

۴-۱۲) TSH سطح، mcg/dl $1/7 \pm 2$ (میانگین $1 \pm$ انحراف معیار، حدود طبیعی تا ۵)
 و سطح کورتیزول پلاسما $2/7 - 3/5$ (میانگین $1 \pm$ انحراف معیار، حدود طبیعی ۹ - ۲۴) mcg/dl

بود. پس از دو هفته درمان مقدماتی با حدود ۳۰ میلی گرم پردنیزولون در روز، درمان با دوز کم لووتیروکسین سدیم، ۲۵ تا ۵۰ میلی گرم در روز شروع شد و به تدریج هر ۴ - ۶ هفته دوز آن به مقدار ۲۵ میکروگرم در روز افزایش یافت تا به دوز جانشینی حدود ۱/۸ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن در روز رسید. در همین مدت دوز پردنیزولون هم به تدریج کاهش یافت تا به دوز جانشینی ۵ تا ۷/۵ میلی گرم در روز رسید. برای ایجاد قاعدگی و تامین استروژن لازم از مواد استروژنی توام با پروژستروژن استفاده می شود.

مقدمه

غده هیپوفیز در طی آبستنی بزرگ میشود. در شوک ناشی از خونریزی زایمانی آسیب می بیند و کم کاری همه جانبه غده هیپوفیز قدامی بوجود می آید. زائو پس از این حادثه دچار رنجوری دائمی است و جان وی در خطر می افتد. این سندرم را به نام اولین دانشمندی که توصیف علمی آنرا منتشر کرد، بیماری Sheehan می نامند.

در طی هشت سال (۱۳۵۹ - ۱۳۶۶) در جریان کار در بیمارستان های شهر رشت هفده مورد بیماری شیهان مشاهده شد. در این مقاله سن زمان مراجعه، سن زمان وقوع بیماری، علت مراجعه، نمای بالینی، معیارهای تشخیص، و درمان مورد بررسی قرار می گیرد.

بیماری شیهان

گزارش هفده مورد از رشت

* دکتر محمد حسن هدایتی اما می

* دکتر عباس قنبری

خلاصه

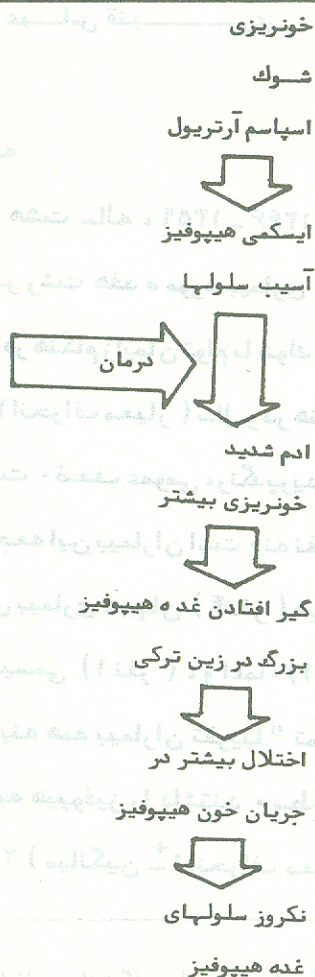
در يك دوره هشت ساله، ۱۳۵۹ - ۱۳۶۶، در جریان طبابت در شهر رشت هفده مورد بیماری شیهان مشاهده شد. سن آنان در هنگام زایمان توام با شوک خونریزی 7 ± 30 (میانگین $1 \pm$ انحراف معیار) سال و در هنگام مراجعه 10 ± 41 سال است. ضعف عمومی، رنگ پریدگی و آمنوره سه علت شایع مراجعه این بیماران است. نه نفر توسط همکاران دیگر با تشخیص بیماری شیهان (۴ نفر) هیپوتیروئیدی (۳ نفر)، هیپوگلیسمی (۱ نفر)، و اغماء (۱ نفر) معرفی شده بودند، در معاینه همه بیماران تقریباً "تمام تظاهرات کم کاری همه جانبه هیپوفیز را داشتند. سطح T44 سرم مساوی $1/3 \pm 2$ (میانگین $1 \pm$ انحراف معیار، حدود طبیعی

* استادیار داخلی دانشگاه علوم پزشکی گیلان - بیمارستان دکتر حشمت رشت

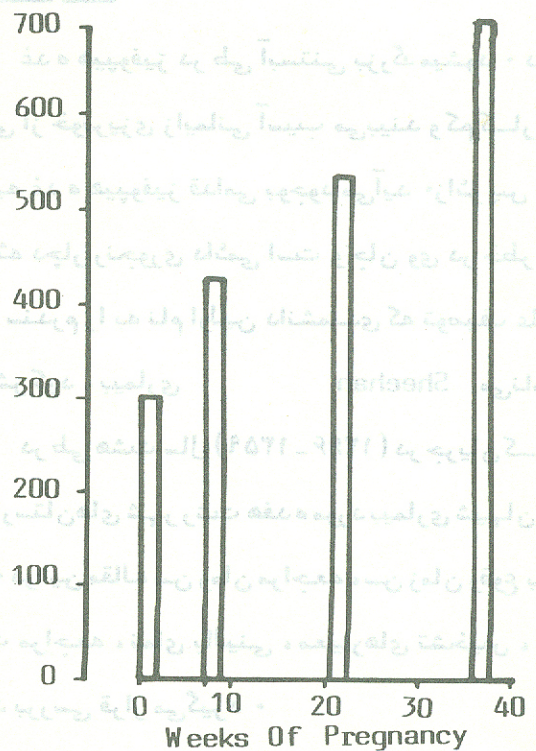
* استادیار داخلی دانشگاه علوم پزشکی گیلان - بیمارستان دکتر حشمت رشت

درصد از مقدار معمول فراتر می‌رود، ولی در آخرین هفته‌های آبستنی مقدار آن کاهش می‌یابد، به نحوی که برون ده قلب مادر در این موقع تنها اندکی بیش از معمول است. مادر در هنگام زایمان حدود ۱ تا ۲ لیتر خون اضافی دارد و طی زایمان، تنها حدود یک چهارم (حدود ۲۵۰ الی ۵۰۰ میلی لیتر) آنرا از دست می‌دهد. بدینتر تیب عامل حفاظتی خوبی در اختیار مادر است. با خونریزی بیشتر، یا دخالت عوامل دیگر، زائودچار سقوط فشار خون و شوک می‌شود که در زمینه عدم تناسب بیث حجم هیپوفیز و سهم خون آن این غده ایسکمی و نکروز سلولی پیدا می‌کند. این جریان سریع اتفاق می‌افتد (شکل ۲).

شکل ۲- چگونگی نابود شدن غده هیپوفیز



فیزیولوژی و آناتومی هیپوفیز در محفظه‌ای استخوانی به نام زین ترکی قرار دارد. سقف آنرا سخت شامه می‌پوشاند. از سوراخی در این سقف، ساقه هیپوفیزی عبور میکند. در واقع غده هیپوفیز در فضای محدود و نسبتاً مسدود قرار دارد. حجم غده هیپوفیز در آبستنی به تدریج افزایش می‌یابد. علت این افزایش حجم، افزایش اندازه و تعداد سلولهای لاکتوتروپ است که پرولاکتین می‌سازند (شکل ۱). در طی آبستنی حجم خون مادر به تدریج افزایش می‌یابد و قبل از زایمان، حدود سی درصد بیش از مقدار معمول است. برون ده قلب در هفته ۲۷ آبستنی، ۳۰ تا ۴۰



رشد غده هیپوفیز در طی آبستنی طبیعی
August 1988 The American Journal of Medicine
Volume 85 219

شکل ۱- اندازه غده هیپوفیز در آبستنی

خونریزی باعث سقوط فشار خون و شوک می‌شود. در اثر آن، اسپاسم آترئیولها به وجود می‌آید که باعث ایسکمی غده هیپوفیز و آسیب سلولی می‌شود. افزایش تراوایی عروق خونی، باعث ادم می‌شود و سلولهای غده هیپوفیز بیشتر تحت فشار قرار می‌گیرد. در این هنگام اگر اقدامات درمانی ضد شوک به عمل آید، با افزایش فشار خون، ادم غده هیپوفیز بیشتر می‌شود و سلولهای آن تحت فشار بیشتری قرار می‌گیرند. اگر اختلال انعقادی هم روی دهد، وضع وخیم تر می‌شود. نتیجه همه این روندها، نکروز سلولهای هیپوفیز قدامی است. (۱)

توان هورمون سازی سلولهای هیپوفیز زیاد است. برای آنکه کم کاری غده هیپوفیز به وجود می‌آید، باید ۹۵ تا ۹۹ درصد سلولهای آن نابود شود. به همین دلیل بسیاری از زائوها، علیرغم خونریزی و سقوط فشار خون، دچار این بیماری نمی‌شوند. احتمال آن هست که کم کاری هیپوفیز آنچنان شدید نباشد که در شرایط عادی علائم چشمگیری ایجاد کند، ولی مبتلایان به آن در مواقع استرس دچار علائم می‌شوند.

در نابودی سریع غده هیپوفیز، همان جریانی که در بیماری شیهان اتفاق می‌افتد، ابتدا، لاکتوتروپها آسیب می‌بینند و ترشح پرولاکتین کاهش می‌یابد و تولید شیر قطع می‌شود و پستانها فروکش می‌کند. در مرحله بعدی، کاهش تولید گنادوتروپینها اتفاق می‌افتد، و زائو دیگر قاعد نمی‌شود. با کاهش تولید استروژن و پروژسترون، شواهد کمبود این هورمونها به وجود می‌آید. سپس شواهد کمبود TSH به صورت کم کاری غده تیروئید نمایان می‌شود. کمبود ACTH باعث کم کاری غده آدرنالها می‌شود و علاوه بر آن بیماران رنگپریدگی خاصی پیدا می‌کند. نارسائی آدرنال در شرایط عادی این بیماری، اغلب علائم واضحی ایجاد نمی‌کند، زیرا در اثر کم کاری غده تیروئید، نیازهای متابولیک کلی بدن

کاهش یافته است. ولی در شرایط استرس زا، حتی گرسنگی کمی طولانی، بیمار دچار مشکلات زیاد و حتی اغماص هیپوگلیسمی می‌شود. این بیماران پس از زایمان دچار رنجوری دائمی هستند. دچار علائم و نشانه های عمومی متنوعی می‌شوند به همین دلیل به پزشکان عمومی و متخصصین مختلف مراجعه میکنند. بیماران

سن بیماران در هنگام شروع بیماری و در هنگام مراجعه در شکل (۴) دیده میشود. متوسط سن بیماران در هنگام شروع بیماری 30 ± 7 سال در زمان مراجعه 41 ± 10 سال بوده است؛ یعنی 6 ± 11 سال (از ۶ ماه تا ۲۰ سال) دچار رنجوری بوده‌اند تا بیماری شان تشخیص داده شده است. نه نفر از بیماران توسط پزشکان دیگر معرفی شده‌اند (جدول ۱).

علت مراجعه تمام بیماران در جدول ۲ دیده می‌شود. ضعف عمومی، رنگ پریدگی و آمنوره، سه علامت شایعی هستند که بیماران به خاطر آن به پزشک مراجعه می‌کنند. ولی در معاینه تقریباً تمام شواهد کم کاری همه جانبه هیپوفیز وجود دارد.

نتیجه اندازه‌گیری T4 و T3RU و Cortisol TSH و سرم در جدول (۳) ذکر شده است. تشخیص‌های افتراقی

همه علل کم کاری هیپوفیز مطرح می‌شود. در بررسی بالینی و آزمایشگاهی و رادیولوژیک شواهد هیچ بیماری دیگری مشاهده نمی‌شود. علاوه بر آن، سابقه بیمار، شروع علائم بلافاصله پس از آخرین زایمان مشکل، که توأم با شوک بوده،

تشخیص را معلوم می‌کند. ولی باید به‌علل دیگر نکروز سریع غده هیپوفیز توجه نمود. این علل در جدول (۴) ذکر شده‌است. از روی سابقه و نمای بالینی هم می‌توان این تشخیص‌های افتراقی را کنار گذاشت.

درمان

بیماران را باید در بخش بستری کرد. به‌خاطر هیپوتیروئیدی لازم است پوشاک کافی در اختیار بیمار گذاشته شود. بیماران گرسنگی و ناشتای طولانی را تحمل نمی‌کنند. در زندگی عادی معمولا "تکه‌ای نان به همراه دارند. در مدت بستری در بخش نیز باید غذا در اختیار و در دسترس بیماران باشد تا دچار هیپوگلیسمی و عواقب آن نشوند. برای بررسی آزمایشگاهی نباید بیماران را مدت طولانی ناشتا نگهداشت. هدف درمان باید به ترتیب جبران اختلال سه محور زیر باشد

- محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال

- محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تیروئید

- محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان

پس از بررسی بالینی و آزمایشگاهی مناسب، درمان با گلوکوکورتیکوئیدها شروع می‌شود. تجویز پردنیزولون مناسب‌تر است. درمان با دوز حدود ۳۰ میلی‌گرم در روز (دو سوم آن صبح و یک سوم دیگر عصر) خوراکی به بیمار داده می‌شود. بیماران شیپانی دوزهای زیاد این دارو را خوب تحمل نمی‌کنند. با همین دوز، سه نفر از ۱۷ بیمار این گزارش دچار پسیکوز حاد شدند که به خاطر آن لازم شد تجویز پردنیزولون قطع شود و پس از درمان دارویی این عارضه توسط روانپزشک، یکی دو هفته بعد درمان با دوز کمتر (۱۵ - ۲۰ میلی‌گرم) پردنیزولون شروع شد. پس از دو هفته درمان مقدماتی با پردنیزولون، درمان با هورمون تیروئید (Levothyroxine) شروع شد.

ابتداء ۲۵ تا ۵۰ میکروگرم لووتیروکسین به بیمار تجویز شد و هر دو سه هفته، بر حسب تحمل بیمار، دوز آن اضافه شد تا دوز جانشینی ۱/۸ میکروگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن بلافاصله دوز پردنیزولون را افزایش دهد و سپس به پزشک مراجعه کند. این بیماران باید کارت یا دستبندی همراه داشته باشند که نام بیماری شیپان بر رویش نوشته شده باشد.

به بیمارانی که در سنین باروری هستند برای ایجاد قاعدگی و تامین استروژن لازم، قرص‌های جلوگیری از آبستنی به طور دوره‌ای داده می‌شود. امکانات فعلی آنچنان نیست که با تجویز LH و FSH بتوان تخمک‌گذاری و آبستنی ایجاد کرد، امری که نظرا "انجامش امکانپذیر است.

در روز رسانده شد. دوز پردنیزولون هم به ۵ تا ۷/۵ میلی‌گرم در روز کاهش داده شد. این دو دارو با همین دوز تا آخر عمر باید مصرف شود. به بیمار حتما "باید توصیه کرد هر موقع که در معرض هر گونه استرس قرار می‌گیرد

جدول ۱- معرف بیماران برای بررسی

تعداد	معرفی با تشخیص	معرفی کننده
۴	بیماری شیهان	پزشک عمومی، متخصص جراحی، متخصص عفونی
۳	هیپوتیروئیدی	پزشک عمومی، متخصص قلب، روان پزشک
۱	هیپوگلیسمی	روان پزشک
۱	اغماء	متخصص مامائی و زنان

جدول ۲- علت مراجعه بیماران

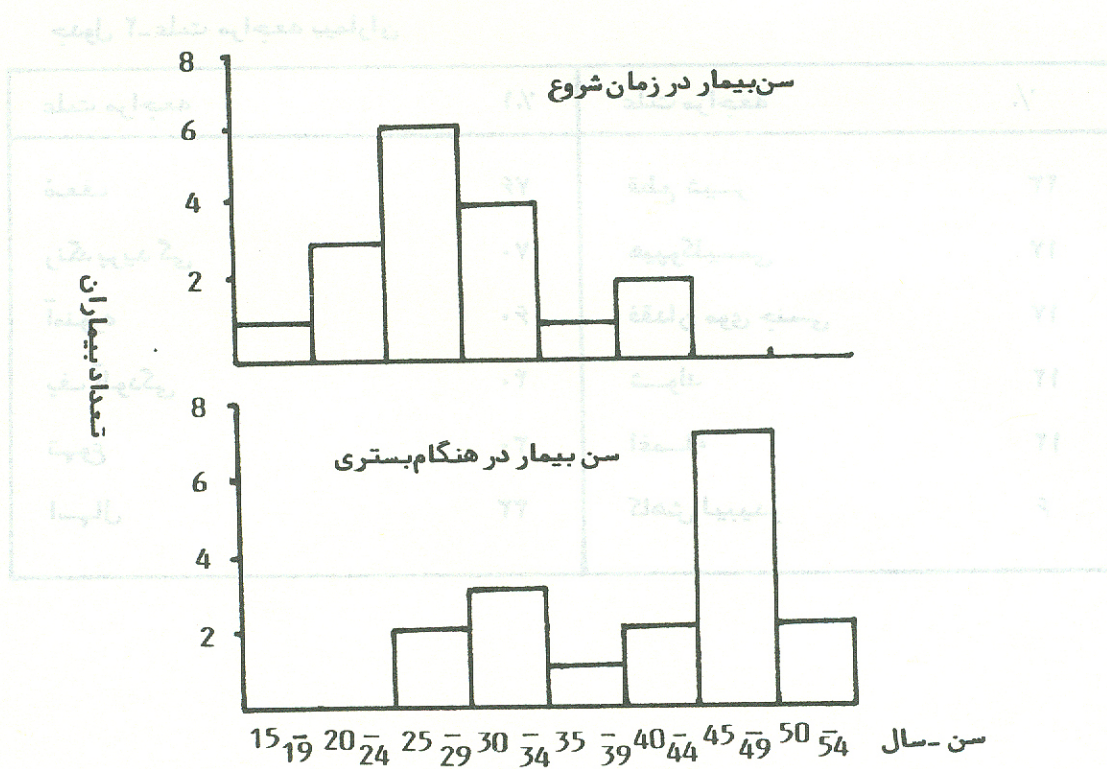
علت مراجعه	%	علت مراجعه	%
ضعف	۷۶	قطع شیر	۲۳
رنگ پریدگی	۷۰	هیپوگلیسمی	۱۷
آمنوره	۶۰	فقدان موی جنسی	۱۷
پف آلودگی	۴۰	شوک	۱۲
تهوع	۳۰	اغماء	۱۲
اسهال	۳۳	کاهش لیبیدو	۶

جدول ۳- سطح سه هورمون اصلی در خون

Mean \pm SD	Sheehan'	Normal
T4	2 \pm 1 . 3	4 - 12 mcg / dl
TSH	2 \pm 1 . 7	5 mIU / ml
Cortisol , 8a . m .	3.5 \pm 2.7	9 - 24 mcg / dl

جدول ۴- علل نكروز سریع غده هیپوفیز

علت	تعداد
ROSTPARTUM UTIRINE BLEEDING / SHOCK	۱
DIABETIC MICROVASCULAR DISEASE	۱
SICKLE CELL ANEMIA	۱
Cavernous sinus thrombosis	۱
Temporal arteritis	۱
Carotid aneurysm	۱
Trauma	۱
Catastrophic anoxic shock	۱



شکل ۴- سن بیماران در زمان شروع بیماری و در هنگام بستری شدن

Mean ± SD	Shock	Normal
16	2 ± 1.2	2 ± 1.2
128	2 ± 1.7	2 ± 1.7
Cortisol, 8 a.m. ± 28	2.2 ± 2.7	2.2 ± 2.7

SUMMARY

During eight years, 1359-1366, seventeen cases with Sheehan's disease was seen. The age of the patients at the time of postpartum hemorrhagic shock was 30 ± 7 (mean ± 1 SD) years and at admission was 41 ± 10 (mean ± 1 SD) years. weakness, palor, and Amenorrhoea was the three most common presenting complaints. Nine patients was referred with the diagnosis of Sheehan's disease (4 cases), hypothyroidism (3 cases), hypoglycemia (1 cases), and coma (1 cases).

Clinially all of the patients had almost all the symptoms and signs of panhypopituitarism. Serum T_4 was 2 ± 1.3 (mean - 1 SD, normal range 4 - 12) mcg/dl, Serum TSH was 2 ± 1.7 (mean ± 1 SD, normal range up to 5) / μ /ml, plasma cortisol was 3.5 ± 2.7 , normal range 4 - 24) mcg/dl.

After two weeks treatment with about 30 mg prednesolone per day treatment with levot-hyraxine was begun; first with 25to 50 mcg daily, The 25mcg increment perday every 4 to 6 weeks, till The replacement dose of about 1.8 mcg/kg/dug was achieved. Mean while the dose of prednesolone was tapered down to 5 to 7.5 mg a day. For replacement of estrogen and inducing menstrual cycles, combiened estrogen and progestogen therapy can be instituted.

SUMMARY

REFERENCES

During eight years, 1359-1366, seventeen cases with Sheehan's disease was seen. The age of the patients at the time of postpartum hemorrhage was 27.7 (mean \pm 1.20) years and at admission was 41.1 (mean \pm 1.20) years. weakness, pallor, and Amenorrhoea was the three most common presenting complaints. Nine patients was referred with the diagnosis of Sheehan's disease (4 cases), hypothyroidism (3 cases), hypoparathyroidism (1 case), and coma (1 case).

1) Daughaday WH . The anterior pituitary . in: Wilson JD , Foster DW eds . The Williams ' Textbook of endocrinology , 7th edition . Philadelphia , W B Saunders Co . 1985 , p591

2) Gonzalez JG , Elizondo G , Salivan D , et al : Pituitary gland growth during normal pregnancy. Am . J . Med 1988 ; 85 : 217 - 220

3) Guyton A.C : Pregnancy and lactation in : Guyton A.C (ed) Textbook of Medical physiology , 7th edition Philadelphia . W B Saunders Co, 1986 , p990