

گزارشی در باره:

استروژنهای غده فوق کلیوی و تظاهرات زنانگی

دکتر احمد مؤتمنی

در همین سال WOLF و همکاران ، بافت تازه تومور را به حدقه چشم يك خوك پيوند زدند و بوسیله روشهای سنجش بیولوژیکی ، نشان دادند که بازهم استروژن تولید میشود (۷) .

بنابراین با تجریبات هورمون شناسی در کارسینوم قشری غده فوق کلیوی ، افزایش تشکیل استروژنها تأیید شده است ؛ چنانچه در سال ۱۹۶۸ نیز WOTIZ و همکاران ، با روش سنجش بیولوژیکی و با مطالعه در مورد این کارسینوم - در ۱۴ مورد از ۱۷ نفر بیمار مورد مطالعه - افزایش استروژن را گزارش دادند (۸) .

در سال ۱۹۶۵ GABRILONE که روی مردان مطالعه کرده بود ، نتیجه گرفت که استریول در بین استروژنها غالباً افزایش نشان میدهد (۹) .

بیوسنتز استروژنها منحصر به این تومورها نیست ، چنانچه SHARMA و DORFMAN در سال ۱۹۶۵ نشان دادند که تومورهای مونث زای بیضه - در صورت انکو باسیون (INVITRO) - قادرند استرون ، استرادیول را سنتز نمایند (۱۰) .

HULKA و SOLOMON در سال ۱۹۶۶ در بیمار مشابهی نشان دادند که دفع استروژنهای سورنال با تست منع کننده دگزامتازون (DEXAMETHASONE) کاهش مییابد و در صورت بکار بردن تست کورتیکو-تروفین (CORTICOTROPHIN) افزایش مییابد و در اثر گوناد-

در پاره ای مقالات علمی ، درباره بعضی تومورهای قشری غده فوق کلیوی بحث شده که ایجادتأنیث (FEMINIZATION) کرده و ترکیباتی با فعالیت استروژنیک (ESTROGENIC) تولید میکنند . با وجود آنکه این موارد غیر عادی هستند ، معهداً تعدادی از آنها شناخته شده است ؛ در پاره ای از آنها استروژنها در ادرار اندازه گیری شده و مقدار آن خیلی بالا بوده است .

FRANK در سال ۱۹۳۴ در ادرار بیماران مبتلا به کارسینوم قشری غده فوق کلیوی ، مقدار زیادی استروژن پیدا کرد (۱) .

در سال ۱۹۳۷ BURROWS و همکارانش ، در ادرار يك مرد مبتلا به تومور مونث زائی غده فوق کلیوی (FEMINIZING ADRENAL TUMOUR) توانست فقط استروژن را پیدا کند (۲) .

در مورد بیمارانی با تومور سورنال ، دو دانشمند با نامهای MASON و KEPLER در سال ۱۹۴۵ ، توانستند استروژن را مشاهده کنند (۳) .

DICZFALUSY در سال ۱۹۵۲ استرون ، استرادیول و استریول را پیدا کرد (۴) .

تا اینکه در سال ۱۹۵۴ LANDAU و همکارانش ، مشاهده کردند که در ادرار مردی مبتلا به آدنوم سورنال ، مقدار ترشح استروژن تقریباً ۵ برابر مقدار طبیعی بود (۵) .

در سال ۱۹۵۸ ، KEPLER پس از برداشتن تومور مشاهده کرد که ترشح استروژن کم میشود (۶) .

تزیق تستوسترون رادیواکتیو (بصورت تستوسترون تریتیومدار نشاندار شده) پیدا نمایند . درصد این تبدیل از تستوسترون به استرون و استرادیول به ترتیب : ۲۲ / ۰ درصد و ۱۲ / ۰ درصد بود (۲۱).

درسال ۱۹۶۹ LONGCOPE توانست ۱ / ۳۵ درصد از ANDROSTENEDIONE را در مردان تبدیل به استرون و ۷۴ / ۰ درصد را در زنان بدست آورد (۲۲).

درسال ۱۹۷۰ دو نفر دیگر به اسامی FISHMAN و HELLMAN کاهش تولید روزانه استرون را از ۱۷۱ میکروگرم به ۵۷ میکروگرم بعد از اورکیدکتومی دو طرفی در مردان مسن مشاهده کردند (۲۲ - ۲۳) .

تشکیل مستقیم استروژن را در غده سورنال مردان بزحمت میتوان ثابت کرد بطوریکه ENGEL و DIMOLINE درسال ۱۹۶۳ نتوانستند تشکیل استروژن را از انکو باسیونهای بافت سورنال بدست آورند (۲۴) .

نشان دادن بیوسنتز استروژن - در سورنال زنان باردار - بمراتب مشکلتر است ، زیرا هم اکنون دانشمندان تردید ندارند که پلاستای طبیعی ، بمقدار زیاد استروژن میسازد و این استروژن تشکیل شده نمیتواند بمقدار قابل ملاحظه ای فونکسیون سورنال مادر را مانع شود (۲۵) .

MACDONALD به سال ۱۹۶۳ ، یک طریقه متابولیسمی از طریق DEHYDROEPIANDROSTERONE و مشتق سولفات آن را نشان داده است؛ این طریقه متابولیسمی حتی در غیاب جنین نیز صورت میگیرد (۲۶) .

درسال ۱۹۶۷ دانشمندی بنام NAKAYAMA نشان داد که دهیدرواپی آندروسترون ، در اثر پرفوزیون در پلاستای جنین فاقد سر بخوبی به OESTROGEN - تقریباً ۴۰ درصد - تبدیل میشود . مشاهدات غیر مستقیم نشان میدهد که غده سورنال ، سنتز استروژن را تا حدودی کنترل میکند (۲۷) .

SIMMER و همکاران درسال ۱۹۶۶ پیدا کردند که دوزهای زیاد دگزامتازون ، بمقدار قابل ملاحظه ای دفع استروژنهای ادراری را - در اواخر حاملگی - کاهش میدهد . این دانشمندان این تغییر را به کاهش میزان دهیدرواپی آندروسترون سولفات و مشتق هیدرواکسیله آن و همچنین به مشتق هیدرواکسیله خود دهیدرواپی آندروسترون نسبت داده اند که ترشح همه آنها در اثر منع غده فوق کلیوی کاهش مییابند (۲۸) .

MACDONALD و STITERI درسال ۱۹۶۵ ، ۴ زن دارای جنینهای فاقد سر را مورد مطالعه قرار دادند؛ معمولاً در چنین جنینهایی تولید استروژن یا دهیدرواپی آندروسترون سولفات بسیار کم است . آنها بخوبی ثابت کرده اند که استروژن تولید شده در این قبیل موارد ۵۰ تا ۱۰۰ درصد از محل تبدیل دهیدرواپی آندروسترون سولفات - که در جریان گردش خون مادری است - و در پلاستای سورت میگیرد (۲۹) .

این دهیدرواپی آندروسترون سولفات به نوبه خود از غده

کتومی نیز بدون تغییر باقی میماند ؛ این دانشمندان نتیجه گرفتند که استروژنها بطور نسبی از سورنال سرچشمه میگیرند (۱۱) . باوجود آنکه مشاهدات کلینیکی هم تأیید در حال تکوین را معلوم میدارد ، اما از مشاهدات و نتایج بدست آمده در مورد تومورهای سورنال ، نباید تشکیل استروژن توسط سورنال طبیعی را جزء فعالیت عمده ای از این غده بحساب آورد . در بیماری -

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA استروژن در ادرار بمقدار زیاد دیده شده است و درسال ۱۹۶۷ GOLDZIEHER نیز آنرا گزارش کرده است (۱۲) . چنانچه توسط کورتیزون تراپی ، غده سورنال فعال را تحت کنترل در آورند مقدار استروژنها نیز کاهش خواهد یافت . تولید مقدار کم ولی منظم استروژنها حتی از سورنال طبیعی - در ادرار زنانی که اوورکتومی شده اند - نیز دیده شده است . این گزارش ابتدا درسال ۱۹۴۰ توسط CALLOW و همکاران داده شد ؛ ولی طریقه های تجربی جدید در سال ۱۹۵۹ توسط DICZFALUSY و همکاران نیز تأیید گردید (۱۳ و ۱۴) . علاوه بر این استروژنها با محرک کورتیکو تروفین افزایش مییابد . اثر اخیر درسال ۱۹۵۹ توسط BROWN و همکاران تأیید شد و استرون و استریول مهمترین استروژنی هستند که در این حالت در ادرار یافته اند (۱۵) .

تبدیل و همبستگی دقیقی که بین استرون و استرادیول و استریول موجود است از اهمیت اعتبار میزان تولید استروژنها - که با مطالعات رقت ایزوتوپی (ISOTOP DILUTION) در ادرار بعمل میآید - کاسته است .

MORSE و همکاران درسال ۱۹۶۳ در دوز مقادیر ۵۰ و ۹۰ میکروگرم در روز را گزارش دادند و LIPSETT در سال ۱۹۶۶ مقدار 13 ± 70 میکروگرم را گزارش داد که این مقدار با محرک (HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN) افزایش نشان میداد (۱۶ - ۱۷) .

CROWELL و همکاران درسال ۱۹۶۷ ، مقدار استرون را در حد 12.7 ± 46.3 گزارش دادند (۱۸) . EREN و همکاران تشکیل بتا استرادیول را در حد 14.3 ± 29 میکروگرم در مردان بدست آورده اند (۱۹) . بنظر میرسد که حد تغییرات این سنجشها همگی درست بوده و با مقایسه با مقدار ۷-۸ میلی گرم تستوسترون تولید شده در مردان نمایانگر تولید بسیار کم استروژنها در مردان باشد ، که در هر صورت کمتر از ۱ درصد مقدار این تستوسترون تولید شده است (۱۹ - ۱۸) .

باید دانست که تعیین منشاء این استروژن در بدن بسیار مشکل است ، بطوریکه PREADY درسال ۱۹۶۶ حتی نتوانست ۰ / ۰۰۱ درصد تبدیل تستوسترون تزیق شده را بصورت استروژن در مردان بدست آورد (۲۰) .

درسال ۱۹۶۵ AHMAD و MORSE نتوانستند تریتیوم را هم در استرون و هم در استرادیول ادرار ، بعد از

فوق کلیوی ترشح میشود .

اگر بوسیله کورتیکوتروفین تولید دهیدرواپی آندروسترون سولفات - توسط سورنال - تا ۴ برابر افزایش یابد ، میزان تولید استرادیول هم به حدود ۴ برابر میرسد و باین ترتیب درصد مصرف سولفات دهیدرواپی آندروسترون ، برای تولید استرادیول هم ثابت میماند ؛ همچنین سنتز استروژنها در پلاستما ، بستگی به مقدار سولفات دهیدرواپی آندروسترون در جریان گردش خون و یا متناسب با فعالیت سورنال میباشد .

در سال ۱۹۶۷ WARREN AND CHEATUM مشاهده کردند که با دادن ۶ میلی گرم دگزامتازون (DEXAMETHASONE) در روز ، ترشح استروژنها ، مدت کوتاهی خیلی کاهش مییابد و این ارتباط نزدیک دفع استروژن را با فعالیت سورنال در تشکیل پریکورسورهای اولیه نشان میدهد (۳۰) .

تأثیر با منشاء بیضه ای :

در بعضی موارد ، علت سندرم TESTICULAR FEMINIZATION را میتوان مربوط به عیوب اعضا پاسخ - دهنده نسبت به آندروژن دانست .

MAUVAIS - JARVIS و همکاران در سال ۱۹۷۰ حتی این نقص عضو را - در مواقعی که تستوسترون پلازما با غلظت بسیار زیاد در سطح ویریلیزاسیون (VIRILIZATION) بوده - گزارش داده ولی حساسیت این بیماران نسبت به استروژن ، تقریباً ۱۰ برابر مردان سالم بوده است (۳۱) .

SOUTHREN و همکاران در سال ۱۹۶۵ در سه مورد مشخص این سندرم ، مقدار تستوسترون را در حد طبیعی گزارش دادند (۳۲) .

در سال ۱۹۶۹ دانشمندی بنام NORTH CUTT تعریف دیگری برای این سندرم نمود . او ادعا کرد که پوست خارجی ناحیه زهار در مردان سالم میتواند تستوسترون را به دی هیدرو - تستوسترون DIHYDROTESTOSTERONE تبدیل کند در حالیکه در بیماران یاد شده همین ناحیه قادر به تبدیل تستوسترون به دی هیدرو تستوسترون نمیشد (۳۳) .

از این رو بنظر میرسد که دی هیدرو تستوسترون ، هورمون

فعال واقعی باشد که بطور قطع يك آندروژن هم هست ؛ امروزه این هورمون را بخوبی شناخته اند و به اثرات بیولوژیکی آن واقف شده اند ، چنانچه این هورمون مانند خود تستوسترون با دوز زیاد در زنان مبتلا به کارسینوم سینه تجویز شود ، خاصیت ویریلیزاسیون دارد .

اما WILSON و WALKER در سال ۱۹۶۹ متوجه شده بودند که اختلاف زیادی در میزان تبدیل پوستی تستوسترون به دی هیدرو تستوسترون ، در نقاط مختلف بدن وجود دارد ؛ بطوریکه اسکروتوم و سرآلت و پوست ختنه گاه و لایبیا مازور (LABIA MAJOR) همگی ، بطور طبیعی خیلی فعال این تبدیل را انجام میدهند .

در سه مورد از این مونث زائگی بیضه ، پوسته لایبیا مازور کمتر از طبیعی ، در حالیکه قسمت ناحیه زهار کاملاً طبیعی بوده است (۳۴) .

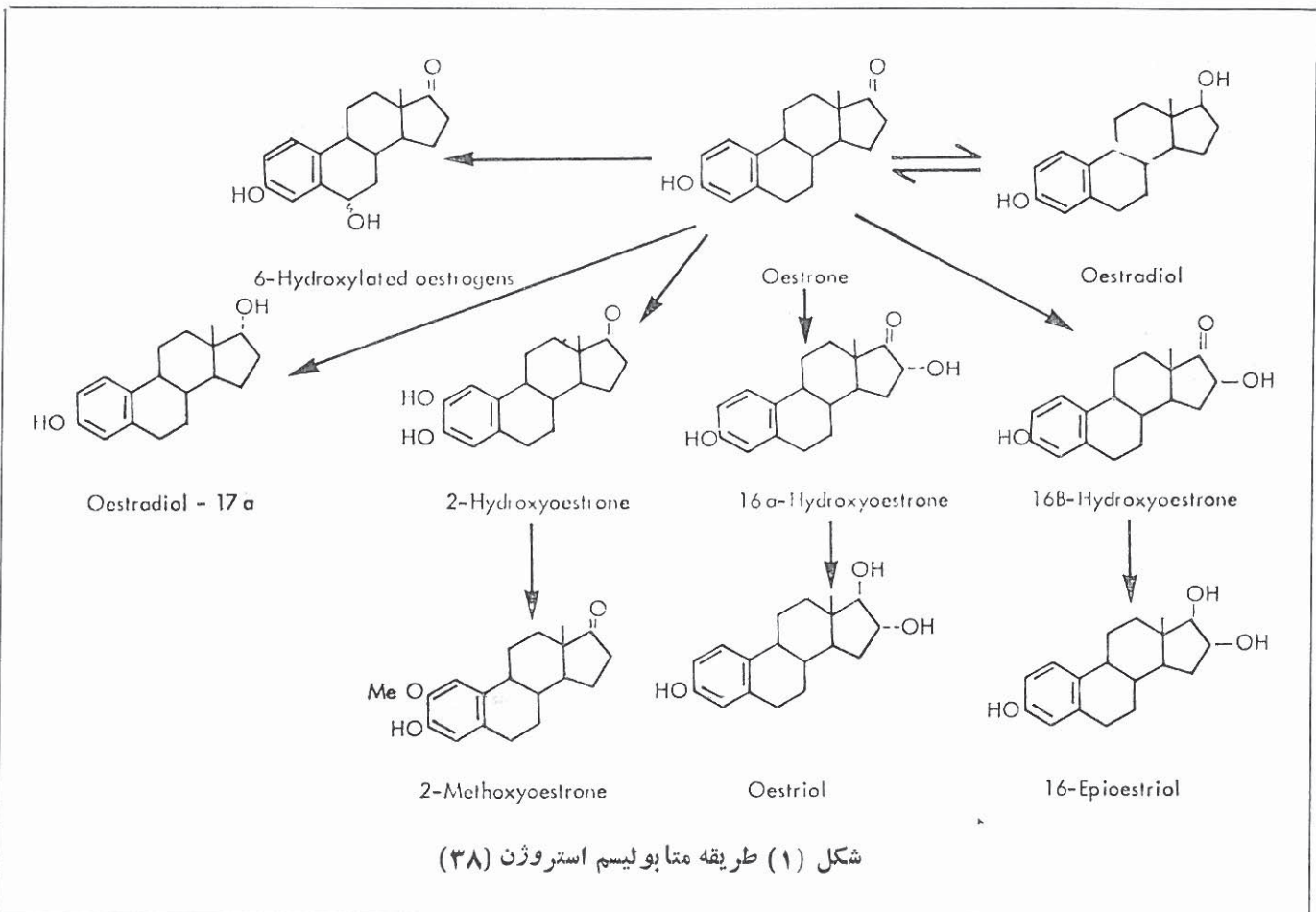
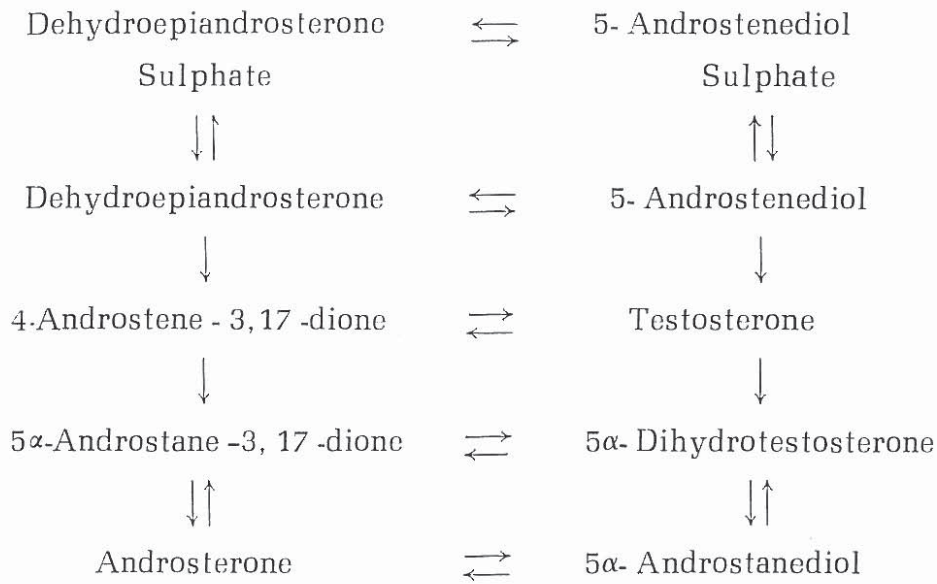
JECKINS و ASH نیز در سال ۱۹۷۱ پیدا کردند که پوسته خارجی زهار در یک مورد از این سندرم بطور طبیعی قادر به تبدیل تستوسترون به DIHYDROTESTOSTERONE بوده است (۳۵) .

MAUVAIS - JARVIS و همکاران ، در سال ۱۹۶۸ نشان دادند که بیماران مبتلا به این سندرم ، کمتر میتوانند تستوسترون یا دی هیدرو تستوسترون را به آندروستن دیول تبدیل کنند ولی اهمیت این کاهش ظرفیت تبدیل هنوز کاملاً روشن نشده است (۳۶) .

STRICKLAND و FRENCH در سال ۱۹۶۹ به وضوح در یک مورد سندرم که به بیمار تستوسترون و دی هیدرو - تستوسترون تجویز شده بود با اندازه گیری ازت و اسید سیتریک در ادرار نشان دادند که بیمار نسبت به درمان پاسخ مساعد نداده بود . بعنوان کنترل نیز یک مورد بیمار مبتلا به دیس ژنر گونادی (GONADAL DYSGENESIS) را مطالعه کرده اند و این مورد نسبت به آندروژن خیلی خوب پاسخ داده و کاهش اسید - سیتریک در ادرار نیز مؤید آن بوده است (۳۵) .

گذشته از عدم توانایی در تشکیل دی هیدرو تستوسترون - حتی اگر بعنوان فاکتوری در این سندرم با ثبات رسد - باید عدم حساسیت نسبت به آندروژن را در جاهای دیگر هم جستجو کرد .

طرز تشکیل و متابولیسم دی هیدروتستوسترون در پوست انسان (۳۷).



شکل (۱) طریقه متابولیسم استروژن (۳۸)

SUMMARY

It has been shown and confirmed that adrenal cortical tumours synthesize and secrete oestrogens more than normal adrenals and eventually produce feminization in some cases.

In addition to the above mentioned findings the lack of conversion of testosterone to dihydrotestosterone has been shown to be the main biochemical disorder which causes the lack of hair growth in public area in some cases of testicular feminization.

REFERENCES:

1. Frank, R.T. (1934) Proc. Soc. Exp. Biol., 13, 1204.
2. Burrows, H., Cook, J.W., (1937) Biochem. J., 31, 950.
3. Mason, H.L. and Kepler E.J. (1945) J. Biol. Chem., 161, 235.
4. Diczfalusy, E. and Luft, R. (1952) Acta Endocr. 9, 327.
5. Landau, R.L., (1954) J. Clin. Endocr., 4, 1097.
6. Kepler, E.J., Sprague, R.G., (1958) J. Clin. Endocr., 8, 499.
7. Wolf, E.T., Mills, L.C., (1958) J. Clin. Endocr., 18, 310.
8. Wotiz, H.H., Chatteraj, S.C. (1968) J. Clin. Endocr., 28, 192.
9. Gabrilove, J.L., Sharma, D.C., (1965) Medicine, 44, 37.
10. Sharma, D.C. and Dorfman, R.I. (1965) Endocr., 76, 966.
11. Hulka, J.F. and Solomon, S. (1966) Amer. J. Obstet. Gynec., 96, 168.
12. Goldzieher, J.W. (1967) Acta Endocr. 54, 51.
13. Callow, N.H., Callow, R.K. (1940) J. Endocr 2, 88.
14. Diczfalusy, E., Noth er, G. (1959) J. Clin. Endocr., 19, 1230.
15. Brown, J.B., Falconer, C.W.A. (1959) J. Endocr., 19, 52.
16. Morse, W.I. and Gosse, C.L. (1963) J. Clin. Endocr., 22, 678.
17. Lipsett, M.B. and Fishman, L.M. (1966) Rec. Prog. Horm. Res., 22, 245.
18. Crowell, G.C. and Preedy, J.R.K. (1967) J. Clin. Endocr., 27, 807.
19. Eren, S., Reynolds, G.H. (1967) J. Clin. Endocr., 27, 819.
20. Praedy, J.R.K. (1966) Rec. Prog. Horm. Res., 22, 274.
21. Ahmad, N. and Morse, W.I. (1965) Canad. J. Biochem., 43, 25.
22. Longcope, C., Kato, T. and Horton, R. (1969) J. Clin. Invest., 48, 2191.
23. Hellman, L. and Fishman, J. (1970) J. Endocr., 46, 113.
24. Engel, L.L. and Dimoline, A. (1963) J. Endocr., 26, 233.
25. Grant, S.D., Pavlatos, F. Ch. and Forsham, P.H. (1965) J. Clin. Endocr., 25, 1056.
26. MacDonald, P.C. and Siiteri, P.K. (1963) Steroids, 2, 713.
27. Nakayama, T., Aria, K. (1967) Acta Endocr. 55, 369.
28. Simmer et al (1966) Steroids, 8, 179.
29. MacDonald, P.C. (1965) J. Clin. Invest., 44, 165.
30. Warren, S.C. (1967) J. Clin. Endocr., 27, 433.
31. Mauvais-Jarvis, P. (1970) J. Clin. Invest., 49, 31.
32. Southren, A.L., Ross, H., (1965) J. Clin. Endocr., 25, 518, 165.
33. Northcutt, R.C., (1969) J. Clin. Endocr., 29, 422.
34. Wilson, J.D. and Walker, J.D. (1969) J. Clin. Invest., 48, 371.
35. Jenkins, J.S. and Ash, S. (1971) J. Endocr., 49, 515.
36. Mauvais-Jarvis, P., (1968) J. Clin. Endocr., 28, 460.
37. Malcolm B. Hodgins and Joseph B. Hay (1976) Biochem. Soc. Trans., 4, 605.
38. Fotherby, K. (1974) Acta Endocr. 75, Suppl. 185, 120.