الجمهوريّة العربيّة السوريّة

جامعة دمشق

كليّة الطبّ البشريّ – قسم طبّ الأطفال

قسم الأطفال

التشخيص السببي لقصور القشر الكظري عند الولدان

Etiological Diagnosis Of Adrenocortical Insufficiency In Neonates

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في طب الأطفال

برئاسة الأستاذ الدكتور
سميرسرور

باشراف المدرس الدكتور
أسد ابراهيم

اعداد الدكتورة

عروبة نواف شرف الدين

2016 - 20

الفهرس

القسم النظري

خلفية البحث وأهميته ---------- 8

أولا : لمحة تطورية Developmental " Fetal – Neonatal " Aspect---------- 8

تخلق وتمايز الغدة الكظرية ---------- 8

تطور الوظيفة الغدية وتنظيمها ---------- 10

ثانيا : نسيجيا Histology ---------- 10

ثالثا : لمحة كيمائية هرمونية Biochemical – Hormonal Aspect ---------- 11

رابعا : أليات تنظيم الستيروئيدات في الجسم (فيزيولوجيا الكظر) ---------- 13

خامسا: التواجد الحيوي للستيروئيدات في الجسم ---------- 16

سادسا: التأثيرات الحيوية للستيروئيدات القشرية ---------- 17

تأثيرات القشرانيات السكرية ---------- 17

تأثيرات القشرانيات المعدنية ---------- 18

تأثير الاندروجينات ---------- 18

سابعا: خصائص وظائف الكظر خلال مراحل العمر المختلفة---------- 19

الحياة الجنينية ---------- ----- 19

المخاض والولادة وعند الولدان ---------- ---------- 20

ثامنا:التقييم المخبري الهرموني للوظيفة الكظرية 22-Adrenocortical function evaluation

تقييم وظيفة الستيروئيدات السكرية ---------- 22

معايرة الكورتزول ---------- 22

معايرة ACTH ---------- 24

معايرة CRH ---------- 24

اختبارات التحريض ---------- 24

اختبار التحريض ب ACTH ---------- 24
اختبار التحريض ب CRH ---------- 25
اختبار التحريض بميتارابون ---------- 25
اخبار تحمل الانسولين ---------- 25
تقييم الوظيفة المعدنية ---------- 25
تقييم الوظيفة الأندروجينية ----------26
تاسعا:القصور الكظري Adrenocortical Insufficiency ---------- 26
التعريف ---------- 26
التظاهرات السريرية وخوصوصيتها عند الولدان ---------- 27
نقص الستيروئيدات السكرية ---------- 27
نقص الستيروئيدات المعدنية ---------- 27
نقص الأندروجين الكظري ---------- 29
التصنيف السببي للقصور الكظري ---------- 29
بدئي ---------- 29
نقص أو لا تصنع الكظر الخلقي
Congenital Aplasia or Hypoplasia of Adrenal Gland ---------- 30
عدم استجابة القشر لموجهته
Adrenocortical Unresponsiveness to ACTH ---------- 30
فرط تنسج الكظر الخلقي CAH Congenital Adrenal Hyperplasia ----------33
1) نمط عوز 21-هيروكسيلاز CAH CYP-21 ---------- 33
2) نمط عوز 11-بيتاهيروكسيلاز CAH 11B-Hydroxylase ----------35
3) نمط عوز 17 ألفاهيروكسيلاز CAH 17a-Hydroxylase--- --------- 36
4) نمط عوز 3-بيتا-هيدروكسي ستيروئيد-ديهيدروجيناز 3-BHSD ---------- 36
فرط تنسج الكظر الشحماني ---------- 36

حثل المادة البيضاء الكظري (ALD)والحثل العصبي الكظري (AMN)---------- 36
داء ولمان Wolman Disease ---------- 38
عوز السلفتاز ---------- 38
متلازمة Smith-Lemli-Optiz Syndrom ---------- 38
اضطرابات تصنيع الألدسترون ---------- 38
النزف الكظري ---------- 38
داء أديسون (القصور الكظري المزمن)---------- 39
ثانوي ---------- 40
قصور النخامى ---------- 40
قطع المعالجة بالستيروئيدات ---------- 40
قصور قشر الكظر التالي للمقاومة المحيطية ---------- 41
قصور الكظر النسبي عند الولدان ---------- 41
دلائل القصور الكظري النسبي لدى الخدج ---------- 42
دلائل قصور الكظر النسبي عند الولدان تمام الحمل ---------- 42
عاشرا: النوبة الكظرية الحادة وتدبيرها ---------- 43
أخيرا: دور الهيدروكورتزون في المقوية الوعائية والضغط الشرياني الجهازي ---------- 45

القسم العملي

الهدف من البحث ---------- 48
مدة البحث ---------- 48
مكان البحث ---------- 48
نوعية الدراسة ---------- 48
توصيف العينة ---------- 48
1)نسبة التوزع حسب الجنس ---------- 51
2)القرابة بين الوالدين ---------- 52

3)ايجابية القصة العائلية ---------- 52

4)تصنيف الحالات المدروسة وفق الصورة السريرية عند القبول ---------- 52

5)التصنيف من حيث نمط التظاهر السريري من حيث كونه حادا أو تحت حاد ---------- 52

6)الدراسة المخبرية والاستقصائات ---------- 54

A. معايرة شاردتي الصوديوم والبوتاسيوم ---------- 54

B. معايرة سكر الدم ---------- 54

C. معايرة غازات الدم الشعرية ---------- 55

D. معايرة كورتزول الدم ---------- 55

E. معايرة الموجهة النخامية الكظرية ACTH ---------- 56

F. معايرة فعالية الرنين ---------- 57

G. التقييم بالأمواج فوق الصوتية ----- ---------- 57

7)دراسة علاقة قيم الكورتزول مع المتبدلات ---------- 57

8)دراسة أسباب القصور الكظري ---------- 57

1)اضطراب تصنيع الكورتزول (شك المتلازمة الكظرية التناسلية)---------- 59

2)الانتان ---------- ---------- 59

3)الاختناق حول الولادة والمقاومة الكظرية للموجهة النخامية ---------- 60

4)النزف وحثل المادة البيضاء الكظري ---------- 60

5) مترافق مع قصور درق محيطي وابهام اعضاء تناسلية ---------- 61

6)مجهول السبب ---------- 61

7) مركزي ---------- 61

المناقشة والمقارنة ---------- 62

التوصيات ---------- 65

REFERANCE ---------- 67

الاهداء

الى استقامة ظهري .....

أبي , أمي

شكرا لكما .....

القسم النظري

تمثّل الغدّة الكظريّة مقرّاً بالغ الأهمّيّة للعمليات الهرمونيّة النّاظمة للعديد من عمليّات الاستتباب الفيزيولوجيّ لجسم الإنسان في حالتيّ الرّاحة والشّدّة التي يواجهها في حياته اليوميّة. وربّما أكثر ما يُثار التّساؤل حوله؛ هو نضج هذه الغدّة في مرحلة الوليد، وذلك ليس فقط مسايرةً للتفكير البحثيّ المتركّز على عمليّة النّضج والاكتمال الوظيفيّ الّتي دُرِسَ تماهيها وتتابعها بين الحياة الرّحميّة ومرحلة الوليد وربّما ما بعدها للأجهزة والأعضاء (كوظائف الجهاز الهضميّ، الكبديّ، والقلبي والعصبي.. والغدّيّ)، بل أيضاً لكثرة الاضطرابات الّتي تصادف جسم الإنسان في هذه المرحلة العمريّة، وخاصّة بحالة المرض، ولأهمّيّة الكظر بإفرازاته في مواجهة الشدّة المرضيّة .

سيعمل هذا البحث على مراجعة حالات الولدان الّذين كانوا بحاجة للاستشفاء بسبب حالةٍ مرضيّةٍ ما (أيّاً كانت)، وأظهروا أيّاً من الدلالات السريرية و/أو المخبريّة لاضطراب وظيفة القشر الكظريّ، وذلك بغية الحصول على بياناتٍ تساعد على استيضاح فعالية ودور هذا المحور الكظريّ في حالات الشدة المرضيّة عند الولدان، وتحديد أهمّ العوامل المحدّدة لفعاليّته. وبالمحصّلة تبيان أبرز الأسباب والعوامل المرافقة لحالات قصور الوظيفة الكظريّة عند إنجاز تأثيراتها الهرمونية، علّها تكوّن أساساً علميّاً مفيداً لوضع الخطوط العريضة في الوقاية من حالات القصور الكظريّ الوليدي بأسبابه بهدف تحسين نتائج الرعاية الصحيّة المقدّمة للولدان.

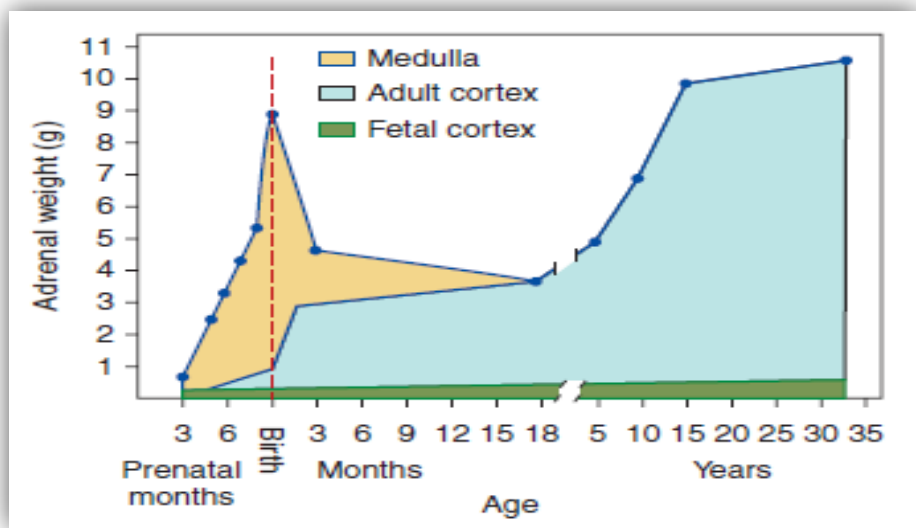
سنستعرض فيما يلي بعض المعلومات النّظريّة عن غدة القشر الكظريّ بلمحاتٍ تطوّرية وفيزيولوجيّة وسريريّة، محدّدين تركيزنا على مرحلة الوليد (من الناحية العمرية)، وعلى الفعاليّة القشرانيّة السكريّة والمعدنيّة (وربّما الجنسيّة إن استلزم)، مهملين عمْداً الفعاليّة الأدرنرجيّة للبّ الكظر لاستقلاليّته النسبية من النّاحية التّدريسية.

أوّلاً: لمحة تطوّريّة Developmental "Fetal-Neonatal" Aspect:

تخلّق وتمايز ونضج الغدّة الكظرية [1]

يتطوّر قشر الكظر من الوريقة المتوسطة Mesoderm، من ذات المنشأ الجنيني للأقناد والكبد والكلية، ويصيرذو بنيةٍ واضحةٍ في الأسبوع الحمليّ الرابع بينما ينشأ اللبّ من خلايا العرف العصبيّ.

وإنّ وزن الغدّة الكظريّة الجنينيّة أكبر نسبةً إلى وزن الجسم بحوالي 10 إلى 20 مرّة مقارنةً بوزن الكظر عند البالغين، وهذا الفارقّ النسبيّ في الوزن يعود بشكل أساسيّ لحجم القشر،وعند الولادة يكون حجم الكظر مساوياً لحجمه لدى البالغين. لاحقاً، وخلال السنة الأولى يفقد الكظر 50% من وزنه الجنينيّ، ثمّ يبدأ تدريجيّاً بالازدياد مع العمر؛ ليصل لوزنه النهائيّ بعمر البلوغ، والذي يقدر ب (8-12) غ. (الشكل البيانيّ "1").



الشكل (1) يوضّح تبدّل وزن الكظر نسبةً للعمر [1]

تبدأ الخلايا الميزانشيميّة بالهجرة اعتباراً من الاسبوع(4 -5) الحمليّ بالقرب من مكان تطوّر الأقناد، وتتمايز لتشكّل قشر الكظر الجنينيّ، تتلوها هجرة ثانية للخلايا الميزانشيميّة حيث تكوّن منطقةً شريطيّةً محدّدةً للغاية هي التي سوف تشكّل لاحقاً قشر الكظر عند البالغين.

بالمحصّلة يصير القشر منطقتين:

- المنطقة الداخليّة –الجنينيّة (FZ)-.
- المنطقة المحيطيّة تحت المحفظة –القشر الكظريّ المستقبليّ.

أمّا لبّ الكظر فيتطوّر بعد ذلك من خلايا العرف العصبي. وتبدأ العناصر العصبيّة الودّيّة بغزو كتلة الخلايا السابقة، وتتمايز إلى الخلايا الكرومافينيّة المشكّلة للبّ الكظر (والقادرة على اصطناع وتخزين الكاتيكولامينات). لاحقاً، ومع تقدم العمر الحمليّ، وتطوّر التفعيل الوظيفيّ للقشر الكظريّ (خلال الثلث الأول من الحمل) يصبح بإمكاننا تمييز ثلاث مناطق فعّالة وظيفيّاً، تتضمّن:

- المنطقة الجنينيّة الداخليّة ('FZ 'fetal zone): والتي فيها الخمائر القادرة على إنتاج "ديهيدرو_ إبيّ_ أندرستناديون-سلفات"DHEAS من بدايات الحمل (ولكن ينقصها تعبيريّة خميرة " 3-بيتا هيدركسي ستيروئيد دهيدرجناز" 3βHSD).
- المنطقة الانتقاليّة: التي تحتوي الخمائر المسؤولة عن إنتاج الكورتيزول (وظيفيّاً هي مشابهة للمنطقة الجنينيّة في بدايات الحمل ولكنّها تبدأ باكتساب تعبيريّة 3βHSD بعد الأسابيع 25-30 من الحمل).
- المنطقة الخارجيّة: (وهي من ستشكّل مستقبلاً قشر الكظر الفعّال) وتمثّل مستودعاً للخلايا المولّدة.
- المنطقة الرابعة: هي اللبّ الكظريّ.

في مرحلة الوليد يبلغ وزن غدتيّ الكظر سويّةً بين 7-9 غرامات , وتكوّن المنطقة المحيطيّة (القشر الحقيقيّ) 20% من خلويّة القشر الكظريّ. وبعد أن تكون المنطقة الجنينيّة قد مثّلت 80% من القشر الكظريّ بتمام الحمل، فإنّها تبدأ بالتراجع التدريجيّ، ويرافق ذلك هرمونيّاً التناقص التّدريجيّ بمستويات DHEAS (بينما تستمرّ مستوياته عند الخدّج حتّى بلوغ الأسبوع الحمليّ 38).

وبعمر السّنة يبلغ وزن كلّ غدّةٍ كظريّة أقلّ من 1 غرام. وبعد ذلك، وتزامناً مع نموّ الجسم الإنسانيّ تزداد كتلة الكظر تدريجيّاً حتّى تصل 8 غرامات تقريباً عند الإنسان البالغ (انظر الشكل"1 ").

التغذية الدموية للكظر تاتي من الضفيرة تحت المحفظة المشتقة من الشريانين الكظريين المتفرعين عن الشريان الكلوي والأبهر، تلك الضفيرة ترسل فروعاً شرينيّة مغذيّة للبّ الكظريّ، وتتفاغر الاخيرة مشكلةً حلقات شعريّة في اللبّ، ومنها تعود الفروع الوريديّة للقشر.

نموذج التروية هذا يجعل التراكيز للكورتزول المصليّ في اللبّ الكظريّ أعلى منها في الوريدات النازحة باتجاه القشر ومنه الى الدوران المحيطيّ؛ وهذا ماقاد للاعتقاد بأنّ الكوتزول يحرّض إفراز اللبّ الكظريّ للادرينالين .

تطوّر الوظيفة الغديّة وتنظيمها[1]

ويبدأ إنتاج القشر الكظريّ الجنينيّ للـ DHEAS، وهو الأكثر أهميّةً خلال المرحلة الجنينية ، والكورتيزول اعتباراً من (الأسابيع 6-12 حمليّة) , ويعتبر DEHAS ركيزةً أساسيّة لاصطناع الاستروجين على مستوى المشيمة، والذي يهبط بشكل واضح بعد الولادة.
يكون الجنين أثناء الحياة الرّحميّة محميّاً من تراكيز الكورتيزول العالية من خلال قلبه إلى مركّبٍ غير فعّال حيوياً "كورتيزون" بوساطة الأنزيم (11-بيتا هيدركسي ستيروئيد ديهيدروجيناز 2" 11-βHSD2)، والمتوفر في المشيمة وأنسجة الجنين، وهكذا يتمّ تعطيل 80% من الكورتيزول الوالديّ عند عبور المشيمة.
بينما تمثّل الستيروئيدات الصنعيّة (مثل الديكسامتازون) ركيزةً سيّئة لهذا الإنزيم،وبذلك يمكن لها أن تصل إلى الجنين وتمارس تأثيراتها الدوائية أثناء الحياة الرّحمية.

وأمّا فيما يتعلّق بتنظيم عمليّة نضج القشر الكظريّ وتطوّر وظيفته الإفرازيّة ، فيتمّ هذا عموماً؛ من خلال المحور الوطائيّ النّخاميّ الكظريّ بالنسبة للقشرانيّات السّكّرية، ومن خلال فعاليّة جملة الرنين-أنجيوتنسين بالنسبة للقشرانيّات المعدنيّة.

فبالنسبة للقشرانيّات السكريّة على نحوٍ خاصّ هنا: تنتج نخامى الجنين البشري ACTH بدءاً من الأسبوع الحمليّ السادس ويكون مستواه مرتفعاً بدءاً من الأسبوع الثاني عشر الحمليّ ، علماً أنّ تطوّر كظر الجنين يكونُ مستقلاً وغير معتمد على ACTH قبل الأسبوع الثاني عشر إلى الخامس عشر ، بل يكون معتمداً علىمحدّدات جينيّة، وعلى تأثيرات الهرمونات المشيميّة ومنها الهرمون الكوريونيّ المشيميّ HCG، وعلى جزيئات تشابه الموجّهة الكظريّة النخاميّة، وحتّى الوطائيّة CRH تقوم المشيمة بإفرازها.

أمّا بعد ذلك، فلا يمكن أن تتطوّر كظر الجنين دون ACTH النّخاميّ.

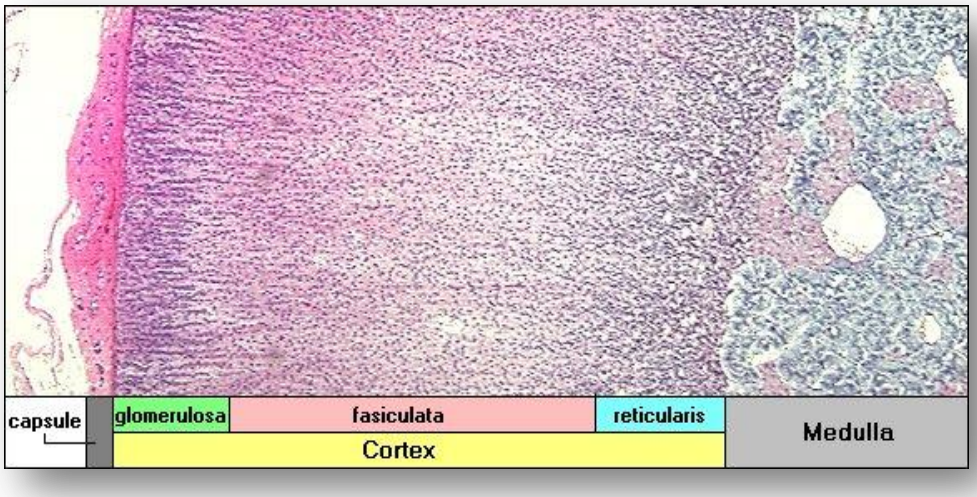
ثانياً: نسيجيّاًHistology[3]

يتألف القشر الكظريّ الناضج من ثلاث مناطق نسيجيّة:

- المناطق الكبيّة glomerulosa(الخارجيّة).
- المناطق الحبليّة fasciulata (المتوسطّة)؛ وتشكل 75%من القشر.

ويكون تمايزهما تامّاً بعمر 3 سنوات.

- المنطقة الشبكيّة reticularisأو الجريبيّة (الداخليّة): فلا يكتمل تمايزها حتّى سنّ البلوغ.(الشكل 2)



الشكل (2) صورة مجهريّة لمقطع نسيجي بقشر الكظر (3)

إنّ التقسيم السابق هو تقسيم نسيجيّ وظيفيّ (مع العلم أنّ القشر يفرز مايزيد عن 30نوعاً من الهرمونات)؛ حيث تفرز الطبقة الخارجيّة الحبليّة الستروئيدات المعدنية (الالدوسترون) في حين تفرز المتوسطة الستروئيدات السكريّة (الكورتزول)، والداخليّة الشبكيّة الاندروجينات (DEHAS, DEHA, T).

ثالثاً: لمحة كيمائيّة هرمونيّة Biochemical-Hormonal Aspect[1-2]

تتكوّن هرمونات القشر الكظريّ كيميائيّاً انطلاقاً من الكولسترول وفق تفرّعاتٍ تقودها خمائر خاصّة ,تختلف بوجودها وفعاليتها بين مناطق القشر الكظريّ النسجيّة .

التصنيع باختصار يتضمّن أربع خطوات رئيسة :

- *الخطوة الأولى* : قلب جزيئة الكولسترول الى بريغنيلون، وهذه العمليّة تتمّ بتواسط إنزيم CYP11a، والذي يقوم بثلاث عمليات،وهي: عمليّة هدركسلة أولى a-hydroxylase 20، ثمّ ثانية 20 - hydroxylase 22، ثمّ شطر جزيئة الكولسترول جانبالمواقع 20 و 22. هذا التفاعل عادة يحدث بتواسط بروتين يدعى STAR (يتواجد في الكظر والاقناد ولايوجد بالمشيمة) وبتحفيز من ACTH النخاميّ.
- *الخطوة الثانية* : تحويل بريغنيلون إلى بروجسترون، و 17–هيدروكسي بريغنيلون إلى 17_ هيدروكسي بروجسترون ، تتم هذه العملية داخل الشبكة السيتوبلاسمية الباطنية , و ذلك بتواسط 3ß-hydroxy-steroid-dehydrogenase , الأنزيم الوحيد الذي لا يصنف ضمن CYP450, وهو ضروري لتصنيع الستيروئيدات القشرية السكرية والمعدنية والجنسية .

هذا الإنزيم له نمطان : Type 1 يتواجد في الكظر والأقناد (وهو الذي يغيب في عوز3B-HSD) , Type 2 يتواجد في المشيمة والثدي والجلد.

- *الخطوة الثالثة* : وتتضمّن مرحلتين أفقيّين، الأولى عمليّة قلب بريغنيلون إلى 17_هيدروكسي بريغنيلون، وبروجسترون إلى 17_هيدروكسي بروجسترون، وتتمّ بتواسط 17 a- hydroxylase.
والثانية 17-20-Lyase الضروريّ لاستكمال تصنيع اندروستينيدون و DEHAS. هاتان الخطوتان ضروريّتان لتصنيع الستيروئيدات السكريّة والجنسيّة دون المعدنيّة، وهما مرتبطتان بفعاليّة الإنزيم CYP-17؛وهذا متواجد في الكظر وفي الأقناد عادة.
- *الخطوة الرابعة* : عمليّة قلب 17-هيدروكسي بروجسترون إلى 11- Deoxycortisol، والبروجسترون إلى 11-Deoxycoticosteron، وهذه الخطوة ضروريّة لتصنيع الستيروئيدات السكريّة والمعدنيّة، وليس بالضرورة الجنسيّة، وينجزها إنزيم 21 – هيدروكسيلاز .

لاحقاً، يتمّ هدركسلة DOC في المنطقة الحبيبيّة ويتشكل لدينا كورتيكوستيرون بتواسط 11B-Hydroxylase ومن ثمّ 18هيدروكسي كورتيكوستيرون بتواسط 18B-Hydroxylase ومن بعده الدوسترون بتواسط 18 أوكسيداز. أمّا في المنطقة الكبيبيّة فإنّ 11- Deoxycortisol يصير إلى كورتيزول.

الشكل (3) مراحل تصنيع الستيروئيدات القشرية

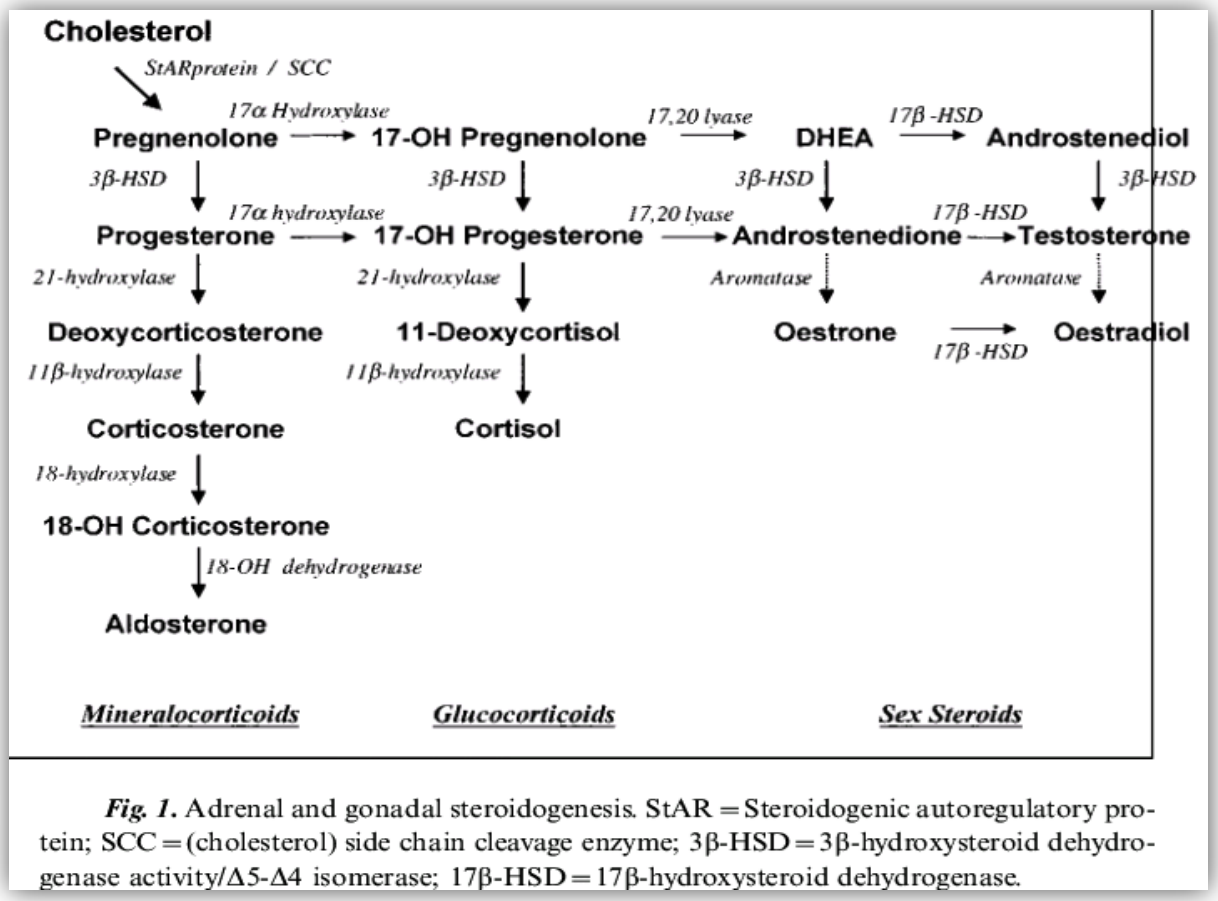


Fig. 1. Adrenal and gonadal steroidogenesis. StAR = Steroidogenic autoregulatory protein; SCC = (cholesterol) side chain cleavage enzyme; 3β-HSD = 3β-hydroxysteroid dehydrogenase activity/Δ5-Δ4 isomerase; 17β-HSD = 17β-hydroxysteroid dehydrogenase.

الشكل (3) شكل يوضح مراحل تصنيع القشرانيات السكرية . [2]

رابعاً:آليّات تنظيم الستيروئيدات في الجسم (فيزيولوجيا الكظر)[1]

على العكس من الخلايا المنتجة لعديدات الببتيد والكاتيكولامينات؛ فإنّ خلايا القشر الكظريّ تتميّز ب :

- عدم امتلاكها لخاصية التخزين والإدّخار للستيروئيدات المنتجة.
- الستيروئيدات القشرية ولعة بالدسم تنتشر بسهولة عبر الغشاء الخلويّ.

ولذا ***فإنّ الإنتاج المتجدّد لهذه الهرمونات ضروريٌّ جدّاً للحفاظ على مستوياتها الوظيفيّة في المصل*** ، وهذا التنظيم يحدث على مستويين:

1)**على مستوى كامل العضويّة** : وذلك بتواسط الجهاز الوطائيّ– النخامي ّبالنسبة للستيروئيدات السكريّة، والكلويّ بالنسبة للستيروئيدات المعدنيّة.

حيث إنّ إفراز الستيروئيد السكريّ انطلاقاً من القشر الكظريّ يخضع لسيطرة ACTH النخامي، والأخير هو ببتيد وحيد السلسلة يتألف من 29 حمض أمينيّ ، نصف عمره الحيويّ في الدم لايتجاوز (7إلى 12) دقيقة، وهو أحد المركبّات المشتقّة من POMC .

ويُفرز ACTH استجابة للعامل الوطائيّ المحرِّض CRH, وهو ببتيد يتألف من 41 حمضاً أمينيّاً، ويفرز بتحريضٍ من عدة عوامل : (الساعة البيولوجيّة، انخفاض مستوى الكورتزول المصليّ , الشدّة بأنواعها, والسيروتونين) , في حين يعتبر النورادرينالين من العوامل المثبطة لإفرازه.

عوامل أخرى تحرّض ACTH؛ هي: الارجنين ،الفازوبرسين , نقص سكّر الدمّ المحرّض بالانسولين, الحمّيات المولّدة للحرارة. لكن يبقى CRHالعامل الاهم المنظم والمحرض لافراز ACTH .

2) **على مستوى الخليّة القشريّة الكظريّة** : تقوم الموجّهة الكظريّة بالتّأثير على إنتاج الكورتيزول بطورين:

الاستجابة الحادّة : نقل الكولسترول لداخل حافة الغشاء الداخلي المتقدّرة منقولاً عبر cAMP المرسال الثاني لمعظم عمليات الموجهة الكظرية ACTH داخل الخلية متآزرا مع البروتين STAR وقدح عملية انتاج الستيروئيد , وتتحرّض خلال ثوانٍ الى دقائق , لذلك كان لابد من مستويات داخل خلوية ثابتة من البروتين الوسيط لضمان نجاح هذا التفعيل .

الاستجابة المزمنة : زيادة تعبيريّة الهدركسلة CYP450 في كل الخلايا المنتجة للهرمونات (سواء بالقشر الكظري أوخلايا ليدغ في الخصى أو الخلايا الجريبية المبيضية أو المشيمة), وتحتاج من ساعات لأيام.

الشكل (4)

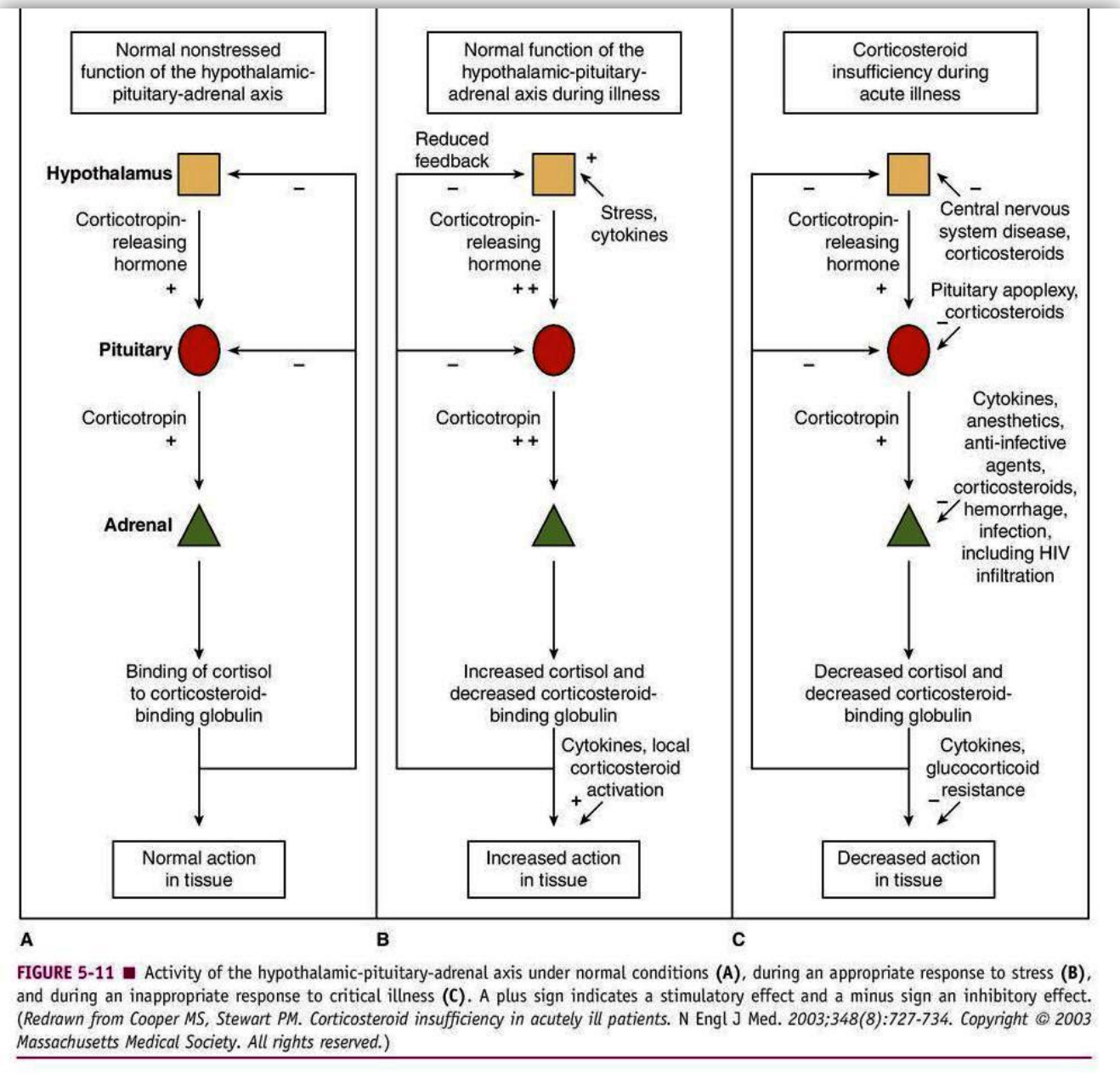


FIGURE 5-11 ■ Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under normal conditions **(A)**, during an appropriate response to stress **(B)**, and during an inappropriate response to critical illness **(C)**. A plus sign indicates a stimulatory effect and a minus sign an inhibitory effect. *(Redrawn from Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients.* N Engl J Med. *2003;348(8):727-734. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.)*

الشكل (4) التنظيم الفيزيولوجي للستيروئيدات القشرية السكرية [1]

يستجيب الجسم السويّ لحالة الشدّة بزيادة انتاجه من الستيروئيدات السكريّة بكميات تصل الى 10 أضعاف؛ رافعاً سكّر الدمّ والانتاج القلبيّ والمقويّة الوعائيّة، وهذه الاستجابة غير عشوائيّة، وإنّما منظّمة بصورة عالية عبر الهرمون الوطائيّ CRH الذي يحرّض بصورة مباشرة الفص الأماميّ للنخامى على انتاج وإفراز ACTH، وهذا الأخير يمارس تأثيره بصورة مباشرة على الخلايا الهدف "القشريّة الكظريّة" ضمن مايسمى

استجابة حادة أو مزمنة، وبالمحصلة ارتفاع تركيز الكورتزول بالدم المحيطيّ، والأخير يقوم بعملية التلقيم الراجع السلبيّ بتثبيط كلٍّ من CRH و ACTH.

وأمّا تنظيم إفراز القشرانيّات المعدنيّة فيخضع لمنظومة جملة الرنين - انجوتنسين ؛ حيث إنّ نقص الحجم داخل الوعائيّ، وتباطؤ الجريان الكلويّ ، وانخفاض الضغط (ضغط الارواء الكلوي)؛ ينبّه مستقبلات خاصة (مستقبلات حساسّة للضغط) في الجهاز قرب الكبيبات التي تستجيب له بإفراز الرنين، والأخير يعتبر أنزيم بروتينيّ حالّ يحوّل طليعة الانجوتنسين الى الانجوتنسين 1 (مقبّض وعائيّ خفيف) على مستوى الكبد، والذي بوصوله الرئة يُقلب إلى انجوتنسين2 (مقبّض وعائيّ قوّي) بواسطة إنزيم ACE (Angiotensin converting enzym) ، وهذا الأخير ينبّه يحثّ الخلايا الكظريّة في المنطقة الحبيبيّة لافراز الألدوسترون , بالإضافة لتأثيره المباشر المقبّض، ويقوم الألدسترون من جهته باعادة امتصاص الصوديوم والماء والكلور وطرح البوتاسيوم والحمض على مستوى الأنابيب الجامعة محدثاً زيادةً بالحجم داخل الوعائيّ ، التقبّض الناتج مترافقاً مع رفع الحجم يؤدّيان إلى ارتفاع الضغط الشريانيّ وزيادة ضغط الارواء الكلوي ليُزال التفعيل البدئيّ على مستوى الجهاز قرب الكبيبات ويخفض رنين المصل .(الشكل 5)

ان التأثيرات الحافظة للصوديوم والمضيعة للبوتاسيوم للألدسترون تظهرالى جانب الأنابيب الجامعة في الكلية في الغدد العرقية واللعابية بالاضافة الى الغدد المعوية .

ويتعبر كل من التجفاف والنزف والحمية ناقصة الصوديوم من محرضّات ال جهاز المجاور للكبب بالآلية سابقة الذكر، بينما الألدسترون فيُفرز بشكلٍ خاصّ بعد تحريض مباشر من الانجيوتنسين 2.
ويبدو أنّ ACTH يملك أثراً حاثّاً آنيّاً على إفراز الألدوسترون ، أمّا التعرّض المزمن له فيترافق مع انخفاض مستويات المصلية للألدسترون والرنين متزامناً مع ارتفاع معدلات الكورتزول المصليّة ، وعزي ذلك للتأثير المعدنيّ للستروئيدات السكريّة.
ويبدو أنّ للبوتاسيوم كذلك دور محرّض مباشر للخلايا الجريبيّة لإفراز الألدسترون (وهذا ماتمّ ملاحظته عند مرضى القصور الكلويّ المعالجين بالتحالّ الدمويّ).

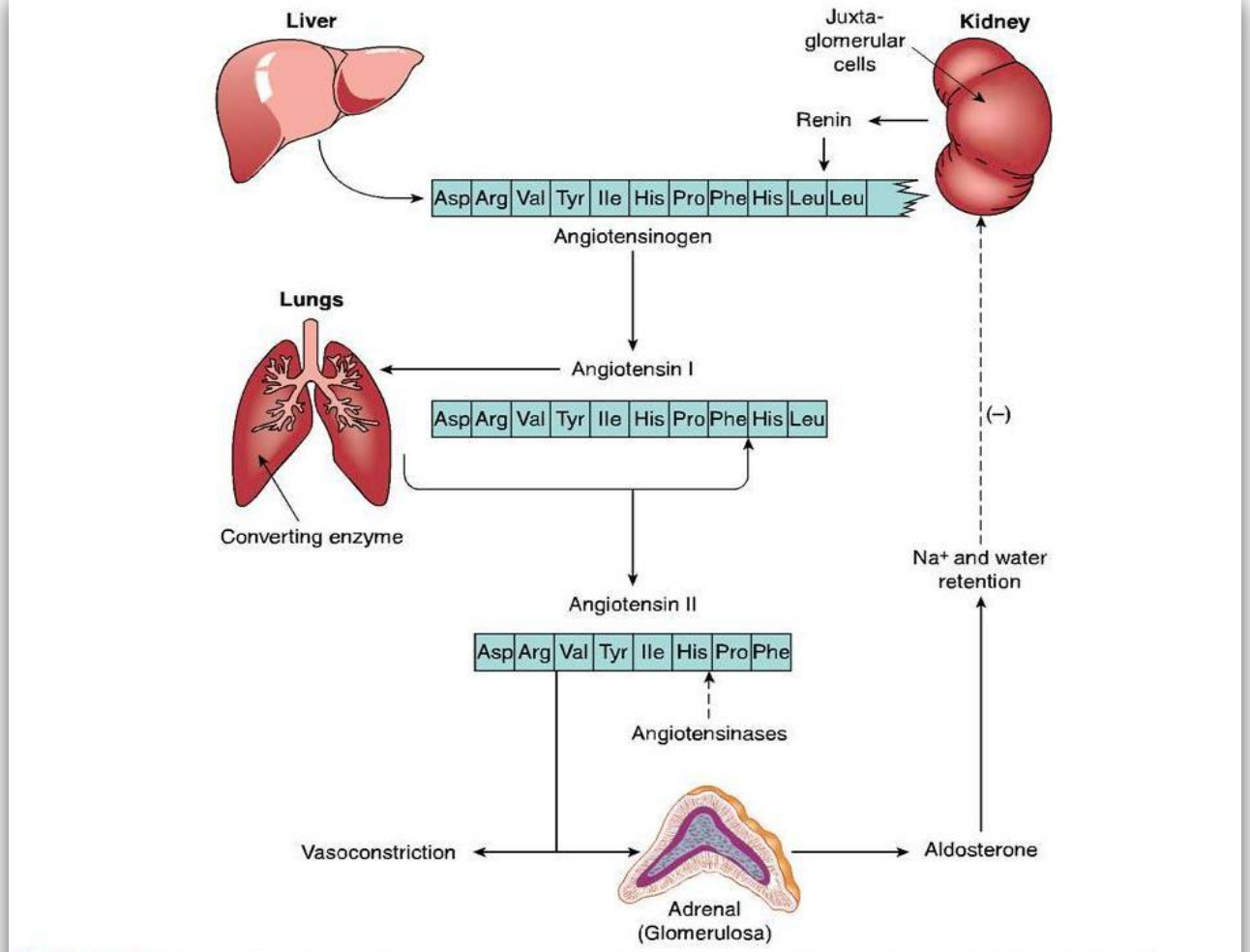


FIGURE 5-5 ■ The proteolytic cleavages of the renin-angiotensin system are illustrated. The partial amino acid sequence of angiotensinoge and the complete sequences of angiotensin I and II are shown. The sites of formation and action of the various components of the reni angiotensin-aldosterone system are also presented.

الشكل (5) فيزولوجيا جهاز الرنين - انجوتنسين [1]

المحصلة،إنّ ضبط تراكيز شوارد الجسم مسؤوليّة الألدسترون، بشكل مباشر من خلال دوره على مستوى الكلية (على مستوى الانابيب الجامعة) من خلال تعزيزه التعبير الحيويّ للبروتين الخاص بأقنية الكلور والبوتاسيوم، وإنّ عدم حساسيّة المستقبلات السابقة للألدسترون هو ما يعرف بنقص الألدسترونيّة الكاذب.

خامساً: التواجد الحيويّ للستيروئيدات في الجسم [1-3]

الستيروئيدات السكريّة:يعتبر الكورتزول أكثر الستيروئيدات السكريّة الجائلة في الجسم أهميّةً، 90% منه مرتبط بالبروتين CBG (Corticosteroied –Binding Globin)، والذي بدوره يربط البريدلون والبروجسترون والألدسترون بألفة عالية ، لكن ليس الديكساميتازون.

الجزء الحرُّ من الكورتزول هو الجزءُ الفعّال ويشكل 10 % من إجماليّ كورتزول الدمّ في الحالة القاعديّة، ونصف عمره الحيويّ (60 – 80) دقيقة ، وذلك بالنسبة للكورتزول داخليّ المنشأ، وعندما ترتفع معدّلاته بالدمّ يصل نصف عمره الحيويّ الى 2 ساعة. تنشتر الستيروئيدات على نحوٍ واسع وسريع في كافّة أنسجة الجسم ، بمافيها السائل خارج الخلويّ.
استقلاب كافّة الستيروئيدات كبديّ ؛ وهنا المستقلبات (السلفات ، glucuronidated) إمّا أنْ تعود الى الدوران عبر الأوردة الكبديّة ، أو أنْ تفرز عبر الصفراء الى لمعة الأمعاء، في حين glococorticoids تفرز عبر الكلية مع البول، والتي تعتبر معايرتُها من الاستقصاءات المشخصّة في القصور الكظريّ.

الستيروئيدات المعدنيّة: الألدوسترون بصورة رئيسة، ويمتلك DOC تأثير معدنيّ أيضاً. يرتبط الألدسترون مع البروتين الناقل الترانسكورتين CBG ب 10% من ألفة الكورتزول له ، وبنصف عمر حيويّ لايتجاوز 45 دقيقةً، ويتدرّك في الكبد معطياً مركّبين أساسيّين ؛ تتراهيدروألدسترون والدوسترون -18-غلكورونيد؛ وكلا المُستقلبين يطرحان في البول .

الستيروئيدات الجنسية :إلى الآن غير معروف ماهو العامل المنظّم للافراز الكظريّ الاندروجينيّ، في المصل ترتبط بالغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية و تتحول محيطيّاً إلى تستسترون و دي_هيدروتستسرون، وبالنهاية ترتبط بمستقلباتها الخاصة AR في الأنسجة الهدف . تستقلب في الكبد بشكل رئيسيّ وتنطرح هذه المستقلبات في البول، ويعتبر أبرزها 17-كيتوستيروئيد. هناك تحوّل محيطيّ للاندروستيندون الى تسترون بفعل 17-كيتوستيروئيد_ريدوكتاز، واسترون بفعل الاروماتاز.

سادساً: التأثيرات الحيويّة للستيروئيدات القشريّة[3]

تأثيرات القشرانيّات السكريّة:

نلخّصها بدورها المحوريّ في تنظيم استقلاب الكربوهيدرات والدسم والبروتين.
تثبيط القبط الخلوي للسكر وتحفز اصطناع الغلوكوجين و استحداث السكّر اعتبارا من الحموض الدسمة الحرة والحموض الامينية كركائز(glucocorticoid مصطلح يشرح دورها الكبير في التنظيم استقلاب الكربوهيدرات = **anti-insulin**) وبالتالي **رافعة لسكّر الدمّ** .
حالّة للدسم رغم ذلك ينجم عن الافراز الفائض منها بدانة خاصة هي نتيجة الفعل المتداخل للكورتزول الزائد المتزامن مع الانتاج الداخلي للانسولين محرضا الشهية الزائدة والتوزع الواسم للشحوم **buffalo hump** تحفّز التدرُّكَ البروتينيّ الخلويّ مولدّةً **توازناً آزوتيّاً سلبيّاً** في الجسم (زيادة الازوت بالبول وتفعيل حلقة البولة) ومنقصة من مجمل الكتلة العضليّة .
ومن ناحية أخرى **تثبّط الاستجابة الالتهابيّة والمناعيّة في الجسم** ؛ فهي إنْ حرضت خروج عديدات النوى من نقي العظم ثبّطت هجرتها نحو الأنسجة الملتهبة، وبالمقابل انقصت انتاج كل من اللمفاويّات والحمضات والوحيدات، بالاضافة لدورها في تثبيط امتصاص الكلس المعتمد على فيتامين D من الأمعاء والحثّ على سحبه من مطرق العظم محدثة الخرع أو تليّن العظام وفقاً للعمر.
دورها في **المقوية الوعائية وأدائية العضلة القلبية** سيفصّل لاحقاً.

تأثيرات القشرانيّات المعدنيّة:

ونقصد بها الألدسترون أساساً، بالإضافة الى DOC، وهي المسؤولة بصورة مباشرة على حالة الاس نتباب الشارديّ والتوازن الحامضيّ القلويّ، بالإضافة لدورها في ضبط الحجم داخل الوعائيّ؛ وبالتالي الضغط الشريانيّ، وذلك عبر جملة الرنين - أنجوتنسين.

تأثير الأندروجينات:

يفرز الكظر كميّات قليلة من الاندروجينات تتمثل ب DEHA، DEHAS، والأندروستينديون، وهو الأقوى بينهم. خلال الحياة الجنينيّة يكون دورها هو الأبرز، من خلال تحريضها التمايز الجنسيّ الذكوريّ (تشكل الأعضاء التناسليّة الخارجيّة)، في حين غياب إفرازها الجنينيّ عند الانثى لايختلط بأيّة تشوهات على هذا المستوى، وإنّما فرط إفرازها يحدث درجات مختلفة من إبهام الأعضاء التناسليّة.

خلال الطفولة تكون تراكيزها المصليّة منخفضة وغير قابلة للمعايرة , لايتزامن ارتفاع ACTH بارتفاع هذه الاندرروجينات.

قبيل البلوغ تبدأ تراكيزها بالارتفاع محرضة مايسمى البلوغ الكظريّ Premature Adrenarche وتطوّر أشعار العانة والإبط .

(إجمال التأثيرات في الجدول 1)

التأثيرات	زيادة/رفع/ ↑	إنقاص/ تثبيط/ ↓
الكيمياحيويّة	استحداث السكر/ سكر الدم/ اصطناع الغلكوجين	توازن آزوتي سلبيّ
الهضميّة	البيسين المعدي/ الحمض المعدي	امتصاص الكلس(المعتمد على الفيتامين د)
العصبيّة	/الشهية / اضطرابات النوم/ نفسية (اكتئاب)/ سرعة الناقليّة بالجهاز الناظم لخطى القلب	العتبة الكهربائيّة الاختلاجيّة/ تحرّر الموجّهات الكظريّة/ إفراز الهرمون المضاد للإبالة
الوعائيّة	الجريان الدموي الكلويGFR/طرح الماء	.....
على الشبكة البطانيّة الوعائيّة	المحبّبات	إنتاج السيتوكينات الإلتهابيّة
على النسج الضامّة	.....	الكولاجين الذي يدخل في تركيب الجلد والعظم وجدران الأوعية الدمويّة محدثاً هشاشيّتها / تشكّل النسيج الحبيبوميّ
تأثيرات أخرى	.....	النمو العظمي/ ضعف عضليّ/ إفراز الهرمون الدرقيّ

سابعاً: خصائص وظائف الكظر خلال مراحل العمر المختلفة[1]:

الحياة الجنينيّة:

- ✓ تشارك المشيمة بإنتاج الهرمونات الكظريّة حيث تصل إليها الركائز الكظريّة (البرينغنلون , 17 هيدروكسي برينغنلون) , فتقوم بتحويليها الى بروجسترون و 17_هيدروكسي_بروجسترون بتواسط 3ß-HSD (3بيتا هيدروكسي_ستيروئيددي_دي هيدروجيناز) ؛ وهي غزيرة بالمشيمة وغائبة بالكظر الجنينيّ ، تعود الطلائع الهرمونية السابقة للكظر الجنينيّ وتتحوّل إلى كورتزول وألدوسترون، وذلك اعتباراً من الأسبوع ال8 إلى الأسبوع 10الحمليّ.
- ✓ الكورتزول الحرّ الواليديّ قادر على عبور المشيمة و الوصول للجنين حيث تحوّله 11-BHSD (Type2) – إلى كورتزون غير فعّال (على مستوى المشيمة وقشر الكظر)، ونتيجة لذلك يشكّل الكوتزول الواليديّ 20%من الكورتزول الجنينيّ فقط ، و 80% من الكورتزون الجنيني (ستيروئيد غير فعّال).
- ✓ في منتصف وتمام الحمل تكون مستويات الكورتزل المصليّ الجنيني حوالي 2ميكروغرام /دلتر، أي أقلّ بكثير من مستويات الكوتزول الوالدي .
- ✓ إنّ الفعاليّة المحدودة لخميرة 3-ßHSD في كظر الجنين تؤدّي الى تراكم ركائز DEHA(S)ومستقلباتها 16α-OH-DEHA(S) ؛ حيث تُحمل إلى المشيمة وتتحول بفعل الأروماتاز والسلفاتاز المشيميّتين إلى استرون واستراديول (E2-E1) وذلك بالنسبة ل DHEA(S).

في حين أنّ المستقلب الكبدي ل DHEA(S) [16α-OH-DEHA(S)] يعاد بنائه ليعطي **الاسترول (E3) ذو منشأ جنينيّ كظريّ حصراً** ، ومعدّلاته المنخفضة في البول الواليديّ تدّل على قصور قشر الكظر الجنينيّ أو سوء وظيفة مشيميّة. (الشكل6)

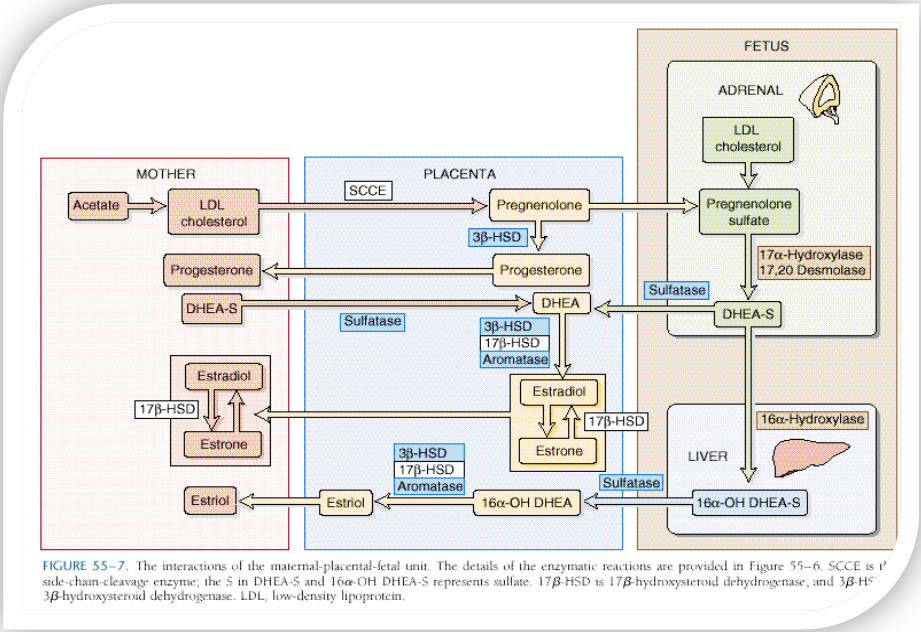


FIGURE 55–7. The interactions of the maternal-placental-fetal unit. The details of the enzymatic reactions are provided in Figure 55–6. SCCE is t side-chain-cleavage enzyme; the S in DHEA-S and 16α-OH DHEA-S represents sulfate. 17β-HSD is 17β-hydroxysteroid dehydrogenase, and 3β-HS 3β-hydroxysteroid dehydrogenase. LDL, low-density lipoprotein.

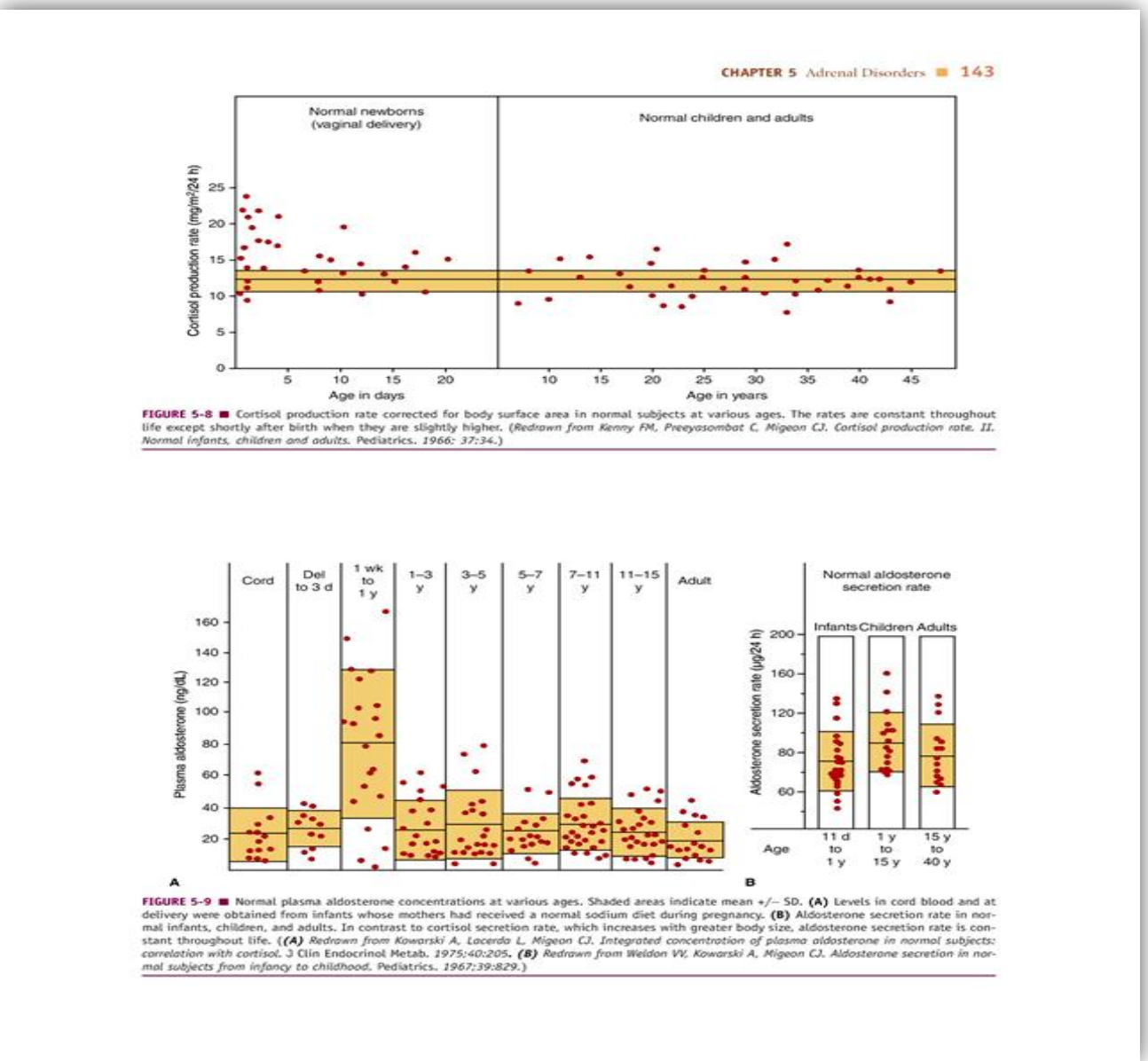
الشكل (6): يوضّح التصنيع الحيويّ للقشرانيّات من خلال تفاعل الوحدة الواليديّة المشيميّة الجنينيّة[1]

المخاض والولادة وعند الولدان:

- ✓ إنّ المخاض والولادة حالةُ شدّة عند الأمّ تؤدّي إلى ارتفاع كورتزول الدمّ التالي (نوبةِ الانتاج وإنقاص الطرح)، وتغيب هذة الخاصيّة في الولادة القيصريّة الانتخابيّة.
أثناء المخاض و الولادة يرتفع كورتزول الدم الأمومي ل 10 أضعاف تراكيزه القاعديّة على الأقل (يتجاوز عشرة أضعاف تراكيز الكورتزون) ، في حين يكون تركيز الكورتزول مساويا للكورتزون في الأوردة السرية وبلاسما الوليد . *(الارتفاع بالستيروئيد القشري غير فعال حيويا عند الوليد*).
- ✓ يحتاج الوليد السويّ لفترة لاتقل عن 3 أسابيع لينتج كورتزوله بشكل ٍمنتظمٍ وكافٍ بسبب تلك الكميات من الكورتزون .
- ✓ **لاتوجد دورية يومية** بتراكيز الكورتزول عند حديثي الولادة الخدج وتمام الخمل منهم .
- ✓ وثمّة آليّةٌ أخرى : عند الوليد وهي أنَّ كظر الجنين يعمل متحرضّاً بCRH المشيميّ منتجاً كورتزول جنينيّاً ، والأخير بارتفاعه يحرّض إفراز كميّات متزايدة من CRH **(تلقيم راجع ايجابيّ)** ليصل لمستويات عالية جدّاً في كلٍّ من دم الأمّ ودم الجنين ، وعند الولادة تهبط مستوياته المصليّة فجأةً عند الوليد ، وتمرّ فترة تكون النخامى فيها غيرحساسّة (مقاومة) لمستويات CRH الزهيدة والمتزايدة تدريجياً المُنتجة من وطاء الوليد (لأنّها كانت تعمل تحت تاثير التراكيز العالية لCRH المشيميّ)، وهذه المقاومة **عابرة؛** تستمرّ لعدة أيام إلى أنْ تستعيد النخامة بعدها دورها الوظيفيّ بتحفيز الكظر لانتاج لكورتزول.
- ✓ **هذه الفترة تمر بسلام عند الولدان الأصحاء، أمّا عند السقيمين منهم فيحدث اضطراب وعائيٌ دورانيٌ خطير تالٍ لأيّة شدّة .**
- ✓ .بالمقابل فإنّ تركيز كورتزول الدم في الأيّام ال 10 الأولى لولدان تمام الحمل نسبةً إلى حجم الجسم أعلى ب 1,5إلى 2 من تركيزه في مراحل الحياة اللاحقة في الرضاعة والطفولة نسبةً لحجم الجسم المتنامي، لكنّ **محور التنظيم السابق هو الذي قد لا يكون ناضجاً استجابةً للشدّة رغم تمام الحمل.**
- ✓ يكون الألدوسترون في فترة الوليد بتراكيز أعلى ممّاهي عليه في مراحل الحياة اللاحقة (معدل افرازه ثابت رغم النمو على عكس الكورتزول الذي يزداد معدل افرازه مع نمو الانسان ويتعدل حسب سطح جسمه) .
- ✓ ً الأندروجينات الكظرية (DHEA، DHEAS، اندروستينودون) ومستقلباتها في البول (17-كيتو ستيروئيد) بعيد الولادة تمرّ بفترة من الارتفاع حتى الأسبوع (4-6) لتهبط وتصبح غير قابلة للمعايرة.

من الجدير بالذكر أنّ تراكيز 17_هيدروكسي_بروجسترون المصليّة تكون مرتفعةً بشكل واضحٍ خلال ال 24 ساعةً الأولى ، وتبدأ بالتناقص لاحقاً ؛ لذلك كان لابدّ من تأجيل اجراء المسح الوليدي ل CAH لما بعد اليوم الثاني للتخفيف من نسبة الإيجابيّة الكاذبة (وكذلك الخداجة تزيد من الايجابيّة الكاذبة).

أمّا الخُدّج فإنّ العمر الحمليّ الصغير هو السبب وراء عدم كفاية الوظيفة الكظريّة في حالة الشدّة؛ حيث إنَّ استجابة قشر الكظر عند الخدّج دون 33 أسبوعاً حمليّاً تكون بانتاج طلائع هرمونيّة تعوزها مساعدة المشيمة للحصول على الكورتزول الفعّال (عوز 3-BHSD في الكظر الجنينيّ)، ويستمرّ إفراز المستقلبات البوليّة الخاصّة بها حتى الأسبوع 40 .الشكل (7)



الشكل(7)[1]: شكل بيانيّ، الأعلى يوضّح معدلات انتاج الكورتيزول مصححةً نسبةً مساحة سطح الجسم وفقاً للعمر عند الأصحاء، ويبدو من خلالها ثباتيّة معدلاته ما خلا الفترة الوجيزة من الارتفاع بعيد الولادة
الأدنى يوضّح معدلات الألدسترون خلال مراحل عمريّة مختلفة، A العينات المأخوذة من الحبل السريّ عند الولادة كانت الأمّ على حمية سويّة الصوديوم في الفترة الأخيرة من الحمل، B يوضّح تراكيز الألدوسترون في مراحل العمر المختلفة، وعلى العكس من تراكيز الكورتيزول التي ترتفع مع زيادة سطح الجسم، يبقى تركيز الألدسترون ثابتاً

تتعدّل وظيفة الكظر متأثرّةً ببعض الظروف التي تنتاب العضويّة، من مثل ما يلي[3]:

- **البدانة:** ارتفاع الوارد الحروريّ يترافق مع ازديادانتاج الكورتزول وزيادة طرحه كذلك للحفاظ على الاستتباب المصليّ لتراكيزه.
- **سوء التغذية**: نقصان الوارد الحروريّأو البروتينيّ يترافق مع ارتفاع في كورتزول المصل متزامناً مع مقاومة محيطيّة نسبيّة له.
- **اضطرابات الدرق** (قصور الدرق أو فرط نشاطه): يترافق مع اضطراب موافق له بالوظيفة الكظريّة وغالباً مايقنّع قصورُ الدرق حالةً كامنةً من القصور الكظريّ تتوضّح عند العودة للسواء الدرقيّ.
- **الاضطرابات الكبديّة:** يترافق القصور الكبديّ النهائيّ بتطاول العمر الحيويّ للكورتزول (باعتبار الاستقلاب الاساسي له كبديّاً)، ولكنّتراكيزه المصليّة تبقى سويّة.
- **أمراض الكلية** :فالقصور الكلويّ النهائيّ يترافق مع نقص الطرح البوليّ لمستقلبات الكورتزول، إلّاإنَّ انتاجه ومستوياته المصليّة تبقى ضمن السواء، وكماسبق فإنَّ ارتفاع البوتاسيوم يحرّض بصورة مباشرة المحور المعدنيّ
- **الأدوية.**

ثامناً:التقييم المخبريّ الهرمونيّ للوظيفة الكظريّة Adrenocortical function evaluation[1-2]

تقييم وظيفة الستيروئيدات السكرية

معايرة الكورتيزول:

(الوحدة المستخدمة هي **نانومول/لتر أو = مكروغرام/دل**).

عند المولود بتمام الحمل يرتفع مستوى الكورتزول بعيد الولادة حتّى 200-300 نانومول/لتر، ويكون انتاج 17-هيدروكسي برجسترون (17-OHP) في الذروة عند الولادة , ويتناقص تدريجيّاً ليستقرّ باليوم السابع من العمر, حيث تتراوح قيمة الكورتيزول بين 100-120 نانومول/لتر، ويمكن أن ينخفض بالأسبوع الثاني لمادون 100 نانومول/لتر.

أمّا عند الخديج فتكون قيم الكورتيزول أعلى بالمقارنة مع الولدان بتمام الحمل (ولكنّه يقارب الأرقام المشاهدة عند الولدان السقيمين) ، حيث تبلغ القيم لديهم 300-400 نانومول/لتر بعد الولادة ، ثمّ تنخفض إلى قرابة 280 نانومول/لتر بحلول اليوم السابع من العمر.

يتمّ إفراز الكورتيزول بصورةٍ نبضيّة (بأربع أو خمس هبّاتٍ إفرازيّة تتكرّر كلّ 6 ساعاتٍ تقريباً)، ويكون معدّل إنتاج الكورتيزول وسطيّاً حوالى 8 مغ/م^2/يوم عند الولدان بتمام الحمل، وحوالي 21 ±11 مغ/م^2/يوم عند الولدان الخدّج , يتعلق معدل الافراز بسطح الجسم ويكون بذروته بعمر الوليد , ليهبط بعد الأسبوع (3 – 4).

لايوجد اختلافٌ ليليّ نهاريّ في إفراز الكورتزول قبل عمر 3 شهور،وذلك عند الولدان بتمام الحمل، وكذلك فإنّ الخدّج المولودين بسنّ حمليّ فوق 31 أسبوعاً يتطوّر لديهم هذا النّظام بعمر 3 أشهر، عند اعتيادهم على جوّ المنزل.

مساوئ هذا الاختبار سواءً القاعديّ Baseline أم بعد التحريض Delta:

- المعايرة تكون لاجمالي الكورتزول، الحر منه والمرتبط، وليس للقسم الفعّال (الحرّ)، و معلوم أنّه عند عند الأصحّاء يكون المرتبط قرابة 90%بينما الحرّ فقط 10%، في حين في حالة الشدّة يكون فتصير النسبة المرتبط ل الحرّ مقاربةً ل 50% ل 50%.
- ألبومين الدم: بيّنت دراسة المرضى الذين لديهم نقصٌ في تركيزالبروتين الكليّ ، وبشكل خاص الألبومين دون 2,5غ / دلتر أنّ تركيز إجمالي الكورتزول ، سواءً القاعديّ منه أم المحرّض ، يكون أخفض ممّاهو عليه عند نظرائهم مع تركيز ألبومين المصل فوق 2,5 غ / دلتر.
- في حالات الشدّة وعند المرضى السقيمين لايعبّر تركيز الكورتزل عن فعاليّته، وذلك بسبب مايتعرّض له محيطيّاً من مقاومة على مستوى مستقبلاته في الخلايا الهدف ، أو بسبب قلبه إلى الكورتزون غير الفعّال حيويّاً.
- حساسيّته تعتمد بشكلٍ كبير على تقنيّة جمع العينة وومعايرتها وتختلف بشكل واضح بين مخبر وآخر.

(الجدول 2)

Mean Glucocorticoid and Mineralocorticoid Concentrations

	Cortisol (nmol/L)	Aldosterone (nmol/L)	Plasma Renin Activity (µg/L/s)
Cord blood	360	2.4	50
Premature newborns	180	2.8	222
Term newborns	140	2.6	58
Infants	250	0.8	33

Adapted from Miller WL: The adrenal cortex. In Sperling MA (ed): Pediatric Endocrinology, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 2002, p 398.

الجدول الثاني: يوضّح تراكيز القشرانيّات المعدنيّة والسكريّة الوسطيّة

يمكن عيار الكورتيزول وتقدير إفرازه بعدّة طرق

1)المعايرة العشوائيّة وتسمى كورتزول المصل القاعدي .
2)قيمة الكورتيزول الصباحيّة: يتراوح عموماً بين 10-20 مكغ/دل، وبحال كان أقل من 3 مكغ/دل (80 نانومول/ل) فيشير ذلك إلى وجود قصورٍ كظريّ مرجّح كتشخيص . وقيمة أكثر من 20 مكغ/دل تستبعد القصور الكظريّ الأوليّ، ولكنّها لا تستبعد القصور الثانويّ دائماً.

3) عيار الكورتيزول في اللعاب : يستفاد منه في تشخيص فرط النشاط ، وليس له قيمة تشخيصيّة في القصور الكظريّ (لأنّ قيمته تعادل تقريبيّاً 10% فقط من قيمة الكورتيزول المصلي).
4)عيار الكورتيزول الحرّ في بول 24 ساعة: مع العلم إنّ القيم الطبيعيّة عند الأطفال تتعلّق بحجم الجسم، وتُقدّر بين 25 و 65 مكغ/ م^2/24 ساعة. وهي عموماً صعبة التقييم بعمر الوليد لكبر سطح الجسم نسبةً لحجمه , والقيمة الّتي تتماشى مع قصورٍ كظريّ عموماً هي أقلّ من 10 مكغ/24 ساعة.

5) معايرة 17هيدروكسي كورتيكوستيروئيد (OHCS- 17) في البول يتعلق بحجم الجسم , وصعب تقنيا تقريبا 1,2± 2,9 مع /م^2/ 24ساعة .

معايرة ACTH:

الواحدة المستخدمة هي بيكوغرام/مل أو بيكومول / اللتر , تعاير بوسيلة المقايسة المناعيّة كما الكورتزول، ولابدّ من تحديد وقت جمع العينة نظراً لأنها تملك افرازاً نبضياً دوريّاً يختلف بين الليل والنهار.
عند الـ8 صباحاً يكون (20 – 120) pg/mL ، وعند الـ 4 مساءً يكون (0 – 50) pg /mL.
ويجب أن تعاير بالتزامن مع الكورتزول عند اختبارات التحريض.

معايرة CRH:

لاتفيد معايرته بالدوران المحيطيّ،والأكثر أهميّة هو معايرته في الدوران البابيّ للنخامى وهذا غير متاح. ومن المرجّح وجود إفراز دوريّ يوميّ له ايضاً.

اختبارات التحريض:

اختبار التحريض ب ACTH:

تحريض الوظيفة الكظريّة بالموجّهة الكظريّة (إمّا بالجرعة المنخفضة 0.1 -1 مكغ أو بالجرعة العالية 125 مكغ) . والأكثر تطبيقاً هو الجرعة العالية ، حيث إنّه حرمان الكظر من التحريض المستمر (كما في قصور النخامى) يجعله مقاوماً للتحريض بالجرعة الدنيا من الموجهة الكظريّة ، وتقدّر استجابة الكورتيزول الطبيعيّة بعد 30-60 دقيقة بذروة تصل لـ ≤ 20 مكغ/دل، بالاضافة الى معايرته القاعدية في الساعة 0 .
في وحدات العناية المشدّدة **نتوقع القصور الكظريّ النسبيّ (الاستجابة الكظرية الغير متناسبة مع حالة الشدة)** عند الولدان الذين يتجاوز الكورتزول القاعدي عندهم 15 مكغ \دلتر(414 نانومول \ل) و أقل من 34مكغ /دل (يجب أن يكون الكورتزول القاعديّ على الأقل 30 مكغ \دلتر عند الولدان السقيمين)، وعند إجراء اختبار التحريض بجرعة 125مكغ من الموجّهة الكظريّة ومعايرتة في 30 دقيقة و الـ 60 دقيقة, ولم تتجاوز الاستجابة المتحرضة قيمة الـ 9 مكغ \دلتر عن القيمة القاعديّة الناقصة بدايةً , أوفي حال كانت قيمة الكورتزل القاعدي اقل من 15مكغ /دل يعتبر دليل كاف لقصوربالاستجابة الكظرية عند الولدان السقيمين .
هذا و **يبقى اختبار نقص السكّر المحدث بالأنسولين المعيار الذهبيَّ في التشخيص.**

اختبار التحريض بالـ CRH:

لايستطّب عند الولدان؛ ذلك أنّ النخامى عندهم تكون بحالة تثبّط عابرٍ،وله دور في تشخيص داء كوشينغ وتمييزه عن كوشينغ الكاذب.

اختبار التحريض بميترابون Metyrapone:

يثبِّط خميرةً B11 – هيدروكسيلاز في قشر الكظر (حصار انزيميّ) مولداً نقص كورتزول ومحرضّاً افراز ACTH. قد يحرّض نوبة قصور كظريّ حادّ، محدثاً انخفاض الألدوسترون، وذلك عند المرضى المتوقّع لديهم قصور كظريّ بدئيّ.

اختبار تحمّل الإنسولين:

يُعطى (0,05 -0,075) وحدة \كغ من الانسولين النظاميّ وريديّاً، ثم يعاير كورتزول وسكّر الدم المصل في الساعة 0 وكلّ ربع ساعة، وذلك لساعة من الزمن، اعتباراً من الساعة 8 صباحاً.

الاستجابة السويّة هي ارتفاع كورتزول الدم لضعف قيمته القاعديّة تقريباً،والمتزامن مع انخفاض سكّر الدم،أو أنْ يرتفع فوق 20 مكغ \دلتر، وهو **الاختبار الذهبيّ حاليّاً لتقيم الاداء الكظريّ، حساسيّة ونوعيّة.**

يجب أن ينخفض سكرالدم لما دون 45 مغ / دل أو أقل من 50% من القيمة في الساعة 0 والا يعاد تحميل جرعة الأنسولين , **ويعتبر مضاد استطباب عند الولدان و الرضع** .

تقييم الوظيفة المعدنيّة:

لايوجد اختبار نوعيٌّ، لكن بالإمكان معايرة ما يلي:

- شوارد وغازات الدم.
- ألدسترون الدم: يتغيّر تركيزه في الدم وفق دوريّة يومية مشابهة للكورتزول، وإنْ على نحوٍ أقلّ وضوحاً، وذلك بالاعتماد على وارد الجسم من الصوديوم في (24 – 48) ساعة السابقة عبر استجابات بطيئة, كما يعتمد على وضعيّة الجسم يتغير تبعاً لهاوبشكلٍ سريع .
  وعند الولدان تكون معدّلاته أعلى منها عند البالغين ثمّ تميل لاحقاً للثبات مع تغيرات يوميّة تبعاً لوضعيّة الجسم .
- معدل افراز الألدسترون: **ثابت نسبيّاً خلال الحياة** وفقاً للمراحل العمريّة (الشكل 7؛ المخطط البياني السفليّ)؛ بمرحلة الوليد وأولّ إسبوعين يكون متدنيّاً رغم أنّ تركيزه المصليّ عالٍ، ثمّ ترتفع لاحقاً. معرفته ضرورية من أجل تحديد الجرعة اللازمة للإعاضة في حالات عوز الألدسترون.
- رنين المصل : يمكن معايرته مباشرة بالمقايسة المناعيّة، وهو يتبدّل تبعاً لوضعيّة الجسم, ومدخول الجسم من الصوديوم وحسب العمر.
- معايرة فعالية الرنين المصليّة: تحدد بقياس معدّل تشكيل الانجيوتنسين 2 من طلائعه بتواسط الرنين، وآليّة المعايرة بالمقايسة المناعية، وتقدّر قيمتة (pg\ml) ، وهناك ذرى افراز يوميّ دوريّة ، إلّا إنّها أقلّ وضوحاً. هذه الفعاليّة ترتبط بشكل واضح بوارد الصوديوم اليوميّ ؛ حيث تزداد في الحمية ناقصة الصوديوم , تقدر ب (10-50) pg/ml/h.

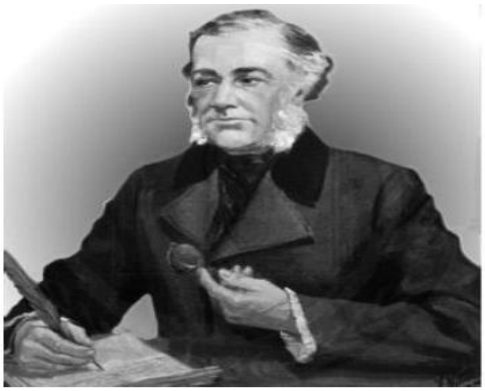
تقييم الوظيفة الاندروجينية:

- معايرة كلّاً من الاندروستينيدون والـ DHEA والـ DHEAS؛ والأخير هو الأفضل لتقييم الوظيفة بسبب نصف عمره الطويل نسبيّاً، وهذه تشكّل 75% من الاندروجينات الأنثوية، ودورها محدود عمليّاً لدى الذكور(عدا المرحلة الجنينية).
- معايرة 17 -كيتو ستيروئيد بالبول،وهو المستقلب الرئيسيّ للاندروجينات الكظريّة أو القنديّة المنشأ، قيمه منخفضة للغاية قبل البلوغ (أقلّ من 2 مع في 24ساعة)، وبعد البلوغ ترتفع ، وتكون معدلاتها عند الذكور أعلى بوضوح منها عند الاناث.

تاسعاً: القصور الكظريّAdrenocortical insufficiency[1]

التعريف

في عام 1855 م، قام توماس أديسون بتوصيف تناذرٍ سريريّ من الهزال والوهن وفرط التصبّغ، وعرّف سبباً له هو تخرّب الغدة الكظريّة، إلّا إنّ استخدام العلاج المعيض للستيروئيدات السكريّة لم يُتح حتى عام 1949 عندما قام كلٌّ من كيندال، ساريت، وريتشستين بتحضير الكورتيزون الصنعيّ.



Thomas Addison (1793 - 1860) was a renowned English physician. Having seen five cases of adrenal disease, and heard of six others, with a possible twelfth who refused an autopsy, Thomas Addison published his book 'On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal Capsules' in 1885.

قصورالقشر الكظريّ عموماً هو **نقصٌ في إفرازاته وليس بالضّرورة انعدامها** ،او بالمعنى الأكثر شمولية هو الافراز القاصر غير الملائم للحالة الفيزيولوجية للجسم . ولهذا العيب تظاهراته السريريّة و المخبريّة الّتي غالباً ما تكون هي الدّالّة على وجوده. وليس هناك علامةٌ واحدةٌ واسمةٌ له فقط دون غيرها.

ولتيسير الطرح التشخيصيّ: يمكن أن نعتبر تشخيص القصور الكظريّ:

1)ممكناً (Possible): في حال اجتماع المعايير السريريّة والمخبريّة.

سريريّاً: الوهن والتعب، ونقص كسب الوزن أو فقده، وضعف الرضاعة ونقص الشهية، والغثيان والقيءو الإسهالات حتى التجفاف ،ضمور النسيج العضلي , وحتى التصبغات الجلديّة، الاختلاج وربّما كذلك إبهام

وتشوّهات الأعضاء التّناسليّة ؛ قد تمثّل كلّ واحدةٍ منها منفردةً عرضاً ذا أسباب عديدة ، ولكنّ اجتماع هذه الأعراض معاً قد يستدعي طرح القصور الكظريّ كاحتمالٍ تشخيصيٍّ.
من جهةٍ أخرى ، فإنّ الموجودات المخبريّة، غالباً بالسّياق السّريريّ الموافق لهذا المرض، وأحياناً بسياقات سريريّة أخرى، وخاصّةً عند الولدان الّذين يعانون من وهط وعائيّ وهم بحالةٍ عامّة سيّئة بسبب إنتانيّ أو نزفيّ أو اختناق أو ما إلى ذلك؛ هذه الموجودات من نقص الصوديوم أو فرط البوتاسيوم أو نقص السكر أو الحماض، كلّ واحدةٍ منها تمثّلُ تظاهرةً قد تخفي خلفها وفرةً من الأسباب ولكنّ اجتماعها يطرح احتمال القصور الكظريّ.

2) **مؤكدا(Confirmed):** مخبريّاً، بانخفاض قيمة الكورتيزول المصل (الكورتيزول الإجمالي) بأسسه المختلفة المعايرة عند التظاهر بالصّفحة الحادّة مع الاضطرابات المخبريّة الموحية (أي بمعنى آخر أثناء الشّدّة during stress) بغضّ النّظر عن التّوقيت من اليوم ، أو سلبية اختبارات التحريض ، أو عيار الكورتيزول الحرّ في بول 24 ساعة , أمّا بالنّسبة لإفراز القشرانيّات المعدنيّة: فتشخيصها يعتمد على عيار الألدسترون المصلي (ناقصاً)، وقياس فعاليّة الرنين (مرتفعاً) .

التظاهرات السريريّة وخصوصيتها عند الولدان[4]:

الاعراض والعلامات في هذه المتلازمة السريريّة تعتمد على الهرمونات المعوزة:

- **نقص الستيروئيدات السكريّة**:

>نقص سكر دم : تركيز سكر الدم التي يعرف عندها نقص سكر الدم مازالت مثار جدل وهي لا تعكس بالضرورة نقص السكر العصبيّ ، ذلك أنّ الوليد (ولو كان تمام حمل) يعاني من قدرة محدودة على تشكيل وقود عصبيّ بديل متمثلاً بالخلون، وهذه الخاصيّة تغيب تماماً عند الخدج وناقصي الوزن الولاديّ.
ويمكن تعريف نقص سكّر الدم، حسب السلامة من الناحية العصبيّة بصورة خاصة، عند قيمةٍ أقلّ أو تساوي (2,5) ميلي مول/ اللتر عند الولدان تمام الحمل ، وعند الخدج و ناقصي الوزن نسبة للعمر الحمليّ بقيمته أقلّ تماماً من (3) ميلي مول/ اللتر.[4]
ويمكن أن يتظاهر بإحدى التظاهرات التالية :
اختلاج , نوب توقف تنفس, نقرزة, هياج , بكاء غير سويّ, ضعف رضاعة, اضطراب الوعي, سبات, وقد يكون غير عرضيّ, ولايترافق نقص سكّر الدم في هذه المرحلة العمريّة بأعراض ذاتيّة ووديّة عادة .
>زيادة الحساسيّة للانسولين.
> نقص حموضة المعدة.
> غثيان وأقياء.
> وهن عضليّ(رخاوة).
> فشل بكسب الوزن.
> وهط وعائي .

- **نقص الستيروئيدات المعدنيّة** :

>نقص الوزن التالي للتجفاف ناقص الصوديوم عادةً ، مع العلم إنّ الوليد في الحالة السويّة خلال الأسبوع الأول يفقد وزناً نسبة للوزن الولاديّ.
> غثيان، إقياء، ضعف رضاعة.

> متلازمة ضياع الملح :وهي (هبوط الضغط وفرط البوتاسيوم ونقص الصوديوم وحماض استقلابيّ سويّ الفجوة). وإنّ قيمة الضغط الشريانيّ تتعلّق بالعمر الحمليّ، ويمكن اعتماد القاعدة التي تقول بأنّ الضغط الوسطيّ يجب أنْ يكون أكبر أو يساوي العمر الحمليّ (العمر الحملي 25 اسبوعاً يعني أنّ قيمة الضغط الشريانيّ المتوسط التقريبيّة السويّة ≤ 25 ملم زئبقي).

أمّا فرط البوتاسيوم فقد يتظاهر بأعراض الأذيّة القلبيّة السميّة الحادّة من اضطراب نظم مثل تسرع القلب البطينيّ أو حتى الرجفان مع تغيرات تخطيطيّة مميزة (ارتفاع st,تقبب T, وزيادة عرض أو طول QRS)، ويعرف ارتفاع البوتاسيوم بأنّه القيمة التي ≤ 6,5 ميلي مول/ اللتر، مع العلم أنّ الارتفاع العابر السليم في بوتاسيوم الدم عند VLBW أمر من المعتاد مشاهدته.[4]

ونعرّف نقص صوديوم المصل بأنّهالقيمة التي ≥ 130 ميلي مول/اللتر، ويترافق عادةً في الاصابات الكظريّة المنشأ بانخفاض الضغط وحالة الوهط الدورانيّ ، وذلك تمييزاً له عن اتخفاض صوديوم الدم التمددي المشاهد عادة في كلّ من الاصابات الكلويّة ، وحالات فرط الحجم داخل الوعائيّ ناقص التوتر المحدث طبياً (ويعتبر الأخير أشيع سبب لنقص الصوديوم) حيث يترافق هنا مع ضغط دم سويّ أو مرتفع .

ولابدّ من الإشارة إلى إنّه في الأيام الأولى التالية للولادة تكون وظيفة الكلية من حيث عود امتصاص الصوديوم متدنيّة (انخفاض طبيعي للتصفيّة الكبيّة الراشحة للصوديوم)، بالإضافة لارتباط هذه الوظيفة أيضاً بالعمر الحمليّ ؛ حيث إنّ الخداجة تترافق بدرجة من الاعتلال المضيع للملح. (جدول 3)

Table 2. Causes of salt-wasting in the newborn period

Gastrointestinal losses
Gastroenteritis
Pyloric stenosis
Renal losses
Preterm infant
Acute pyleonephritis
Posterior urethral values
Renal dysplasia
Congenital adrenal hypoplasia
Congenital adrenal hyperplasia
StAR/SCC deficiency
3βHSD
21-Hydroxylase deficiency
Congenital hypoaldosteronism
CMO-type I deficiency
CMO-type II deficiency
Pseudohypoaldosteronism

StAR = Steroidogenic auto regulatory protein; SCC = (cholesterol) side chain cleavage enzyme; 3β-HSD = 3β-hydroxysteroid dehydrogenase activity/Δ5-Δ4 isomerase; CMO = corticosterone methyl oxidase.

الجدول (3) التشخيص التفريقي لضياع الملح عند الولدان [2]

- **نقص الاندروجين الكظريّ:**

يعتمد على المرحلة العمريّة التي حدث فيها العوز؛ فقد يكون غير ملاحظ فلايتجاوز نقص أشعار العانة، وقد يؤدّي إلى حدوث اضطراب تكوينيّ في الأعضاء التناسليّة الخارجيّة؛ استرجال أو إبهام، وهو ما نلاحظه عادة عند الولدان الذكور.

التصنيف السببيّ للقصور الكظريّ[1- 2]:

- **بدئيّPrimary**:

ويصنّف حسب الآليّات المرضيّة المسببّة له إلى:

- نقصٌ في تمايز القشر الكظريّ: نقص أو لا تصنع الكظر الخلقيّ Congenital Adrenal Hypoplasia Or Aplasia، مثل نقص التصنع الكظريّ المرتبط بالصبغي X.
- اضطرابات الغشاء الخلويّ في خلايا القشر الكظريّ، وذلك على مستوى المستقبلات سواءً لـ ACTH أو لـ الانجوتنسين 2 ؛ ممّايقود الى اضطرابٍ في إفراز الكورتزول أو الألدسترون، مثل حالات Congenital Un-responsiveness to ACTH.

- الحصارات الأنزيميّة على مستوى التصنيع الهرمونيّ سواء على مستوى تصنيع الكورتزول)CAH conegenital adrenal hyperplasia(أو على مستوى الألدوسترون، كعوزCMO1 و CMO2 ، والتي تؤدّي إلى نقص تصنيع الالدسترون أو تصنيع الكورتزول(حثل المادة البيضاء الكظري ALD والحثل العصبيّ الكظريّ AMN وداء وولمان وعوز السلفاتاز).
- تخريب النسيج الكظريّ السويّ التكوين بعوامل خارجيّة: كالنزف الكظريّ ثنائيّ الجانب عند الولدان, النزف الكظريّ التالي للاصابة الانتانية الجهازية الحادة ، وداء اديسون.

نقص أو لا تصنع الكظر الخلقيّ Congenital Aplasia or Hypoplasia Of Adrenal Gland:

نادرٌ، ويعود إلى خلل تطوريّ كظريّ، يتظاهر بشكل باكرٍ بأعراض اصابة المحورين السكريّ والمعدنيّ معاً، وهي الاقياء والاسهال وارتفاع حرارة الجسم ونقص السكّر، وتكون الصدمة الدورانيّة هي التظاهر الأخطر، وقد يختلط مع الصدمة الانتانيّة ؛ لذلك تأكيد التشخيص يتمّ بالخزعة والتي تظهرغياباً للنسيج الكظريّ، وقد يوجد في الجسم نسيج كظريّ هاجر في الاقناد أو البريتوان.

أحد انماطه المرتبط بالصبغيّ X (X - AHC) ، وفيه يضطرب افراز الكورتزول والألدسترون، ويتظاهر عادة بعمر الوليد، وتسيطر عليه أعراض فقد الملح ، ويوصف أحياناً وفقاً لمظهره المجهريّ الخاص بأنّه *CytomegalicAdrinal Hypoplasia*،وفي بعض الأحيان يتأخّر بالتظاهر بسبب وجود بعض المراحل التطوريّة من النسيج الكظريّ .

وسببه طفرة على الصبغي X متعلقة ب الجين DAX-1، والتي يتشارك فيها القصور القنديّ مع القصور الكظريّ، وهناك شكل يشترك مع اعتلالات الدستروفين DMD (الحثول عضليّة لدوشين)، وعوز الغليسرول كيناز الشبابي (GKD-1)؛ ليتشكّل لدينا المعقد الثلاثيّ *(AHC-DMD-GKD)*، وهؤلاء لديهم سحنة خاصة، قصارالقامة ،مع درجة من التراجع العقليّ والقصور القنديّ. والمعالجة هرمونيّة معيضة (للقشرانيّات السكريّة والمعدنيّة) ، والإصابة محصورة في الذكور بطبيعة الحال.

بعض أنماطه مرتبطة بالطفرة SF-1، وهنا الاصابة قد تشمل الجنسين، وتشترك الإصابة القنديّة مع الإصابة الكظريّة. ثمّة أشكالٌ من الإصابة تتميّز بقصور قنديّ فقط، دون الكظريّ، والمعالجة كذلك الأمر هرمونيّة معيضة.

عدم استجابة القشر لموجّهته Adrenocortical U-nresponsiveness to ACTH:

الخلل هنا على مستوى مستقبلات ACTH في القشر الكظريّ، في المنطقتين الشبكيّة والكبيّة ؛ فتعجز عن انتاج الكورتزل، وتحتفظ المنطقة الحبليّة بقدرتها على انتاج الألدوسترون، وهذا الخلل خلقيّ تالٍ لعيب جينيّMC2R (Melanocortin -2 Resporter)، وذلك لتمييزه عن حالات المقاومة المكتسبة في سياق الإنتان أو المرض المناعيّ الذاتيّ .

ان عملية نقل الموجهة النخامية من الدوران المحيطي الى داخل الخلية الكظرية عملية معقدة متعددة العوامل احدها المستقبل السابق ويتلوه عمليات انزيمية متداخلة

الشكل (8)

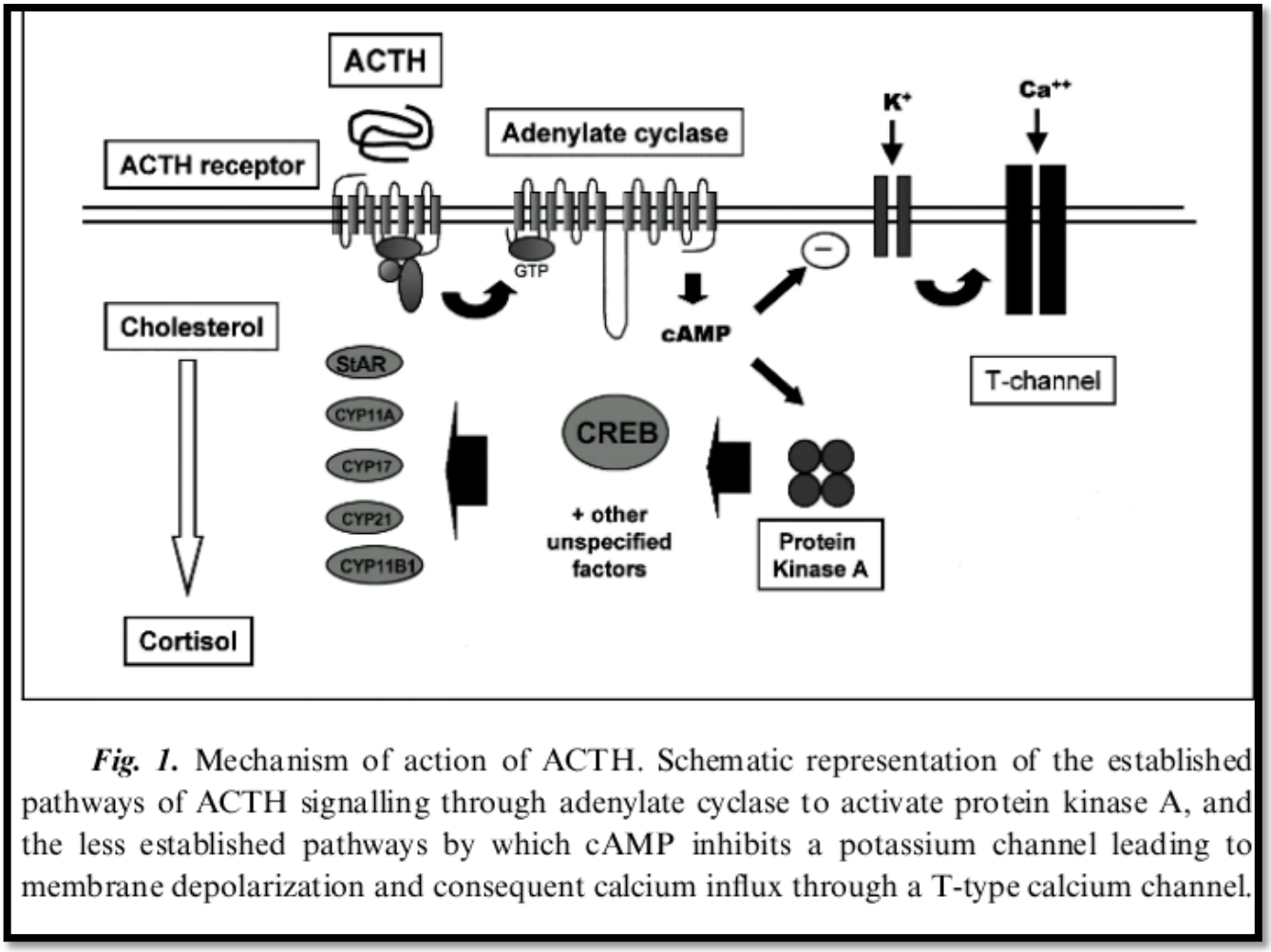


Fig. 1. Mechanism of action of ACTH. Schematic representation of the established pathways of ACTH signalling through adenylate cyclase to activate protein kinase A, and the less established pathways by which cAMP inhibits a potassium channel leading to membrane depolarization and consequent calcium influx through a T-type calcium channel.

الشكل(8) آلية عمل ACTH على مستقبله [2]

ويتظاهر في مراحل العمر المبكرة ، وأعراضه أعراض اصابة المحور الستيروئيديّ السكريّ المتمثّلة في اضطرابات التغذية, فشل النمو, الاقياءات, نقص سكر الدم, **وفرط تصبّغ جلديّ واضح ومميز بعد فترة قصيرة من الولادة** , واحيانا بيرقان وليدي كعلامة باكرة.

مخبريّاً نقص سكّر الدم غير مترافق مع ارتفاع الكورتزول، وإنّما بارتفاع واضح بالموجهة الكظريّة> 1000 بيكوغرام / مل ، في حين تبقى الشوارد والالدوسترون ضمن معدّلاتها الطبيعيّة.

الجدول (4)

ويورث المرض بنموذجين مرتبط بالصبغي-Xمقهور، وجسديّ مقهور .

Table 2. Clinical and diagnostic features of ACTH resistance

Presenting clinical features	
Hypoglycaemia – often neonatal, but may occur in later childhood	
Neonatal jaundice	
Increased skin pigmentation	
Increased susceptibility to infection	
Frequent and recurrent infection	
Increased susceptibility to atopy	
Supporting clinical features	
Sibling with identical diagnosis	
Tall stature	
Diagnostic biochemical features	
9 a.m. plasma cortisol – undetectable, subnormal or low normal	
Plasma ACTH – grossly elevated	
Renin	normal
Aldosterone	normal
Electrolytes	normal
Short Synacthen test	impaired response
Supporting biochemical features	
17α-Hydroxyprogesterone	normal
Very-long-chain fatty acids	normal

الجدول (4) التشخيص السريري والمخبري للمقاومة ل ACTH[2]

وقد تترافق المقاومة الكظريّة ل ACTH مع اللاارتخائية Achalasia، واللادمعية Acrima ؛ وهذا ما يسمّى الثلاثيّ Triple A، ويدعى الجين المسؤول ب AL ADI N-، حيث يترافق مع أذية عصبيّة مركزية وديّة، ووراثته عادة جسميّة مقهورة.

الجدول (5)

Table 3. Clinical features of triple A syndrome

Alacrima (absence of tears)
Achalasia of the cardia – may extend into gastric atonia and more extensive gut hypotonia: present in ~75% cases
ACTH resistance – usually develops after birth and includes mineralocorticoid deficiency in 10%
Neurological defects including
Autonomic neuropathies – present in ~30% patients
Sensorimotor peripheral neuropathies
Clumsiness, ataxia, Parkinsonism, mental retardation, optic atrophy
Hyperkeratosis of palms and soles – present in ~20% patients

الجدول (5) المظاهر السريرية ل متلازمة Triple A[2]

فرط تنسّج الكظر الخلقيّ CAH Conegenital Adrenal Hyperplasia[1-2]:

وراثته جسميّة مقهورة , سببه حصارٌ انزيميٌّ في إحدى مراحل تصنيع الكورتزول ، بالمحصلة انخفاض الكورتزول المصليّ في كل الحالات تقريباً،وهو أمّا مترافق مع نقص الالدوسترون أو غير مترافق، مع تفعيل بشكل راجع للموجّهة الكظريّة ، وبصورة مزمنة ، ممّايؤدّي إلى فرط تنسّج في قشر الكظر , له عدة أنماط حسب العوز الأنزيمي الحاصل .

1)نمط عوز 21_هيدروكسيلاز CYP-21 CAH

وهو أشيعها على الإطلاق 90% من الحالات ، وفيها ينقص كلّ من الكورتزول والألدوسترون، ويتضاعف تركيز الأندروجين (لوجود طريق تحويل جانبيّ لطلائع الكورتزول والألدوسترون المتراكمة إلى أندروجين , ومع استمرار التحريض النخاميّ (نظراً لغياب التلقيم الراجع السلبيّ الخاص بالكورتزل على مستوى النخامى والوطاء), يُصار إلى حلقة معيبة محصلتها ارتفاع الأندروجين الكظريّ DHEA، DHEAS، والأندروستينيدون ,والأخير هو الأكثر فعاليّة وأهميّة.

كما ترتفع طلائع الكورتزول في الدم ، وعلى رأسها 17 - هيدروكسي بروجسترون ذي القيمة التشخيصيّة العالية ، وكذلك البريغنيلون و 17– هيدروكسي بريغنيلون ، وهي ذات فعالّة معدنية ضعيفة ؛ مما يؤدّي إلى ضياع للصوديوم والماء عبر البول ، واحتباس البوتاسيوم والحمض ، وهذا ما يحرّض محور الرنين – انجيوتنسين ، ويقوم الأخير بتعزيز تفعيل الحلقة المعيبة السابقة .

يصنف حسب التظاهر السريريّ إلى أنماط كلاسكيّة مضيّعة او غير مضيعة للملح، وأنماط غير كلاسكيّة متأخرة البدء ، وذلك يعود إلى مقدار العوز الانزيميّ الحاصل.

الأنماط الكلاسكيّة:

هي التي تتظاهر في مراحل الحياة المبكّرة ، وتعكس عيباً كبيراً في الخميرة مع ضياع وخيم بالملح والماء:

- عند المواليد الذكور: على شكل نوبة كظريّة حادّة عادة بين اليوم الخامس والخامس عشر بعد الولادة ، وقد تتأخّر إلى عمر الرضاعة الباكر (الأسبوع الثاني عشر).
- عند المواليد الإناث: يشخص بعد الولادة مباشرة بشكاية إبهام أعضاء تناسليّة، ووضوح التشوّه فيها يعتمد على مدى النقص بالخميرة ، وتتراوح من التحام كامل للشفرين الكبيرين وتشكل إحليل تحتيّ قضيبيّ دون أنْ نجسّ اقناد مع فرط تصبغ بالناحية التناسليّة.

خلال هذه الفترة يعاني المواليد من الاقياءات المعندة والاسهالات، مع عدم كسب وزن، وقد تتحرض النوبة الكظريّة الحادّة على شكل وهط دورانيّ ، مع اضطراب شارديّ وحمّاض.

تشخص معظم هذه الحالات قبل سنّ الخامسة.

الأنماط المرجّلة البسيطة Simple Virilizing Form:

تغيب هنا الأعراض المضيّعة للملح، وتبقى مظاهر ارتفاع الاندروجين، مترافقاً مع ارتفاع الموجهة الكظريّة فقط ، وذلك اعتباراً من الأسبوع (8 -10) للحياة الجنينيّة، يؤدّي هذا إلى أعراض اندروجينيّة

خفيفة ؛ عند الإناث في الأعضاء التناسليّة الخارجيّة ، وذلك قبيل البلوغ أو بعده، من (شعرانيّة, انقطاع طمث, عقم)، وعند الذكور بظهور باكرٍ للعلامات الجنسيّة الثانويّة ، من (ضخامة القضيب, تطور اشعار العانة, خصى صغيرة, كيس صفن غامق ومترقق ومجعد).الشكل (9)

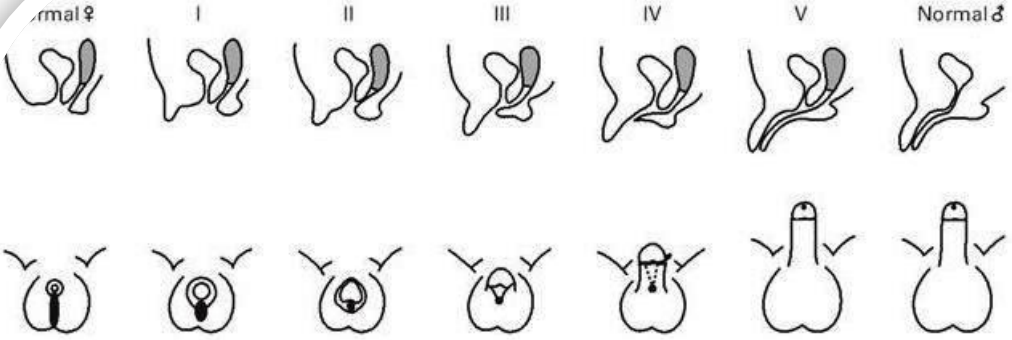


Figure 8.1 Differential virilization of the external genitalia using the staging system of Prader, from normal female (left) to normal male (right). Sagittal (upper panel) and perineal (lower panel) are views shown

Table 8.1 External masculinization score

3	Yes	No	Normal			
2			Glandular			
				Scotum	Scotum	1.5
1			Penile	Inguinal	Inguinal	1
				Abdominal	Abdominal	0.5
0	No	Yes	Perineal	Absent	Absent	0
	Scrotal fusion	Micro phallus	Urethral meatus	Right gonad	Left gonad	

- Note the appearance of labioscrotal folds and the presence of rugosity.
- Note the pigmentation of genital skin (occurs with excessive adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and opiomelanocortin in congenital adrenal hyperplasia).
- Determine the baby's gestation (in preterm girls, the clitoris and labia minora are relatively prominent; and in boys, testes are usually undescended until 34 weeks).

الشكل (9) درجات ابهام الاعضاء التناسلية عند الجنسين [2]

المسح الوليديّ يشخّص بعض هذه الحالات، وليس جميعها، وهنا تكون اصابة المحور المعدنيّ غير واضحة؛ حيث يكون ارتفاع الموجهة الكظريّة قادراً على تعويض النقص الحاصل في الكورتزول ، إذ إنَّ العوز الخمائريّ هنا نسبيٌّ وخفيفٌ.

بدايةً يكون العمر العظميُّ والطوليُّ متقدمين على العمر الزمنيِّ ، لكن مع حدوث انغلاق مشاشيٍّ باكرٍ فإنَّ المحصّلة النهائيّة هي قصر القامة .

قد نشاهد عند الذكور والاناث المرضى نسيجاً كظريّاً اضافيّاً يتوضّع بجوار الخصى أو البربخ أو الحبل المنويّ, أو بجوار المبيض أو الرباط المستعرض عند الاناث.

مخبريّاً:

ارتفاع الطلائع الهرمونيّة (البروجسترون, 17- هيدروكسي بروجسترون, وبدرجة أقلّ البريغنيلون, 17 – هيدروكسي بريغنيلون)، وانخفاض الكورتزول، ارتفاع فعالية الرنين وانخفاض الالدسترون، والنتيجة؛ ارتفاع البوتاسيوم، وميل للحماض، وانخفاض الصوديوم وسكر الدم . ارتفاع DHEA، DHEAS، الاندروستينيدون والتسترون، وبالتالي مستقلباتها البوليّة 17 –كيتو ستيروئيد . كماترتفع، وبشكل واضحٍ، الموجّهة الكظريّة. في الحالات الحديّة يمكن اجراء اختبار التحريض بالموجّهة الكظريّة؛ حيث نجد ارتفاع 17- هيدروكسي بروجسترون عوضاً عن الكورتزول.

التشخيص خلال الحمل :وارد من خلال اجراء الخزعة المشيميّة، وإجراء تنميط صبغيّ لتحديد الجين المعطوب، يمكن اجراء بزل السلى بالاسبوع (15 -18) والقيام بالتنميط السابق.

تبرز أهميّة التشخيص الباكر خلال الحمل من أهميّة المعالجة الباكرة قبل تطور عيب تشريحيّ , نستخدم الديكساميتازون من أجل إحداث تثبيط كظريّ ولعبوره الجيد للحاجز المشيمي بجرعة (1-1,5) مغ/اليوم، ونراقب فعاليّتها بمعايرة كورتزول مصل الأمّ والكورتزول الحرّ بالبول عندها، وكذلك الاسترول (E3) بمصل الأم وبولها.

تبرز أهميّة هذه المعالجة كونها تحدّ من حدوث تشوهات تناسليّة كبيرة خارجيّة *عند الإناث بشكل خاصّ* ، ويُستطب معها الإصلاح الجراحيّ لاحقاً ، لذلك ولكون الجهاز التناسليّ يتكّون بين الاسبوع الخامس والاسبوع الثاني عشر فإنّ الحصول على النتائج المثاليّة يستوجب البدء اعتباراً من الأسبوع الخامس ونظراً لطبيعة وراثة هذا العيب فإنّ نسبة أنْ يكون أحد الابناء مصاباً (1من أصل 4)، أي 25%،وأنْ تكون الانثى مصابة 12.5% (والتي هي المستفيد الاساسي من هذه المعالجة)، وبالتالي في 85.5% من الحالات لااستطباب لاضافة المعالجة؛ لذلك كان لابدّ من وضع التشخيص الصبغيّ قبل البدأ بالمعالجة.

المسح الوليديّ : يكون بمعايرة 17- هيدروكسي بروجسترون المصلي (> 50 نانو مول /اللتر يكون مشخص) (القيمة السوية له < 30نانومول /التر).

تبرز *أهميّة هذا الاختبار عند الذكور بالخاصّة* (وهم بحالة جيدة قبل ان تتحرض لديهم النوبة الكظرية)، حيث يكشف الحالات غير المتوقعة؛ كون الإناث المصابات يتظاهرن بابهام الاعضاء التناسليّة مباشرة بعيد الولادة. إلّا إنّه عند الخدج تكون النتيجة إيجابيّة كاذبة، وهنا تستطب إعادته أو اجراء تنميط جينيّ لتحديد الطفرة، وعند الإناث قد تكون سلبيّة كاذبة ، ولا يميّز بين الأنواع المضيّعة وغير المضيّعة للملح .

2)نمط عوز 11_بيتاهيدروكسلاز CAH11 -HydroxylaseB

يمثّل 5% من حالات فرط تنسّج قشر الكظر، وثاني أشيع سبب، ويتميّز بترافقه مع ارتفاع ضغط شريانيّ، إنّ الحصار الانزيميّ السابق يؤدي الى تراكم 18-Hedroxy-DOC، DOC Deoxycorticosteroied، 11Deoxycortizol بالإضافة إلى ارتفاع البروجسترون و

17_هيدروكسي بروجسترون، لكن بدرجة أقلّ وضوحاً، ويعتبر DOC ذو تأثير معدنيّ قويّ؛ حيث يثبّط جملة الرنين – انجوتنسين –ألدوسترون، لذلك يوصف ارتفاع الضغط الشريانيّ هنا بأنّه منخفض الرنين.
سريريّاً:الأعراض ذاتها التي في سابقه مع غياب التناذر المضيّع للملح، يعني إبهام أعضاء تناسليّة عند الولدان الاناث، ولاحقاً عند تاخر البلوغ ظهور علامات استرجال، وهي أضعف تعبيراً هنا من سابقه، ويشخّص عادة قبيل البلوغ.
أمّا الولدان الذكور فهم أسوياء عند الولادة مع ملاحظة فرط تصبّغ بالاعضاء التناسلية بتأثير الموجّهة الكظريّة المرتفعة، مع ارتفاع الضغط الشريانيّ منخفض الرين ين، ويكون الارتفاع متوسطاً عادةً، وقد يكون في بعض الحالات شديداً وحتى مسبباً لقصور القلب الانبساطيّ.
مخبريّاً: معايرة الطلائع الهرمونيّة المرتفعة ومستقلباتها في البول، التشخيص خلال الحمل ممكن، وذلك بمعاير تتراهيدرو 11-دي اوكسي كورتزول في عيّنة من بول الحامل، وهذا الاختبار ذو فائدة عظيمة عند العروق ذات الخطورة العالية.

3)نمط عوز 17_ألفاهيدروكسلاز CAH 17a –Hydroxylase

ينجم عن هذا العوز الانزيميّ عدم القدرة على تشكيل الاندروجينات الكظريّة، وهو موجود في كلّ من القند والكظر.
سريريّاً يتظاهر عند الولدان الذكور بخنوثة كاذبة ذكريّة؛ أي أعضاء تناسليّة خارجيّة أنثويّة بينما الداخليّة ذكريّة، أمّا الولدان الإناث فهنّ سويّات عند الولادة، ولاتتطوّر الاثداء عند البلوغ؛ لعوز الاستروجين بالمبيض، ولا تظهر أشعار الإبط والعانة؛ لعوز الاندروجين الكظريّ، بالإضافة لأعراض نقص الكورتزول، وارتفاع الضغط الشريانيّ منخفض الرنين.

4)نمط عوز 3_بيتاهيدروكسي_ستيروئيد دي_هيدروجيناز B-hydroxysteroied CAH3dehydrogenase

وهذا يمثل 1% من حالات فرط التنسج الكظريّ، وتتأثر فيه المحاور الثلاثة، المعدنيّة والسكريّةوالجنسيّة، وتتظاهر عند المواليد الإناث بإبهام أعضاء تناسليّة ، وعند المواليد الذكور بخنوثة كاذبة.

فرط تنسّج الكظر الشحمانيّ Congenital Lipoid Hyperplasia:

العجز هنا في قلب الكولسترول الى بريغنيلون على مستوى البروتين STAR، وهذه هي الخطوة البدئيّة لتشكيل كافّة الهرمونات القشرانيّة، وتتظاهر عند المواليد الذكور والإناث بمظهر خارجي إنثويّ، مع اضطراب شديد بالمحورين المعدنيّ والسكريّ، وضخامة كظريين شحميّة لارتشاحهما بالكولسترول المتراكم.

حثل المادة البيضاء الكظريّ (ALD) والحثل العصبيّ الكظريّ (AMN)[1-2]:

من أدواء البيروكسوزوم التي تصيب الجمالة العصبيّة والكظر وأعضاء أخرى. العوز الإنزيميّ هنا يترافق مع تراكم الشحوم الدسمة طويلة السلسلة جداًVLCFA.
الأذية الكظريّة قد تسبق أو تلي الإصابة العصبيّة , وهذ الآفات مرتبطة بالجنس X, لذلك يستطب معايرة هذة السلسلة من الحموض عند كلّ ذكر يعاني من قصور كظريّ مجهول السبب.
التشخيص يعتمد على اجتماع الاصابة العصبية المميزة , بنمط التظاهر السريري (يعتمد على عمر الاصابة , وترقيها) , والشكل الشعاعي (اصابة الجسم الثفني و المادة البيضاء حول القرون الخلفية للبطينين الجانبين) مع المعايرة المخبرية ل VLCFA(التشخيص المؤكد) . الشكل (10)

ثمّة شكلٌ خاصٌّ ذو وراثة جسميّة مقهورة، وفيه الأعراض الجهازيّة أشدُّ وطأة ، واضطراب المحورالكظريّ متباين الشدّة، شكليّاً يشبه زيلويغر، وهوذو تظاهر باكر بعمر الوليد , لكنه أخف شدة وهناك شكل متوسط الخطورة يسمى Refusm الوليدي .

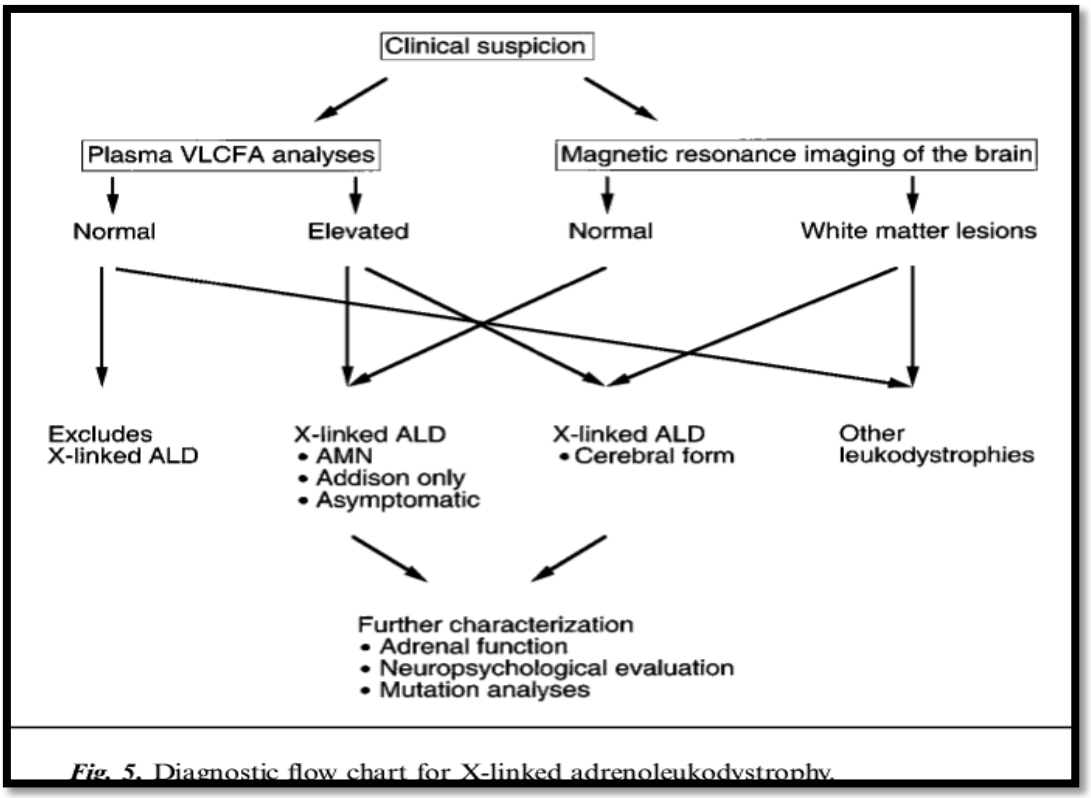


Fig. 5. Diagnostic flow chart for X-linked adrenoleukodystrophy.

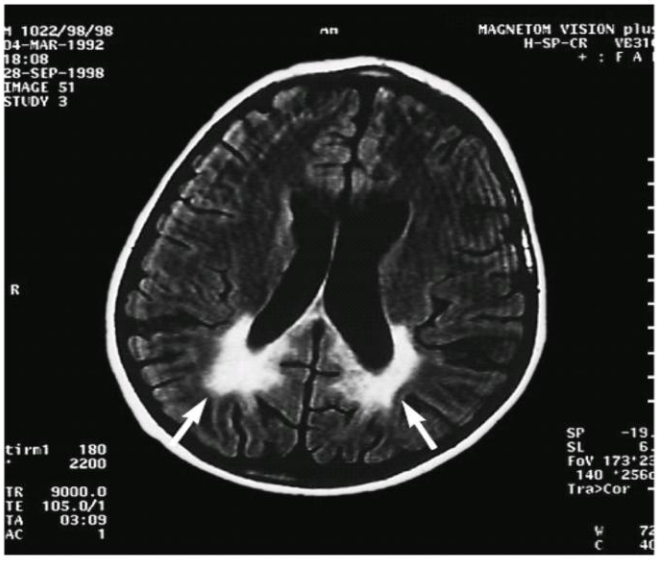


Fig. 6. T_2-weighted magnetic resonance imaging scan of the brain in a 5 year old boy with the childhood cerebral form of X-linked adrenoleukodystrophy. The characteristic demyelinating lesions are symmetric and localised in the occipito-parietal lobes.

الشكل (10) مرنان للدماغ عند طفل يعاني من حثل مادة البيضاء الكظري [2].

داء وولمان Wolman Disease

وراثته جسميّة مقهورة , عوز إنزيميّ نقص الليبازُ الحمْضِيّ الحالّ عبر هدرلة hydrolysis الكولسترول من استرات الكولسترول ،مما يُؤدّي إلى تراكم واسع لإسترات الكولوستيرول وثُلاثِيُات الغليسريد في ليزوزمات الأعضاء الداخليّة ؛ فيتظاهر بقصور أعضاء متعدّد بمرحلة عمريّة باكرة مع قصور كظريّ شامل، وتكلس الكظرين لاحقاً.

والتشخيص بالمعايرة الإنزيمية النوعيّة في اللمفاويات أو مولدات الليف من خزعة الجلد .

عوز السلفاتاز

ويتميّز بترافق الإصابة الكظرية مع إصابة جلديّة هي الشواك الجلديّ، والخلل عوز ستيروئيد سلفاتاز وبالتالي تراكم DHEAS وكولسترول سلفاتاز داخل الخلايا.

متلازمة Smith–Lemli-Optiz Syndrom

خلل مورثيّ جسميّ مقهورٌ, يسبب اضطراباً في اصطناع الكولسترول، و يترافق بسحنة خاصّة، والتصاق أصابع، وصغر محيط الرأس .

القصور الكظريّ ليس شاملاً دائما قد يقتصر على المحور المعدنيّ.

اضطرابات تصنيع الألدسترون

لاتترافق مع فرط تنسّج قشر الكظر المشاهد سابقاً في اضطرابات تصنيع الكورتزول ، وأهمّها عوز (CMO2 _ CMO1) عوز أحدهما يؤدّي إلى نقص الألدسترون وارتفاع الرنين مع تراكم الطلائع الهرمونيّة السابقة للحصار الانزيميّ.

يتظاهر عادةً بعمر الرضيع.

النزف الكظري

عادة يتلو مخاضاً طويلاً أو ولادةً عس يرةً راضّةً، وكبر حجم الكظر نسبة لحجم الجسم بالاضافة لنمط ترويته الغزيرة يعرّضه أكثر للإصابة الرضيّة, وكذلك قد ينجم عن اختناق حول الولادة أو اضطرابات التخثر، ويصيب الذكور على نحوٍ أكثر تواتراً من الاناث .

ما يحدث أنّه تصاب الضفيرة الكظريّة تحت المحفظة؛ ليحدث نزف شديد تحتها، يتلوه عادة قصور كظريٌّ بآليّة إقفاريّة، وذلك إذا كان ثنائيَّ الجانب.

سريريّاً أزمة كظريّة حادّة, كتلة مجسوسة بالخاصرتين، شحوب، وقد نشاهد بيلة دمويّة وبروتينيّة.

التشخيص يوضع عادة بالتصوير بوساطة الإيكوغرافي، أو يمكن إجراء الأيكو_دوبلر لتمييزه عن خثار الوريد الكلويّ.

المعالجة هرمونيّة تعويضيّة مع تدبير الصدمة وتعويض الدم .

الحالة سليمة عادةً , وتتراجع بعمر 6 أسابيع , وقد تترك تكلّسات بالكظرين.

وهناك النزف الكظريّ التالي للانتان كما في حالات الإصابة بالنيسريات السحائيّة، أو البسودوموناس المزرقة أو السبحيّات ؛ بآليّة متعلقة بالذيفانات.

داء أديسون (قصور الكظر المزمن)

أذيّة ارتشاحيّة مزمنة تترقّى ببطئ مسبّبة تدمير النسيج الكظريّ وقصور في وظيفته، عادةً الآليّة مناعيّة ذاتية ، 45% من حالاته تترافق مع إصابة محور هرمونيّ آخر،الدرق غالباً في حوالي 25%، وذلك ضمن Polyglandular autoimmune (PGA) syndromesبنمطيها (1و 2) , حيث القصور الكظري ثابت تقريبا بكل حالات النمط الثاني. الجدول السادس يوضح نمطي PGA .

ومن مسبّباته الأخرى؛ السل (الأشيع في البلدان النامية)، واللإصابات الانتانيّة بالفطور, و تناذر عوز المناعة المكتسب AIDS ، وقد يكون من منشأ دوائيّ ؛ ومن المتهمّين الكيتوكونازول ،الامنيوغلوتاميد، الايتوميدات.

Features of Autoimmune Polyglandular Syndromes (APS) Associated with Chronic Hypoadrenocorticism

	Type I	Type II[a]
General		
Prevalence	Rare	Not as rare as type 1
Age at onset	Infancy/young childhood	Adolescence/adulthood
Inheritance	Autosomal recessive	Dominant
Gender predominance	None	Female
Cause	AIRE gene mutations	Polygenic/multifactorial
HLA association	None	HLA DR/DQ association
Hormonal Abnormalities		
Hypoparathyroidism	>80%	Rare
Addison disease	>60%	Common but variable[b]
Hypogonadism	>30%	<10%
Autoimmune thyroid disease	<10%	>70%
Type 1 diabetes	<20%	40%-50%
Hypopituitarism	Uncommon	Rare
Other Clinical Features		
Mucocutaneous candidiasis	80%-100%	Not seen
Ectodermal dysplasia	>75%	Not seen
Alopecia	25%-30%	<10%
Pernicious anemia	10%-15%	Variable
Autoimmune hepatitis	10%-15%	Rare
Intestinal malabsorption	10%-25%	Rare
Vitiligo	10%	<10%
Asplenism	Uncommon	Not seen
Keratoconjunctivitis	Uncommon	Rare

[a]APS types 2, 3, and 4 have also been described. APS type 3 consists of autoimmune thyroid disease associated with one or more autoimmune diseases other than Addison disease. Its prevalence is increased in Down syndrome, Turner syndrome, and Klinefelter syndrome. APS type 4 consists of any two autoimmune-affected organ diseases in a combination not included in types 1, 2, or 3, or associated with nonorgan-specific autoimmune disease.
[b]The association of Addison disease with autoimmune thyroid disease is known as Schmidt syndrome. When type 1 diabetes is added, the triad is known as Carpenter syndrome.
Data adapted from the following references:
Brown RS. The autoimmune polyglandular syndromes. Serono Symposia International, Inc. Curr Rev Pediatr Endocrinol. *2003;51-58.*
Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison syndrome associated with different polyglandualr autoimmune (PGA) syndromes. Medicine. *1981; 60:355.*
Schatz DA, Winter WE. Autoimmune polyglandular syndrome II: Clinical syndrome and treatment. Endocrinol Metab Clin N Am. 2002;*31:937.*

الجدول (6) يوضح نمطي PGA[1]

سريريّاً: ترقي مزمن للأعراض من تعب, اقياءات, اسهالات, قهم عصبي, هزال، ثمّ نوبة كظريّة حادّة في مواجهة أي شدّة، كما تعتبر التصبغات من العلامات المميزة ،وتظهر على السطوح الباسطة للاطراف وعلى الراحتين والأخمصين ، كما تبدو على الاغشية المخاطيّة.

▪ ثانوّي

قصور الكظر الثانويّ التالي لعوز الموجّهة الكظريّة .

قصور النخامى : فقدان الموجّهة النخاميّة المفرزة من الفص الأماميّ بتحريض وطائيّ ، وتشاهد مرافقة لتشوّهات الدماغ ، خصوصاً الدماغ المتوسط (septo- optic- dysplasia) , نقص تصنّع النخامى, الرضوض حول الولادة التي تترك إحتشاء في النخامى , إلتهاب السحايا والدماغ ، النزف الدماغيّ, الارتشاحات كما في الساركوئيد والهيستوسايتوز والأدواء الحبيبوميّة ,المعالجة الشعاعيّة , أورام القحف تحت السرج التركيّ كالورم القحفيّ البلعوميّ , و من القصور ما هو مجهول السبب , وثمّة حالات من نقص الموجّهة الكظريّة العائليّ المعزول .

سريريّاً: **نقص سكّر الدم تظاهر مميز وشائع** , قضيب صغير وخصى مختفية عند الذكور, مع تشوهات الخط الناصف كانشقاق شراع الحنك، في قصور النخامى الشامل مجهول السبب لاتوجد إصابة للمحور الخلفيّ, وفي نصف الحالات يصاب المحور الكظريّ على هيئة قصور نسبيّ يتظاهر وقت الشدّة فقط.

التشخيص: نقص ACTH الصباحيّ, نقص الكوتزول و ACTH بعد اجراء اختبار التحريض (تحمل الأنسولين والسيناكتين السريع) , نقص كورتزول الدم القاعديّ بأيّ وقت من اليوم.

قطع المعالجة بالستيروئيدات : في حال كانت الجرعة المضافة من الستيروئيدات غير كاف يتم لاتعوّض الحاجة الفيزيولوجية ؛ فإنّ هذه الجرعة لاتثبط المحور الكظريّ مهماطالت فترة المعالجة.

في الجرعات العالية نعتمد عل الفترة الزمنية؛ أقصر من 4 أسابيع فالتثبيط عادة عابر ويتنشط المحور الكظريّ فوراً في حال سحب المعالجة .

أطول من 4 أسابيع يستمر التثبط لفترة زمنيّة تتراوح بين الأسبوع والست أ شهر؛ وهنا يستطّب السحب التدريجيّ خلال 6 أشهر، وتقييم المحور الكظريّ خلالها.

هذا وقد يحدث تثبط المحور الكظريّ بسبب الستيروئيدات الموضعيّة أيضاً من مثل البخاخ المستخدم للربو،القطرة العينيّة، الكريمات والمراهمالموضعيّة.

أمّا **ولدان الامهات اللواتي تعالجن** بالستيروئيدات السكريّة، وخاصة **الديكساميتازون** الذي يجتاز المشيمة بحريّة ، قد يحدث لديهم نقص سكّر دم بعيد الولادة ؛ لذلك هناك توصيات بمراقبة سكّر الدم لديهم .

▪ قصور قشر الكظر التالي للمقاومة المحيطيّة[2]

المقصود بالمقاومة هنا على مستوى الكلية ، والتي تسبب ما يسمّى بنقص ألدسترون الدم الكاذب، وهناك حالات وراثيّة ومكتسبة.
يتظاهر هذا القصور عند الولدان بصورة مشابهة للعوز الألدستروني ، وأعراضه: التجفاف ، نقص الصوديوم، وارتفاع البوتاسيوم , والحماض، مع ارتفاع الألدسترون وفعاليّة الرنين.
ثمّة نمطان للحالات الوراثيّة ؛ النمط الأوّل وراثته جسميّة قاهرة ، والمقاومة على مستوى الكلية فقط وتستجيب عادة للمعالجة الفموية بكلور الصوديوم ، وتتحسن الأعراض مع تقدم العمر، أو مقهورة حيث الإصابة فيه جهازيّة تشمل الكلية والأمعاء والغدد العرقية واللعابية ، وبالتالي الإصابة أشدّ وأوسع ومهدّدة للحياة ، كما يطور مرضى هذا النمط إصابة صدريّة مشابهة لتلك المشاهدة في الداء الليفيّ الكيسيّ، وعلاج الشكل الجهازيّ للنمط الأول هو الأصعب.
النمط الثاني من مقاومة الألدسترون، فرط بوتاسيوم الدم مع حماض مع فعاليّة رنين منخفضة، هنا المعالجة المناسبة تكون بالمدرات البوليّة.
هذا وإنّ الإصابات البوليّة السادّة تترافق عادةً بمقاومة عابرة للألدسترون تتحسن بازالة العائق الساد.
نشاهد المقاومة المحيطية للكورتزول في بعض الأنماط الوراثية وفي سياق الانتان حيث تحصر السيتوكينات عمله بمستوى مستقبلاته أو تحوله الى كورتزون غير فعال حيويا .

▪ قصور الكظر النسبيّ عند الولدان

بيّنت الدراسات المجراة على الحيوانات والبشر أنّ فشل الغدّة الكظريّة في مجاراة حالة شدّة ما ؛ يؤدّي إلى حالة خطيرة من عدم الاستقرار[5] الدوراني ، ففي الحالات التي أخضعت بها حيوانات التجربة لعمليّات جراحيّة تالية لاستئصال الكظر حدثت حالة من عدم الاستقرار الدورانيّ خلال وبعد الجراحة، وارتفعت الوفيّات.
ومن اولى الحالات التي سُجّلت حولها ملاحظات فيما يخصّ هذا الجانب عند البشر في جامعة غلاسكو، بعض حالات الرضّ المتعدد الذين خضعوا لجراحات إسعافيّة، حيث كانت حالة الوهط الوعائيّ أو عدم الاستقرار، خطيرة ومهدّدة ، وارتفعت نسبة الوفيّات بعد الجراحة من 24% إلى حوالي 40% بشكل غير متوقع، علماً أنّ نقاط سلّم الخطورة المتعلقة بالرض والجراحة كانت متساوية ، وتبيّن فيما بعد أنّ ذلك كان عند مرضى تلقّوا *ايتوميدات*[7] (*مادة مخدرة تحاصر تصنيع الكورتزول بتثبيط خميرة 11-بيتا هيدروكسيلاز*) .
وأبعد من ذلك , فان مرضى وحدات العناية المشددة الذين لديهم تراكيز الكورتزول المصلية لا تجاري سلم الخطورة عندهم , كانت نسبة الوفيات بينهم هي الأعلى , بالاضافة لذلك كانت تراكيز الألدسترون منخفضة مع ارتفاع في فعالية الرنين ,وقد عزي الامر لفعل تثبيطي للسيتوكينات على المحور النخامي الوطائي مولدا قصورا كظريا ثانويا معزولا او مشاركا لعجز كظري بدئي , أوحتى مقاومة محيطية لتأثيرات الكورتزول (بفعل السيتوكينات و NO) .[5]
صار من الواضح أنّ قصور الكظر النسبيّ يقود إلى حالات خطيرة من القصور الوعائيّ القلبيّ حيال شدّة ما معتبرة، ولأنّ مثل هؤلاء لديهم أسباب مختلفة ومتعدّدة لتدهور حالتهم ، لا سيما مرضى العناية المشدّدة ، فقد

كان ثمّة اختلاف ، ولا زال حول القيمة الحديّة القطعيّة لتعريف هذا القصور النسبيّ ، ولقد أجريت دراسات عديدة ومتعدّدة المراكز [6]، وعلى مدًى زمنيّ واسع لأجل ذلك ، ومن هذه أذكر التعريف التالي ؛ عند البالغين ذوي الحالات المرضية الحرجة فإنّ القصور النسبيّ هو عجز الكورتيزول عن تجاوز حاجز 15مكغ/100مل (414مول/ل) كقيمة عشوائيّة ، أمّا القيم التي تتراوح بين 15 و34 فهي قيم حديّة وقلقة ولا تعبّر صراحةً عن قصور نسبيّ ، ويفضّل أنْ يجرى اختبار التحريض بالـ ACTH ، حيث يحدّد التعريف أكثر ، إذْ يعتبر بأنّ فشل الاستجابة (أي القصور النسبيّ) عند هؤلاء المرضى هو عجز الكورتيزول المصليّ عن الارتفاع لأكثر من 9 نقاط فوق قيمته قبل التحرض .

دلائل القصور الكظريّ النسبيّ لدى الخدّج:

المقدّمات النظريّة: ظهر جانب منها تحت عنوان سابق (سابعاً) حيث ناقشنا خصائص وظائف الكظر في مرحلة الجنين والوليد، وذكرنا بأنّ الخدّج ذوي العمر الحمليّ تحت 30 أسبوعاً لديهم فعاليّة محدودة لأنزيمات العمل ، 3ß-HSD على وجه الخصوص ، حيث تكون المشيمة ذات دور حاسم ، وبعد الولادة يكون المحور الوطائيّ النخامي الكظريّ لدى هؤلاء أشدّ تثبطاً من غيرهم بفعل الكورتيزول الوالديّ ، مما يعني أنّهم مؤهّبون لقصور الكظر النسبيّ حيال الحالات الحرجة الكثيرة التي تصيبهم.

أمّا الدلائل السريريّة، فمنذ عام 1989م[5] بدأت دراسات صغيرة وكبيرة تشير إلى دور الكظر الحاسم في تأمين الاستتباب الدورانيّ ، لاسيما عند هذه الفئة الهشّة من المرضى، ويمكن تلخيص المشاهدات من مجمل هذه الدراسات بما يلي: لدى الخدّج وظيفة كظريّة ضعيفة وعاجزة عن الوفاء بمتطلبّات الحالات الحرجة، ولديهم نقص في الاستجابة لـ ACTH مقارنة بكلٍّ من الولدان بتمام الحمل والأصحاء، وإنّ مثل هذا النقص في الاستجابة كان له علاقةٌ ما مع تطوّر عسر التصنع القصبيّ ، وكذلك فإنّ هذه الفئة معرضة أكثر للوهط الوعائيّ وهبوط الضغط الشريانيّ ، وإنّ الخدّج الذين تلقوا ستيروئيد لسبب أو لآخر كان لديهم متوسط ضغط أعلى، وإنّ ذلك تعزز بدور الكورتيزول الوقائيّ أو العلاجيّ في حالات الصدمة.

في دراسة كبرى [8] على 360 خديج منبب وموضوع على جهاز التهوية الآلية تم مقارنتهم بتلقي هيدركورتزون (1مغ / كغ / اليوم) وقائيا أو بلاسيبو لمدة 12 يوم وذلك للوقاية من تطور عسرتصنع قصبي , وجد أن القيم المتوسطة للضغط الشرياني المقاس يوميا كانت أعلى بشكل واضح وهام عند اولئك الين تلقوا هيدروكورتزون مقارنة بالذين تلقوا بلاسيبو .

دلائل قصور الكظر النسبيّ عند الولدان بتمام الحمل:

ثمّة تشابه في آليّات القصور النسبيّ للكظر عند هذه الفئة من المرضى بحالات حرجة مع نظرائهم من البالغين؛ إلّا أنّ المقدّمات النظريّة[5] التي تقود للاعتقاد بوجود أهبة خاصّة عندهم تتعلّق بما قد أشرنا إليه آنفاً من طبيعة عمل CRH خلال الحياة الجنينيّة واعتماده على CRH المشيميّة التي تتلقم إيجابيّاً بالكورتيزول بدل أن تتثبط، وعند الولادة وانسحاب أثرها، يكون المحور الوطائيّ النخاميّ الكظريّ عند الوليد معنداً نسبيّاً على التراكيز المنخفضة لـ CRH الوطائيّة الخاصّة به، وهذا ما يفاقم أثره في حال المرض الشديد.

أمّا الدلائل السريريّة ، ورغم شحّ الأبحاث المتعلقة بهذا الجانب عند الولدان، إلّا أنّ المعلومات تتوافق لتشير إلى حقيقة مفادها أنّ المحور الغديّ لديهم ضعيف الاستجابة لحالات الشدّة بما لا يقارن مع البالغين، ففي حالات

الجراحة القلبيّة المعقدّة[9] والجراحة على الفتق الحجابيّ[10] في دراستين منفصلتين ظهرت نتائج الكورتيزول بعد الجراحة دون حاجز
5 مكغ/100مل و7 مكغ / 100 مل على الترتيب . وفي دراستين راجعتين على ولدان مريضين جدّاً، كانوا على أجهزة التهوية الآليّة، تبيّن أيضاً أنّ قيم الكورتيزول كانت دون المتوقع، حتى دون 15مكغ/100مل، وأنّ الذين كانوا على المقويّات القلبيّة والمقبضات استفادوا من المعالجة بالهدروكورتيزون لتخفيض جرعات الدوبامين مثلاً، كما أنّ قيم الكورتيزول لدى شريحة معتبرة منهم لم تتزايد مع تدهور الحالة الدورانيّة، وكذلك فإنّ الاستجابة ل ACTH لديهم، وإنْ رفعت الكورتيزول إلى رقم 40، إلّا أنّ هذا الرقم هو هو عند الأصحاء[11].

لكنْ ماذا عن العلاج بالهيدروكورتيزون عند كلّ من الولدان بتمام الحمل والخدّج ذوي الحالات الحرجة المصابين بأمراض حادّة شديدة؟.

رغم ما ذكر آنفاً، لا زال هناك تحفظات حول استخدام العلاج الوقائيّ ابتداءً لدى كافّة المرضى، ويبقى في المحصلة، وباختصار، ثمّة توافق على اضافة الهيدركورتيزون في حالتيّ التعنيد على المقويّات القلبيّة والمقبضات الوعائيّة في حالات الصدمة (أي عدم التحسن الواضح رغم اضافتها)، و/أو الحصول على قيم تتوافق مع إحدى التعريفات في سياق حالة شدّة ما. فعند الخدّج [12]، ورغم اشارة بعض الباحثين إلى وجود خطر لحدوث انثقاب حشا عند الخدّج على إثر تلقي معالجة بالهيدروكورتيزون والبروفين معاً، إلّا إنّ النتائج طويلة المدى آمنة بعد تحاشي هذه المشاركة. وينصح في سياق صدمة لا تستجيب على المقويّات القلبيّة والمقبضات، أخذ عينة دم لمعايرة الكورتيزون، ثمّ، فوراً اعطاء جرعة أولى اختباريّة من الهيدروكورتيزون بمقدار 1مغ/كغ، ثمّ مراقبة لمدة 6 ساعات، فإنْ حصلت استجابة تضاف جرعة صيانة مقدارها 0.5 بواقع كلّ 6 أو 8 ساعات. أمّا عند الولدان بتمام الحمل [13] فالأمر مشابه مع عدم وجود أي خطر لانثقاب الحشا المشار إليه. وعن مدّة المعالجة فلا اتفاق ولا وضوح، لكن من المؤكّد أن الخدّج يحتاجون مدّة اطول بعد الاستقرار نظراً لتأخر نضج المحور المعني، أي أطول من الولدان الذي قد يحتاجون 48 إلى 72 ساعة بعد تقرير حالة الاستقرار.

عاشراً: النوبة الكظريّة الحادّة وتدبيرها[1-3]:

التعريف: هي نقص حادٌّ نسبيٌّ (عدم كفاية) بالهرمونات الكظريّة السكريّة، وإلى حدّ أقلّ المعدنيّة، يتحرّض عادة بحالة الشدّة عند المرضى المؤهّبين، مشخّص لديهم سابقاً قصور كظريّ بدئيّ أو ثانويّ, أو الموضوعين على علاج بالستيروئيدات السكريّة لفترة طويلة من الزمن , وقد يكون التظاهر الأول لمرض كظريّ مستبطن.

سريريّاً : عند الولدان تتظاهر بتثبطٌ عام، تجفاف, تنفس حماضيّ, اضطراب هيموديناميكي دورانيّخطير, انخفاض الحرارة, وبإعراض نقص سكّر الدم, لانظميات قلبيّة . يختلط تشخيصها في هذا العمر بالصدمة الانتانية، وترافقهما شائع على أيّ حال.

الاستقصاءات : الخط الأوّل معايرة (سكر دم, الشوارد, غازات الدم الشعريّة أو الشريانيّة, البولة)، ثمّ (كورتزول الدم, ACTH, الطرح الجزئي للصوديوم بالبول)، ويستطب اجراء Urainy steroied profiel).

التدبير : أوّلاً لابدّمن تدبير على مستويين متوازيين متزامنين: الأوّل، اصلاح نقص الحجم (التجفاف)أو الصدمة الناتجة، وفق المبادئ المعروفة، اعاضة نقص الحجم بالسوائل، إصلاح الشوارد، تعديل التوازن

الحمضيّ القلويّ، الدعم الدورا زيّ بالأدوية، الدعم التنفسيّ و اصلاح نقص السكّر، والثاني تعويض النقص الهرمونيّ "النسبيّ" بالأدوية (الستيروئيدات السكريّة والمعدنيّة الفعاليّة).

التدبيـر

- تعويض نقص الحجم: تسريب سائل ملحيّ نظاميّ (0.9 %)، 10 إلى 20 مل/كغ ك bolus خلال الساعة الأولى من التدبير، وتكرارها حسب الضرورة حتى بداية الاستتباب الدورانيّ, ثمّ تُقدّر كمية النقص وتضاف إلى الكمية اللازمة للصيانة، وتعوّض على شكل (50% ملحي نظامي:50% سكريّ) خلال 24 ساعة، مع مراقبة دوريّة لغازات وشوارد وسكّر الدم، ومن ثمّ ،وبعد أوّل 24 ساعة في حال كان الصوديوم فوق 130 ممول/ل يُصار إلى محلول (50%:50% من [نصف نظامي 0.45% وسكريّ 5%])، وإن كان دون 130يجب الاستمرار بالمحلول الملحيّ النظاميّ. بمراقبة سكّر الدم إذا كان منخفضاً فيصار إلىاستبدال محلول 5% بآخر 10%. وفي حالات التجفاف المتوسّط والخفيف، حيث لااضطراب دورانيّمعتبر؛فما يلزم هو تسريب سريع bolus 10من المحلول الملح] النظاميّ بجرعة 10مل/كغ أوّلاً، حسب الوضع السريريّ، ثم المتابعةبالخطوات السابقة.
- تعويض الستيروئيدات القشرية: لابدّ من جرعة تحميل هيدروكورتزون 25 مغ وريدي أو عضلي ريثما يتأمّن الخط الوريدي (تكافئ 50 حتى 70 مغ نسبة لسطح الجسم)، ثمّ (5 – 10)مغ/6ساعات ساعات بما يعادل (1-2) مغ/كغ/ 6ساعات، وذلك عند الولدان.
- نقص سكّر الدم: 2 مل/كغ من محلول سكريّ 10% تسريباً بطيئاً وريديّاً، ويعاد بعد نصف ساعة ويراقب حتى الاستقرار (أي قيم سكّر > 4 ميلي مول/لتر).
- فرط البوتاسيوم: حال كان >6,5 ميلي مول/لتر الوقاية أوّلاً من التأثير الخطير على عمل العضلة القلبيّة، كي لاتضاف صدمة قلبيّة المنشأ للصدمتين السابقتين، وبوجود دلائل تخطيطيّة تبدأ وجوباً مباشرة التدابير الاسعافيّة (تسريب غلوكونات الكلس 10% (0.5 مل/ كغ) تسريباً وريديّاً بطيئاً، وذلك لتأمين قدر منالاستتباب الكهربائيّ القلبيّ، من ثمّ تسريبأنسولين 0,1 وحدةدوليّة/كغ خلال ساعة بالتزامن مع تسريب سكري 10% بحرعة 5 إلى 10 مل/كغ خلال ساعة، وتوقف الاجراءات السابقة مع هبوط البوتاسيوم أو زوال التغيرات التخطيطيّة القلبيّة، ويراقب سكّر الدم بشكل صارم لمدة 4ساعات على الأقل بعد ايقاف تسريب الأنسولين السريع.
- وعند الاستقرار الدوراني والشاردي: البدء بتخفيض الجرعة الوريديّة من الستيروئيد، وعند التحمّل الهضمي اضافة الهيدروكورتيزون بداية من (30 الى 50) مغ/م^2/يوم، ثم خفضها تدريجيّاًحتى بلوغ جرعة الصيانة، 10 إلى 15 مغ/م^2/يوم في القصور البدئيّ، و6 إلى 8مغ/م^2/يوم في القصور الثانويّ، وذلك خلال فترة 5 أيام.
- وفي حالات الاستجابة السيئة على ما سبق، يستطّب البدء بالقشرانيّات ذات الأثر المعدنيّ القويّ (مثل الفلورونيف)، بجرعة (0,05 – 0,1) مغ/24ساعة، جرعة مطلقة.
- جرعة التعويض اليوميّة هي الجرعة المكافئة للافراز الداخليّ للستيروئيدات، وريديّاً تعادل 5 إلى 6 مغ/م^2/يوم، وبالطريق الفمويّ15 إلى 25مغ/م^2/يوم مقسمة على ثلاث جرعات وتتبدل مع النمو، وذلك بالنسبة للهيدروكورتيزون.

بالنسبة للستيروئيدات الصنعيّة:

- البردلون: يعتبر أقوى ب 5مرات من الكورتزول؛ لذلك جرعته اليومية تكافئ (3-5) مغ/م^2/يوم، ونصف عمره الحيويّ أطول؛ لذلك تعطى مقسمة على جرعتين يوميّاً.

- الديكساميتازون: هو الأقوى تأثيراً كستيروئيد سكريّ، ويثبّط المحور الهرمونيّ بقوّة،ولايستخدم بشكل روتينيّ في المعالجات المعيضة عند الاطفال.
- متيل بريدلون : ستيروئيد سكريّ صنعيّ قويّ للغاية، أقوى من البردلون، لكن بدون أي تأثير معدنيّ.

الجدول السابع يوضح تأثيرات الستيروئيدات الصنعية

Relative Potency of Oral Corticosteroid Preparations

Generic Name	Trade Name	Glucocorticoid Effect Equivalent to 100 mg Cortisol PO	Sodium Retention Effect Equivalent to 0.1 mg Florinef PO
Cortisol (hydrocortisone)	Hydrocortone, Cortef	100	20
Cortisone	Cortone	125	20
Δ-cortisol (prednisolone)	Delta-cortef, Orapred, Pediapred	20	50
Δ-cortisone (prednisone)	Deltasone, Meticorten, Sterapred	25	50
6α-CH_3-Δ-prednisolone (methylprednisolone)	Medrol	15 (20[a])	No effect[a]
9α-Fluoro-16α-CH_3-prednisolone (dexamethasone)	Decadron, Hexadrol	1.5 (3.75[a])	No effect[a]
9α-Fluorocortisol acetate	Florinef acetate, Fludrocortisone acetate	6.5	0.1

All values in mg.
[a] Values estimated by the respective pharmaceutical companies.

الجدول (7) يوضح تأثيرات الستيروئيدات الصنعية [1]

هذه الستيروئيدات كلها يعوزها الفعل المعدنيّ المكافئ لفعل الألدوسترون الداخليّ، وتحتاج لفترة زمنيّة ليبدأ تأثيرها؛ لذلك يبقى الهيدروكورتزون هو المكافئ الصنعيّ الوحيد الذي يستخدم في حالة الشدّة الاسعافيّة (النوبة الكظريّة الحادّة) لقصر الفترة اللازمة لبدء أثره العلاجيّ من ناحية، ولدوره في ضبط المحور المعدنيّ من ناحية أخرى، حيث أنّ (20 مغ من الهيدروكورتزون تكافىء 0.1مغ من الفلورونيف).

ويستطب الوقاية من النوبة الكظريّة الحادّة عند مرضى قصور الكظر المشخصين مسبقاً، وذلك في حالات الشدّة كالحمّى والانتانات، العمليّات الجراحيّة، والتخدير العام، وما إلى ذلك من حالات الامراض والشدّات المعتبرة.

أخيرا) دور الهيدروكورتزون في المقوية الوعائية والضغط الشرياني الجهازي :

إنّ الضغط الجهازيّ الشريانيّ حصيلة فعلين متداخلين؛ النتاج القلبيّ والمقاومة الوعائية الجهازيّةSVR.

لذلك فإنّ رفع أيّ منهما أو كليهما سيرفع الضغط الشريانيّ، نظريّاً على الاقل،وعندما تكون العضلة القلبيّة غير ناضجة أو متأذيّة (درجة من سوء الاداء) ,وتواجه في الوقت عينه جرعات عالية من المقويّات القلبيّة (Vasopressors) , فإنّ النتاج القلبيّ والجريان الدموي للاعضاء النبيلة بالجسم (ضغط الارواء) يخفض

بالتوازي مع مواجهة مقاومة وعائيّة آخذة بالارتفاع ، نتيجة فعل المقبّض الوعائيّ ، وعندها وعلى الرغم من التحسن السريريّ الظاهريّ ، و المتظاهر في سواء أو ارتفاع الضغط الشريانيّ ، فإنّ حالة الانهيار ممكنة نتيجة هذا الجهد المتزايد على عضلة قلبيّة متعبة من أثر المرض المستبطن أو/و الأدوية ، هذه الظاهرة تكون واضحة عن الولدان (وخاصة الخدج)، حيث تكون **العضلة القلبيّة حساسّة للغاية للحمل البعديّ**؛ وبالتالي أي زيادة في المقاومة الوعائيّة ستكون محصلتها تراجعاً في النتاج القلبيّ ؛ عند هذه الفئة بالذات **وجد أنّ اضافة هيدروكورتزون[14-15] يحسّن من الضغط الجهازيّ ويقلّل من الحاجة للمقبضات الوعائيّة** ، جرعة ومدّة معالجة، وبالتالي يخفف من الحمل البعديّ على العضلة القلبيّة ويحسّن من تروية الأعضاء، على نحوٍ خاص يحسن من الانذار العصبيّ والكلويّ،إنّ التأثيرات الحادثة والمحتملة بعداضافة هيدروكورتزن لهذه الفئة (المعتمدة على المقويات القلبيّة) هي ارتفاع حجم االقذفة strok volume، وتناقص سرعة القلب للحدود الفيزيولوجية, ممّا يعني تخفيف الجهد على القلب مع سحب أسرع للمقبضات الوعائيّة ، كما أنّ النتاج البوليّ وتروية الكليتين قد تحسنا، حيث عاد الضغط للحدود المقبولة بعد 6 الى 12 ساعة من إضافة الهيدروكورتزون.

الآليّة المقترحة لهذه النتائج غير محددة بشكل واضح ، إذ تتوجه النظريات حول دور الستيروئيد في زيادة حساسيّة ألياف العضلة القلبيّة والجدران الوعائيّة للكاتيكولامينات الداخليّة أو الخارجيّة المنشأ ، عبر زيادة عدد المستقبلات وتثبيط تشكيل النيترك أوكسيد والبروستاغلاندينات الموسّعة ، كما يثبّط تدرك الكاتيكولامينات داخلية المنشأ ، ويزيد من التواجد الحيويّ للكلس داخل الخلويّ ؛ فيعزّز من ثباتيّة الغشاء الخلويّ للعضلة القلبيّة والاوعيّة الدمويّة ، وبالمحصلة تزيد قلوصيّة العضلة القلبيّة بالتزامن مع زيادة المقاومة الوعائية[15].

القسم العملي

الهدف من البحث :

تسليط الضوء على خصوصيّة وظيفة قشر الكظر عند الولدان ، وحالات قصوره . و تحديد وتصنيف الأسباب والمسببات , وأهم معايير التشخيصية للقصور .

مدّة البحث والدراسة :

امتدّت فترة الدراسة على 3 سنوات، منذ بداية عام 2011 وحتى نهاية عام 2014، وقد شملت 62 حالة سريريّة مشخصّة كقصور كظري للولدان المقبولين في شعب الحواضن والوليد .

العام	عدد الحالات المدروسة
2012 - 2011	26
2013 - 2012	21
2014 - 2013	15

مكان البحث :

جامعة دمشق، مشفى الأطفال الجامعيّ، شعبة الحواضن والوليد حصراً.

نوعيّة الدراسة :

وصفيّة راجعة *Retrospective descriptive study* , حيث قمنا باستخراج أضابير الولدان المقبولين في شعبة الحواضن والوليد والمشخصين كقصور كظري .

توصيف عينة البحث وأسس التشخيص المعتمدة :

- وضع التشخيص بالاعتماد على **الشك السريريّ** في الحالات التي راجعت بما يلي:

إقياءات، عدم كسب الوزن، ضعف الرضاعة، التثبّط العام، إبهام الأعضاء التناسليّة، الاختلاجات، التصبّغات الجلديّة، علامات الوهط الوعائيّ ، تسرع التنفس أو نوب توقف التنفس أو نوب الزرقة ، كتلة بطنيّة مجسوسة او شح بول .

ومن ثمّ ربطها **بالموجودات المخبريّة**:

- ✓ اضطرابات شوارد الدم (نقص الصوديوم، فرط البوتاسيوم).
- ✓ نقص سكّر الدم .
- ✓ اضطراب التوازن الحمضيّ القلويّ (الحمّاض الاستقلابي).
- ✓ ،معايرة الكورتزول المصلي، معايرة ACTH.
- ✓ معايرة الالدسترون, وفعاليّة الرنين أنّ أمكن.

وبالموجودات الشعاعيّة: التصوير بالامواج فوق الصوتيّة للبطن مع التركيز على الكظرين .

- ❖ اعتمدنا في تحديد وجود الاستقرار الدوراني او غيابه على ثالوث سريري (اضطرابات عدد ضربات القلب تسارع او تباطؤ , تطاول زمن عود الامتلاء الشعري , ضعف النبض المحيطي وعدم امتلائه وتسرعه) كمشعرات لتطور صدمة بمراحلها الباكرة (warm) أو المتاخرة (المعندة refactory) الطور البارد . وذلك لتعذر قياس الضغط الشرياني عند الحالات لأسباب تقنية.

- ❖ في تشخيص الاعواز الانزيمية اعتمدنا على معايرة الطلائع الهرمونية المتراكمة (بشكل أساسي معايرة a17-هيدروكسي بروجسترون), دون التمكن من المعايرة الانزيمية النوعية فوضعت تحت عنوان اضطراب تصنيع الكورتزول شك متلازمة كظرية تناسلية .

- ❖ في استقصاء الانتان ونظرا لخصوصيته عند الولدان تشخيصا , وحرجه من حيث سرعة التدبير , تعذر اعتماد ايجابية زرع الدم (gold standrd) كمشعر ثابت للاصابة الانتانية , وكان لابد من وضع استراتيجية اخرى تقوم على مشعرات سريرية ومخبرية[16] وفق ما يلي :

- ✓ *أولا عوامل خطورة* (في حالة الانتان الباكر بشكل اساسي) : خداج – نقص وزن الولادة < 2500 غ –حالة انتانية مثبتة عند الأم قبيل الولادة – سائل أمنيوسي معقى او ذو رائحة كريهة او اضطراب اصغاء جنيني – انبثاق أغشية باكر > 24 ساعة أما المتاخر اعتمد ذلك على كونه ضمن المجتمع (ارضاع صناعي – عناية سيئة بالسرة –أو مكتسب في المشفى (خداج أو نقص وزن حول الولادة – تهوية آلية – تدابير غازية – سوائل وريدية) .

- ✓ *ثانيا مشعرات سريرية من الأعراض والعلامات عند القبول* : اضطراب التنظيم الحروري (ترفع حروري أو برودة) ضعف البكاء و ضعف الهص – غياب المنكسات الذاتية أو ضعفها ونقصان المقوية – عسرة تنفسية أو نوب زرقة أو توقف تنفس - بطء أو تسرع القلب – برودة الأطراف أو تطاول زمن عود الامتلاء الشعري – أعراض وعلامات لتوضع الاصابة جهازيا (

اختلاج أو هياج أو قعس رقبي أو بكاء عالي الطبقه – اسهال أو تمدد البطن أو اقياءات وعدم تحمل تغذية – لون يرقاني) .

- ✓ *ثالثا المسح المخبري* : (زرع دم ايجابي – ارتفاع او انخفاض تعداد الكريات البيض wbc>18000 أول ثلاث ايام ثم > 15000 او < 5000 – ارتفاع او انخفاض تعداد العدلات المطلق 1800 > ANC> 7200 -- معايرة 0,2 < BAND في الدم المحيطي – معايرة كمية للبروتين الارتكاسي بالطور الحاد CRP>حسب المخبر).
وذلك مترافق أو غير مترافق مع DIC .

حيث *تتطلب التشخيص :* وجود شك سريري بداية (عوامل خطورة 2 عالاقل , عرض اوعلامة ايجابية بالفحص السريري 2 عالاقل) ثم ايجابية الاستقصاءات المخبرية 2 على الاقل عدا زرع الدم (وحيدا مع الشك السريري العالي مشخص) .

- ❖ في الاختناق حول الولادة تم وضع التشخيص بالاعتماد على اجتماع 4 على الاقل مما يلي :
  - ✓ ولادة عسيرة مع تطاول مخاض أو وجود قصة اضطراب اصغاء وتألم جنيني أو تعقي جنيني أو التفاف سرر.
  - ✓ ابغار يتراوح (0 حتى 3) الى الدقيقة الخامسة على الأقل .
  - ✓ حماض استقلابي في غازات دم شريانية من شريان السري PH< 7 .
  - ✓ وجود أعراض عصبية (اختلاج ,سبات , فقدان مقوية) أول 24 ساعة .
  - ✓ دليل لاصابة جهازية متعددة سريري أو مخبري (كبد , قلب و رئة , كظر ,....).
  - ✓ استقصاء شعاعي ايكو دماغ او طبقي محوري يوضح أذية معممة في النسيج الدماغي) .

- ❖ اعتمدنا في تشخيص المقاومة الكظرية للموجهة النخامية في ظروف رسالتنا على ارتفاع قيمة الموجهة النخامية الكظرية عن 1000 بيكو غرام في مل المتزامن مع نقص كورتزل الدم المعاير. او اجراء اختبار التحريض عند القيم الحدية (الكورتزول بالحد الأدنى والموجهة عالية دون أن تتجاوز1000 بيكو غرام /مل).

- ❖ بالنسبة لحثل المادة البيضاء الكظري معيارنا التشخيصي كان اجتماع الدليل الشعاعي (مرنان الدماغ) مع الدليل المخبري المثبت للاصابة الكظرية القاصرة .

- ❖ النزف الكظري شخصت حالاته اعتمادا على التصوير بالامواج فوق الصوتية .

كان العدد الإجماليّ ضمن المجال الزمنيّ المختار للدراسة 62 , في 10 حالات منها كان لدينا شبهة عالية بوجود قصور كظريّ ، أي توافر قرائن وعلامات سريريّة ومخبريّة ، دون أن نتمكن من إثبات هذا القصور بالمعايرة الهرمونية لكورتزول المصل القاعديّ او المحرّض ، أو معايرة الموجّهة النخاميّة؛ وذلك إمّا لوفاة الطفل أو نظراً لتخريجه قبل وضع التشخيص النهائيّ بناءً على رغبة ومسؤوليّة ذويه.

قمنا باستبعاد هذه الحالات لعدم كفاية المعطيات لتاكيد التشخيص , ووضع سسببا له .

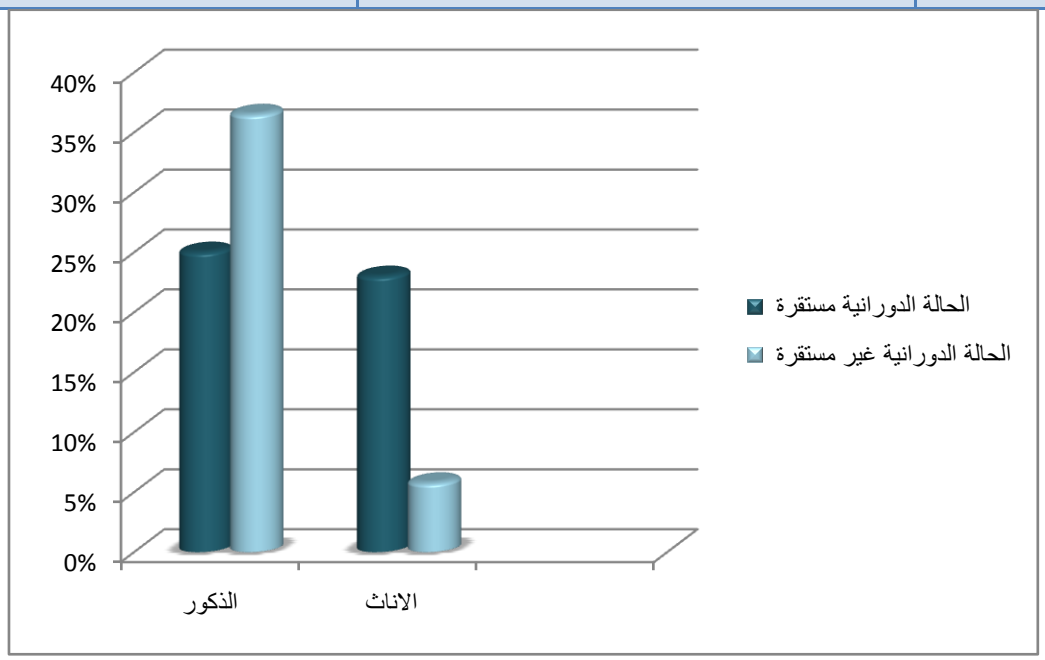
في بقية الحالات 52 كان القصور مؤكدا ذلك باجتماع التوجّه السريريّ والمخبريّ ، مع التمكّن من تقييم وظيفة الكظر بإجراء المعايرة الهرمونيّة لـ (كورتزول الدم، الموجّهة الكظريّه النخاميّة) بشكل أساسي ، الألدوسترون وفعاليّة الرنين ان أمكن.

1) نسبة التوزع حسب الجنس :

رجح عدد المصابين الذكور 32 حالة بنسبة 61.54 %، في حين بلغ عدد الإناث 15 حالة بنسبة 28.85 %، وكان هناك 5 حالات غير محددة الجنس 9.62 %؛ لم نتمكن من متابعتها حيث تخرّج 2 بناء على رغبة ومسؤولية ذوي المرضى ، و 3 حالات حدثت الوفاة قبل استكمال الدراسة .

درست علاقة جنس المولود مع الحالة الدورانية في مجمل العينة , الجدول والمخطط (1)

الجنس	الحالة السريرية	
	مستقرة	غيرمستقرة
ذكور (32) 61,54 %	عدد 13 %25	عدد 19 %36.54
أنثى (15) %28.85	عدد 12 %23.07	عدد 3 %5.77



الجدول والمخطط رقم (1)

✓ نلاحظ ميل الاصابه الكظريه القاصرة عند الذكور الى عدم الاستقرار الدوراني مقارنه بالاناث.

✓ رجحان الاصابه عند الذكور مقارنة بالاناث (2 / 1) تقريبا .

2) القرابة بين الوالدين :

كان هناك قرابة بين الأبوين في 14 حالة، بنسبة مئويّة بلغت (26.92 %)، في حين اثبت عدم وجود قرابة بين الوالدين في 13 حالة، بنسبة مئوية(25 %)، ولم توثق القرابة في السجلات الطبيّة عند 25 وليد بنسبة(48.1 %).

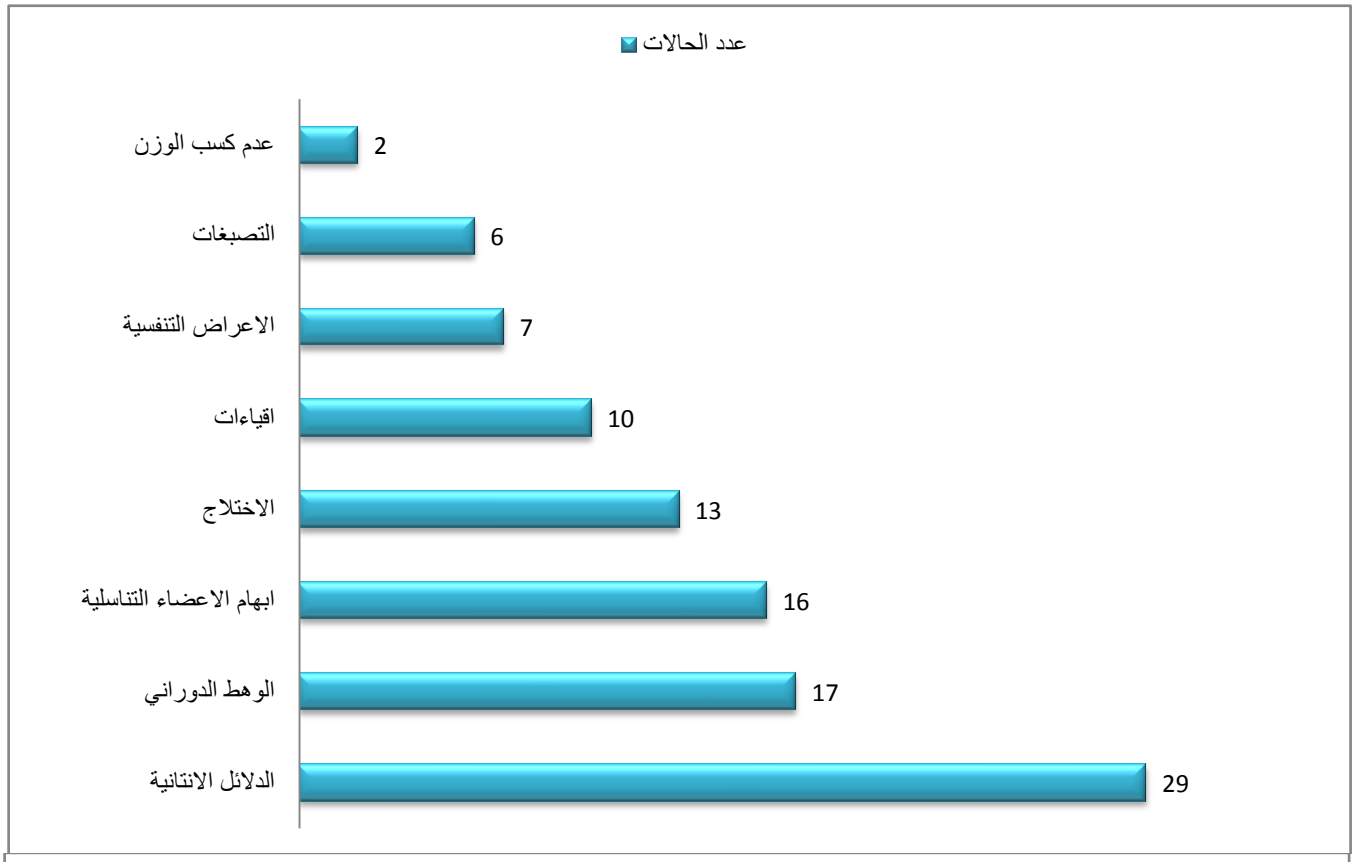
3)القصة العائليّة :

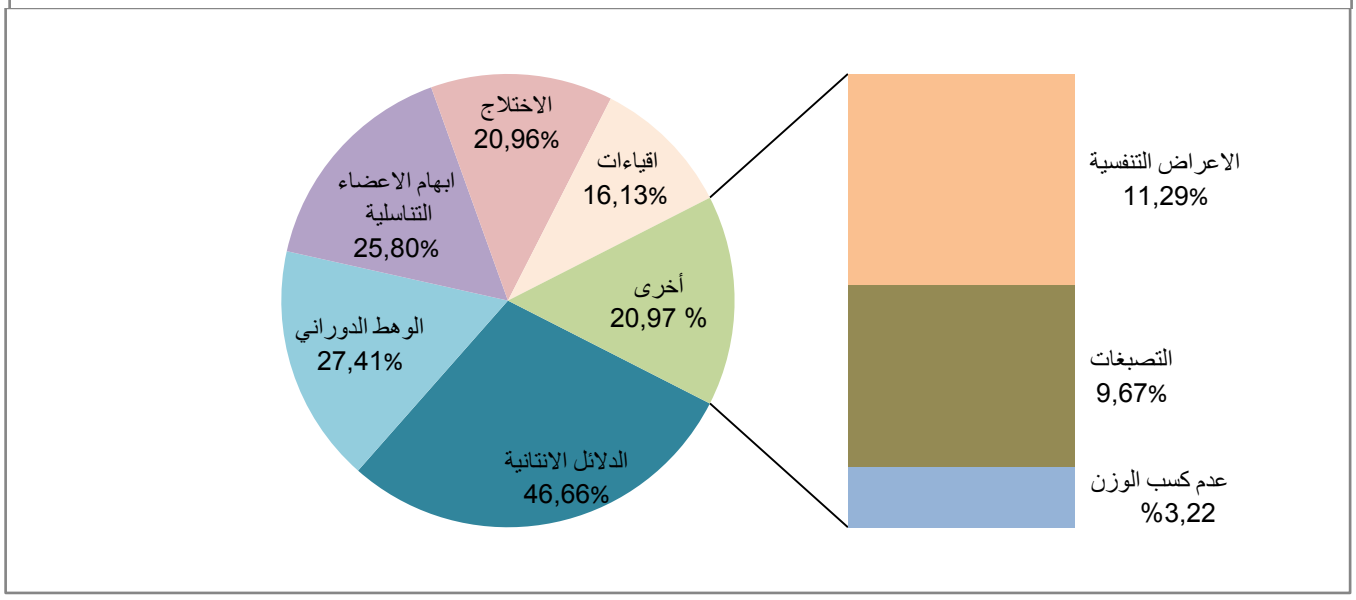
تبين في دراستنا وجود قصة عائلية إيجابية في 11 حالة، بنسبة (21.15%) ، وسلبيتّها في 19 حالة بنسبة مئوية (36.54 %) ، وكانت القصة العائليّة ايجابيّة بشكل أساسيّ بالحالات التي شخصّت لاحقاً متلازمة كظرية تناسليّة في حين بقيت القصة العائلية غير محدّدة حسب البيانات الموثقة بالسجلات عند 22 مريض بنسبة (42.31%) .

4)تصنيف الحالات المدروسة وفق الصورة السريريّة عند القبول :

تنوعت الصورة السريريّة، الأعراض والعلامات عند القبول، وسيطرت كل من الصورة الانتانيّة (تثبّط عام وضعف رضاعة واضطراب حرارة الجسم) على مشهد الدراسة العام، تلاها علامات الوهط الوعائيّ أو الاضطراب الدورانيّ (برودة اطراف، نبض خيطيّ وسريع، تطاول زمن عود الامتلاء الشعريّ، هبوط الضغط الشريانيّ) ، ثم إبهام الأعضاء التناسليّة. وتجدر الاشارة الى تكرر الترافق الهام بين الأعراض مثلا ترافق التصبغات مع ابهام الأعضاء التناسلية أو الوهط الدوراني مع الدلائل الانتانية او الاختلاج مع الأعراض التنفسية او الاقياءات مع عدم كسب الوزن وهكذا.... حسب الجدول والمخطط (2)

الصفحة السريريّة المسيطرة	عدد الحالات	النسبة المئويّة
الدلائل الانتانية	29	% 46,66
الوهط الدوراني	17	% 27,41
ابهام الاعضاء التناسلية	16	% 25,80
الاختلاج	13	% 20,96
اقياءات	10	% 16,13
الاعراض التنفسية	7	% 11,29
التصبغات	6	% 9,67
عدم كسب الوزن	2	% 3,22



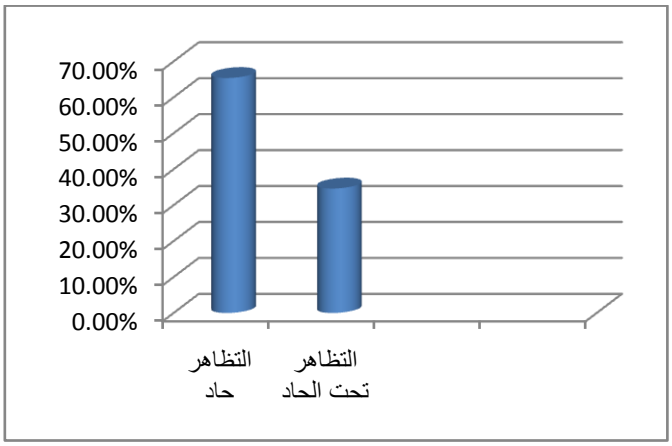


الجدول و المخطط (2)الاعراض والعلامات السريرية مرتبة حسب شيوعها

5)التصنيف حسب نمط التظاهر السريريّ من حيث كونه حادّاً أو تحت حادّ:

بلغ عدد الولدان الذين أخذ القصور لديهم مسيرا حادا (34) حالة من إجماليّ 52 حالة بنسبة مئويّة (65.38%), وتنوّع التظاهر الحادّ بين صدمة كظرية ، أو صدمة انتانيّة أو الاختلاج , وتجدر الاشارة الى تشارك عدّة متغيّرات بالصورة الحادّة عند المرضى، وبشكل أساسيّ كان التشارك بين الصدمة الكظريّة والصدمة الانتانيّة ، أو الصدمة الكظريّة و الاختلاج أو الصدمة الانتانية والاختلاج .

في حين كان السير السريري تحت حاد في (18) حالة بنسبة مئوية (34.62%) والتي سيطر عليها ابهام الاعضاء التناسلية والتصبغات , و الاقياءات المعندة , وعدم كسب الوزن .



المخطط رقم (3)

6) الدراسة المخبرية والاستقصاءات :

A. معايرة شاردتي الصوديوم والبوتاسيوم :

تمت معايرة شاردتيّ الصوديوم والبوتاسيوم المصلي في كل الحالات، ولوحظ انخفاض العيارات المصليّة للصوديوم، دون 130 ممول/ل، وارتفاع في عيارات البوتاسيوم فوق 6.5 ممول/ل في 31 حالة من أصل 52 حالة، وسجلنا الشكل المضيّع للملح بنسبة (59.62%)، في حين كانت القيم سويّة، أي شكل غير مضيّع للملح في 21 حالة بنسبة(40.38%).

وكانت قيم الصوديوم المضطربة في النمط المضيّع للملح تتراوح بين 107 و 130 ممول/ل، حيث بلغت قيمة المتوسط الحسابيّ 118,44 ممول/ل، مع انحراف معياريّ SD = 8,31 ممول /ل.

وتراوحت قيم شاردة البوتاسيوم المصليّة في النمط المضيّع للملح بين 6,5 و 10,7 ممول/ل، وبلغت قيمة المتوسط الحسابيّ 7,66ممول / ل ، مع انحراف معياري SD = 1,31 ممول/ل.

B. معايرة سكّر الدم :

تمّت معايرة سكّر الدم عشوائيّاً عند كلّ المرضى، سواءً عند القبول أو خلال دراسة الحالة المرضيّة، عند وجود قيم منخفضة تم أخذها بعين الاعتبار، وتبيّن وجود نقص في سكر الدم (سكّر دم < 50 مغ/دل) عند 22 حالة

من إجماليّ الحالات ال 52 ، أي ما نسبته (42.31%)، وكانت قيمه سويّة عند 30 حالة بنسبة مئويّة بلغت 57.69% .

وبلغت قيمة المتوسط الحسابيّ للحالات المضطربة 24,86 مغ/دل، مع انحراف معياريّ SD=15,89 .

C. عايرة غازات الدم الشعرية :

تمّت عند كافّة حالات الدراسة الـ 52 حالة، باعتبار PH ≥ 7,24 معياراً لتشخيص الحماض عند الولدان، قمنا بدراسة غازات الدم الشعرية , تبيّن وجود حمّاض استقلابيّ لدى 15 حالة بنسبة 29 % ،وهو حماض معتدل الى شديد عند معظم الحالات .

تراوح المتوسط الحسابي لقيم باهاء الدم (PH mean = 7,18)، مع انحراف معياري (SD = 0.12).

D. معايرة كورتزول الدم :

تمّت معايرة كورتزول الدم القاعديّ لدى كافّة الولدان في حين تعذر إجراء اختبارات التحريض عند معظمهم ، ثمّ تمّ تقسيم الحالات المؤكّدة إلى مجموعتين حسب طريقة التشخيص .

الأولى :

وفيها قيم كورتزول الدم القاعدي < 15 ميكرومكافئ/ دل، وبلغ العدد الإجماليّ لهذه الحالات 38 (من أصل 52)، بنسبة مئويّة 73,08%، وكان المتوسط الحسابيّ لقيم الكورتزول الناقصة 4,53 مكروغرام/دل، مع انحراف معياري 2,59 مكروغرام/دل .

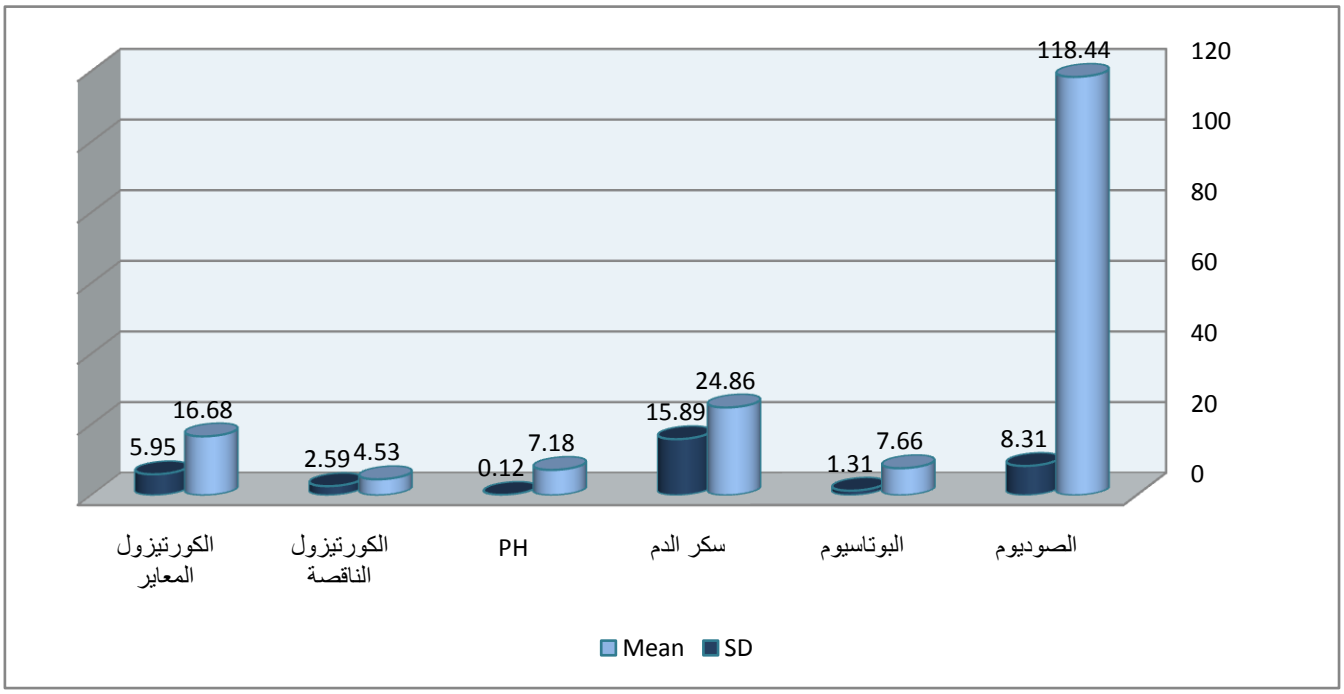
الثانية :

الاستجابة الكظريّة غير ملائمة لحالة الشدّة : وفيها قيم كورتزول الدم القاعدي المعاير تتراوح بين (15 إلى 30) ميكروغرام/دل.

بلغ عددها 14 حالة بنسبة مئويّة 26,92% ، ومن هذه الحالات تمّ إجراء اختبار التحريض لـ 8 مرضى فقط ، وكانت قيمة الزيادة أقل من 9 ميكروغرام/دل ، أي أنّ اختبار التحريض سلبيّ, والباقي (6) بدء بالعلاج التعويضي فورا قبل اختبارات التحريض لسوء الوضع السريري مع تحسن سريري عند 4 منهم وتدهور عند 2 (وفاة) .

وكان المتوسط الحسابيّ للكورتزول المعاير 16,68 ميكروغرام/ دل، مع انحراف معياريّ 5,95 ميكروغرام/دل.

كافة النتائج المخبرية لقيم المتوسط والانحراف المعياري موضحة بالمخطط (4)



مخطط رقم (4)

E. معايرة الموجهة النخاميّة للكظر ACTH:

تمّت في 47 حالة من إجماليّ الحالات فقط، و تبين أنّ هناك زيادة في قيم ACTH قي في 18 حالة، على اعتبار القيمة المعياريّة ل ACTH< 35 ميكرو غرام /دل ، أي عند (41,60%).

بلغ المتوسط الحسابي للقيم الشاذّة 105بيكروغرام/ مل، مع انحراف معياريّ 52,20 بيكغ /مل .

تم استثناء المقاومة الكظريه للموجهة (3 حالات) , كان هنالك حالة واحدة من القصور الكظريّ مركزيّ المنشأ، ترافق مع نقص بالموجّهة النخاميّة الكظريّة , باقي الحالات (25) كانت قيم الموجهة حول القيمة السويه .

قمنا بدراسة ارتكاس الموجهة (ارتفاعها) في اجمالي عينتا لنحصل على النتائج الموضحة بالجدول (5).

قيمة الموجهة ACTH	عالية	سوية
العدد والنسبة المئوية	18 % 41,60	25 %58.14
Mean ± SD	52.20 ±105	12.5 ± 25
T **P valu**	8,14 P=(0.05 - 0.025)	

جدول رقم (5)

F. معايرة فعالية الرنين:

تمّ معايرة فعاليّة الرنين عند 19 حالة ، وكانت فعاليّة الرنين مرتفعة (فوق 50 pg/ml / h) في 15 حالة ، بنسبة مئوية 78,94%, وبلغ المتوسط الحسابيّ لفاعليّة الرنين mean = 357,50 pg/ml/ h , وانحراف معياريّ SD = 173,59 pg/ml/ h .

G. التصوير بالامواج فوق الصوتية :

أجري التصوير بالصدى البطني لـ 48 حالة من إجمالي الحالات الـ 52، وتبيّن وجود حالتيّ نزف كظريّ ثنائي الجانب، وخمس حالات ضمور كظريّ ثنائيّ الجانب، وباقي الحالات كان التصوير فيها ضمن الحدود الطبيعيّة

7) دراسة علاقة قيم الكورتزول مع المتبدلات :

تم دراسة تبدل قيم الكورتزول في عينتا(52) مع متغيرات هي :

a) الجنس .
b) نمط التظاهر .
c) الحالة الدورانية . ووضحت النتائج في الجدول (6)

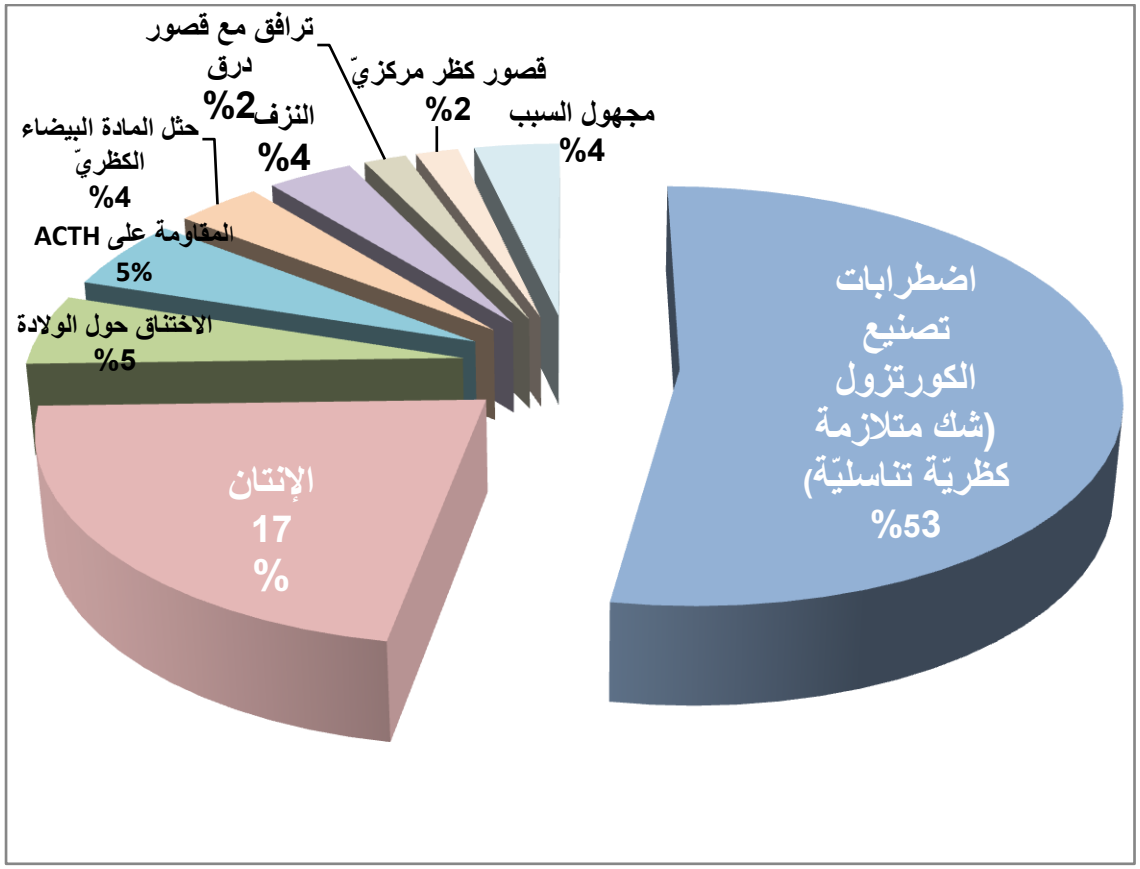
	الجنس		نمط التظاهر		الحالة الدورانية	
	ذكر	أنثى	حاد	تحت حاد	مستقرة	غير مستقرة
العدد و النسبة المئوية	32 %61.54	15 %28.85	30 %57.69	22 %42.31	30 %60	22 %40
متوسط والانحراف المعياري للكورتزول مكغ / دل	5.17 ± 4.68	6.63 ± 5.47	5.87 ± 5.60	8.50 ± 5.51	7.26 ± 5.90	6.54 ± 5.17
T (P) valu	1.46 0.2 < P		1,689 (0.2 -0.15) = P		0.429 0.2 < P	

الجدول رقم (6) علاقة قيم الكورتزول مع المتغيرات

8) دراسة أسباب القصور الكظري :

فتوزّعت الأسباب كالتالي: الجدول والمخطط رقم (7)

السبب	عدد الحالات	النسبة المئويّة
اضطراب تصنيع الكورتزول (شك متلازمة كظريّة تناسليّة)	29	% 52,72
الإنتان دم معزول	9	% 17.31
الاختناق حول الولادة	3	% 5,4
المقاومة على ACTH	3	% 5,4
حثل المادة البيضاء الكظريّ	2	% 3,6
النزف	2	% 3,6
ترافق مع قصور درق (مناعيّ)	1	% 1,8
قصور كظر مركزيّ	1	% 1,8
مجهول السبب	2	% 3,6



الجدول والمخطط رقم (7)

1) اضطراب تصنيع الكورتزول شك متلازمة كظرية تناسلية (52,72%):

بلغ عدد المصابين بالمتلازمة 29 حالة , ترافق 13 حالة منها مع اصابة انتانيّة حسب الاستراتيجة التتي ذكرت سابقا على الشكل التالي :

- 5 حالات شبهة انتانية سريرية ومخبرية عالية اختلطت بتخثر منتشر داخل الأوعية DIC.
- 2 حالة انتان دم مثبت بزرع الدم الإيجابيّ .
- 6 حالات شبهة سريرية عالية بإصابة انتانيّة عززتها قيم مخبريّة موجّهة من مثل ارتفاع الكريات البيض مع صيغة إنتانيّة، وإيجابيّة البروتين الارتكاسيّ للطور الحاد CRP، ودون اختلاطات.

إنّ الارتفاع الملحوظ في 17αHP هو ما ينفي أن يكون الانتان هو العامل البدئيّ المخرّب للكظر، وبالتالي تم فصل هذه الحالات عن الحالات الانتانيّة كسبب.

درست علاقة قيم الكورتزول مع المتغيرات الحالة الانتانية , الجنس , والحالة الدورانية بنفس الطريقة التي أجريناها باجمالي العينة .ووضحت النتائج بالجدول (8)

	الحالة الدورانية		الحالة الانتانية		الجنس	
	استقرار	غير مستقر	شبهة عالية	شبهة منخفضة	ذكر	انثى
العدد **النسبة المئوية**	18	11	13	16	17	10
متوسط الكورتزول والانحراف المعياري مكغ /دل	8.78 ± 6.90	6.32 ± 5.15	6.14 ± 3.97	9.24 ± 7.59	7.61 ± 6.76	8.52 ± 5.96
T **P valu**	1.93 P> 0.2		1.415 P=(0.2 – 0.15)		0.364 P>0.2	

الجدول رقم (8)

2) جاء الانتان في المرتبة الثانية كسبب معزول للإصابة الكظريّة عند الولدان ب (9) حالات و نسبة (17,13 %) في حين أثبت وجود اصابة انتانية حسب الاستراتيجية التي اعتمدناها عند (24 حالة) توزعت كالتالي :

- ✓ (13) حالة كان الانتان مترافقاً مع اضطرابات تصنيع الكورتزول .(ذكرت سابقا).
- ✓ (9) حالة منها انتان دم معزول (ودون حالة مرضية مشاركة ما عدا قصور الكظر) .
- ✓ (2) حالة مترافقة مع اختناق .

وقد توزعت باقي الحالات كالتالي:

- 2 حالة ارتفاع بالكريات البيض مع صيغة انتانيه اختلطت مع DIC .
- 3 حالة انخفاض بتعداد الكريات البيض مع انخفاض بتعداد العدلات المطلق مختلط ب DIC(احداهما مترافقه مع الاختناق) .
- 1 حالة إيجابية زرع الدم وهي الحالة المترافقة مع الاختناق .
- 4 حالات كان لدينا ارتفاع بالكريات البيض واضح مع صيغة انتانية بالنسبة لعمر الوليد مع ايجابية البروتين الارتكاسي للطور الحاد .
- 1 حالة انخفاض بتعداد الكريات البيض مع انخفاض التعداد المطلق للعدلات .

3)الاختناق حول الولادة والمقاومة الكظرية للموجهة النخامية (5,4%):

كان لدينا 3 حالات من المجموع العام حققت لمعايير الاختناق التي افترضناها بداية وترافقت مع اصابة كظرية قاصرة , اثنان منها مترافق مع شبهة انتانية عالية كما مفصل سابقا وواحدة مغزولة.

بينما شخصت 3 حالات مقاومة كظرية للموجهة النخامية حسب مايلي :

- ✓ حالتان شخصت حسب المعيار الاول بلغت قيمة الموجهة المعايرة مرفقة بكورتزل الدم كالتالي(سكر الدم , كورتزول , الموجهة انخامية الكظرية) (90, 0,15---1160) (10 , 0,08 , 1320) .
- ✓ حالة (46, 20, 810) تم اجراء اختبار التحريض هنا (29, 1880) .

ظروف التشخيص كانت اختلاج ورفض رضاعة وتثبط عام و اقياءات وصعوبة تغذية , بالاضافة الى التصبغات في حين غابت أعراض الوهط الدوراني .

متوسط عمر التشخيص 14 يوم .

وتميزت بسلامة المحور المعدني (فعالية الرنين كانت معايرة عند حالتان وكانت ضمن المجال السوي , الشوارد طبيعية) .

4) كان حثل المادة البيضاء الكظري والنزف (3,6%) :

تم عزل حالتا حثل مادة بيضاء كظري , ظروف التشخيص تراوحت بين دلائل انتانية و اختلاج , وغابت أعراض الوهط الدوراني وضياع الملح وابهام الاعضاء التناسلية .

قيم الكورتزول المعايرة كانت (8,2 / 0,3) مكغ / دل والموجهة المرافقة (73,7 / 170) بيكوغرام / مل .

النزف تم تشخيصه شعاعيا بايكو البطن (نزف في الكظرين ثنائي الجانب) عمر التشخيص كان4 أيام و 5 أيام .

كان للأولى حادة (دلائل انتانية مع وهط دوراني وهنا ترافقت الأصابة مع اضطراب المحور المعدني وحماض استقلابي ونقص سكر الدم) ,الكورتزل المعاير كان 2,54 مكغ /دل .

والثانية راجعت باقياءات معندة (لم تترافق مع اضطراب بالمحور المعدني او وهط دوراني) وبلغت قيمة الكورتزول المقاس 10مكغ /دل .

5) **حالة مترافقة مع قصور درق محيطي و ابهام اعضاء تناسلية (1,8%) :** دون ان نثبت او ناكد انضمامها PGAD غالبا تناذري ,راجعت بابهام أعضاء تناسلية بلغت قيمة الكوتزول المعاير فيها (1) مكغ /دل **,** شك تناذر صبغي غالبا .

6) **حالتان بقيتا مجهولة السبب (3,6%)** : لم نتمكن من تحديد السبب المتورط في القصور الكظري . ظروف التشخيص اختلاج بنقص السكر , تجفاف مع وهط دوراني واضطراب المحور المعدني , وكان نمط الاصابة الكظرية فيها من النموذج البدئي (نقص الكورتزول المترافق مع ارتفاع الموجهة النخامية الكظرية) .

كل ما سبق كان قصور كظر بدئي مفصلا حسب مسبباته , الا اننا تمكنا من عزل حالة واحدة كان القصور الكظري فيها مركزي (عوز الموجهة النخامية الكظرية المعزول العائلي) . راجعت باختلاج بنقص السكر بلغت قيمة الكورتزول المعاير 3,7 مكغ / دل والموجهة النخامية 1,5 بيكو غرام / مل تم نفي وجود اصابة درقية او نخامية مرافقة بالمعايرة الهرمونية وكان مرنان الدماغ بالمقاطع النخامية سوي .

بالنسبة للقصور الكظري في سياق الانتان يمكن تصنيفه (بدئي + ثانوي) وذلك لتنوع وتعقد الآلية المتورطة في احداث القصور .(تم وضعه مبدئيا في البدئي لعدم كفاية المعطيات المخبرية في عينتنا) .

المناقشة والمقارنة

في اجمالي عينة دراستنا (الولدان المشخص لديهم قصور كظري) , رجحت الاصابة في مجموعتنا عند الذكور منه عند عند الاناث بنسبة (1/2) تقريبا , واجمالا كانت قيم الكورتزول الناقصة متقاربة بين الجنسين مع ميل لتدنيها أكثر عند الذكور بمتوسط وانحراف معياري (5,17 ± 4,68)مكغ /دل , وقد عزي ذلك لسيطرة مجموعة عدم الاستقرار الدوراني عند الذكور , حيث بلغت نسبة الواهطين دورانيا من الذكور (36,5%) مقارنة بنظرائهم من الاناث (5,8%) دون أن يكون لتدني قيمة الكورتزول هذا , قيمة احصائية معتبرة في دراستنا (Pvalu> 0.2) , ,ويمكننا القول بأنه لا دورمباشر للجنس بشكل عام على مستويات الكورتزول الجائلة .

كان التظاهر الأشيع هو الدلائل الانتانية الخاصة بعمر الوليد (تثبط عام , ضعف الرضاعة والمنعكسات الذاتية ,اضطراب التنظيم الحروري ,.....) بنسبة 29% تلاها الوهط الدوراني ثم ابهام الأعضاء التناسلية ثم الاختلاج . مع ميل كبير للتشارك بين هذه الأعراض , ليكون الانتان عامل مظهرا لقصور كظري كامن او سببا له , وبشكل عام هذه أشيع هذه التظاهرات (الدلائل الانتانية , الوهط الدوراني) كانت غير واسمة , وغير نوعية , رغم خطورتها وحرجها .

كان التظاهر بشكل عام يميل لأن يكون حاد في (57.7%) من اجمالي الحالات , على شكل صدمة كظرية و/ او انتانية و/ أو اختلاج , حيث حظيت هذه المجموعة بأرقام الكورتزول الأدنى بمتوسط وانحراف معياري 5.87±5.60 مكغ / دل دون أن يكون لهذه العلاقة قيمة احصائية معتبرة في دراستنا ربما لصغر العينة (Pvalu=0.15-0.2) , في حين كانت قيم الكورتزول أفضل نسبيا (وبقيت ناقصة طبعا) في مجموعة التظاهر تحت الحاد (اقياءات معندة , عدم كسب الوزن , ابهام الأعضاء التناسلية والتصبغات) .
ان سيطرة نمط الاصابة الحادة على شكل الصورة السريرية عند الولدان , وذلك مقارنة مع نموذج الاصابة تحت الحاد أو المزمن ,وهي صورة غير واسمة أو نوعية اذ قد تلتبس بشكل كبير مع الانتان بالدرجة الأولى او الاصابات العصبية والاستقلابية .
وهذا مالانشاهده في الأعمار الأكبر حيث تميل الأعراض والعلامات (التعب والوهن , التصبغات ,نوب نقص السكر ونوب هبوط الضغط الانتصابي) لان تكون أكثر نوعية وواسمة ,وغالبا أقل خطورة نسبيا وحرجا منه في هذه المرحلة .

كان الشكل المضيع للملح اجمالا يوجد في 60% بمتوسط للصوديوم 118.44ممول/ل وللبوتاسيوم 7.66ممول/ل , في حين كان لدينا فئة تعاني من نقص في الصوديوم دون ارتفاع بالبوتاسيوم لم نشملها في هذه المجموعة , القيم السابقة خطيرة وتترافق اضطرابات وظيفية هامة بالاعضاء النبيلة (القلب , الدماغ , الكلية) اصلاحها يجب أن يتم بحذر , في حين وجدنا 15 حالة حماض استقلابي معتدل الى شديد بمتوسط PH=7.18 .وكان السكر ناقصا عند 22 حالة بمتوسط 24.86مغ/دل , ولعل أسوء عقابيل الاضطرابات السابقة هي التي تحدث عند الولدان مقارنة بالفئات العمرية اللاحقة , وخاصة كانذار عصبي على المدى القريب والبعيد .

في دراسة قيم الموجهة الكظرية النخامية ACTH وجدناه مرتفع ب 18حالة بمتوسط وانحراف معياري 105± 52.20 Pg/ml , في حين كانت ضمن المجال السوي في 25 حالة على الرغم من القصور الكظري وهذه الحالات مصنفة ضمن النموذج البدئي للقصورالكظري وذلك بنسبة (58.14%) بقيمة احصائية معتبرة (Pvalu < 0.05) وقد يعكس ذلك درجة من عدم نضوج المحور عند الولدان يرافق الألية المرضية البدئية المحدثة متمثلا بتأخرأو عدم ارتكاس الموجهة .

وجدنا أن المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لقيم الكورتزول المصل القاعدي الناقصة (الكورتزول القاعدي < 15 مكغ /دل) , 4,53 ± 2,59 مكغ / دل , والتي بلغ عددها 38 حال .في حين كان لدنيا كورتزول الدم القاعدي اكبر من 15 وأقل من 34 عند 14 وليد بمتوسط حسابي وانحراف معياري 16,68± 5,95 مكغ / دل تم اجراء اختبار التحريض عند 8 منهم فقط والباقي بدء بالعلاج الهرموني التعويضي مباشرة بعد معايرة الهرمون القاعدي لحرج الحالة .

وعند مقارنه قيم الكورتزول الجائلة مع الحالة الدورانية عندنا لنجد الترافق المستمر بين قيم الكورتزول الأدنى والوهط الدوراني (6,54 ± 5,17 مكغ /دل) دون أن يكون لذلك قيمة احصائية معتبرة في دراستنا ربما لصغر عينة الدراسة (P valu = 0.15 – 0.2) .

في الدراسة مصرية للدكتور خليل جيار ومنال مارشيلي [17] تم اخذ 120 وليدا وقسمت على 4 مجموعات كل واحدة 30 وليدا سميت (A,B,C,D) على التوالي (خدج سقيمين , خدج اصحاء , تمام حمل سقيمين , تمام حمل اصحاء) .

ودرست عدة عوامل متغيرة وعلاقتها مع قيم الكورتزول الجائلة بالدم ,منها الجنس و الاستقرار الدوراني (قيم ضغط الدم).و وجد أنه لادور للجنس على قيم الكورتزول في حين ترافق عدم الاستقرار الدوراني مع تدني مستويات الكورتزول و والموجهة النخامية الكظرية أيضا , حيث كانت قيم الكورتزول الأدنى عند الولدان السقيمين مع قيم ضغط متدنية نسبة للعمروخاصة المعند على المقويات القلبية (الخدج و تمام الحمل) بوسطي و مجال 126 (81 – 197) نانومول / اللتر للخدج , و 315 (181- 484) نانومول / اللتر لتمام الحمل , مقارنة مع الولدان المستقرين حيث كان قيم الكوتزول لديهم 477 (313_654) نانومول /اللتر لتمام الحمل و259(189_348) نانومول / اللتر للخدج المستقرين .(P-valu < 0,05)

مشيرا الى الارتباط بين الاستتباب الكظري والاستقرار الدوراني وعاكسا عدم نضج المحور الوطائي النخامي الكظري اجمالا عند الولدان والذي يظهر عجزه بصورة واضحة عند الشدة بالاضطراب الدوراني الهيمادينااميكي بالدرجة الاولى وتأخر أو عدم ارتكاس الموجهة النخامية الذي نشاهده في الأعمار الأكبر .

نتائج الدراسة جائت موافقة للدراسة عند البالغين [18, 19] والتي تظهر أدلة على العجز الكظري النسبي عند المرضى السقيمين .

عند الاطفال في دراسة Joosten وزملائه سجلوا مستويات منخفضة من الكورتزول عند الاطفال الذين عانوا من التهاب سحايا بالمكورات السحائية والذين توفوا مقارنة بالذين تعافوا لاحقا من الانتان والذين كانت لديهم مستويات الكورتزول افضل نسبيا [20].

Thomas [21] وجد 3 ولدان من أصل 11 وليد سقيم لديهم مستويات غير قابلة للمعايرة من الكورتزول.

Pittinger و Sawin [10] سجلا 27 من اصل 34 وليد يعانون من فتق حجابي ولديهم كورتزول الدم بمستويات ادنى من السوي .

Tantvit and colleagues[22]سجلوا 6 من اصل 7 ولدان تمام الحمل مصدومين لديهم مستويات كورتزول غير ملائمة والذين ابدوا استجابة دورانية جيدة بعد اضافة الديكساميتازون.

Soliman [11] وزملاؤه سجلوا 11 من اصل 30 وليد تمام حمل يعانون من صدمة انتانية لديهم مستويات كورتزول قاعدية متدنية , أربع من هؤلاء الولدان أبدو استجابة غير ملائمة عند التحريض بالسيناكتين , كانت

نسبة الوفيات بينهم عالية مقارنة مع الباقين الذين أبدو مستويات جيدة من الكورتزول القاعدي مع اختبار تحريض ايجابي .

في دراستنا غلبت الاسباب الوراثية في دراستنا بأغلبية كبيرة كسبب محدثا لقصور كظري عند الولدان متمثلة بالاعواز الخمائرية تحت عنوان شك متلازمة كظرية تناسلية 29 حالة وكان الانتان مشاركا في الاصابة أو عامل مظهر عند 13 حالة منها في دراسة أجريت في مشفى الاطفال للدكتور غيث علي [23] باشراف الاستاذ فيصل شعبان على مدى ثلاث سنوات (2004 وحتى 2006) باشراف د فيصل شعبان وقد شملت 97 حالة سريريه راجعة و43 حالة سريريه مستقبليه خلال سنة واحدة أي شملت العينه بالنهايه 153 حالة تم قبولها في مشفى الاطفال .

توزعت الاسباب كالتالي (140 متلازمة كظريه تناسلية , 3عوز الدسترون معزول , 3 عوز ستيروئيد قشري سكري عائلي , 2 انتان دم , 1 Allgrove , 1 اديسون ,1 نقص الدسترون كاذب , 1 قصورقشر كظر حاد)

تختلف العينه الماخوذه حيث اتسعت لتشمل كافة المراجعين والمقبولين في مشفى الاطفال وتتقارب النتائج بسيطرة الأعواز الخمائرية في حين رجح الانتان في مقدمة الاسباب عند الولدان مقارنة الاطفال الأكبر عمرا. حيث صادفنا الانتان عامل محدثا أو مظهرا في 24 حالة وهي نسبة لايستهان بها .

وعند دراسة قيم الكورتزول في المجموعة الأولى اضطراب تصنيع الكورتزول (كونها الأكبر) حصلنا على نتائج مشابه لما دراسناه عن علاقة الكورتزول مع المتغيرات من جنس والحالة الدورانية في اجمالي العينة .اذ كان هناك ترافق بين قيم الكورتزول المنخفصة وبين عدم الاستقرار الدوراني دون قيمة احصائية هامة في عينتنا (p valu > 0.2).

وبدراسة قيم الكورتزول مع الحالة الانتانية وجدنا ميل القيم للانخفاض أكثر في حال ترافق الانتان مع سبب بدئي محدث للقصور الكظري (العوز الخمائري) , مما يفاقم من شدة العوزيضاعف من ضرورة الامداد الهرموني المناسب جنبا الى جنب مع المعالجة الانتانية . ولعل الاسوء انذارا هي مجموعة الوهط الدوراني مع الانتان لتعدد عوامل الخطر , وان وجود أي اثنين منهما (الانتان , القصور الكظري , الوهط الدوراني المعند) يستدعي التفكير بالثالث تشخيصا وتدبيرا .

التوصيات :

1 -**قصور قشر الكظر متلازمة (سريرية + مخبرية)** معزولة او مشاركة لمشكله بدئية تعتبر **حالة حرجة** عند الولدان يجب التنبه لها وتدبيرها باكرا بالامداد الهرموني المناسب نظرا لهشاشية وعدم النضج الوظيفي التام بشكل عام لهذا المحور عند الولدان .

2 -ان **التظاهر الحاد الصارخ** عند الولدان المصابين بقصور كظر المسيطر على نموذج الاصابة عندهم, **الغير نوعي عموما , والحرج خصوصا** , يستدعي **الملاحظة والتدبير الباكر** والاسعافي عند الشك السريري والتوجه المخبري حتى وان تعذر تأكيد التشخيص .

3 -لم تعد الصورة الكلاسيكة لقصور الكظر (اعراض نقص السكر , والتصبغات , وابهام الاعضاء التناسلية) هي المسيطرة لوحدها على اللوحة السريرية بالاصابة الكظرية عند الولدان بل **أصبح من المجدي بل والضروري التفكير بقصور كظري عند كل وليد سقيم , غير مستقر دورانيا , ولدان التهوية الالية , ولدان الصدمة الانتانية , واي وليد حرج بصورة عامة .**

4 -في **انتان الدم** عند الوليد المترافق مع **وهط دوراني مترقي وغير مستجيب** على تدابير الصدمه الانتانية (الصدمة المعندة على المقويات القلبية) , يجب التفكير بشكل جدي **بعجز كظري نسبي (استجابة غير ملائمة)** مرافق والامداد الهرموني المناسب باكرا ما أمكن (كونه علاج سببي وليس عرضي) , بعد أخذ العينات الدم لاجراء المعايرة الهرمونية المناسبة , والعكس بالعكس , مرضى **القصور الكظري مع انكسار المعاوضة لابد من نفي الانتان** وخاصة عند الولدان نظرا لتقنع الانتان لديهم بصور عديدة وغير نموذجية غالبا مع التأكيد على المعالجة الانتانية جنبا الى جنب المعالجة الهرمونية .

5 -لابد من **المتابعة اللاحقة** لهؤلاء الولدان وخاصة في المراحل الأولى كضرورة **لتمييز الحالات العابرة من الحالات الدائمة** وبالتالي الاستمرار بالعلاج او ايقافه لتلافي اية عقابيل سلبية للمعالجة الدوائية .

6 - احتلت الأسباب الخلقية الوراثية لقصور الكظر المركز الاول (الملازمة الكظرية التناسلية) ليبرز **الدور الهام للقصة العائلية والوراثية** من أجل التشخيص الباكر وخلال الحياة الرحمية ان امكن واجراء الاستشارة الوراثية اللازمة .ولربما يمكننا القول **بضرورة تعميم المسح الوليدي** لدينا وخاصة بوجود قصة عائلية وزواج اقارب .

7 - ضرورة **توعية الاهل** حول خصوصية وليد القصور الكظري في وجه أي شدة وتعريفهم بأعراض انكسار المعاوضة والتدبير المنزلي الأسعافي لها ريثما يصل للمراكز المختصة.

8 - في التقييم الدوراني خلال دراستنا تعذر أخذ قيم للضغط الشرياني المرافق لقيم الكورتزول الناقصة (وذلك لأسباب تقنية) وهو من المعايير المهمة لتحديد الحالة الدورانية اذ أنه من المجدي بل والضروري أن **نحدد تغيرات متوسط الضغط مع تدهور أو تحسن قيم كورتزول الدم قبل و بعد البدء بالمعالجة المعيضة** لذلك نوصي بتزويد شعبة الحواضن والوليد بما يلزم لذلك .

9 - في القصور الكظري الوليدي **يتراجع بشكل واضح دور الموجهة انخامية الكظرية ACTH كمشعر تشخيصي** لعدم نضج المحور **, ويتقدم معايرة الكورتزول كمشعر مخبري الابرز المشخص للقصور.**

10 - نوصي **بدراسات لاحقة متتمه** لما بدءناه عند الولدان لدراسة دور العمر الحملي على المحور الكظري وخصوصية القصور الكظري عند الخدج , وأخرى مستقبلية تدرس الدور الحيوي لاضافة الستيروئيدات القشرية السكرية عند الولدان السقيمين , والمشتبه بعوز هرموني لديهم , وتحديد الانذار الوظيفي والحياتي اللاحق .

REFERANCE

1.Patricia A.Donohoue ,Michael S.Kappy ,David B.Allen .Pediatric practice Endocrinology .Adrenal disease,Copyright 2010 by The McGraw-Hill Companies.USA ;pp :132-174 .

2.Ieuan A. Hughes, Adrian J.L. Clark, Adrenal Disease in Childhood. Clinical and Molecular AspectsVol. 2 ,Copyright 2000, pp:29-34 .97-102.135-146 .

3.Perrin C.White .Robert M .Kliegman et al .Nelson Textbook of Pediatrics .19th edition ,2011.Elsevier Saunders,USA.Section 4 part 26.

4. A.Oglvry –Stuart ,P.Midgley. Practical Neonatal Endocrinology .1st edition 2006.Ch: 12 Adrenal failure. Published in USA. by Cambridge University Press, New York .2006 ,pp 7-9 , 85-93 ,95-115 .

5. EF. Fernandez and KL. Watterberg, Relative adrenal insufficiency in the preterm and term infants , Journal of Perinatology (2009) 29, S44–S49 r 2009 Nature Publishing Group All rights reserved. 0743-8346/09.

6. Swingle WW, Pfiffner JJ, Vars HM, Bott PA, Parkins WM. The function of the adrenal cortical hormone and the cause of death from adrenal insufficiency.Science 1933, 77: 58-64

7. DeJong F.H. ,Mallios C. , Jansen C. , Scheck P.A.E. , Lamberts S.W.J., Etomidate suppresse adrenocortical function by inhibition of 11B-hydroxylation, J Clin Endocrinol Metab 1984; 59: 1143–1147 .

8. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC et al.

Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. Pediatrics 2004; 114: 1649–1657.

9. Anand KJ, Hansen DD, Hickey PR. Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery. Anesthesiology 1990; 73: 661–670. Naito Y, Fukata J, Tamai S, Seo N, Nakai Y, Mori K et al. Biphasic changes in hypothalamo-pituitary-adrenal function during the early recovery period after major abdominal surgery. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 111–117.

10. Pittinger TP, Sawin RS. Adrenocortical insufficiency in infants with congenital diaphragmatic hernia: a pilot study. J Pediatr Surg 2000; 35: 223–226.

11. Soliman AT, Taman KH, Rizk MM, Nasr IS, AIRimawy H, Hamido MS. Circulating adrenocorticotropic hormone (ACTH) and cortisol concentrations in normal, appropriate_for_gestational_age newborns versus those with sepsis and respiratory distress: cortisol response to low-dose and standard-dose ACTH tests. Metabolism 2004;

53: 209–214.

12. Watterberg KL, Shaffer ML, for The PROPHET Study Group. Cortisol concentrations and apparent serum half-life during hydrocortisone therapy in extremely low birth weight infants. PAS 2005; 57: 1501.

13. Reynolds JW, Colle E, Ulstrom RA. Adrenocortical steroid metabolism in newborn infants. V. Physiologic disposition of exogenous cortisol loads in the early neonatal period. J Clin Endocrinol Metab 1962; 22: 245–254.

14. Noori S, Friedlich P, Wong P, Ebrahimi M, Siassi B, Seri I. Hemodynamic changes after low-dosage hydrocortisone administration in vasopressor-treated preterm and term neonates. Pediatrics 2006; ***118****: 1456–1466.*

15. Seri I, Tan R, Evans J. Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. Pediatrics 2001; ***107****: 1070–1074*

16. Nitrin K. Shah, Tanu Singhal, Neonatal sepsis protocol for Indian neonatal Intensive care unit ,The algorithmic way, Disease at Gimpse.

17. Aliel G M.D.1,Manal M M.D.2, Adrenal Insufficiency in Ill Newborn . Med. J. Cairo Univ., Vol. 80, No.1, June: 229-233 ,2012 .

18. Annaned S., Sebille V., Troche G., Raphael J., Gajdos P. and Bellissant E.: A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotrophin. JAMA, 283: 1038- 45, 2000. [PubMed].

19. Cooper M.S. and Stewart P.M.: Adrenal insufficiency in critical illness. J. Intensive Care Med., 22: 348-62, 2007. [PubMed]

20. Joosten K.F., Dekleijn E.D., Westerterp M., Dehoog M., Eijckf F.C., Hop W.C.J., et al.: Endocrine and metabolic responses in children with meningoccocal sepsis: Striking differences between survivors and non-survivors. J. Clin. Endocrinol. Metab., 85: 3746-53, 2000. [PubMed] .

21. Thomas S., Murphy J.F., Dyas J., Ryalls M. and Hughes I.A.: Response to ACTH in the newborn. Arch. Dis. Child, 61: 57-60, 1986. [PubMed: 3006603].

22. Tantavit P., Subramanian N., Garg M., Ramanathan R. and Delemos R.A.: Low serum cor-tisol in term newborns with refractory hypotension. J. Perinatol., 19: 352-7, 1999. [PubMed: 10685256]

23 . Gieth Ali ,.Faysl Shaapan M D . , Adrenocortical Insufficiency ,Hospital children ,Damascuss Univ. ,2006-2007..