

# جنبه‌های پزشکی، بهداشتی و اجتماعی HIV/AIDS

## تغییرات و بیماری‌های غدد درون ریز

فهرست مطالب گفتار نهم / دکتر مهرعلی رحیمی

۱۲۷	.....	مقدمه
۱۲۷	.....	تغییرات غدد درون ریز در بیماران مبتلا به عفونت HIV
۱۲۷	.....	- عملکرد غدد فوق کلیوی:
۱۲۸	.....	جدول اختلالات شایع غدد درون ریز در بیماران مبتلا به HIV/AIDS
۱۲۸	.....	- عملکرد گنادی:
۱۲۸	.....	عملکرد تیروئید:
۱۲۹	.....	عملکرد سایر غدد:
۱۲۹	.....	بیماری‌های غدد درون ریز در بیماران مبتلا به عفونت HIV
۱۲۹	.....	- اختلال عملکرد آدرنوکورتیکال:
۱۳۰	.....	اندیکاسیون‌های دیگر تجویز گلوکوکورتیکوئیدها در بیماران مبتلا به HIV
۱۳۰	.....	اختلال عملکرد تیروئید:
۱۳۱	.....	هیپوگنادیسم مردان:
۱۳۱	.....	هیپوپاراتیروئیدیسم (کم کاری پاراتیروئیدیسم):
۱۳۱	.....	کم کاری هیپوفیز:
۱۳۲	.....	اختلالات ترشح وازپرسین:
۱۳۲	.....	متابولیسم چربی‌ها:
۱۳۲	.....	متابولیسم الکترولیتها:
۱۳۲	.....	هیپوناترمی:
۱۳۲	.....	هیپرکالمی (افزایش پتاشیم خون):
۱۳۲	.....	هیپوکالمی (کاهش پتاسیم خون):
۱۳۲	.....	هیپوکلسمی (کاهش کلیسم خون):
۱۳۳	.....	هیپرکلسمی (افزایش کلیسم خون):
۱۳۳	.....	منابع:

## بیماری های غدد درون ریز در مبتلایان به HIV/AIDS

دکتر مهرعلی رحیمی

گروه آموزشی بیماریهای داخلی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

### مقدمه

بسیاری از بیماران مبتلا به عفونت HIV دچار شکایات مبهمی نظیر خستگی یا کاهش وزن یا اختلالات آزمایشگاهی غیراختصاصی نظیر هیپوناترمی یا هیپوکلسمی هستند که ظن وجود بیماری غدد درون ریز را افزایش می دهد هرچند که بیماری غدد درون ریز واقعی ناشی است. اختلالات غدد درون ریز ممکن است در طول بیماری یا هر مرحله ای از عفونت با HIV رخ دهد که علل آن شامل:

- تخریب مستقیم بافت توسط ویروس
- آشفته گی های مربوط به واسطه های التهابی توسط پاسخ میزبان
- ارتشاح پاراتشیم توسط عفونت های فرصت طلب یا نئوپلاسم ها
- عوارض جانبی داروهای مصرفی
- رخدادهای غیراختصاصی ناخوشی مزمن

این مبحث به بررسی تغییرات و بیماری های غدد درون ریز خاص و نیز در باره تشخیص و درمان این حالات در بیماران مبتلا به عفونت HIV می پردازد.

### تغییرات غدد درون ریز در بیماران مبتلا به عفونت HIV

#### عملکرد غدد فوق کلیوی:

در اکثر بیماران مبتلا به عفونت HIV ، حتی بعد از شروع کاهش تعداد سلول های CD<sup>4</sup> مقادیر کورتیزول و ACTH سرم پایه طبیعی یا مختصری افزایش یافته است هر چند ذخیره هیپوفیز - آدرنال اغلب تا حدودی مختل شده است با پیشرفت بیماری کورتیزول سرم معمولاً افزایش می یابد که تقریباً مشابه سایر بیماران به شدت بدحال است. علاوه بر استرس، عفونت HIV در سیستم عصبی مرکزی ممکن است با تحریک آزاد سازی اینترلوکین ۱ (IL<sup>1</sup>) در مغز محور هیپوفیز - آدرنال را فعال کند. در اکثر بیماران ترشح آلدوسترون نرمال است.

## جدول ۱ - اختلالات شایع غدد درون ریز در بیماران مبتلا به HIV/AIDS

اختلالات غدد درون ریز	غدد درون ریز
اختلال عملکرد غیراختصاصی هیپوتالاموس - هیپوفیز ناشی از شدت بیماری یا اثر مستقیم HIV ، سندرم ترشح نامتناسب هورمون وازوپرین (SIADH)، اختلال رشد در کودکان، مقاومت به هورمون رشد در سندرم (AWS) AIDS Wasting	هیپوتالاموس - هیپوفیز
اختلال غدد فوق کلیوی ناشی از دارو، نارسائی غدد فوق کلیوی / مقاومت به گلوکوکورتیکوئیدها ، آدرنالیت سیتومگال ویروس، کاهش سطوح آندروژن‌های فوق کلیوی	فوق کلیه
هیپوتیروئید تحت بالینی، عدم افزایش $T_3$ ، افزایش $T_4$ و $T_3$ ، TBG ، افزایش $T_3$ و $T_4$ با عفونت پیشرفته و عارضه دار HIV کاهش یافته و یا در حد طبیعی باقی می‌ماند ، تیروئیدیت پنوموسیستیس کارینی	تیروئید
هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک	گنادها
افزایش حساسیت و کلیرانس انسولین، اختلات ناشی از دارو که به صورت افزایش یا کاهش قندخون تظاهر می‌کند و مقاومت به انسولین	پانکراس
هیپوپاراتیروئیدسم نسبی	پاراتیروئید
هیپوناترمی هیپوتونیک (شایعترین ۰۰۰ هیپوکالمی، هیپوکلسمی ناشی از دارو	الکترولیت‌ها

### عملکرد گنادی:

عمدتاً در مردان مطالعه شده است در اوایل بیماری سطح سرمی تستوسترون معمولاً طبیعی است اما با پیشرفت بیماری در اکثر مردان مقادیر سرمی تستوسترون پایینی و گنادتروپین‌های سرم طبیعی است که به هیپوگنادیسم هیپوگناد و تروپیک موسوم است اما مشخص نیست که این حالت ناشی از عفونت با HIV یا به علت ناتوانی عمومی است.

در زنان معمولاً عملکرد محور هیپوفیز، تخمدان و قاعدگی تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد اما در ۹۵-۵۰٪ زنان مبتلا به عفونت HIV سطح سرمی تستوسترون کل و آزاد کمتر از میانگین موجود در زنان قبل از یائسگی طبیعی است.

غلطت سرمی تستوسترون آزاد با HIV Copy number نسبت عکس و باتوده عضلانی نسبت مستقیم دارد.

### عملکرد تیروئید:

حداقل تا زمانیکه بیمار شدیداً بدحال نشده عملکرد تیروئید طبیعی است با پیشرفت بیماری سطح سرمی TBG (گلوبولین متصل شوند به تیروکسین) افزایش می‌یابد و سطح سرمی  $T_4$  کل، بالا می‌رود اما سطح سرمی

T<sup>4</sup> آزاد طبیعی است. سطح سرمی T<sup>3</sup> مگر در موارد شدید بیماری معمولاً طبیعی است.

سیتوکین های التهابی، متابولیسم هورمون تیروئید را تحت تاثیر قرار می دهند و می توانند الگوئی شبیه سندرم euthyroid sick (SES) ایجاد نمایند.

حدس می زنند که در افراد مبتلا به HIV/AIDS تست های عملکرد تیروئید ممکن است ارزش پیش گوئی داشته باشد و کاهش سطح سرمی T<sup>4</sup> و T<sup>3</sup> هماهنگ با عوارض شدید مربوط به AIDS می باشد و با افزایش مرگ و میر در ارتباط است. نشان داده شده که سطح سرمی TBG با شمارش CD<sup>4</sup>+ در بیماران مبتلا به HIV نسبت عکس دارد.

### عملکرد سایر غدد:

ترشح پرولاکتین، هورمون رشد از هیپوفیز و ترشح انسولین از پانکراس در بیماران مبتلا به عفونت HIV معمولاً طبیعی است. مقادیر سرمی IGF<sup>1</sup> معمولاً طبیعی بوده اما ممکن است در بیمارانی که دچار سوءتغذیه شده اند مشابه سایر بیماران، پایین باشد که این وضعیت می تواند موجب اختلال رشد در بعضی کودکان مبتلا به عفونت HIV گردد.

کاهش خفیف هورمون پاراتیروئید (PTH) بدون اینکه از نظر بالینی موجب هیپوکالسمی علامت دار شود در بیمارانی که به طرف ایدز پیشرفت می کنند دیده می شود.

### بیماری های غدد درون ریز در بیماران مبتلا به عفونت HIV

شواهد پاتولوژیک درگیری غدد درون ریز در بیماران مبتلا به عفونت HIV که به دلیل سایر عفونت ها جان خود را از دست می دهند شایع است اما با توجه به ظرفیت ذخیره بالای اکثر غدد درون ریز اختلال عملکرد بالینی معمول، نیست و نیازی به بررسی روتین این بیماران از نظر اختلالات غدد درون ریز نمی باشد مگر اینکه اختلالات بالینی یا آزمایشگاهی مطرح کننده این بیماری ها وجود داشته باشد.

### اختلال عملکرد آدرنوکورتیکال:

در اتوپسی حدود ۵۰٪ بیمارانی که به دلیل ایدز تلف می شوند، شواهدی از عفونت ناشی از ویروس سیتومگال یا سایر عفونت های فرصت طلب در غدد فوق کلیوی مشاهده شده است. در حالیکه نارسائی واضح غدد فوق کلیوی در ۵ تا ۱۰٪ بیماران درمان نشده با عفونت پیشرفته HIV رخ می دهد. که اکثراً به علت عفونت های فرصت طلب مثل سیتومگالوویروس و مایکوباکتریوم می باشد و بقیه به علت خود HIV یا متاستازها یا خونریزی از غدد فوق کلیوی است به ندرت نارسائی ثانویه فوق کلیوی ناشی از درگیری هیپوتالاموس یا هیپوفیز با همان عوامل عفونی یا ارتشاح لنفوم یاسارکوم کاپوزی رخ می دهد. گاهی بعضی از بیماران علائم بالینی نارسائی فوق کلیوی دارند اما سطح سرمی کورتیزول پایه طبیعی یا افزایش یافته است که این ممکن است بدلیل مقاومت به

عمل گلوکورتیکوئیدها ناشی از کاهش تمایل رستورهای نوع II به کورتیزول باشد.

از نظر بالینی کمبود مینرالوکورتیکوئیدها نادر است و بدون کمبود کورتیزول، معمول نیست. داروهائی نظیر کتوکونازول و ریفامپین به ترتیب موجب مهار سنتز کورتیزول و افزایش متابولیسم کورتیزول می‌شوند و می‌توانند نارسائی تحت بالینی فوق کلیوی را علامت دار نمایند.

نارسائی آدرنال باید در مبتلایان به HIV/AIDS پیشرفته، عفونت‌های وسیع عوامل فرصت طلب یا تصویر بالینی مطابق با نارسائی آدرنال (مثل تهوع غیرقابل توجیه، دردشکمی، کاهش وزن خستگی، هیپریگماتناسیون یا اسیدوز متابولیک، کاهش فشارخون، کاهش سدیم خون افزایش پتاسیم خون، کاهش قند خون) باید مورد توجه قرار گیرد و دوز استرس هیدروکورتیزون (۱۰۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت) باید در هر بیمار مشکوک به حمله (کریز) فوق کلیوی در حالیکه منتظر تأیید تشخیص هستیم تجویز شود.

وجود کورتیزول سرم کمتر از  $10 \mu\text{g/dl}$  ( $280 \text{ nmol/Lit}$ ) در هنگام صبح برای شک به وجود نارسائی آدرنال کفایت می‌کند و کورتیزول سرم صبحگاهی بیشتر از  $20 \mu\text{g/dl}$  آن را رد می‌کند. تست تحریکی ACTH (کوزینتروپین) باید در مواردی که کورتیزول پایه سرم کم است یا شک قوی بالینی نارسائی آدرنال وجود دارد انجام شود. همچنین بررسی محور هیپوتالاموس - هیپوفیز نیز باید انجام شود. در صورتیکه سطح سرمی ACTH بالا باشد نارسائی اولیه آدرنال مطرح است و باید تحت درمان با گلوکورتیکوئید و مینرالوکورتیکوئید (هیدروکورتیزون و فلودرو کورتیزون) قرار گیرند.

### اندیکاسیون‌های دیگر تجویز گلوکورتیکوئیدها در بیماران مبتلا به HIV:

- PCP متوسط تا شدید ( $\text{PO}_2$  شریانی  $> 70$  میلی‌متر جیوه)  $\text{PO}_2$  شریانی  $> 70$  میلی‌متر جیوه
- ITP (پورپورا ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک)
- آفت‌های اولسراتیو
- ادم مغزی ناشی از ضایعات (CNS) سیستم عصبی مرکزی (مثل توده)
- پنومونیت‌های لنفوئید بافت بینابینی
- نفروپاتی (گرفتاری کلید)

### اختلال عملکرد تیروئید:

گرچه نادر است اما کم کاری تیروئید ممکن است در این بیماران رخ دهد. در یک مطالعه از میان ۱۲ بیمار مبتلا به ایدز شدیداً بدحال میزان TSH در ۵۰٪ موارد بالا بوده که مطرح کننده کم کاری اولیه تیروئید می‌باشد. یک مکانیسم احتمالی اختلال عملکرد تیروئید عفونت مستقیم تیروئید است مثلاً تیروئیدیت ناشی از پنوموسیستیس کارینی، شایعترین عفونت تیروئید در بیماران HIV است که علائم تیپیک آن شامل تیروئید بزرگ

و دردناک می باشد درمان آن شامل داروهای ضد پنوموسیستیس و اقدامات محافظه کارانه می باشد.

عوامل دیگر مثل مایکوباکتریوم آویوم و توبرکولوزیس، می توانند موجب عفونت های تحت حاد تیروئید شوند. همچنین متاستاز تیروئید توسط سارکوم کاپوزی گزارش شده است. بهر حال هیپوتیروئیدی و هیپرتیروئیدی واضح در بیماران مبتلا به HIV نادر است.

یادآور می شود که داروهای نظیر ریفامپین که در این بیماران مصرف می شود موجب تسریع متابولیسم T<sub>4</sub> می گردد و در صورتیکه بیمار لوتیروکین مصرف می کند باید دوز آن را افزایش دهیم.

### هیپوگنادیسم مردان:

کاهش توانائی و میل جنسی در مردان مبتلا به عفونت HIV شایع است در یک مطالعه ۳۳٪ و ۶۷٪ بیماران به ترتیب کاهش توانائی جنسی و میل جنسی داشتند در یک گزارش نیز ۵۷٪ بیماران کاهش تستوسترون سرمی داشتند که الگوی هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک شایع است پاسخ سرمی گنادوتروپین ها به GNRH معمولاً طبیعی است و این نشان دهنده کاهش ترشح GNRH هیپوتالاموس می باشد. گاهی سطح گنادوتروپین ها بالاست که این امر با گزارش های مربوط به عفونت و آتروفی بیضه ها در این بیماران هماهنگی دارد.

کمو آندروژن ها به راحتی با اندازه گیری سطح تستوسترون، پرولاکتین، FSH و LH سرم هنگام صبح تشخیص داده می شود. و هیپوگنادیسم تأیید شده باید با درمان جایگزینی تستوسترون درمان شود زیرا این درمان مخصوصاً در بیماران علامت دار و بویژه در آنانی که کاهش وزن دارند باعث بهبودی عملکرد جنسی و میل جنسی، اشتها، خلق و کیفیت زندگی میشود. گرچه در بعضی از بیماران با طبیعی شدن سطح تستوسترون سرم این بهبودی حاصل نمی شود در این افراد شاخص بهتر برای بررسی فعالیت آندروژن ممکن است تستوسترون آزاد باشد.

داروهای متعددی که در درمان این بیماران استفاده می شود می توانند موجب کاهش سطح سرمی تستوسترون شوند این داروها عبارتند از کتوکونازول، Megestrol و گان سیکلویر

### هیپوپاراتیروئیدیسم (کم کاری پاراتیروئیدیسم):

کم کاری واضح پاراتیروئید علت نادر کاهش کلسیم سرم در این بیماران می باشد. عفونت می تواند موجب کم کاری نسبی پاراتیروئید گردد.

### کم کاری هیپوفیز:

این حالت در بیماران مبتلا به عفونت HIV نادر است. در گزارشات ۲ مورد کاهش تمام هورمون های هیپوفیزی (پان پیتوتریسم) یکی ناشی از عفونت هیپوتالاموس با سیتومکالوویروس و دیگری به علت توکسوپلاسموز مغزی گزارش شده است.

## اختلالات ترشح وازپرسین:

دیابت بیمزه، نادر است ولی سندرم ترشح نامتناسب وازپرسین (SIADH) شایع می‌باشد که ممکن است ناشی از عفونت‌های ریوی، سرطان یا عفونت‌های سیستم اعصاب مرکزی باشد.

## متابولیسم چربی‌ها:

سطوح سرمی تری کلسیرید با پیشرفت عفونت HIV افزایش می‌یابد که به علت هم کاهش کلیرانس و هم افزایش تولید VLDL (لیپوپروتئینی با تراکم خیلی کم) می‌باشد. کاهش فعالیت لیپوپروتئینی لیپاز (LPL) در بیماران مبتلا به ایدز نشان داده شده است اختلال متابولیسم چربی‌ها احتمالاً ناشی از اثر سیتوکین‌ها می‌باشد.

لازم به ذکر است که سطوح سرمی کلسترول، HDL و LDL در بیماران مبتلا به HIV کاهش می‌یابد

## متابولیسم الکترولیتها:

### هیپوناترمی :

بیماران مبتلا به HIV اغلب اختلالات الکترولیتی دارند یکی از شایع‌ترین این اختلالات کمبود سدیم خون (هیپوناترمی) است که در ۵۰٪ بیماران بستری و ۲۰٪ بیماران سرپائی مشاهده می‌شود. دلایل عمده این اختلال عبارتند از: سندرم ترشح نامتناسب هورمون وازوپرسین و کاهش حجم. فقط تعداد کمی نارسائی فوق کلیه دارند که باید کنار گذاشته شود و در صورت همراه بودن با افزایش پتاسیم سرم (هیپرکالمی) و اسیدوز متابولیک باید قویا به آن شک کرد.

### هیپرکالمی (افزایش پتاسیم خون) :

شیوع کمتری دارد و مطرح کننده نارسائی فوق کلیوی می‌باشد علل شایعتر آن عبارتند از: نارسائی کلیه، مصرف داروهای نظیر تریمتوپریم یا پنتامیدین و هیپوآلدوسترونسم هیپورنیمیک.

### هیپوکالمی (کاهش پتاسیم خون) :

معمولا به علت ازدست دادن مایعات از طریق گوارش یا ادراری و تجویز Foscarnet و آمفوتریسین B ایجاد می‌شود.

### هیپوکسمی (کاهش کلیسم خون) :

در این بیماران شایع است که علت آن می‌تواند کمبود ویتامین D به علت سوءتغذیه یا سوءجذب، عفونت، نارسائی کلیه و درمان با فوسکارنت باشد. پنتامیدین نیز می‌تواند موجب کاهش منیزیم و کلیسم سرم شود. عفونت شدید گاهی با هیپوکسمی علامت دار همراه است.

گاهی هیپوپاراتیروئیدیسم نسبی ممکن است وجود داشته باشد. در صورتیکه شواهد بالینی کمبود کلیسم خون مشاهده شود درمان هیپوکلیسمی باید انجام داد

### هیپرکلسمی (افزایش کلیسم خون) :

کمتر از هیپوکلسمی در این بیماران دیده می شود و اغلب موارد ناشی از فرایندهای عفونی، نئوپلاستیک یا گرانولوماتوز می باشد و بنابراین ارزیابی چنین بیمارانی باید براساس وضعیت ویتامین D متمرکز شود (نه اختلال عملکرد پاراتیروئید).

به طور خلاصه یافته های موجود بسیاری از اختلالات غدد درون ریز نسبتا غیر اختصاصی است در نتیجه در بیماران مبتلا به عفونت HIV اغلب انتظار می رود که اختلال عملکرد غدد درون ریز متعددی وجود داشته باشد از طرفی گاهی افتراق بین ناخوشی جدی و اختلال عملکرد واقعی غدد درون ریز به عنوان علل اختلالات آزمایشگاهی می تواند مشکل یا حتی غیرممکن باشد.

### منابع :

1) Upto date 10.3 (copyright 2002)

2 ) Kenneth L. Becker Preineiples and Practice of Endocrinology and Metabolism 2001 . ch 242

3 ) Wilson , Foster , Kronenberg , Larsen Williams Text Book of Endocrinology 1998

