

المرشد العلاجي في تشخيص وتديرر خذامة الزهايات

Annales d Endocrinologie

Annals of Endocrinology

Consensus

Consensus Franaise sur la prise en charge de l Acromegalie

Annales d Endocrinologie 56 (2012)

تحديث 2016

ترجمة وإعداد

الدكتور رجب محمد مقصود

ضخامة النهايات

تشخيص ضخامة النهايات :

يتم تكييف المسار التشخيصي حسب الوضع السريري .

يمكن أن نتصور وضعين سريريين مختلفين :

1 - شك سريري معتدل (مثلا ، حضور مريض لسبب آخر ومنظره السريري يوحي بوجود ضخامة نهايات) :

يصوب المسار التشخيصي في هذه الحالة ، بشكل خاص ، نحو استبعاد تشخيص ضخامة نهايات :

في هذه الحالة ينصح بإجراء معايرة الـ IGF-1 والـ GH القاعدي فقط .

يستبعد تشخيص ضخامة النهايات أمام :

* تركيز مصلي طبيعي للـ IGF-1 ، و

* تركيز GH $> 0,4$ مكغ/ل ($> 1,2$ ميلي وحدة/ل) .

في حال لم تكن النتائج كما سبق ، يوصى بمعايرة الـ GH في سياق اختبار تحمل سكر الدم الفموي (HGPO) .

2- شك سريري قوي بوجود ضخامة نهايات :

يصوب المسار التشخيصي هنا نحو تأكيد تشخيص ضخامة نهايات .

إن مستويات مرتفعة جدا من الـ IGF-1 كافية ، لوحدها ، لتشخيص ضخامة نهايات .

معايرة الـ GH في سياق الـ HGPO غير مفيدة لكنها تبقى مع ذلك مهمة للدلالة ، قبل العلاج ، على مستوى هرمون النمو ودرجة تثبيطه (عدا المرضى السكريين) .

في هذه الحالة تتم مناقشة النتائج كما يلي :

- تركيز IGF-1 مرتفع و GH/HGPO غير مثبت : ضخامة نهايات مثبتة .
- تركيز IGF-1 مرتفع و GH/HGPO مثبت : من المرجح وجود ضخامة نهايات معتدلة (مناقشة دراسة شعاعية للنخامى ، حسب الوضع السريري ، لا علاج في هذه المرحلة وتعاد الدراسة المخبرية بعد بضعة أشهر ، وعند اللزوم يمكن إجراء حلقة GH) .
- تركيز IGF-1 طبيعي و GH/HGPO غير مثبت : من المرجح وجود ضخامة نهايات معتدلة (مناقشة دراسة شعاعية للنخامى ، لا علاج في هذه المرحلة وتعاد الدراسة المخبرية بعد بضعة أشهر ، عند اللزوم يمكن إجراء حلقة GH) .
- تركيز IGF-1 طبيعي و GH/HGPO مثبت : لا يوجد ضخامة نهايات (استبعاد التشخيص) .

2- عمليا :

معايرة الـ GH في سياق الـ HGPO :

يتم اللجوء إلى معايرة هرمون النمو في سياق اختبار تحمل السكر الفموي ، في حال كان تركيز الـ IGF-1 طبيعي ، مع استمرار وجود شك سريري بوجود المرض .

تم تثبيت عتبة الـ GH لحظة التثبيت القصوى في سياق اختبار تحمل سكر الدم الفموي (75 غ غلوكوز) على قيمة $> 0,3$ مكغ/ل ($> 0,9$ ميلي وحدة/ل) في حال اتباع طريقة المعايرة فائقة الحساسية للـ GH (تستخدم المعايرة فائقة الحساسية في الممارسة العملية حاليا في فرنسا : عتبة قياس أو كشف هذه المعايرة حوالي 0,05 مكغ/ل ، أو 0,015 ميلي وحدة/ل) .

إن عتبة 0,3 مكغ/ل (0,9 ميلي وحدة/ل) يقابلها قديما ، معايرات أقل حساسية (RIA) ، عتبة الـ 1 مكغ/ل : هذا يدل على أن عتبة تشخيص ضخامة النهايات تغيرت ، منتقلة من 1 إلى 0,3 مكغ/ل (من 3 إلى 0,9 ميلي وحدة/ل) . أخيرا ، الـ HGPO ، أيضا ، أهمية في مسح اضطراب تحمل الغلوكوز .

سؤال غير محلول :

ما هي القيمة التي يجب أن يصلها سكر الدم في سياق الـ HGPO ، حتى تكون معايرة الـ GH ، قابلة للتفسير ؟

لا يوجد جواب لهذا السؤال ، لأنه ليس فقط سكر الدم يتدخل في هذه اللعبة لكن ربما يوجد مؤثرات أخرى (ghreline ، ببتيدات معدية - معوية - بنكرياسية ؟) تؤثر في سياق الـ HGPO . عمليا ، لا يوجد عتبة سكرية أكيدة يفترض الوصول إليها (في سياق الـ HGPO) من أجل الوصول إلى تثبيط أعظمي لـ GH ، ولا يهم أيا تكن تلك اللحظة في سياق الاختبار . بعض الناشرين يذهبون بعيدا جدا ليقولوا أن مستوى التثبيط الأعظمي للـ GH الملاحظ في سياق الـ HGPO هو نفسه الملاحظ بعد تسريب سيروم ملحي ، تاركين اعتقادا بأن هذا الاختبار أكثر معيارية من تناول الغلوكوز ، الضروري حتى الآن لوضع التشخيص

يعتبر تفسير الـ IGF-1 مشوشا في حالات مختلفة :

القصور الكبدي ، القصور الكلوي ، الداء السكري غير المضبوط ، سوء التغذية ، القمه ، المعالجة الفموية بالأستروجين ، الحمل ، البلوغ ... حالة المريض السكري :

بقى المسار التشخيصي عند المريض السكري ، خاصة غير المضبوط ، قليل التوثيق .

يترافق الداء السكري غير المضبوط بحالة من المقاومة النسبية لهرمون النمو ، حيث يوجد ميل للمبالغة في تقدير هرمون النمو (يكون أعلى في حال وجود داء سكري) ونقص بتقدير الـ IGF-1 (الذي يكون أعلى في حال عدم وجود داء سكري) ، هكذا : يمكن أن نتصور ضخامة نهايات مثبتة عند مريض سكري غير مضبوط مع هرمون نمو مرتفع و IGF-1 طبيعي وبالتالي ، بعد ضبط الداء السكري ، نجد انخفاضا نسبيا بهرمون النمو وارتفاعا بالـ IGF-1 .

إذاً من المفيد دائما ، في المرحلة الأولى ، عند وجود داء سكري غير مضبوط ، البدء بضبط الداء السكري وذلك قبل البدء بالمسار التشخيصي لضخامة النهايات !

إضافة لحالة داء سكري غير مضبوط بشكل صريح ، فإنه عند السكريين بفرط سكر دم خفيف ، يفترض تجنب الـ HGPO والاكتفاء غالباً بإجراء معايير متابعة لهرمون النمو (حلقة GH) دون اللجوء لاختبار التثبيط ... مع العلم أن إحدى الدراسات أظهرت أن عتبات السواء في سياق الـ HGPO كانت نفسها عند أشخاص يتحمل غلوكوز طبيعي ، اضطراب تحمل غلوكوز والداء السكري . يفترض أيضاً التأكد من عدم وجود نقص سكر الدم (الذي يؤثر بتحريض إفراز هرمون النمو) الحادث بسبب المعالجات الخافضة لسكر الدم المعطاة أثناء الاستقصاء . فيما يخص عدد ، تواتر أو أيضاً فواصل سحب الدم الضرورية من أجل إجراء حلقة هرمون النمو ، فإنه لا يوجد أي معطيات حالياً .
يفضل وكحد أدنى إجراء : 6 معايير ، تتم كل 15 – 20 دقيقة . مع عدم وجود أي قيمة غير قابلة للمعايرة ($> 0,3$ مكغ/ل ، $> 0,9$ ميلي وحدة/ل) ، فإن تشخيص ضخامة النهايات يعتبر أمراً محتملاً .

استثناءيا :

معايرة الـ GHRH :

يتم طلب هذه المعايرة ، في سياق التفتيش عن إفراز هاجر للـ GHRH وذلك في حال وجود ضخامة نهايات مثبتة مع غدة نخامية طبيعية المنظر أو مفرطة التصنع ، بالرنين المغناطيسي النخامي ، دون وجود آفة داخل السرج التركي موجهة لغدوم نخامي .

الدراسة الجينية :

في حال وجود سوابق عائلية لضخامة نهايات و/أو وجود ضخامة نهايات – عملاقة عند قتي ، يفترض التفتيش عن وجود طفرة على الجين AIP .
في حال وجود فرط نشاط جارات درق أو ورم غدي معدي – بنكرياسي ، يفترض التفتيش عن الورم الغدي الصماوي المتعدد نمط 1 ويتم تحليل مورثة الـ **menine** .

يمكن لضخامة النهايات أن تدخل في إطار تناذر McCune-Albright أو ضمن معقد Carney .

مخطط الاختلاطات لحظة التشخيص :

عند تشخيص ضخامة النهايات ، ينصح بإجراء الفحوص التالية ، وذلك بقصد مسح الاختلاطات :
تقييم تأثير ضخامة النهايات :
على المستوى الاستقلابي :

- التفتيش عن داء سكري أو اضطراب تحمل غلوكوز : سكر الدم على الريق ، اختبار تحمل الغلوكوز الفموي والـ HbA1c .
- اضطراب شحوم : تقييم وجود اضطراب شحوم دم .
- على المستوى القلبي الرئوي :
- قياس التوتر الشرياني المتكرر (بمساعدة الـ Dynamap مثلا) .
- ECG .

• ايكوغرافي قلبي ، مع طلب قياس دقيق للوظيفة الانبساطية (النسبة E/A) ،
الـ FEVG ، سماكة الجدار بين البطينين والجدار الخلفي وتقييم حالة
الدسامات .

• المسح بشكل روتيني عن توقف التنفس النومي (SAS) .
على المستوى الهضمي :

يوصى بإجراء تنظير كولونات عند تشخيص ضخامة نهايات عند البالغين ،
كذلك المرضى الأصغر سنا ، من عمر 20 – 30 سنة ، لأنه يمكن أن نجد بوليبيات
قبل عمر 40 سنة (20 % من الحالات) .
على مستوى الدرق :

• TSH ، FT3 ، FT4 وذلك بقصد التفتيش عن وجود فرط نشاط درق
مرافق .

• في حال وجود سلعة يطلب ايكوغرافي للعنق . يفترض طلب هذا
الاستقصاء بسبب الخطر المزداد لوجود سلعة درقية ، عقدة درقية
وسرطان درق .

الاستقصاءات الأخرى :

- ايكوغرافي بطني وكلوي : التفتيش عن تحصي مراري في حال المعالجة
بمشابهاة السوماتوستاتين أو كذلك التفتيش عن وجود حصيات كلوية .
 - صور شعاعية عظمية موجهة في حال وجود مشكلة مفصلية .
 - كالسيوم ، فوسفور الدم والبول (ومعايرة الـ PTH في حال وجود فرط
كالسيوم دم) .
 - قياس الكثافة العظمية المعدنية في حال وجود قصور قندي .
 - التفتيش عن تناذر نفق رسغ .
 - تقييم فموي (لثة ، أسنان) .
- تقييم أثر الورم على النخامى والتفتيش عن اضطراب إفراز مرافق :
- تقييم المحاور النخامية : كورتيزول البلاسما ومن المحتمل اختبارات
التحريض ، FT4 ، TSH ، Testosterone أو LH ، FSH ، E2 .
 - معايرة البرولاكتين ، تحت الوحدات ألفا للغونادوتروفين .

الدراسة الشعاعية : مخطط بدني ومتابعة :

استقصاءات شعاعية بدنية :

1 - رنين مغناطيسي بدني :

دراسة بالرنين المغناطيسي للغدة النخامية بمقاطع من 2 – 3 ملم ، مع مقاطع
جبهية بالـ T1 و T2 (أحيانا يكون الغدوم ناقص الكثافة في T2) ، مع حقن
الكادولينيوم . في 72 – 86 % من الحالات يتم تشخيص ماكروأدينوم .
الأهمية الإنذارية للرنين المغناطيسي البدني :

تسمح هذه الدراسة بكشف النخامى السليمة وتقييم الغزو الورمي ، خاصة على
مستوى الجيب الكهفي . تعتبر بعض المعلومات المأخوذة من هذا الاستقصاء مهمة
وقاطعة لتحديد الخيار العلاجي : جراحة مقابل علاج طبي : قطر أكثر من 15 ملم ،

غزو ، امتداد كبير فوق السرج التركي ، لزوم الجراحة في حال حدوث انضغاط التصالب البصري . يسمح الرنين المغناطيسي بالمقاربة الأفضل تشريحيا للجيب الكهفي .

الاستقصاءات البدئية الأخرى :

- لم يعد للتصوير الطبقي المحوري حاليا أي استطباب في ضخامة النهايات .
 - في حال التوجه نحو إفراز هاجر للـ GHRH ، من الضروري إجراء تصوير طبقي محوري للصدر و Octreoscan .
- #### الرنين المغناطيسي في سياق المتابعة :

- يتم إجراء رنين مغناطيسي للنخامي بعد الجراحة بـ 3 – 6 أشهر (لا أهمية إطلاقا لهذا الإجراء قبل مرور 3 أشهر) :
- لا يوجد استطباب لإعادة إجراء رنين مغناطيسي عند مريض شاف مخبريا .
- رنين مغناطيسي بعد 3 – 6 أشهر من البدء بالمعالجة بالسوماتوستاتين (SA) وذلك عند مريض لم يشف جراحيا (يتراجع حجم الورم باكرا في سياق المعالجة بالسوماتوستاتين : 80 % من المرضى يجابون اعتبارا من الشهر السادس من العلاج .
- رنين مغناطيسي سنوي عند المرضى غير المضبوطين على السوماتوستاتين (SA) .
- تباعد فترات المراقبة بالرنين المغناطيسي إلى 2 سنة (من الممكن أكثر من ذلك ، لأن خطر زيادة حجم الورم عند المرضى المعالجين بالسوماتوستاتين ضعيف بشدة) وذلك في حال كان الضبط جيد .
- عند المرضى المضبوطين بشكل جيد مع حدوث تراجع في حجم الورم على أول رنين نخامي ، فإنه لا داعي لتكرار هذا الإجراء سنويا .
- بوجه عام ، المراقبة بالرنين المغناطيسي غير مبررة إلا إذا كان هناك خوف من حدوث امتداد ورمي يستدعي إعادة المداخلة الجراحية أو تطبيق معالجة شعاعية .

حالة خاصة عند المرضى المعالجين بالـ pegvisomant :

يوصى هنا بإجراء الرنين المغناطيسي بكثرة في سياق المتابعة وذلك عند مرضى لديهم بقايا ورمية ومعالجين بالـ pegvisomant . لوحظ زيادة بحجم الورم عند 3 – 5 % من المرضى ، لكن يجب الأخذ بالحسبان أن هؤلاء المرضى الموضوعين على الـ pegvisomant هم غالبا مرضى مقاومين للـ SA (سوماتوستاتين) ، هذا يعني أنه من المحتمل أن يكون لديهم أورام أكثر عدوانية ، والتي تتطور على الأرجح بنفس الطريقة العفوية . في بعض الحالات ، يكون تطور الورم مرتبطا بإيقاف السوماتوستاتين المتزامن مع المعالجة بالـ pegvisomant .

رنين مغناطيسي أثناء الجراحة (في قاعة العمليات) :

يسمح هذا الاستقصاء بالتقييم ، في سياق الجراحة ، نوعية الاستئصال ويبدو أنه يزيد معدلات النجاح لكنه غير متوفر إلا في القليل جدا من المراكز .

أهداف معالجة ضخامة النهايات :

الهدف المثالي للمعالجة هو العودة إلى محور هرمون نمو طبيعي ديناميكي ،
معرفا بعودة تركيز هرمون النمو المصلي للطبيعي في سياق GH/HGPO وكذلك
عودة الـ IGF-1 إلى الطبيعي .

لا يوجد حاليا أي علاج ، خارج الجراحة ، يمكن أن يحقق هذه المعايير .
فضلا عن ذلك ، يفترض التذكر دائما أن عملا بسيطا يؤدي لتخفيض تراكيز هرمون
النمو يؤدي سلفا لتحسن إضافي لحالة المرضى .

معايير الشفاء أو الضبط متغيرة حسب نمط العلاج :

يوجد العديد من الحالات ، مع اختلاف معايير الشفاء (أو الضبط الجيد) .
بعد الجراحة :

تتم معايرة الـ IGF-1 على الأقل بعد 3 أشهر من الجراحة .
معايير الشفاء (لا نعتبر أن المريض شاف إلا إذا كانت معايير الإفراز عنده
مطابقة لشخص طبيعي) أي :

- تركيز هرمون نمو وسطي أقل من 2,5 مكغ/ل (7,5 ميلي وحدة/ل).
 - التركيز الأكثر انخفاضا لهرمون النمو في سياق اختبار تحمل السكر الفموي
أقل من 0,4 مكغ/ل (1,2 ميلي وحدة/ل) (معايرة فائقة الحساسية) .
 - تركيز IGF-1 طبيعي نسبة للعمر .
- عندما لا يتم تحقيق هذه الأهداف ، لا يمكن اعتبار المريض شافيا .

كذلك ، إذا بقي تركيز الـ IGF-1 طبيعيا مع بقاء هرمون النمو في سياق اختبار
تحمل السكر الفموي أقل من 1 مكغ/ل (3 ميلي وحدة/ل) ، فإنه من المتوقع أن لا
يحدث تطور لهذا المرض .

إن تراكيز من 0,4 – 1 مكغ/ل (1,2 – 3 ميلي وحدة/ل) لن تؤدي لاختلالات كبيرة
للمرض ، ولا نكس واضح على مدى طويل جدا (6,5 سنة) . تبقى المراقبة مع ذلك
ضرورية .

في حال كان تركيز الـ IGF-1 مرتفعا ، وهرمون نمو لم يتثبط تحت الـ 1
مكغ/ل (3 ميلي وحدة/ل) ، يعتبر المريض غير مضبوط ومن الضروري تصور
علاج مكمل .

المرضى المعالجين بمشابهات السوماتوستاتين :

يفترض إجراء أول معايرة لهرمون النمو والـ IGF-1 بعد وصول تركيز
مشابهات السوماتوستاتين إلى حالة التوازن ، هذا يعني أنه بعد 4 حقن من
السوماتوستاتين ، وإجراء المعايرة عند نهاية تأثير الـ SA (أي تماما قبل الحقنة
التالية) . من الممكن (أو لا) معايرة هرمون النمو في سياق الـ HGPO لتقييم درجة
ضبط المرضى مع السوماتوستاتين ؟ .

- في حال تم اختيار المعايرة البسيطة لهرمون النمو دون إجراء الـ HGPO ، فإنه
ينصح بمعايير متكررة لهرمون النمو من أجل تقدير درجة الضبط مع العلاج
بالـ SA .

عمليا يوصى مع العلاج بالسوماتوستاتين :

- في حال كان تركيز الـ IGF-1 مرتفعاً ، مع تركيز وسطي لهرمون النمو غير طبيعي (< 2,5 مكغ/ل ، 7,5 ميلي وحدة/ل) أو غير قابل للتثبيط بالـ HGPO ، فإنه يمكن اعتبار المريض غير مضبوط .
- في حال كان تركيز الـ IGF-1 طبيعي والتركيز الواسطي لهرمون النمو أقل من 2,5 مكغ/ل (7,5 ميلي وحدة/ل) ، فإنه يمكن اعتبار المريض مضبوط بشكل جيد .
- من ناحية أخرى ، وبشكل غير استثنائي :

- تركيز IGF-1 طبيعي لكن GH مرتفع أو غير مثبت (مثلاً بين الـ 0,4 و 1 مكغ/ل ، بين الـ 1,2 و 3 ميلي وحدة/ل وذلك بالمعايرة فائقة الحساسية) : يمكن أن يكون ذلك بسبب أثر نهاية الجرعة الدوائية، وبالتالي يمكن اعتبار هكذا مريض جيد الضبط .
- تركيز IGF-1 مرتفع بشكل خفيف (بين +2 و +3DS) و هرمون نمو وسطي أقل من 2,5 مكغ/ل (7,5 ميلي وحدة/ل) وقابل للتثبيط : ليس من الضروري تغيير العلاج إذا كانت حالة المريض لا توحى بتطور المرض ، لكن ذلك يبقى قابلاً للنقاش .

ضبط ضخامة النهايات المعالجة بالـ pegvisomant :

يلاحظ هنا ارتفاع هرمون النمو في سياق المعالجة وبالتالي لا تعكس معيارته درجة ضبط ضخامة النهايات ، ونفس الشيء ينطبق على هرمون النمو في سياق الـ HGPO . يكون تكيف الجرعة إذاً بالاعتماد على معايرة الـ IGF-1 فقط .

شفاء ضخامة النهايات :

بوجه عام ، يستعمل تعبير شفاء ضخامة النهايات بحذر لأن ذلك يدل على أن المريض استعاد محور هرمون نمو طبيعي تماماً وبصورة مديدة . لا يمكن الوصول إلى هذا الوضع إلا بإجراء جراحة تسمح بالاستئصال التام والانتقائي للميكروأدينوم أو بعد معالجة سببية للإفراز الهاجر للـ GHRH . من المفترض متابعة كل مريض تم اعتباره شافياً ومدى الحياة .

المعالجة ما قبل الجراحية بمشابهات السوماتوستاتين :

أهداف هذا العلاج ما قبل الجراحي :

هناك أهداف متعددة لهذا العلاج ما قبل الجراحي :

- تحسين الشروط التخديرية ، أي تسهيل التنبيب وإنقاص خطر الاختلاطات عن طريق تحسين الأمراض المرافقة (ارتفاع التوتر الشرياني ، الداء السكري) .
 - جعل الأنسجة الورمية أكثر طراوة ، مما يجعل استئصال الغدوم النخامي أكثر سهولة ، خاصة مع غدوم محدد غير غازي لكن هذا يبقى موضع نقاش .
 - تحسين فعالية الجراحة ، من ناحية هجوع المرض ، لكن الآراء متناقضة .
- تستطب المعالجة ما قبل الجراحية في الظروف التالية :

- **مرضى مضعفين** ، يظهرون زيادة بمعدل الأمراض (توقف التنفس النومي ، ارتفاع توتر شرياني شديد ، قصور قلب ...) ، وذلك بقصد تحسين الحالة قبل وأثناء الجراحة (يمكن مناقشة ذلك مع أخصائي التخدير ، مع العلم أن بعض المخدرين الخبيرين جدا بظروف التنبيب لمرضى ضخامة النهايات يعتبرون أنه لا فائدة من هذا التحضير النوعي) .
- في حال وجود **اختلالات مترقية لضخامة النهايات** (تناذر توقف التنفس النومي ، مشاكل قلبية ، داء سكري) ، يفترض هنا ضبط الإفراز بالعلاج الطبي ولمدة على الأقل ثلاثة أشهر قبل الجراحة .
- في حال وجود **غدوم غير غازي** ، على أمل إنقاص حجم الورم ، بقصد تسهيل الاستئصال ، مع الاحتفاظ بذاكرتنا أنه لا يوجد إثبات علمي لحدوث تحسن بفعالية الإجراء الجراحي .

مكان الجراحة :

- يشكل الاستئصال ، عبر الوتدي غالبا ، الوسيلة الأكثر سرعة لإنقاص تراكيز الـ GH والـ IGF-1 عند مرضى ضخامة النهايات .
- حاليا تم اعتماد الطريق الأنفي على حساب الشفوي . غير أنه ، لم يتم الوصول إلى الطبيعي إلا في 40 – 70 % من الحالات ، **تعتمد النتائج على :**
- **حجم الورم** (هناك حظوظ أكثر بكثير لشفاء الميكروأدينومات) .
- **تركيز هرمون النمو قبل الجراحة** (المستويات الأكثر انخفاضا من هرمون النمو قبل الجراحة تعتبر الأفضل إنذارا >10 مكغ/ل ، 30 ميلي وحدة/ل) .
- **خبرة الجراح** .

تستخدم التقنية التنظيرية في غالبية المراكز العلمية . يبدو أن هذه التقنية تسمح بالحصول على نفس النتائج ، ومن المحتمل ، أنها الأفضل من ناحية التأثيرات الجانبية .

يتم تقييم نتيجة الجراحة بعد ثلاثة أشهر من التداخل الجراحي .

في حال عدم حدوث شفاء بعد الجراحة أو إذا كانت الجراحة غير ممكنة أو وجود مضاد استنطاب للجراحة ، يتم اللجوء إلى علاج مكمل شعاعي و/أو طبي .

مكان شادات الدوبامين :

علاج تاريخي يستعمل منذ أكثر من 30 سنة ، لكنها قليلة الاستخدام . أظهرت الدراسات المنشورة أن العلاج بهذه الأدوية سمح بعودة مستويات الـ IGF-1 للطبيعي عند 20 % من المرضى . أحيانا ، يلاحظ تناقص مهم بمستويات هرمون النمو ، لكن دون عودة الـ IGF-1 للطبيعي .

الأورام المختلطة (برولكتين وهرمون نمو) تجاوب بشكل أفضل لشادات الدوبامين .

نظرا لسعرها الزهيد و سهولة استخدامها (علاج فموي) ، **يمكن محاولة المعالجة بها ضمن الطرفين التاليين :**

- **غدوم مختلط (GH و PRL) و غدوم قليل الإفراز .**

- استمرار وجود ارتفاع متوسط بتركيز الـ IGF-1 (أقل من 1,3 مرة عن الحد الأعلى للطبيعي نسبة للعمر) وذلك عند المعالجة بالـ SA (أي معالجة إضافية عند مرضى غير حساسين بشكل كامل للـ SA ، مجموعا إلى الـ SA).

مكان مشابهاة السوماتوستاتين :

تتضمن ميزات الـ SA : الفعالية ، سرعة التأثير ، التحمل الجيد ، احترام وظيفة النخامى الأمامية ، العقبة الكبيرة أمام استخدامها : ثمنها المرتفع .

نتائج المعالجة بمشابهاة السوماتوستاتين :

لوحظ وجود فعالية للـ SA في الضبط الهرموني في حوالي 64 - 74 % من الحالات وذلك في سياق الأشهر الأولى من المعالجة . تمت الإشارة (في العديد من الدراسات الحديثة) لوجود فعل زمني (مرتبط بفترة العلاج) ، هكذا ، مع متابعة العلاج والمراقبة (لمدة 84 شهر في دراسة Cozzi et al ، و 18 سنة في دراسة Maiza et al) ، لوحظ أن تركيز الـ IGF-1 استمر بالنزول وذلك مع متابعة العلاج وبنفس الجرعة .

لوحظ وجود فعل مضاد للورم (للسوماتوستاتين) عند 50 – 70 % من المرضى . وسطيا ، يمكن أن يصل التراجع في حجم الورم حتى 40% عند المرضى المعالجين حديثا .

الاستطبابات :

يمكن للـ SA أن يعطى :

- **بدنيا** عند مريض ضخامة نهايات لم يخضع للجراحة لأن لديه مأكروأدينوم غازي ، دون إصابة التصالب البصري ، وذلك في حال رفض الجراحة أو وجود مضاد استطباب للجراحة .
- **لاحقا** ، عند مريض لم يشف بالجراحة .

تكييف العلاج :

يفترض إجراء أول ضبط للـ GH/IGF-1 عند الشهر الرابع من بداية العلاج ، عند نهاية تأثير الجرعة ، هذا يعني تماما قبل (أيام أو أقل) من موعد الجرعة أو ، إذا كان ممكنا ، في اليوم نفسه الذي يتم فيه إعطاء الجرعة الرابعة و ، طبعا ، قبل حقن الجرعة . يفترض إجراء الضبط اللاحق في نفس الشروط وذلك بعد زيادة جرعة الـ SA .

إذا كان الضبط جيدا ، فإنه من الممكن المباشرة بين الجرعات و/أو إنقاص هذه الجرعات .

إذا كان الضبط غير كاف رغم إعطاء الجرعة العظمى ، فإن أحد الأسئلة المطروحة هو إلى متى يجب متابعة العلاج على أمل الحصول على الفعالية المطلوبة (الاعتماد على الزمن) . من الممكن التفكير بإنقاص الفترة بين الحقن . أحيانا ، وبشكل خاص عندما نجد الـ IGF-1 انخفض بشكل جيد لكنه بقي تماما أعلى من الحد الطبيعي الأعلى ، فإنه ، ربما يكون من المهم ، في هذه الحالة إضافة شادات الدوبامين (الأفضل الـ cabergoline) إلى الـ SA . في بعض الظروف (خطر

ورمي مثلا) ، يمكن التفكير بإضافة معاكسات مستقبلات هرمون النمو . أخيرا ، مع فعالية غير كافية ، من الممكن اقتراح إنقاص حجم الورم أو البقايا جراحيا (إذا كان ذلك ممكنا) بقصد إصلاح الحساسية للـ SA ، من خلال الحصول على مستويات أكثر انخفاضا من الـ GH/IGF-1 بعد الجراحة .

من غير المفيد تمديد فترة العلاج لأكثر من ثلاثة أشهر ، عند مريض أظهر مقاومة للـ SA (أي غياب الحصول على جواب معرف بنقص أقل من 15 – 20 % بالـ IGF-1) .

أهمية الاختبار الحاد :

يشتمل على مراقبة تطور مستوى هرمون النمو كل 20 دقيقة ولمدة ساعة بعد الحقن تحت الجلد لـ 100 مكغ من الـ octreotide .

يستعمل هذا الاختبار من قبل البعض بقصد التحقق من أن المريض الذي سيتلقى العلاج غير مقاوم تماما للـ SA (لوحظ بعض المرضى المقاومين تماما للـ SA) . من المفترض أن يكون المكان الطبيعي لهذا الاختبار ما قبل الجراحة ، خاصة عند الاختيار بين التحضير للجراحة بالـ SA (في حال حصول جواب) أو اتخاذ قرار الجراحة كمدخلة بدئية (في حال عدم تراجع هرمون النمو بعد الاختبار لأكثر من 50%) .

بالنسبة لآخرين ، يعتبر الاستطباب الوحيد للاختبار الحاد دراسة التحمل ، خاصة الهضمي .

مع ذلك ، بعد الجراحة ، عند مريض لم يشف ، حتى ولو أنه لم يجابو على الاختبار الحاد للـ octreotide ، يفترض دائما تجريب محاولة العلاج بالـ SA بضعة أشهر قبل الانتقال الى الخط الثالث من العلاج (المعالجة الشعاعية) .

مكان معاكسات هرمون النمو :

فعالية مضادات هرمون النمو مثبتة :

يعتبر العلاج الطبي بمعاكسات هرمون النمو الأسرع تأثيرا على الأعراض والأكثر ثباتا . لوحظ من خلال التجارب السريرية أنه ، عند الأسبوع 12 من العلاج ، تصل نسبة المرضى الذين يعودون للطبيعي إلى حوالي 90 % . مع ذلك تكون هذه النسبة أكثر انخفاضا (حوالي 70 %) في الممارسة السريرية اليومية .

على المدى البعيد ، تستمر الفعالية البيولوجية لكن لوحظ وجود أضرار للـ pegvisomant عند بعض المرضى ، دون أن ينقص ذلك على ما يبدو من فعالية العلاج .

فيما يخص التوازن الغلوكوزي ، ليس للـ pegvisomant فعلا مثبتا لإفراز الأنسولين (يلاحظ هذا الفعل المثبط عند العلاج بالـ SA) ، وهذا يعتبر ميزة لهذا العلاج عند المرضى السكريين . يمكن أن يتحسن سكر الدم مع احتمال وجود خطر لحدوث نقص سكر دم عند مريض سكري قيد العلاج مما يستدعي ضرورة التحقق فيما إذا كان من الضروري استمرار العلاج بخافضات سكر الدم الفموية .

الاستطبابات :

يستطب العلاج بالـ pegvisomant كخط ثالث أو رابع :

- في حال كانت الاستجابة غير كافية للجراحة و/أو للمعالجة الشعاعية .
- في حال وجود مقاومة للسوماتوستاتين (غياب عودة ال-IGF-1 للطبيعي) و/أو عدم تحمله :

- يستخدم إذا وحيدا ، مكان ال-SA .
- مجموعا إلى السوماتوستاتين في حال وجود تناذر ورمي (صداع أو عودة زيادة حجم البقايا الورمية عند إيقاف ال-SA) .

أنماط المعالجة وتكييف الجرعة :

يتم البدء بالمعالجة بجرعة بدئية = 10 ملغ/يوم (البعض يوصي بجرعة تحميل = 80 ملغ في اليوم الأول) . يمكن تقييم فعالية العلاج اعتبارا من الأشهر الأولى وذلك بمعايرة ال-IGF-1 . بعد ذلك يتم رفع الجرعة 5 ملغ بـ 5 ملغ وذلك حتى الوصول إلى IGF-1 طبيعي .
مراقبة العلاج :

هنا لا يوجد مكان لمراقبة تركيز هرمون النمو .

تتم المراقبة بمعايرة ال-IGF-1 كل 4 – 6 أسابيع ، وذلك بهدف الحصول على تركيز IGF-1 طبيعي ، مع الانتباه إلى أن ال-IGF-1 ينخفض وبصورة هامة جدا . تتضمن المراقبة أيضا خمائر كبد بصورة منتظمة ورنين نخامي عند الشهر السادس ومن ثم كل 6 أشهر أو بشكل سنوي .

يفترض مراقبة سكر الدم بصرامة أكثر عند المرضى المعالجين بخافضات سكر الدم الفموية أو الأنسولين (خطر نقص سكر الدم) .

مكان المعالجة الشعاعية :

حتى تكون المعالجة الشعاعية للنخامي فعالة يفترض التشعيع بـ 45 Gy .
إن خيارات المعالجة الشعاعية البديلة ، للمعالجة العادية المجزأة تتضمن :

- العلاج الشعاعي التصويبي الجسم (stereotaxique) المجزأ .
- المسرع الخطي للجزيئات (de particules) (LINAC) .
- المعالجة الشعاعية الجراحية (gamma-knife) حيث ، يتم هنا إعطاء الجرعة في جلسة واحدة .

تزداد فعالية هذه المعالجة في ضبط هرمون النمو مع مرور الوقت بعد المعالجة الشعاعية .

أيا تكن التقنية المستعملة ، يعتبر تركيز هرمون النمو البدئي عاملا منبئا بشكل جيد بالنتائج : هكذا ، لا يوجد أي مريض عاد للطبيعي مع تركيز هرمون نمو بدئي < 30 نانوغرام/مل (90 ميلي وحدة/ل) في حين أن 100 % عادوا للطبيعي عندما كان هرمون النمو البدئي > 10 نانوغرام/مل (30 ميلي وحدة/ل) .

يحدث القصور النخامي التالي للعلاج الشعاعي التصويبي الجسم (stereotaxique) أو ال-gamma-knife بشكل متواتر (حتى 30 % على مدى 10 سنوات) ، بشكل مشابه للمعالجة الشعاعية العادية .

بالمجمل ، يوصى بالمعالجة بال-gamma-knife في حال وجود بقايا ورمية متوضعة بعيدا عن التصالب البصري (< 5 ملم) مع وجود مقاومة لل-SA . يعتبر

وجود بقايا ورمية صغيرة في الجيب الكهفي ، وبتوافق ، استطاب مثالي للعلاج الشعاعي التصويبي الجسم (الـ stereotaxique) .
من المفترض متابعة المعالجة الطبية بالـ SA (أو شادات الدوبامين) في الفترة الأولى التالية للمعالجة الشعاعية ، مع إيقافات متكررة من أجل إعادة التقييم . الآراء منقسمة حول أهمية إيقاف (بصورة عابرة) الـ SA أثناء تطبيق المعالجة الشعاعية (من أجل تحسين نتيجة المعالجة الشعاعية) .
المتابعة :

يتم توجيه المراقبة حسب ثلاث عوامل :

- **إصابة التراكيب الدماغية :** التقييم هنا بإجراء رنين المغناطيسي سنويا في حال وجود بقايا (من الممكن كل 6 أشهر ، أيا يكن الحال في البداية ، كذلك عند المعالجة بالـ pegvisomant) . كما ذكر سابقا ، يصبح تواتر الإجراء أقل (كل سنتين ، من الممكن أكثر من ذلك) وذلك في حال كان الضبط جيدا بالـ SA .
- **تأدي الوظائف النخامية :** والذي يمكن أن يظهر ويستمر بعد المداخلة الجراحية وكذلك يفترض تقييم الوظائف النخامية سنويا عند مرضى تلقوا معالجة شعاعية .
- **اختلالات المرض :** بالطبع ، يتم اعتماد نظام التقييم المنتظم بالاعتماد على درجة ضبط إفراز هرمون النمو :
 - في حال وجود مرض غير مضبوط ، يفترض إجراء مخطط اختلالات مشابه لذلك المجرى عند التشخيص ، مع إعادة التقييم كل سنة (ما عدا المتابعة الهضمية ، سيذكر ذلك لاحقا) .
 - في حال كان الورم مضبوطا ، يوصى باستقصاءات المسح (تنظير كولونات ، PSA ، ماموغرافي ...) بنفس التواتر عند عامة الناس . إذا لم يكن الحال هكذا ، يفترض إعادة التقييم سنويا .
 - بالنسبة لمريض شاف ، من الضروري إجراء استشارة سنوية ولمدة 5 سنوات ، ومن ثم كل سنتين مدى الحياة مع معايرة الـ IGF-1 عند كل استشارة .
 - مع ضخامة نهايات مضبوطة أو لا ، يجب عدم نسيان المتابعة النفسية (تبدلات الوجه) ، مشاكل سنية ومشاكل العقم . هناك حالة خاصة تتعلق بالمتابعة الهضمية (بوليبات كولونية) .
 - مع معرفتنا المسبقة أن 14 – 20 % من المرضى سيحدث لديهم نكس للبوليبات ، يتم إجراء تنظير الكولونات في سياق المتابعة مع بضعة فوارق (106) :
- بعد 3 سنوات ، في حال وجود بوليب مع تركيز IGF-1 مرتفع .
- بعد 5 سنوات ، في حال عدم وجود بوليب بالاستقصاء البدئي لكن مع بقاء تركيز الـ IGF-1 غير مضبوط .

- بالمقابل ، في حال كان أول تنظير كولونات طبيعي وتركيز IGF-1 طبيعي منذ بداية العلاج ، يبدو أن مسح مماثل للناس عامة يكفي (أي ، إعادة التقييم بعد عمر 50 سنة ، عند مريض مشخص بأعمار صغيرة) .

ألغوريتيم علاجي :

التدبير البدني الأول لضخامة نهايات هو الجراحة .

واحد من الأسئلة المهمة : ما هو مكان الجراحة في تدبير الماكروأدينومات ؟ يمكن اقتراح هذا التدبير كإجراء أول في حال كانت حظوظ الشفاء كافية (50 % ..؟) . في الواقع هناك بعض العناصر التي تسمح ، بالتفكير بأن الإجراء الجراحي سيكون شافياً (حجم ورم أقل من 10 – 15 ملم ، ورم بعيد عن الجيب الكهفي ، غدوم قليل الإفراز ، دون أن ننسى خبرة أخصائي الجراحة العصبية) . يتم مناقشة هذا الخيار مع المريض أيضا .

الماكروأدينومات غير المستأصلة جراحيا (المعالجة طبييا) ، يمكن تصور تدبيرها جراحيا كإجراء لاحق (جراحة لتصغير حجم الورم) وذلك في حال كان العلاج الطبي غير فعال .

عندما يكون العلاج بالـ SA فعالا ، يمكن مناقشة وضعين :

- إما متابعة المعالجة الطبية بالـ SA ولفترة طويلة .
- وإما معالجة شعاعية بقصد محاولة فطام المريض لاحقا عن المعالجة الطبية .

عندما يكون الضبط بالـ SA جزئيا (IGF-1 مرتفع بشكل خفيف و/أو أرقام هرمون نمو غير منسجمة) ، يمكن هنا مناقشة خيارات مختلفة :

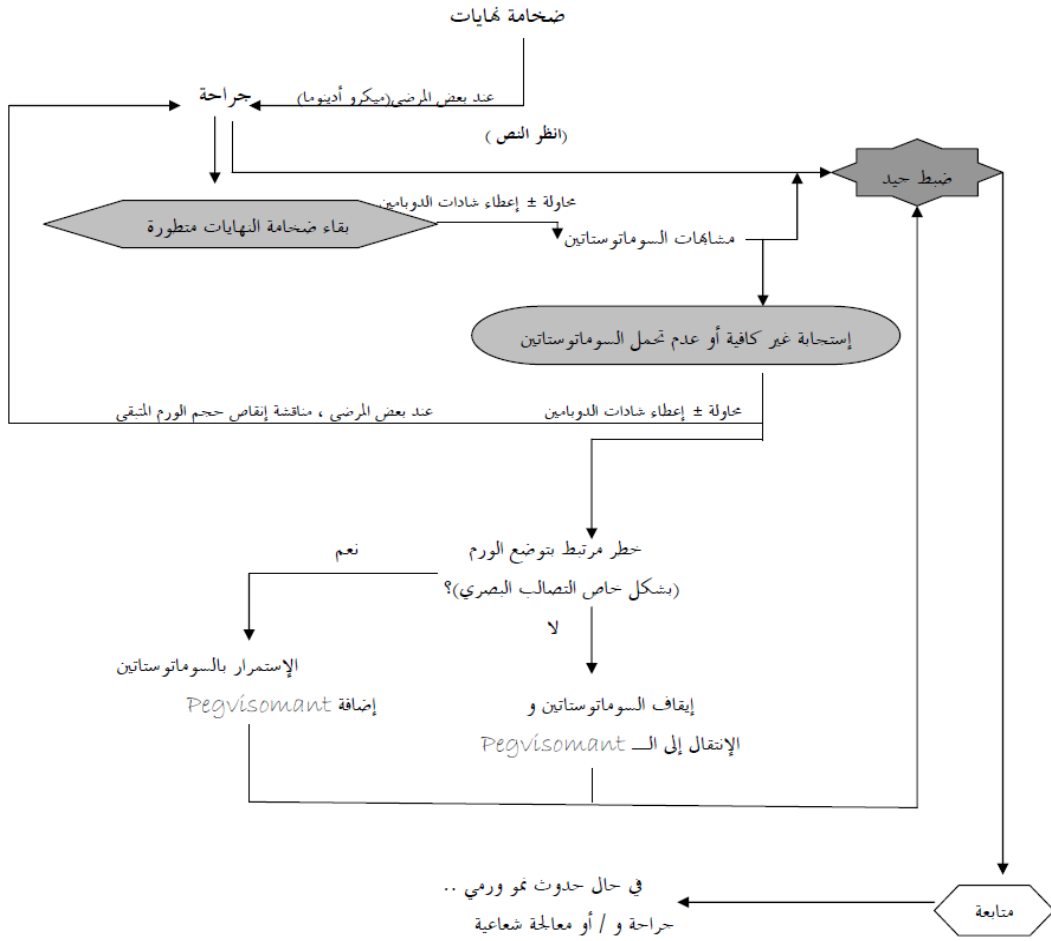
- تقصير الفترة بين الحقن .
- جمع الـ SA وشادات الدوبامين .
- اقتراح جراحة غير شافية (غير استئصالية بشكل تام) لإنقاص حجم الورم بقصد إنقاص تراكيز الـ GH/IGF-1 على أمل ، أن إنقاص حجم الورم ومعاودة العلاج من جديد بالـ SA ، سيؤدي للحصول على فعالية أفضل .

في حال وجود مقاومة ، أو عدم تحمل للـ SA ، يكون الخيار بين المعالجة الشعاعية والـ pegvisomant موضع جدال . لكن بالنسبة لكثيرين لا يوصى بالمعالجة الشعاعية إلا كخيار أخير . بالمقابل ، في حال وجود غدوم عدواني بشدة ، مستمر بالترقي رغم الجراحة والـ SA ، فإنه يمكن في هذه الحالة اللجوء سريعا إلى المعالجة الشعاعية .

الحالات الفيزيولوجية والمرضية التي تجعل تفسير الـ IGF-1 صعبا

الحالات الفيزيولوجية والمرضية	طبيعة تبدل الـ IGF-1
- الحمل	زيادة
- البلوغ	زيادة
- قصور كبدي	نقص
- صيام وسوء تغذية	نقص
- أمراض معاودة شديدة	نقص
- قصور كلوي	نقص
- قصور درقي	نقص
- داء سكري غير مضبوط	نقص
- معالجة فموية بالأستروجينات	نقص

لوغاريتم تشخيصي و علاجي لضخامة النهايات (A)



لوغاريتم تشخيصي و علاجي لضخامة النهايات (B)

