی‌های انجام شده:

Testosterone=0.58 ng/ml

Estradiol=2 pg/ml (5-16)

بررسی کبد، کلیه و تیروئید مشکلی ندارد و سن استخوانی برابر با سن واقعی است. height target=167 cm است. کدام یک از اقدامات زیر برای وی لازم است؟

الف) بررسی تومورمارکرها

ب) تجویز مهارکننده‌های آروماتاز

ج) مشاوره جراحی

د) اطمینان دادن و فالوآپ ۶ ماهه

پاسخ: گزینه د

ژنیکوماستی بلوغ:

در اوایل تا اواسط بلوغ، بالغ بر ۷۰٪ از مردان درجات مختلف هیپرپلازی ساب آرتولار سینه‌ها را تجربه می‌کنند. اوج بروز در ۱۴ سالگی و در مرحله تانر ۳ تا ۴ و در حجم بیضه ۵ تا ۱۰ میلی‌لیتر است. ژنیکوماستی فیزیولوژیک بلوغ ممکن است فقط یک پستان را درگیر کند. بزرگ شدن هر دو پستان به میزان نامتناسب یا در زمان‌های مختلف نامعمول نیست. تندرست پستان شایع اما گذرا است. پسرفت خودبه‌خودی ممکن است در عرض چند ماه رخ دهد. به ندرت بیش از ۲ سال باقی می‌ماند. ناراحتی روانی اجتماعی قابل توجهی ممکن است وجود داشته باشد، بویژه در مردان چاق با پستان‌های نسبتاً بزرگ.

تصور می‌شود که علت ژنیکوماستی عدم تعادل بین اثر استروژن و آندروژن در سطح بافت پستان باشد. آزمایش معمولاً هیچ تفاوت قابل توجهی را در سطوح استروژن و آندروژن در گردش بین مردان مبتلا و غیر مبتلا نشان نمی‌دهد اما درجات جزئی عدم تعادل در سطوح آزاد هورمون ممکن است همچنان وجود داشته باشد. هورمون‌های دیگر از جمله لپتین و LH ممکن است مستقیماً رشد سینه را تحریک کنند و در ژنیکوماستی بلوغ