الكيمياء الحيوية السريرية – السنة الخامسة

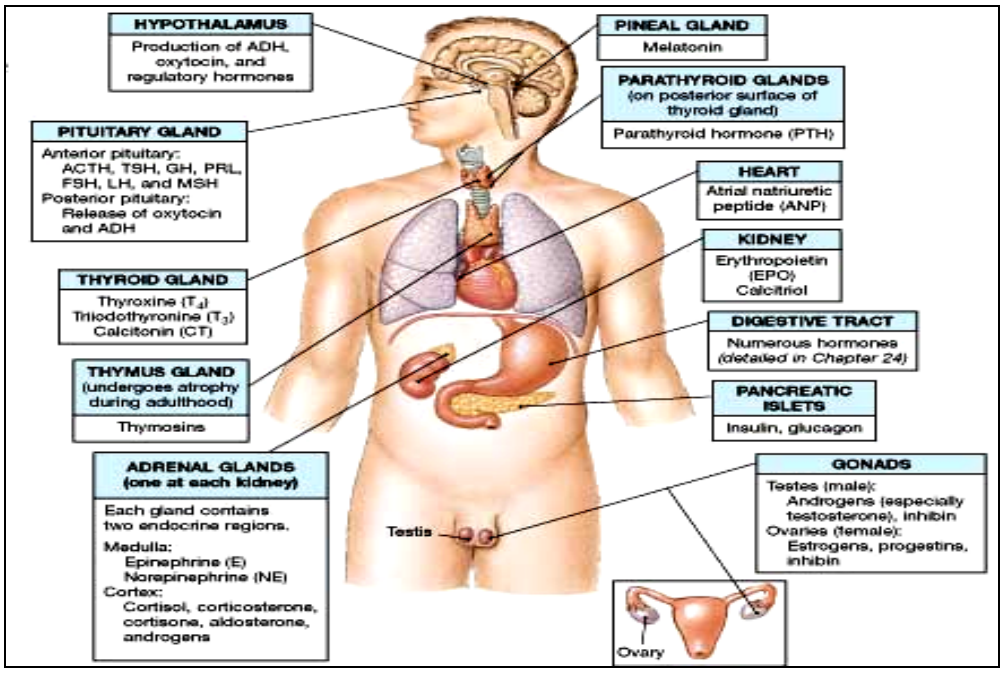
المحاضرة السادسة

أمراض الجهاز الصماوي

Endocrine System Diseases

مصطلحات الجهاز الصماوي

- Endocrine داخلي الإفراز
- Exocrine خارجي الإفراز
- Hormone هرمون
- Target organ العضو الهدف
- Hypersecretion فَرْطُ الإفْراز
- Hyposecretion نَقْصُ الإفْراز



الجهاز الصماوي Endocrine System.

تقسم أمراض الجهاز الصماوي إلى ثلاثة أقسام:

1- فرط إنتاج المُفْرَز Hyperfunction؛

2- نقص إنتاج المُفْرَز Hypofunction؛

3- تأثيرات الكتلة Tumors.

في معظم الحالات من المهم جداً ارتباط الصورة السريرية والمقايسات الهرمونية والموجودات الكيميائية الحيوية مع الصورة المر ضية.

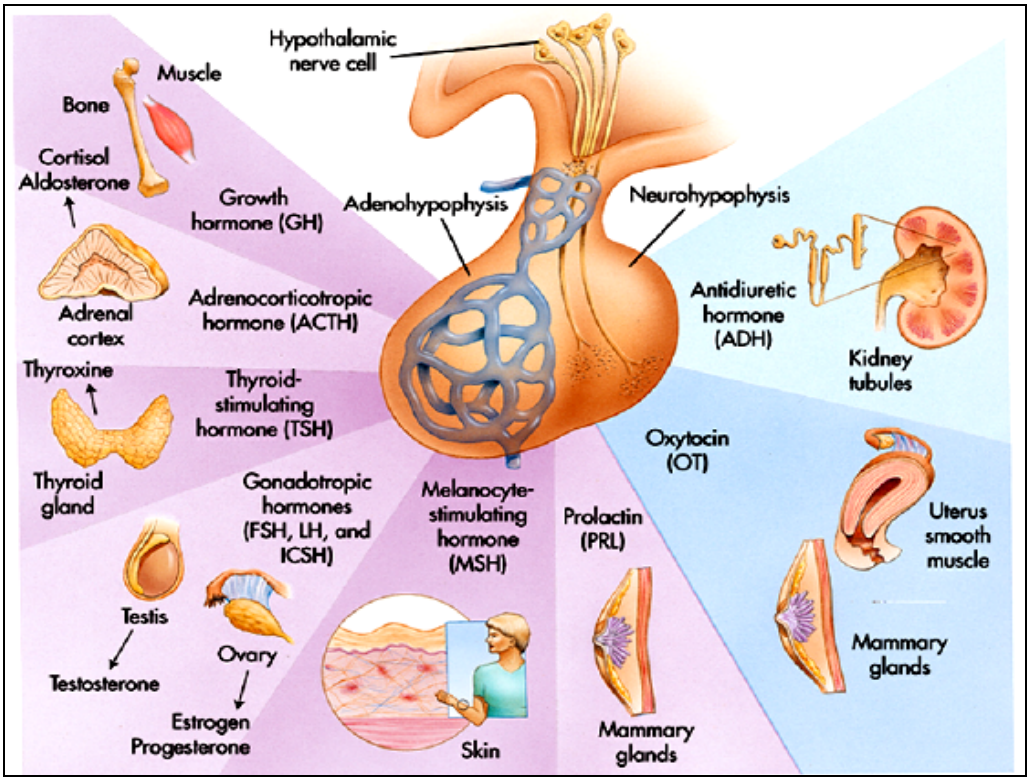
- **أمراض الغدة النخامية Pituitary Gland Diseases**

تتألف النخامية في الواقع من غدتين هما:

1- النخامية الأمامية Anterior pituitary وهي النخامية الغدية Adenohypophysis؛

2- النخامية الخلفية Posterior pituitary وهي:

- النخامية العصبية Neurohypophysis
- امتداد الوطاء hypothalamus



الهرمونات والأعضاء المتأثرة بعمل الغدة النخامية.

A- Anterior pituitary (Adenohypophysis)

تفرز النخامية الأمامية (الغدية) الهرمونات التالية:

1-Somatotrophs from acidophilic cells → Growth H.
2- Lactotrophs from chromophobe cells → Prolactin
3- Corticotrophs from basophilic cells → ACTH, MSH .
4- Thyrotrophs from pale basophilic cells → TSH
5- Gonadotrophs from basophilic cells → FSH, LH

B- Posterior pituitary (Neurohypophysis)

وتفرز النخامية الخلفية (العصبية) الهرمونين التاليين:

1- Oxytocin
2- ADH

- السبب الرئيسي لأمراض النخامية هو الأورام الغدية الحميدة benign adenomas
- معظم الأورام الغدية الفعالة هرمونياً تتظاهر بوَرَمٍ برُولاَكْتِينِيّ prolactinoma

فرط النخامية والورم الغدي Pituitary Adenoma

في معظم الحالات، تنجم زيادة الهرمونات عن ورم غدي ينشأ في الفص الأمامي.
تتضمن الأسباب الأقل شيوعاً كلاً من:

* فَرْطُ التَّنَسُّج Hyperplasia
* سَرَطانَة Carcinoma
* إنتاج مُنْتَبِذ للهرمون Ectopic hormone production
* بعض الاضطرابات الوطائية Some hypothalamic disorders

1- الورم البرولاكتيني Prolactinoma

- تكون 30% من الأورام الغدية كارهة للون أو أليفة للحمض بشكل ضعيف.
- وظيفية حتى وإن كانت صغيرة، لكن هذا مرتبط بالحجم.
- تتضمن الأسباب الأخرى ↑ البرولاكتين: المعالجة بالاستروجين، الحمل، الريزربين، قصور الدرقية ------ الخ.
- يمكن أن تتداخل أية كتلة في المنطقة فَوقَ السَّرْجِ التُّرْكِيّ مع تثبيط البرولاكتين السوي ←↑ البرولاكتين (أثر السويقة Stalk effect).
- إن الارتفاع الطفيف في البرولاكتين لا يشير دوماً إلى ورم غدي مفرز للبرولاكتين.
- الأعراض: . ثَرُّ اللَّبَن Galactorrhea
  - ضَهَى (إنْقِطاعُ الحَيْض) Amenorrhea
  - نقص الرغبة الجنسية Decrease libido
  - العقم Infertility

2- الورم الغدي المفرز لهرمون النمو Growth hormone secreting adenoma

- 40% من الحالات مرتبطة بطفرة جينية.
- الإفراز المستمر لهرمون النمو يؤدي إلى إفراز عامل نومشابه للأنسولين Insulin – like GF ← ظهور أعراض فرطه.
- تشكيل خلايا محببة أليفة للحمض.
- يمكن أن يختلط الأمر مع إفراز بروﻻكتين.
- تتأخر الأعراض عادة إلا أن تصبح الأورام الغدية كبيرة.
- ينجم عن ذلك العملقة Gigantism أو ضخامة النهايات Acromegally
- الأعراض الأخرى: السكري diabetes، ضخامة الفك والأيدي large jaw & hands، التهاب المفاصل arthritis، تَخَلْخُلُ العَظْم osteoporosis ------- الخ.

3- الورم الغدي لخلايا المُوَجِّهةُ القِشْرِيّة Corticotroph cell adenoma

- تكون عادة أورام غدية صغرية microadenomas.
- الفرصة أكبر لتصبح خبيثة malignant.
- خلايا كارهة للون Chromophobe أو أليفة للأساس basophilic.
- خلايا عديمة الوظيفة أو داء كوشينغ Cushing`s disease (↑ ACTH).
- قد ينجم عن اسْتِئْصالُ الكُظْر ثنائي الجانب Bilateral adrenalectomy أو التَخَرُّب ورم غدي عدواني aggressive adenoma: متلازمة نيلسون Nelson's Syndrome.
- الورم الغدي الصغري للخلايا الموجهة القشرية Corticotroph microadenoma ← الورم الغدي الكبير Macroadenoma.

4- الورم الغدي غير الوظيفي Non-functioning adenoma

يشكل 20% من الحالات وتكون صامتة أو خَلاَيا عَدِيْمَةُ الوَاسِمَات أو غير وظيفية وتنتج فقط تأثيراً كتلوياً.

5- الموجهة القشرية المنتجة لـ LH و FSH

- تشكل 10-15% من الحالات وتكون صامتة وظيفياً أو تكون وظيفتها في حدها الأدنى والتظاهر المتأخر ينجم بصورة رئيسة عن أثر حجم الكتلة.
- ينتج تحت الوحيدة ألفا لمُوَجِّهَةٌ للغُدَدِ التَّنَاسُلِيَّة gonadotrophin α subunit، β-LH & β- FSH.

6- الورم الغدي المنتج لـ TSH

نسبته 1% وهو سبب نادر لفرط الدرقية hyperthyroidism.

7- السرطانة النخامية Pituitary carcinoma

نادرة بشدة وتُشخص فقط بواسطة النقائل metastases.

- **الأمراض النخامية النوعية Specific Pituitary Diseases**
  - **فرط النخامية Hyperpituitarism**

فرط إفراز هرمون النمو growth hormone (GH) من النخامية.

- العَمْلَقَة Gigantism

فرط إفراز GH أثناء البُلوغ وأعوام النمو: يكون الشخص طويلاً جداً، ومناسبه سوية.

- ضَخَامَةُ النِّهَايَات Acromegaly

- فرط إفراز GH لدى البالغين.
- تشوهات فرط نمو العظام والأنسجة الرخوة.

- **مظاهر أخرى**

العملقة Gigantism

- ظهور مفاجيء إلى حد ما
- غير مهدد للحياة
- نمو حتى حوالي 6 بوصة (15 سم)/ عام

ضخامة النهايات Agromegaly

- ظهور تدريجي للأعراض
- نقصان في متوسط العمر المتوقع
- صداع، مشاكل الجيوب الأنفية sinus problems، تبدلات جلدية، مَذَل paresthesias، ألم مفصلي، اضطرابات في الرؤيا.

- **قُصورُ النُّخَامِيَّة Hypopituitarism**
- عوز في واحد من الهرمونات النخامية أو جميعها.
- يشمل هذا العوز عادة
  - هرمون النمو GH ومُوَجِّهَةُ الغُدَدِ التَّنَاسُلِيَّة gonadotropin
  - LH, FSH, Prolactin, Oxytocin
- والحالات الأقل شيوعاً تتضمن ACTH وTSH
- قُصورٌ نُخامِيٌّ شامِل Panhypopituitarism: عوز تام في الهرمونات جميعها.
- تختلف **أعراض قصور النخامية** تبعاً لعوز الهرمون والعمر حين بدء المرض.
  - في مرحلة الطفولة: قَزامَة dwarfism وتطور متأخر للصفات الجنسية الثانوية.
  - لدى البالغين: تتظاهر الأعراض بشكل ضَهَى (إنْقِطاعُ الحَيْض) amenorrhea، عقم infertility، انخفاض مستويات التستوستيرون، نقص الرغبة الجنسية، فقدان الشعر.
  - عوز ACTH & TSH: الأعراض العامة هي: تعب fatigue، شحوب pallor، قهم anorexia، استجابة إجهادية ضعيفة poor stress response.
- **المعالجة:** إعطاء الهرمون الناقص hormone replacement.

- **متلازمات النخامية الخلفية Posterior Pituitary Syndromes**

1- A- عوزالفازوبريسين vasopressin أو الهرمون المضاد للإدرار (ADH) antidiuretic hormone يسبب البُوالَةُ التَفِهَة Diabetes Insipidus.

- **الأعراض:** بوال، عطش، إنتاج بول ممدد بسبب عدم القدرة على إعادة امتصاص الماء من النبيبات، مما يؤدي إلى التجفاف dehydration.
- **السبب:** أي شيء يخرب النخامية (رضح الرأس head trauma، الأورام والالتهابات في النخامية أو الوطاء ----- الخ) أو يكون مجهولاً.
- **المعالجة:** تعويض السوائل، تعويض الهرمون (أقراص، ارذاذ أنفي nasal spray).

1- B- متلازمة إفراز ADH غير الملائم Syndrome of inappropriate ADH secretion:

تسبب زيادة في إعادة امتصاص الماء، مما يؤدي إلى انخفاض صوديوم الدم (كالإصابة بالسرطانة الرئوية صغيرة الخلايا Small Cell CA of Lung).

2- الإفراز الشاذ للأوكسيتوسين oxytocin

- **أمراض الغدة الدرقية Thyroid Gland Diseases**
  - **التَسَمُّمُ الدَرَقِيّ Thyrotoxicosis:** حالة فرط استقلابية تنجم عن ↑ T4،T3

A- مترافق مع فَرْطُ الدَّرَقِيَّة hyperthyroidism

أولي Primary: داء غريفز Graves Disease

الدراق عديد العقيدات السمي Toxic multinodular goiter

الورم الغدي السمي Toxic adenoma

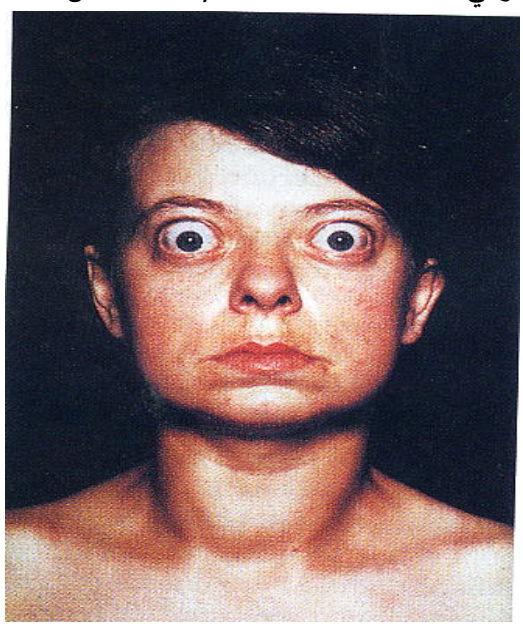
ثانوي Secondary: الورم الغدي النخامي المفرز لـ TSH

B- غير المترافق مع فَرْطُ الدَّرَقِيَّة hyperthyroidism

الْتِهابُ الدَّرَقِيَّة Thyroiditis

سِلْعَةٌ مَبِيْضِيَّة Struma ovarii

تناول التيروكسين خارجي المنشأ Exogenous thyroxine intake.



- **تشخيص فرط الدرقية Diagnosis of Hyperthyroidism**

- قياس TSH المصل (↓) + free T4 هو الاختبار الأكثر فائدة لتحري التَسَمُّمُ الدَرَقِيّ thyrotoxicosis.
- مستويات TSH ↑ في التسمم الدرقي الثانوي.
- لدى بعض المرضى، T3 ↑، لكن T4 سوي أو ↓.
- قياس قبط اليود المشع يكون مؤشراً مباشراً على الفاعلية ضمن الغدة.

- **قصور الدرقية Hypothyroidism**
  - **أولي Primary**

1- Loss of thyroid tissue due to surgery or radiation Rx.
2- Hashimoto's thyroiditis
3- Iodine deficiency specially in endemic areas
4- Primary idiopathic hypothyroidism
5- Congenital enzyme deficiencies
6- Drugs e.g. iodides, lithium…..
7- Thyroid dysgenesis (developmental)

  - **ثانوي Secondary**

Pituitary or hypothalamic failure

- Hyposecretion of thyroid hormones more common in women, esp. over 40 YOA
- Two versions:
  - **الفدامة Cretinism**
    - Congenital form
  - **الوذمة المخاطية Myxedema**
    - Starts in childhood or adulthood
- **Etiology:**

  Dietary قوت غذائي, metabolic استقلابي, iatrogenic عِلاَجِيٌّ المَنْشَأ, congenital خلقي, inflammatory التهابي, chronic autoimmune مناعة ذاتية مزمنة
- **Treatment:** Hormone replacement medications.

- **القصور الدرقي شائع في المناطق التي يتوطن فيها عوز اليود**

وهو يسبب

- **فَدامَة Cretinism:** قصور درق في سن الرضاع وهو مرتبط مع بدء حدوث العوز.

إذا كان في مرحلة مبكرة من الحياة الجنينية ← تخلف عقلي، قامة قصيرة، فَتْق hernia، شذوذات هيكلية.

- **وَذَمَةٌ مُخاطِيَّة Myxedema لدى البالغين ←** اللامُبالاة (خمول)، تطور عقلي بطيء، عدم تحمل البرد، تكدس عديدات السكريد المخاطية في النسيج تحت الجلدي.
- **الفحوصات المخبرية:** ↑ TSH في قصور الدرق الأولي، وهو لا يتأثر في الحالات الأخرى، ↓ T4 في كليهما.

- **الْتِهابُ الدَّرَقِيَّة Thyroiditis**
  - آليات مناعية ذاتية بمعظمها autoimmune mechanisms
  - العدوى الجرثومية نادرة
  - يتضمن الأنماط التالية:

1– التهاب الدرقية اللمفاوي المزمن (Hashimoto`s).

2– التهاب الدرقية الورمي الحبيبي تحت الحاد (de Quervain)

3– التهاب الدرقية اللمفاوي تحت الحاد Subacute

4– داءُ رِيدل (الدُّراقُ الالْتِهابِيُّ اللِّيفِيّ) Riedel`s disease

5– التهاب الدرقية الجسي Palpation thyroiditis

- **الأعراض:** قد يكون لاأعراضياً أو تتضخم الغدة الدرقية، مع ألم وعسر بلع dysphagia
- التهاب الدرقية المناعي الذاتي Autoimmune thyroiditis هو النمط الأكثر شيوعاً لدى النساء.
- تختلف **المعالجة تبعاً للنمط:**

– تعويض الهرمون Hormone replacement، ستيرويد steroid مضادات حيوية antibiotics، مضادات التهاب anti-inflammatories، مداواة الألم pain medications.

- **Hashimoto`s Thyroiditis "Chronic Lymphocytic Thyroiditis"**
  - Autoimmune disease characterized by progressive destruction of thyroid tissue.
  - Commonest type of thyroiditis.
  - Commonest cause of hypothyroidism in areas of sufficient iodine levels
  - F:M = 10-20 :1, 45-65 yrs.
  - Can occur in children

- **Subacute Granulomatous Thyoiditis**
  - Middle aged , more in females. Viral etiology ?
  - Self-limited محدود ذاتياً (6-8w)
  - Acute onset of pain in the neck , fever, ↑ESR, ↑WBC
  - Transient thyrotoxicosis.

- **Grave's Disease داء غريفز**
  - Hyperthyroidism
    Grave's disease is most common hyperthyroid disease
  - Hypersecretion of T3 and T4
  - May cause thyrotoxicosis
    Diffuse effect, multiple symptoms
  - Females mostly, 30-40 YOA
  - M: F ratio is 1: 7
  - More common in western races
  - **Etiology:** Genetic or immunologic
  - **Commonest cause of endogenous hyperthyroidism**
  - **Lab findings :** ↑ T4, ↑T3 ,↓ TSH

- **العُقيدات الدرقية Nodules in the thyroid**

- Nodules in thyroid may be multiple or solitary متعددة أو وحيدة
- Any solitary nodule in the thyroid has to be investigated as some are neoplastic. أي عُقيدة وحيدة في الدرقية يكون لها بعض الجوانب الورمية
- HOT nodule takes up radioactive substance
  العقيدة الحارة تقبط المادة الإشعاعية (وظيفية functional)
- COLD nodule does not it take up
  العقيدة الباردة لا تقبط المادة الإشعاعية (لا وظيفية nonfunctional)

- **General rules of nodules in the thyroid :**

1- Solitary nodule is MORE likely to be Neoplastic than multiple.
2- Hot nodules are more likely to be Benign.
3- Not every cold nodule is malignant .
Many are nonfuctioning adenomas, or colloid cysts , nodules of nodular goitre….etc.
Up to 10% of cold nodules prove to be malignant.
4- Nodules in younger patients are more likely to be Neoplastic.
5- Nodules in males are more likely to be Neoplastic.
6- History of previous radiation to the neck is associate with increased risk of malignancy.

- **Parathyroid Diseases أمراض الدريقات**

  - **Hyperparathyroidism فرط الدريقات**

    - Affects women more than men (2:1)
    - Excessive secretion of PTH by gland causes abnormalities of calcium (Ca^{++}) and phosphates ($PO4^{--}$)
    - Effects:
      - Hypercalcemia (most important effect)
      - Hypophosphatemia.

- **Primary Hyperparathyroidism**
  - Commonest cause of asymptomatic hypercalcemia
  - Female:Male ratio = 2-3 : 1.
  - Causes : Adenoma 75%-80%
    Hyperplasia 10-15%
    Carcinoma < 5%
  - Majority of adenomas are sporadic فُرادي
  - Biochemical findings :
    ↑PTH , ↑ Ca , ↓ phosphate ,↑alkaline phosphatase.
  - In other causes of hypercalcemia, PTH is ↓.

- **Hyperparathyroidism, clinical picture**
  - 50% of patients are asymptomatic.
  - Patients show ↑ Ca & ↑Parathormone levels in serum.
  - Symptoms and signs of hypercalcemia:
    Musculoskeletal, Gastrointestinal tract, Urinary and CNS symptoms.
  - Commonest cause of silent hypercalcemia .
  - In the majority of symptomatic hypercalcemia commonest cause is wide spread metastases to bone.

- **Secondary Hyperparathyroidism**
  - Occur in any condition associated with chronic hypocalcemia, mostly chronic renal failure.
  - Glands are hyperplastic مُفْرِطُة التَّنَسُّج
  - Renal failure →↓phosphate excretion → increased serum phosphate, ↓ Ca→↑PTH.
- **Tertiary Hyperparathyroidism**

  Extreme activity of the parathyroid → autonomous function (وظيفة مستقلة) & development of adenoma (needs surgery).
- **Hyperparathyroidism Treatment معالجة فرط الدريقات**
  - Surgical removal of gland(s)
  - Increasing fluid & sodium intake

- Meds that increase calcium excretion
- Treatment varies with the etiology, primary or secondary

- **Hypoparathyroidism قصور الدريقات**
  - **Causes:**
  - Damage to the gland or its vessels during thyroid surgery.
  - Idiopathic, autoimmune disease.
  - Pseudohypoparathyroidism, tissue resistance to PTH.
  - **Clinical features:**

-Tetany تكزز, convulsion اختلاج, neuromuscular irritability تهيجية عصبية عضلية, cardiac arrhythmias لا نظمية قلبية.....

- **Hypoparathyroidism treatment معالجة قصور الدريقات**

- Vitamin D and calcium supplements.
- Periodic lab tests to determine serum levels of calcium, Vitamin D and PTH.
- High calcium, low phosphorus diet.

- **Pancreatic Diseases أمراض البنكرياس**

Diseases mainly include :
- Diabetes
- Islet Cell Tumors

- **Diabetes الداء السكري**

- Chronic disorder in which there is abnormal metabolism, of carbohydrate, fat & protein , characterized by either relative or absolute insulin deficiency, resulting in hyperglycemia.
- Most important stimulus that triggers insulin **synthesis** from β cells is **GLUCOSE.**
- Other agents stimulate insulin **release.**
- Level of insulin is assessed by the level of C - peptide.

- **تشخيص الداء السكري**

1- Random glucose ≥ 200mg / dL + symptoms.
2- Fasting glucose of ≥ 126mg / dL on more than one occasion.
3- Abnormal OGTT (اختبار تحمل الغلوكوز الفموي)when glucose level is more than 200mg/dL 2hrs. after standard glucose load of 75 g.

- **تصنيف الداء السكري**

Causes could be Primary in the pancreas or secondary to other disease conditions
Primary diabetes is classified into :
A- Type 1
B- Type 2
C- Genetic & Miscellaneous causes
Whatever the type, complications are the same.

Type 1

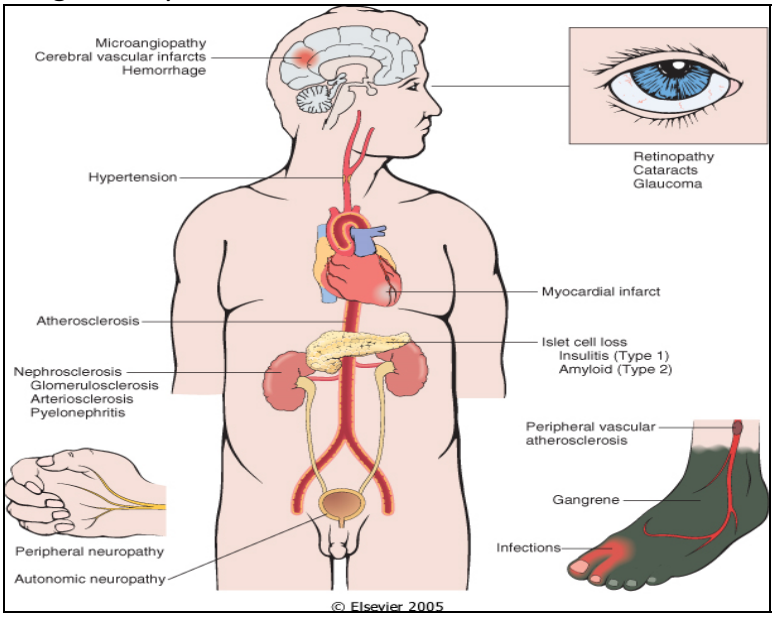
- Absolute deficiency of insulin due to β cell destruction (10%)
- > 90% of β cells lost before metabolic changes appear
- Age ≤ 20 yrs but may be latent
- Normal or decreased weight
- Ketoacidosis is common

Type 2

- Due to a combination of peripheral resistance to insulin action & inadequate secretory response by the pancreatic β cells
- Commoner (80 - 90%)
- Insulin normal (relative insulin deficiency)
- Patient is overweight
- Rare ketoacidosis

Type 3 : Miscellaneous causes

- **Genetic defects** :
  - β cell function
    e.g. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) caused by a variety of mutations.
  - Genetic defects of insulin processing or action
    e.g. Insulin gene or Insulin receptor mutations.
- **Secondary Miscellaneous Causes :**
  - Diseases of exocrine pancreas e.g. chronic pancreatitis
  - Endocrinopathies e.g. Cushing's Syndrome, Acromegally
  - Infections e.g. CMV
  - Drugs e.g. glucocorticoids
  - Gestational diabetes
  - Other genetic syndromes associated with diabetes



Complications المضاعفات

- **Complications المضاعفات**

1- Atherosclerosis التصلب العصيدي

- Cardiovascular
- CNS complications
- Peripheral circulation

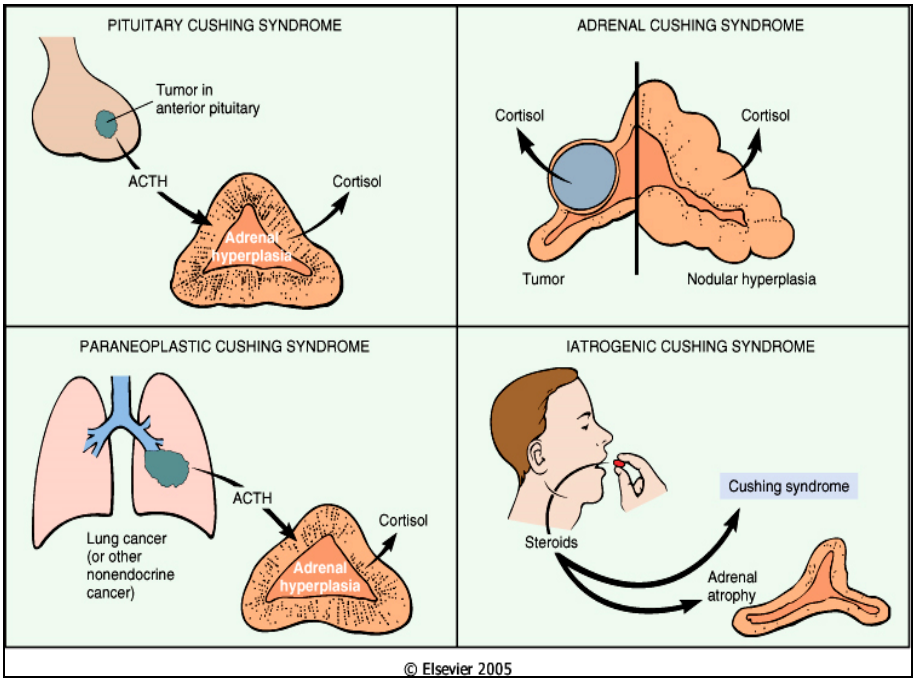
2- Diabetic microangiopathy اعْتِلالُ الأَوعِيَةِ الدَّقيقَة

- Hyaline arteriolosclerosis (التصلب العصيدي الهيالييني), exaggerated in hypertension (مبالغة في فرط ضغط الدم)
- Diffuse thickening in capillaries of skin, retina peripheral nerves, renal medulla → Leaky vessels→ nephropathy اعْتِلاَلُ الكُلْيَة, retinopathy اعتلال الشبكية, neuropathy اعتلال الأعصاب

- **معالجة السكري**
  - **Type 1:** insulin administration
  - **Type 2:** diet & exercise
    Oral hypoglycemics
    Insulin
- **Diabetic Emergencies طوارىء سكرية**
  - Insulin shock (severe hypoglycemia)
  - Diabetic Ketoacidosis
    - Severe hyperglycemia & ketoacidosis
    - Altered mental status, possible coma
    - Severe dehydration

- **Adrenal Disease أمراض الكظر**

  - **Cushing's Syndrome متلازمة كوشينغ**
    - Hypersecretion of hormones by the adrenal cortex
    - Cortisol excess
    - More common in women
    - May be due to:
      - Oversecretion of ACTH
      - Benign or malignant neoplasm of adrenal cortex
        تنشؤ (ورم) خبيث أو حميد لقشر الكظر
      - Iatrogenic (prolonged steriod treatment)
        عِلاَجِيٌّ المَنْشَأ (معالجة مطولة بالستيرويدات)



- **Symptoms الأعراض**

  "moon facies", truncal obesity (بدانة جذعية) with thin limbs (أطراف نحيلة), "buffalo hump سنام الجاموس", decreased glucose tolerance, muscle weakness, hypertension, anxiety, depression.

- **Treatment المعالجة**

  Surgery for tumor removal, drug or radiation to decrease ACTH secretion.

- **Addison's Diseas داء أديسون**

  - Hyposecretion of adrenal cortex hormones
  - Decreased ability to handle physiological stress
  - Low BP, increased temperature

- **Pheochromocytoma وَرَمُ القَواتِم**

  - Tumor of adrenal medulla
  - Secretes catecholamines
    - Epinephrine
    - Norepinephrine
    - Like SNS, increases blood pressure, heart rate, skin flushing