

علاج المتلازمات النفسية بسبب أمراض الغدد الصماء والأمراض الاستقلابية Management of Psychiatric Syndromes Due to Endocrine and Metabolic Diseases

جيمس ج. أموس وجاسبريت تشاهال

السؤال الاستشاري النمطي

"من فضلك ساعدنا في علاج هذه المرأة، التي في منتصف العمر، وتعاني من اضطراب الفصام الوجداني، وقد شُخصت حديثاً بورم برولاكتيني (prolactinoma)؛ من فضلك اقترح علينا مضاداً ذهانياً، لا يتداخل مع دواء البروموكربتين (bromocriptine)".

الخلفية

السؤال الاستشاري الآنف ذكره، يُريك أحياناً الاستشاريين النفسيين؛ إذ إنه يُوضّح التحديات المتأصلة في علاج المرضى الذين يعانون من مرض طبي عويص، وفي الوقت نفسه، يعانون من مرض نفسي معقد. وهذا المثال مهم أيضاً؛ لكي ندرك أن الاضطرابات النفسية شائعة الحدوث في أثناء مساق الاضطرابات الصماء. وقد تشير الآثار السلوكية لبعض الاعتلالات الصماوية إلى عدد من الأمراض النفسية المختلفة، كما أن الآثار النفسية العصبية، قد تكون المظاهر الأولى للمرض الصماوي.

قصور الدرقية

■ تظهر أهمية هرمونات الغدة الدرقية في تنظيم الاستقلاب، وتؤدي دوراً مهماً في تخليق البروتين واستهلاك الأكسجين. ويوجد نوعان رئيسان من هرمونات الغدة الدرقية، وهما الثيروكسين (thyroxine) {T4}، و ثلاثي يودوثيرونين (triiodothyronine) {T3}. و T4 هو الهرمون الأساسي المفرز، بينما يُشتق T3 في الدرجة الأولى من

التحويل خارج الدرقي لهرمون (T4) إلى (T3). ثم يعمل هرمون (T3) على المستقبل النووي لـ T3 ؛ لكي يمارس آثاره الفيزيولوجية (1).

وينقسم قصور الغدة الدرقية إلى :

- قصور الدرقي الأولي ، والذي يحدث بسبب فشل الدرقي.
- قصور الدرقي الثانوي ، والذي ينتج بسبب عوز في الهرمون المنبه للدرقية (thyroid-stimulating hormone) {TSH} ؛ والذي ينتج بواسطة الغدة النخامية.
- قصور الدرقي الثالثي ، والذي يعود لعوز وطائي في الهرمون المطلق للدرقية (thyroid releasing hormone) {TRH}.

ويعدُّ قصور الدرقي الأولي هو المسؤول عن معظم حالات قصور الدرقي. وأكثر أسباب قصور الدرقي الأولي شيوعاً في المناطق ذات الكمية الكافية من اليود ، هو التهاب الدرقي المنسوب لهاشيموتو (Hashimoto's thyroiditis) ، وهو عبارة عن اضطراب مناعة ذاتية يتجلى على شكل دراق (goiter) منتشر وعديم الأعراض ، وقد يؤدي لنشوء قصور الدرقي (2).

وهناك تصنيف آخر لقصور الدرقي ، يعتمد على قياس المستويات المصلية للهرمونات ، على النحو التالي :

- قصور الدرقي الصريح (overt) : وفيه تظهر على المرضى الأعراض والعلامات الكلاسيكية لقصور الدرقي. ويتم اكتشافه بالتحليل الذي يظهر ارتفاع TSH ، مع انخفاض مستويات T4 المصلية.
- قصور الدرقي تحت السريري (subclinical) : ويُستدل عليه بدليل كيميائي حيوي على عوز خفيف لهرمونات الدرقي. ويكتشف بالتحليل الذي يشير لارتفاع TSH ، لكن تكون مستويات T3 ، T4 المصلية في حدود الطبيعي. وقد يظهر على المرضى القليل من الملامح الإكلينيكية لقصور الدرقي ، وربما لا تظهر أي ملامح على الإطلاق.

ويصيب قصور الدرقي تحت السريري قرابة ٥ ٪ من عامة الناس ، و ١٥ ٪ من النساء المسنات. وتشمل المظاهر الجسمانية الشائعة لقصور الدرقي : التعب ، وزيادة الوزن ، ووذمة الوجه واليدين ، والمذل (paresthesia) ، وعدم تحمل البرد ، والإمساك ، والنوم المفرط ، والنزيف الرحمي الطمثي (metromenorrhagia) ، وفقر الدم ، والبحة (hoarsness). أما علاماته ، فتشمل بطء القلب ، والجلد الجاف ، وبطء المنعكسات. ومن الملامح النفسية لقصور الدرقي : الاكتئاب ، والخرف ، والهوس ، والهلاوس. وقبل مجيء العلاج الفعّال ، كان قصور الدرقي يتجلى لدى كثير من المرضى على شكل جنون الوذمة المخاطية (myxedema madness) ، والتي تتصف بالضلالات الزورانية ، والاختلال المعرفي البارز. وفي الوقت الحاضر ، يتجلى المرض على شكل ذهاني في ٥ - ١٥ ٪ من المرضى (3).

وكثيراً ما يظهر قصور الدرقية في مرضى الاضطراب ثنائي القطب - الدوري السريع (rapid cycling). ومع أنه من المعلوم أن الليثيوم يسبب قصوراً درقياً إكلينيكياً؛ لكن إحدى الدراسات وجدت عدداً أقل بكثير من مرضى الاضطراب ثنائي القطب - غير الدوري السريع، المستخدممين لليثيوم، يصابون بقصور الدرقية، مقارنة بنظرائهم ممن يمتاز الاضطراب الثنائي القطب لديهم بالدوران السريع (3).

فرط الدرقية (Hyperthyroidism)

يتسم فرط الدرقية بنقص TSH، وارتفاع مستويات T3 أو T4 المصلية، أما فرط الدرقية تحت السريري، فيتسم بنقص TSH، ولكن بمستويات طبيعية لـ T3 و T4. وتشمل أهم أسباب فرط الدرقية: داء غريفز ('Graves disease')، والدراق المتعدد العقد السمي (toxic multi-nodular goiter)، والورم الغدي السمي (toxic adenomas). ومع ذلك، فيمكن أن يحدث فرط الدرقية بابتلاع كميات عالية من هرمون الدرقية، أو إفراز هرمون الدرقية من مكان متبذ (ectopic site).

ويعد داء غريفز أحد اضطرابات المناعة الذاتية، التي تتجلى بدراق منتشر، وفرط الدرقية، واعتلال العين، وأعراض نفسية. ويصل معدل انتشاره لـ ١٪، ويعدّ السبب الأكثر شيوعاً لفرط الدرقية. ويصيب النساء أكثر من الرجال بـ ٥ - ١٠ أضعاف (4). ودور الكرب في نشأة داء غريفز مازال مشكوكاً فيه.

وتتضمن قائمة أكثر المظاهر الإكلينيكية شيوعاً لفرط الدرقية: سرعة التهيج، والتقلقل الانفعالي، والتلملل، والتعب، والرعاش، وفقد الوزن، والخفقان، والأرق، والقلق. أما علاماته النموذجية، فتشمل حملقة العين، وتلكؤ الجفن (lid lag)، والجلد الأملس الناعم، والدراق، وتسرع القلب، والرعاش الرقيق، والرجفان الأذيني (atrial fibrillation)، وسرعة المنعكسات (5). وفي حالة عدم علاجها، فقد تتدهور حالة المريض، ليعاني من هوس واعتلال معرفي. وبالرغم من أن اضطرابات القلق تهمين على التجليات النفسية لفرط الدرقية، إلا أن فرط الدرقية المقنع (apathetic hyperthyroidism)، قد يتجلى في أعراض اكتئاب، وتبلد الشعور، والنيمومة (somnolence)، والخرف الكاذب (pseudodementia)، في ظل غياب تام للأعراض والعلامات المعتادة لفرط الدرقية. ويشيع حدوث فرط الدرقية المقنع لدى المسنين، مع أنها قد تحدث لحديثي السن (4). وقد يحدث أحياناً هذيان حاد يُسمى الاعتلال الدماغي المنسوب لهاشيموتو (Hashimoto's encephalopathy)، ويُسمى كذلك التهاب الدرقية المزمن بالمناعة الذاتية (chronic autoimmune thyroiditis). ونادراً ما يحدث حالة هوس حقيقية؛ وتتسم بهوس العظمة، وسباق الأفكار، والكلام المضغوط.

تتمحور الفيزيولوجيا المرضية للمظاهر النفسية لفرط الدرقية في حصول تعزيز لآثار الكاتيكولامينات (catecholamines)، بواسطة المستقبلات الأدرينية ليبتا، والذي يحدث بسبب ازدياد كثافة وحساسية المستقبلات في أنسجة الجهازين العصبي المركزي والمحيطي. ومع أن هذا قد يُفسَّر أعراض القلق أو الهوس التي قد يتجلى بها فرط الدرقية؛ إلا أن الاكتئاب قد يُفسَّر بأمر مختلف، وهو حصول فرط درقية تحت سريري لمدة طويلة، أدت إلى إنهاك الانتقال النورأدريني؛ والذي يُفترض أنه يساهم في حدوث الاكتئاب (4).

فرط الدريقات (hyperparathyroidism)

يُنتج هرمون الدريقات (PTH) بواسطة أربع غدد دريقية، تقع مقابلة بإحكام للمحفظة الخلفية للأقطاب الأربعة للغدة الدرقية. ويُنظَّم هرمون PTH مستويات الكالسيوم المصلية. أما إفراز PTH، فيُنظَّم بالارتجاع السلبي (negative feedback) لمستويات الكالسيوم في البلازما. فعندما ينخفض مستوى الكالسيوم يطلق PTH، أما إذا كانت تركيزات الكالسيوم عالية، فيتم تثبيط PTH. ويزيد PTH من مستوى الكالسيوم المصلي بواسطة تعزيز ارتشاف (resorption) العظام، واحتباس الكالسيوم عن طريق الكلى، وزيادة الامتصاص المعوي للكالسيوم (3).

وقد تُسبَّب الأورام الغدية الدرقية فرط الدريقات الأولي؛ مما يؤدي لفرط إفراز الهرمون الدريقي. وترتفع مستويات الكالسيوم المصلية؛ وذلك لأنها تفضل في تثبيط إطلاق الهرمون الدريقي بواسطة عروة الارتجاع السلبية المعتادة. وتكثر معدلات فرط الدريقية بعد عمر الستين، وتزيد لدى النساء بنسبة ضعفين لثلاثة أضعاف من معدلاتها لدى الرجال. وبالرغم من أن فرط الدريقات الأولي، هو السبب المعتاد لفرط كالسيوم الدم عديم الأعراض؛ إلا أن فرط كالسيوم الدم عديم الأعراض، قد يكون أحد المظاهر المبكرة للأورام الخبيثة (malignancy). وقد تم الكشف عن أسباب عديدة لفرط كالسيوم الدم، إلا أن فرط الدريقات والسرطان يتسببان في ٩٠٪ من الحالات. وتشمل قائمة الأسباب الأخرى لفرط كالسيوم الدم: المرض الورمي الحبيبي (granulomatous disease)، والتسمم بفيتامين D، وفرط الدرقية، وفرط كورتيزول الدم. ويسبب الليثيوم فرط كالسيوم الدم في ١٠٪ من المرضى الذين يستعملونه.

ويعاني ٢٥٪ من مرضى فرط الدريقات من مزاج مكتئب أو قلق؛ ومن علامات فرط الدريقات الأولية: النوم (lethargy)، وتبلد الشعور، وضعف الذاكرة، ونقص الانتباه؛ وقد يظهر هذيان أو ذهان في بعض الحالات. ويختلف مجال السواء للكالسيوم المصلي حسب المختبر، ولكن إجمالاً يمتد بين ٨.٩ و ١٠.١ مجم/دل. ويعتقد بعض المصنفين أن الأعراض النفسية تتناسب مع مستويات الكالسيوم في الدم، بينما يعتقد آخرون بعدم وجود علاقة متناغمة كهذه. وتحدث أعراض الاكتئاب، والتعب، وتبلد الشعور، ونقص التركيز عند مستويات ١٢ إلى ١٦

مجم/دل. أما أعراض الذهان، فتميل للحدوث عند مستويات ١٦-١٩ مجم/دل. وتحدث الغيبوبة عادة عندما يتجاوز الكالسيوم مستويات ١٩ مجم/دل.

قصور الدريقات

يحدث قصور الدريقات الأولي عادة بسبب إصابة منطقة الدريقات في أثناء الجراحة. وتشمل قائمة الأسباب كذلك: العائلية (familial)، أو المناعة الذاتية، أو قد يكون مجهول السبب. أما نقص الكالسيوم المصلي فقد ينتج بسبب نقص هرمون الدريقات، أو عوز فيتامين D، أو عدم استجابة الجسم للمستويات الطبيعية لهرمون الدريقات أو فيتامين D.

ويتجلى نقص كالسيوم الدم في الاستثارية العصبية العضلية، والتي تشمل التكرز (tetany)، والمذل، والنوبات الصرعية. ويمكن ملاحظة التكرز الخافي كعلامة شفوستك (Chvostek sign)، أو علامة تروسو (Trousseau's sign)، كما يقل شيوع التجليات العصبية النفسية في قصور الدريقات، مقارنة بفرط الدريقات، لكن قد يحصل اختلال فكري، وعصاب، وذهان (3).

الاضطرابات الكظرية (Adrenal disorders)

وتتميز حالة فرط كورتيزول الدم، في شكلها الكلاسيكي المدرسي المتمثل بمتلازمة كوشنغ (Cushing's syndrome)، تتميز بازدياد الوزن المركزي، والتفشي الوجهي (facial plethora)، والخطوط الجلدية، وحب الشباب، وكثرة الشعر، وفرط ضغط الدم، وتخلخل العظم (osteoporosis)، ونقص الرغبة الجنسية، والعنانة (impotence)، والخلل الوظيفي للعادة الشهرية؛ وأعراض نفسية، منها التقلقل الانفعالي، وزيادة سرعة التهيج، والقلق، والاكثئاب. وتتسبب متلازمة كوشنغ المعتمدة على الهرمون الموجّه لقشر الكظر (ACTH) adrenocorticotropic hormone) بـ ٧٠ إلى ٩٠٪ من الحالات؛ وقد تحدث كورم غدي نخامي (ويسمى داء كوشينغ Cushing's disease)، أو قد تنتج بسبب إطلاق متبذل ACTH من ورم غير نخامي. أما متلازمة كوشنغ المستقلة عن الهرمون الموجّه لقشر الكظر، فتحصل نتيجة لورم كظري، أو فرط التنسج الكظري اللذين يفرزان الكورتيزول ويكبتان ACTH. وتتجلى متلازمة كوشينغ بأعراض نفسية لدى أكثر من ٨٥٪ من المرضى، منها الشائع حدوثاً، كالأضطرابات الوجدانية بما فيها الانتحار، والنادر نسبياً كالذهان. ويميل اضطراب الاكثئاب لأن يكون متقطعاً ومصحوباً بسرعة تهيج بارزة. وقد تؤدي الأحداث المجهدة دوراً في نشأة داء كوشينغ، ولكن ليس في باقي أنواع متلازمة كوشينغ (6).

ومن الظواهر المعروفة، حصول زيادة في هرمون القشرانية السكرية (glucocorticoid)، نتيجة وصف أدوية الكورتيكوستيرويدات (corticosteroids). وتحصل أعراض جانبية نفسية في ٢٨٪ من هؤلاء المرضى، وتفاعلات شديدة في ٦٪ من الحالات. ويعد الشعور بالنشوة والهوس الخفيف أكثر الأعراض الجانبية النفسية حدوثاً، بعد العلاج القصير الأجل. وتتراوح الأعراض من تغيرات مزاجية رقيقة، إلى ذهان أو هذيان صريح. وأهم عوامل الاخطار لحصول هذه الأعراض، هو جرعة الكورتيكوستيرويد؛ فالجرعات الزائدة عن ٤٠ مجم في اليوم، تحمل مخاطر أكبر لإحداث أعراض نفسية. ولا نستطيع التنبؤ بحدوث هذه الأعراض النفسية مستقبلاً، بمجرد حصول اضطرابات نفسية محدثة بالكورتيكوستيرويد في الماضي، والعكس صحيح، فعدم حصول اضطرابات نفسية محدثة بالكورتيكوستيرويد في الماضي، لا يعني عدم حصولها في المستقبل. كما أن وجود سابقة للإصابة بمرض نفسي، وعمر المريض، ليسا من عوامل الاخطار لحصول هذه الأعراض (7).

قصور الكورتيزول (hypocortisolism)

ينتج قصور قشرة الكظرية (adrenocortical insufficiency) الأولي من التخریب أو الخلل الوظيفي للقشرة الكظرية، والذي يؤدي إلى زيادة ACTH، في استجابة لنقصان مستويات الكورتيكوستيرويد. وأكثر الأسباب شيوعاً لداء أديسون (Addison's disease)، هو التخریب بالمناعة الذاتية للغدة الكظرية. أما قصور قشرة الكظرية الثانوي، فينتج من الخلل الوظيفي النخامي أو الوطائي؛ مما يؤدي إلى تقليل إنتاج الهرمون المطلق لموجهة القشرة (corticotropin releasing hormone) {CRH} أو مستويات ACTH، والتي بدورها تؤدي إلى تقليل إنتاج هرمون القشرانية السكرية. وأكثر الأسباب شيوعاً لقصور قشرة الكظرية الثانوي، السحب المفاجئ للمعالجة الطويلة الأجل بالكورتيكوستيرويد الخارجي المنشأ. ويحدث هذا بسبب الكبت الطويل للوطاء، والغدة النخامية، وضمور الغدة الكظرية؛ نتيجة لفقدان ACTH الداخلي المنشأ (3).

ومن أهم الملامح الإكلينيكية النموذجية لقصور الكورتيزول: الضعف، والتعب، وفرط التصبغ، وفقد الشهية، والغثيان والتقيؤ، وانخفاض ضغط الدم، ونقص سكر الدم. وأكثر علامات داء أديسون ثباتاً هي فرط التصبغ، والتي تحصل بسبب زيادة مفعول الهرمون المنبه للخلايا الميلانية (melanocyte-stimulating hormone)، والذي يفرز بالتزامن مع ACTH، عندما تقل مستويات الكورتيزول الجائل في الدم (8). وقد افترضت إحدى نظريات الفيزيولوجيا المرضية للأعراض العصبية النفسية في داء أديسون، أن السبب يعود لعوز هرمون القشرانية السكرية. ومن المعلوم أن هرمونات القشرانية السكرية تؤدي دوراً مهماً في وظيفة الذاكرة؛ وذلك لأن الحصين يمتلك مستقبلات لهذه الهرمونات أكثر من أي مكان آخر في الدماغ. ونقص هرمونات القشرانية السكرية، قد

يؤدي لاستثارة عصبية ؛ تؤدي لتعزيز القدرة على اكتشاف أي مدخولات حسية ، وعلى الأرجح خفض العتبة لإحداث هلاوس. كما أن توقيت وصول الإشارات من المحيط للجهاز العصبي المركزي ، قد يتعرقل كذلك ، مؤدياً لخلل في دمج المدخولات الحسية (8).

وتشمل المشاكل النفسية التي قد تحدث في حالات قصور الكورتيزول : المتلازمات الوجدانية ، وتبدل الشعور ، وسرعة التهيج ، والسلبية ، وفقر التفكير ، والذهان ، والهذيان ، والغيوبة. وقد تسبق الأعراض النفسية نشوء الأعراض والعلامات الجسمانية.

السكري (diabetes mellitus)

يعدُّ السكري أكثر الحالات الصماوية شيوعاً. ورغم أن كل أشكال السكري تتميز بفرط سكر الدم ، إلا أن الأمراض (pathogenesis) متباينة. ويمكن تقسيم السكري إلى فئتين عريضتين : النمط الأول ، والنمط الثاني. ويمتاز النمط الأول بعوز الإنسولين ، وينتج بسبب تخريب في المناعة الذاتية لخلايا بيتا البنكرياسية المفرزة لهرمون الإنسولين (6). أما الصفة المميزة للسكري من النمط الثاني ، فهي مقاومة الأنسولين ، بحيث يحتاج الجسم لمستويات عالية متزايدة من الأنسولين ؛ لكي ينجز المستوى الطبيعي لسكر الدم. ويتسبب السكري من النمط الثاني في ٩٠ إلى ٩٥٪ من حالات السكري في الولايات المتحدة. وتعدُّ السمنة ، ونمط الحياة الخالي من النشاط عاملي الاختطار للسكري من النمط الثاني ؛ ولذلك فإن فقدان الوزن والتمارين المنتظمة ، يشكّلان خطّ التدخلات الأول ، مع أن مرضى السكري من النمط الأول بحاجة لحقن الأنسولين.

ويعدُّ الاكتئاب أكثر المتلازمات النفسية شيوعاً لدى مرضى السكري ، إذ يصل معدل انتشار الاكتئاب عند مرضى السكري من ضعفين إلى ثلاثة أضعاف نسبتته لدى عامة السكان. ويمتلك كل من الاكتئاب ، وفرط سكر الدم علاقة تبادلية مع بعضهما بعضاً ، بحيث يُحرّض الاكتئاب على حصول فرط سكر الدم ، وربما يُساهم فرط سكر الدم بدوره في تفاقم الاكتئاب.

وتشمل قائمة الاضطرابات النفسية الشائعة الأخرى لدى مرضى السكري : الفصام ، والاضطراب ثنائي القطب ، واضطراب الأكل. ولعل الوزن هو المسألة الصحية المهمة في كل هذه الفئات الثلاث ، ولكن في اتجاهات متعاكسة.

وعادة ما يلاحظ كسب الوزن (weight gain) لدى مرضى الفصام ؛ وأكثر المسائل المهمة حالياً في هذا السياق ، هي الكسب الإضافي للوزن بسبب استعمال هؤلاء المرضى لمضادات الالتهاب. ويمتلك مرضى الفصام زيادة في الدهون داخل البطن بنسبة أكبر بثلاثة أضعاف مقارنة بالفئة الشاهدة (control group) ، المتوافقة في العمر ،

والجنس، ونمط الحياة. وقد ارتفعت نسبة السمنة ١٠٪ لدى هؤلاء المرضى منذ مجيء مضادات الدهون اللائطية؛ وقد ساهم هذا في ازدياد حالات المتلازمة الاستقلابية، والحمض الكيتوني السكري (diabetic ketoacidosis)، والمرض القلبي الوعائي، ومرض السكتة. ويوجد حالياً عدة تعاريف للمتلازمة الاستقلابية، وبحسب المعايير الحالية للجنة خبراء علاج البالغين ٣ (Adult Treatment Panel III) {ATP III}، تُعرّف المتلازمة الاستقلابية بوجود أي ثلاث خلال من خلال الخمس التالية:

- وجود سمنة بطنية، وتعرف بأن يكون محيط الخصر (waist circumference) في الرجال < ١٠٢ سم (٤٠ إنش) وفي النساء < ٨٨ سم (٣٥ إنش).

- ارتفاع ثلاثي الغليسريد (triglyceride) المصلي < ١٥٠ مجم/دل (١.٧ ميليمول/ل)؛ أو استعمال المريض لدواء يعالج ارتفاع ثلاثي الغليسريد.

- انخفاض البروتين الشحمي المرتفع الكثافة (high density lipoprotein) {HDL} > ٤٠ مجم/دل (١ ميليمول/ل) في الرجال، و > ٥٠ مجم/دل (١.٣ ميليمول/ل) في النساء، أو استعمال المريض لدواء يعالج انخفاض كوليسترول HDL (HDL-C).

- ارتفاع ضغط الدم $\leq ٨٥/١٣٠$ ملليمتر زئبق، أو استعمال المريض لدواء يعالج ارتفاع ضغط الدم.

- ارتفاع مستوى السكر في البلازما (FPG) ≤ ١٠٠ مجم/دل (٥.٦ ميليمول/ل)، أو استعمال المريض لدواء يعالج ارتفاع سكر الدم (9).

وأكثر مضادات الدهون اللائطية ارتباطاً بكسب الوزن، الأولانزابين والكلوزابين، وهما يُزيدان الوزن بحوالي ٤ إلى ٤.٥ كغ على التوالي خلال ١٠ أسابيع (8). ويُعتقد أن كسب الوزن يرتبط بالتحسن الإكلينيكي في الباثولوجيا النفسية. ومع أن إحدى الدراسات خلصت إلى أن تأثير الكلوزابين المضاد للانتحار، بقي من ٤٩٢ وفاة بواسطة الانتحار لمرضى الفصام خلال مدة عشر سنين، إلا أن هذا التأثير الإيجابي للكلوزابين يُوازن بحصول ٤١٦ وفاة؛ جراء كسب الوزن بـ ١٠ كغ - المحدث بالكلوزابين.

كما أن السمنة وفرط الوزن يرتبطان بالاضطراب الثنائي القطب، وهناك أدلة متزايدة تشير إلى ارتباطه بالمتلازمة الاستقلابية. ويشيع حصول اختلال تحمّل الغلوكوز ومقاومة الأنسولين بشكل أكبر لدى مرضى الاضطراب ثنائي القطب، مقارنة بعامة الناس. وقد يتوسط هذه الصلات وجود شذوذ في ضبط الكورتيزول، وهو يثيره الإجهاد بنوعيه: الفيزيولوجي والنفسي؛ ويؤدي لتنشيط المحور الوطائي النخامي. كما أن كسب الوزن يعدُّ أحد عواقب الأدوية النفسية، بما فيها الليثيوم، ومضادات الدهون اللائطية (10).

ويُعتقد أن مناهضة مستقبلات السيروتونين 2C (5-HT_{2C}) مركزيًا عن طريق مضادات الذهان، يزيد من تناول الطعام، بالرغم من الإحساس بالشبع، كما أن مناهضة مستقبلات الهيستامين، يُحفّز الشهية للأكل. ولا شك في أهمية العامل الجيني؛ وذلك لأن هناك تعدد أشكال شائعاً في المنطقة المعززة لمستقبلات 5-HT_{2C}، يرتبط بشدة بكسب الوزن، وزيادة مخاطر حصول المتلازمة الاستقلابية لدى المستعملين لمضادات الذهان. وهناك تباين بين مضادات الذهان اللانمطية في قابليتها للتسبب بكسب الوزن، حيث يأتي الكلوزابين والأولانزابين في مقدمة مضادات الذهان اللانمطية تسبباً في كسب الوزن، بينما يُعدُّ الزيبزابيدون والأريبيرازول أقلّ مضادات الذهان اللانمطية تسبباً في كسب الوزن (11).

ومن المفارقات، أن الضبط المشدد للسكري نفسه، قد يؤدي لكسب الوزن؛ ولذلك فإن مرضى اضطراب الأكل يحاولون أحياناً تفادي ذلك بتفويت جرعات الأنسولين. ويُقدَّر تصاحب الإصابة بالسكري من النمط الأول، وأحد اضطرابات الأكل، كالفهم العصابي (anorexia nervosa) أو النهام العصابي (bulimia nervosa) بمعدل يصل إلى ١٦٪ (١٢). وقد يتناول بعض النساء المصابات بالسكري من النمط الأول جرعات أقل من الأنسولين، أو يتركنها أحياناً بالكلية باعتبار ذلك وسيلة لإفراغ السعرات (caloric purging). وتقترب هذه الممارسة ببعض المضاعفات، كارتفاع مستويات الهيموغلوبين الغليكوزيلاتي (Hb A1C)، ومعدلات أعلى في زيارة المستشفى وأقسام الإسعاف، ومعدلات أعلى لاعتلال الشبكية واعتلال الأعصاب؛ وكل ذلك بنسب أعلى مما حدث للنساء اللواتي لم يتركن جرعات الأنسولين (6). وقد أشار استعراض لحالات ٥٠٠ أنثى، أن تزامن حدوث السكري والفهم العصابي، أدى لمعدل وفاة يصل إلى ٣٤.٦ حالة وفاة لكل ١٠٠٠ شخص - سنوات (بما يعني حصول قرابة ٣٤ حالة وفاة لكل ألف شخص يتم مراقبتهم مدة عام)، مقارنة بـ ٢.٢ حالة وفاة لكل ١٠٠٠ شخص - سنوات، لمن كان لديهم سكري فقط (12).

فرط برولاكتين الدم (hyperprolactinemia)

أكثر أسباب ارتفاع البرولاكتين شيوعاً لدى المصابين بمرض نفسي وخيم، يتمثل في استعمال مضادات الذهان. فقد تزيد مضادات الذهان النمطية في فئات الفينوثيازين (phenothiazines)، والبيوتيروفينون (butyrophenone)، والثيوزانثين (thioxanthene) من مستويات البرولاكتين في أكثر من ٥٠٪ من الحالات. ومن ناحية أخرى، فإن مضادات الذهان اللانمطية، تُعدُّ أقل عرضة لأن تؤدي لزيادة مستوى البرولاكتين، باستثناء دواء الريسبيريدون (13). وبالجمله، فإن فرط برولاكتين الدم المحدث بالأدوية، يتسبب في ارتفاع يتراوح بين ٢٥ إلى ١٠٠ ميكروغرام/ل (14). إن المفعول الأولي للبرولاكتين، يتمثل في تحفيز الإرضاع، ولذلك فمن ناحية فيزيولوجية،

تزيد مستويات البرولاكتين في أثناء الحمل والإرضاع. أما الأسباب المرضية، فتشمل: الأورام الغدية النخامية - المفرزة للبرولاكتين؛ والفشل الكلوي المزمن؛ وقصور الدرقية الأولي؛ وآفات السويقة النخامية (pituitary stalk)، والوطاء (15).

وتتسبب الأورام البرولاكتينية بـ ٤٠٪ من كل الأورام النخامية؛ ٩٠٪ منها صغيرة، وعلى شكل أورام داخل السرج (intracellular)، وقلما يزيد حجمها. وبالنسبة للنساء، يرتبط فرط برولاكتين الدم بالأورام الصغيرة، وانقطاع الحيض، والعقم، ونقص الرغبة الجنسية، وثر اللبن (galactorrhea)، وتخلخل العظام. أما بالنسبة للرجال، فيرتبط فرط برولاكتين الدم لديهم بأورام أكبر حجماً مما يحصل لدى النساء، وصداع، وفقدان للبصر، وقصور النخامية، والعقم، ونقص الرغبة الجنسية، وتخلخل العظام؛ بينما يحدث ثر اللبن وتدثي الرجل (gynecomastia) بنسبة أقل شيوعاً. ويتوسط الدوبامين في عملية إنتاج البرولاكتين وإطلاقه، ولهذا فإن أي شيء يعرقل إفراز الدوبامين، سيرقل تسليم الدوبامين للأوعية البابية (portal vessels)، وبالتالي فقد يؤدي لفرط برولاكتين الدم (14):

- تناهض أدوية الفينوثيازين، والبيوتروفينون، والميتوكلوبراميد (metoclopramide)، والريسبيريدون مستقبلات الدوبامين في الخلايا المفرزة للبرولاكتين (lactotroph).
- تُعرقل مثبطات أكسيداز أحادي الأمين، ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة تسليم الدوبامين للأوعية البابية.
- وكذلك ترفع الموانع الانتقائية لاسترداد السيروتونين مستوى البرولاكتين، ولكن نادراً ما تتجاوز حد السواء.

وما زالت علاقة فرط برولاكتين الدم بالأعراض النفسية مثيرة للجدل. فقد وجدت بعض الدراسات زيادة في العدا، والاكتئاب، والقلق، والشعور بالنقص (1). ومع ذلك، فقد استمر ظهور تقارير حالات (case reports) في الأدبيات العلمية؛ والتي تُثير المخاوف بشأن احتمالية إبطال كل من مضادات الدوبامين ونواهض الدوبامين (التي تُستعمل لعلاج أورام البرولاكتين في محاولة لكمش الأورام)، لمفعول بعضهما البعض (16). وهذه التقارير تروي بجلاء جهود الأطباء؛ للوقاية من حصول نوبات الهوس لمرضى أورام البرولاكتين الذين يتعالجون بنواهض الدوبامين، كالبروموكريبتين (bromocriptine) أو كابرغولين (cabergoline).

وقد أشار أحد التقارير العلمية الحديثة إلى احتمال مقاومة البروموكريبتين للدماغ، واستشهد لذلك بمقالة وحيدة مقتضبة عُنوت بـ "الفصام المحدث بالبروموكريبتين" (17). وقد وصف كاتب التقرير الأخير حالة مريض لم يسبق له الإصابة بالدماغ، وأُصيب بالفصام بعد أربعة أيام من البدء بجرعة قليلة من البروموكريبتين لعلاج ورم برولاكتيني ضخم (18). وكان مؤلف هذه المقالة، طيبب باطنة، بينما تم تقييم المريض بواسطة طيبب نفسي،

والذي شخّص المريض بـ"فصام زوراني". ولقد كان لدى المريض هلاوس سمعية، ويعتقد بأنه مسموم؛ ولذا رفض أن يأكل أو يستعمل أدويته، والتي بلاشك تشمل البروموكريبتين؛ وذلك لأن طبيبه النفسي أكد أن المريض "استعاد حالته النفسية السوية كاملة" بعد بضعة أيام من إصابته بتلك الأعراض. وكل ما سبق يلقي بظلال من الشك حول دقة تشخيص هذا المريض باضطراب الفصام، أو وجود أي دور لدواء البروموكريبتين في حصول الذهان للمريض. وبالجملة فإن الأدلة المتوافرة حاليًا حول علاقة البروموكريبتين بالذهان ضعيفة جدًا، ولا تبرّر قلق الأطباء حول صرف دواء البروموكريبتين للمرضى المصابين باضطرابات نفسية وخيمة، ويستعملون لعلاجها مضادات ذهانية، ولديهم كذلك فرط برولاكتين الدم. وقد وصف موليتش (Molitch) حجم الاخطار من تفاقم الذهان الدفين عند استعمال نواهض الدوبامين بأنه "صغير"، وقد استشهد بخمس سلاسل حالات (Case series)، لما مجموعه ٤٥ مريضاً لم يظهر على غالبيتهم العظمى أي تفاقم للحالاتهم النفسية تحت هذه الظروف (13).

الإجراءات التشخيصية

يعتمد التشخيص الكيميائي الحيوي لاضطرابات الدرقية، والدرقية، والكظرية، بالإضافة لاضطرابات البرولاكتين على الاختبارات المخبرية. ويمكن الاشتباه إكلينيكيًا بتشخيص قصور الدرقية أو فرط الدرقية، عندما يظهر على المرضى العلامات والأعراض النمطية لقصور الدرقية أو فرط الدرقية، كما تم تفصيله آنفًا. وللتشخيص الكيميائي الحيوي لاضطرابات الدرقية، نقيس مستويات TSH، T4 الحر، و T3. ويشير التحليل الإيجابي لأضداد بيروكسيداز الدرقية (thyroid peroxidase antibodies) إلى وجود مستبطن لالتهاب الدرقية المنسوب لهاشيموتو. ويتميّز تشخيص فرط كالسيوم الدم بارتفاع كالسيوم المصل والهرمون الدرقي، وكذلك بالتغيرات في الحالة النفسية، والشذوذات القلبية، والضعف، والنيمومة، وألم البطن، والتجفاف الشديد. أما نقص كالسيوم الدم، فيمتاز بالتكزز الحافي، كما وُصف آنفًا.

وقد عُقد في أوائل عام ٢٠٠٤ مؤتمر لتكوين رأي توافقي، اجتمع فيه أربع منظمات، تتضمن منظمة السكر الأمريكية (ADA)، ومنظمة الطب النفسية الأمريكية (APA)، والمنظمة الأمريكية لاختصاصيي الغدد الصماء الإكلينيكيين، ومنظمة أمريكا الشمالية لدراسة السمّة، وقد أوصى المؤتمر أن كل المرضى الذين يتلقون مضادات الذهان من الجيل الثاني، بغض النظر عن التشخيص؛ "ينبغي أن يتلقوا الفحص الملائم بداية باعتباره قيمة قاعدية (أساسية) (baseline)، ثم مداومة المراقبة بشكل مستمر" (19). وقد استنتج هويت (Haupt) وزملاؤه من دراستهم الاستعادية، ومن استعراض لدراسة مشابهة على القطاع السكاني لبرنامج المساعد الطبي (Medicaid) وهو برنامج

صحي ، يقدم مساعدة طبية للفقراء في الولايات المتحدة) ، يتضح أن هناك تواؤماً قليلاً للممارسة الإكلينيكية مع توصيات المؤتمر المحددة بخصوص قياس الشحوم والسكر على الريق باعتباره قيمة قاعدية ، ثم بعد ١٢ أسبوعاً من المعالجة (19).

ويصعب أحياناً تقييم المرضى المصابين بالقهم العصابي والسكري معاً. وتتضمن المفاتيح النموذجية للتشخيص ، الكسب أو الفقد السريع للوزن ، وإغفال جرعات الأنسولين ، وارتفاع الهيموغلوبين الغليكوزيلات (glycosylated hemoglobin) (HbA 1c) ، وتكرر الحمض الكيتوني السكري. ويكفي غالباً قياس نسبة البرولاكتين في الدم لمرة واحدة في أي وقت من اليوم ، وذلك للبرهنة على وجود فرط برولاكتين الدم (14).

اتخاذ القرار الإكلينيكي والعلاج

يُعالج قصور الدرقية بالإعاضة الدرقية (Thyroid replacement). ويمكن معالجة الاعتلال الدماغي المنسوب لهاشيموتو بهرمونات القشرانية السكرية (4) ، وقد نضمُّ مضادات الاكتئاب لهرمون الدرقية لعلاج الاكتئاب الذي لم يستجب للإعاضة الدرقية بمفردها.

أما فرط الدرقية ، فيعالج بمضادات الدرقية ، مثل ميثيمازول (methimazole) ، وبروبايثيلوراسيل (propylthiouracil) ، أو باليود المشع ، أو باستئصال الدرقية ؛ ولا نحتاج في المعتاد أي أدوية نفسية. ويتضمن علاج العاصفة الدرقية (thyroid storm) ، والتي تتكوّن من علامات مضخمة جداً لفرط الدرقية ، بما فيها المظاهر النفسية ؛ محصرات بيتا (ويفضل البروبرانولول (propranolol)) ، ودواء مضاد للدرقية ، وعلاج للأعراض (4).

وفي معظم الحالات ، تزول الأعراض النفسية ، عندما يُعالج فرط الدرقية ، وتعود مستويات الكالسيوم المصلية للحد السوي. أما فرط الدرقية الأولي ، فيعالج بالاستئصال الجراحي للغدة ، أو باستئصال الدريقات. وعادة ما تخفُّ الأعراض النفسية بعد المعالجة الناجحة لمتلازمة كوشينغ. وقد يقاوم الاكتئاب مضادات الاكتئاب في أثناء الطور النشط لمتلازمة كوشينغ ، ولكن يصبح أكثر استجابة لمضادات الاكتئاب بعد انخفاض مستويات الكورتيكوستيرويد (3). وقد لا تُوفّر الإعاضة القشرانية السكرية بمفردها انفراجاً كافياً لقصور الكورتيزول.

وتوجد مضادات للذهان تناسب مرضى الفصام والاضطراب ثنائي القطب ، ممن لديهم قابلية لكسب الوزن والمتلازمة الاستقلالية. فالزيبزايديون والأريبيرازول تحمل خطورة أقل في هذا السياق. وينبغي للأطباء النفسيين أن يبذلوا الجهد لتطوير أساليب رعاية جديدة ، تُعزّز الفحص ، والمراقبة الآمنة لعوامل الاختطار القلبية الاستقلالية لدى هؤلاء الناس. وقد يشمل ذلك إحالة المرضى لزملائهم في الرعاية الأولية ؛ من أجل مراقبة السكر والشحوم.

وتشير الأدلة المتوافرة على أن علاج الاكتئاب، قد يؤدي لتحسُّن معالجة السكري، وتحسُّن ضبط سكر الدم. ورغم فعالية مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة في علاج الاكتئاب، إلا أنها قد تُفاقم من سوء ضبط سكر الدم. وفي المقابل، فإن استعمال الموانع الانتقائية لاسترداد السيروتونين، قد يُصاحبه تحسُّن في كل من ضبط سكر الدم والاكتئاب على حدٍ سواء. وكذلك فإن العلاج المعرفي السلوكي فعال لعلاج الاكتئاب، كما أنه يُحسِّن كذلك من مستويات الهيموغلوبين الغليكوزيلات (6).

ويتطلَّب معالجة المرضى باضطراب الأكل والسكري في آن واحد، جهداً تعاونياً بين أخصائي السكري، وفريق الطب النفسي المتعدد الاختصاصات. ويلاحظ في هذا السياق، أن المعالجة المشددة للسكري، وخصوصاً في المراحل الأولى، وفي مرحلة التأهيل الغذائي بالذات؛ قد تزيد من احتمالية حدوث اضطراب الأكل؛ لأن المريض بحاجة للتفكير المتواصل في آثار الطعام، والأنسولين، والتمارين على مستويات سكر الدم. ومن المستبعد أن يتحسَّن ضبط السكري قبل معالجة اضطراب الأكل (12).

ولا ينصح أكثر الخبراء بعلاج فرط برولاكتين الدم الناتج من مضادات الذهان بواسطة استعمال نواهض الدوبامين. وفي حالة وجود خيار معقول باستعمال مضاد ذهاني لا نمطي بديل، فلا بأس بالاستبدال، ما دمنا أخذنا في الاعتبار تفضيل المريض، والاستجابة، والتحمل، والمراقبة الدقيقة للمريض ما بعد ذلك.

المراجع References

1. Jof Fe RT, Brasch JS, MacQueen GM. 4. Psychiatric aspects of endocrine disorders in women. *Psychiatr Clin North Am.* 2003;26(3):683-91.
2. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(3):595-615.
3. GemcenGR WardHE, Staab JP, et al. Psychiatric morbidity in endocrine disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 1998;21(2):473-89.
4. Bunevicius R, Prange AJ Jr. Psychiatric manifestations of Graves' hyperthyroidism: pathophysiology and treatment options. *CNS Drugs.* 2006; 20(11): 897-909.
5. Manu P, Suarez RE, Barnett BJ. *Handbook of medicine in psychiatry.* 1st ed. Washington (DC): American Psychiatric Publishing, Inc; 2006. p. xxvii, 605.
6. Goebel-Fabbri A, Musen G, Sparks CR, et al. Endocrine and metabolic disorders. In: Leven son JL, editor. *Textbook of psychosomatic medicine.* Washington (DC): American Psychiatric Publishing, Inc; 2005. p. 495-515.
7. Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(10):1361-7.
8. Anglin RE, Rosebush PI, Mazurek MF. The neuropsychiatric profile of Addison's disease: revisiting a forgotten phenomenon. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006;18(4):450-9.
9. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52.
10. Fagiolini A, Chengappa KN, Soreca I, Chang J. Bipolar disorder and the metabolic syndrome: causal factors, psychiatric outcomes and economic burden. *CNS Drugs.* 2008;22(8): 655-69.

11. Rege S. Antipsychotic induced weight gain in schizophrenia: mechanisms and management. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008;42(5):369-81.
12. Kelly SD, Howe CJ, Hendler JP, Lipman TH. Disordered eating behaviors in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Educ*. 2005; 31(4):572-83.
13. Molitch ME. Drugs and prolactin. *Pituitary*. 2008;11(2): 209-18.
14. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *x Pituitary*. 2008; 11(2):141-6.
15. Schlechte JA. Clinical practice: Prolactinoma. *N Engl J Med*. 2003; 349(21): 2035-41.
16. Melkers son K, Hulting AL. Prolactin-secreting pituitary adenoma in neuroleptic treated patients with psychotic disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000; 250 (1): 6-10
17. Konopelska S, Quinkler M, Strasburger CJ, Ventz M. Difficulties in the medical treatment of Prolactinoma in a patient with schizophrenia - a case report with a review of the literature. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(1): 120-2.
18. Peter SA, Autz A, Jean-Simon ML. Bromocriptine-induced schizophrenia. *J Natl Med Assoc*. 1993;85(9): 700-1.
19. Haupt DW, Rosenblatt LC, Kim E, et al. Prevalence and predictors of lipid and glucose monitoring in commercially insured patients treated with second-generation antipsychotic agents. *Am J Psychiatry*. 2009;166(3):345-53