

فتو کروموسیتوم و درمان آن

دکتر محمد دانش بژوه * دکتر همدان لیبانی * دکتر سیروس ملک قاسمی * * دکتر بیروز پیروزمند *
دکتر امان‌اله کهیانی *

جدول شماره ۱ - جایگزینی‌های مختلف ۱۰۰ مورد
فتو کروموسیتوم در افراد بالغ *

تعداد موارد	جایگزینی‌ها
۴۸	غده فوق کلیوی راست
۳۲	غده فوق کلیوی چپ
۱۰	تومور دو طرفه
۹	تومور خارج از غده فوق کلیوی
۱۰۰	جمع

* سادو و همکاران [۶]

داشته است تا پس از ذکر شرح حال يك مورد بیمار مبتلا به بحث درباره اهمیت و شیوع آن پرداخته و آنگاه با تکیه بر پاره‌ای نکات بالینی و آزمایشگاهی چگونگی تسهیلات درمانی را که در شرایط فعلی از آن می‌توان برخوردار گردید یاد آور گردیم.

۲- شرح حال بیمار: علی احمد، ش. ۳۸، ساله سلاح ساکن تهران در تاریخ ۱۴/۵/۵۰ در بیمارستان خزانة بستری گردید.

علت مراجعه: حملات دردناک شکمی همراه با عرق فراوان و سردرد. لاغری و اختلال بینایی.

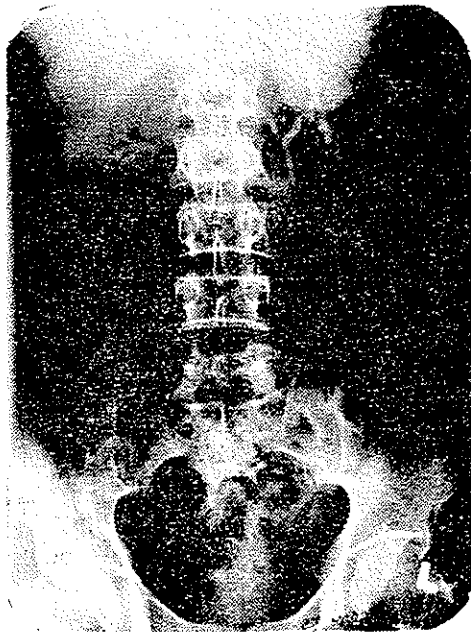
معاینه بالینی: تاکی کاردی در حدود ۱۲۰ و در اولین معاینه

۱- مقدمه - فتو کروموسیتوم‌ها تومورهائی هستند که از رشد سلولهای کرومافین (Cromaffin) مدولوسورنال بوجود آمده و با افزایش ترشح آدرنالین (Epinephrine) و نور آدرنالین (Norepinephrine) که بطور دائم و یا متناوب وارد جریان خون می‌گردد سبب افزایش فشار خون شریانی بنحوی متناوب و یا پایدار می‌گردد. این تومورها غالباً خوش خیم و در پاره‌ای موارد نیز بدخیم می‌باشد هر چند این بیماری در کودکان و سالخوردگان دیده می‌شود ولی در اکثر موارد تشخیص بیماری در سنین میان ۳۰ تا ۴۰ سالگی داده شده و وزن و مرد بطور مساوی بدان مبتلا می‌گردند. در برخی موارد بیماری ممکن است در افرادیك خانواده دیده شده و گاه ممکن است بانوروفیبروما توز (Neurofibromatosis) یا بیماری Recklinghausen و یا آنژیوم رتین (Retinal Angioma) همراه باشد. مدولوسورنال تنها عضوی نیست که دارای سلولهای کرومافین می‌باشد و از این رو تنها موضعی نیست که این نوع تومورها در آن رشد می‌یابد و جایگزینی بیماری ممکن است خارج از غده سورنال و در پاراگانگلیون‌های سمپاتیک ستون فقرات در نزدیک کلیه و در عضو Zukerkandl در محل دو شاخه شدن آئورت در طرفین ستون فقرات پشتی و گردنی و کورپوسکول سمپاتیک کاروتیدی (Carotid Bodies) نیز دیده شود. در جدولهای شماره ۱ و ۲ چنانچه سادو و همکاران [۶] در ۱۹۷۰ آورده‌اند جایگزینی‌های مختلف این تومورها را در صد مورد از اشکال بالغ کودکان می‌توان دید. قابلیت درمان نسبتاً قطعی این بیماری کشف شده ما را بر آن

گروه ایمیدئولوژی و پاتوبیولوژی دانشکده بهداشت. بیمارستان خزانة بستری گروه بهوشی سازمان بیمه‌های اجتماعی.

جدول شماره ۲- جایگزینی‌های مختلف ۱۰۰ مودفئو کروموسیتوم در کبودگان*

تعداد وارد	جایگزینی‌ها
۲۸	غده فوق کلیوی راست
۲۱	غده فوق کلیوی چپ
۲۰	تومورهای دوطرفه
۲۳	تومورهای خارج از غده فوق کلیوی
۳	تومورهای فوق کلیوی راست همراه با تومورهای خارج از غده فوق کلیوی
۲	تومورهای فوق کلیوی چپ همراه با تومورهای خارج از غده فوق کلیوی
۳	تومورهای دوطرفه همراه با تومورهای خارج از غده فوق کلیوی
۱۰۰	جمع



تصویر شماره ۱ - اوروگرافی داخل وریدی - کالیسیا در طرف راست کمتر واضح بوده و در سطح پائین تر از وضع طبیعی قرار دارد.

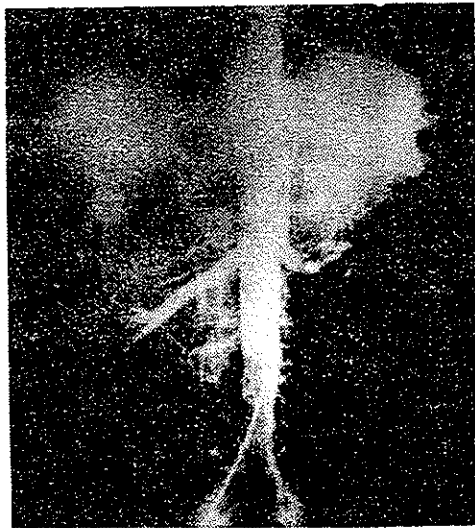
* سادو و همکاران [۶]

فشارخون بیمار در حالت خوابیده ۱۶۰/۱۰۰ و در حالت ایستاده ۱۲۰/۱۰۰ بوده و در کنترل‌های مکرر فشارخون بیمار بسیار متغیر و بین ۱۱۰/۸۵ و ۱۹۰/۱۴۰ نوسان داشته است. در لمس شکم در طرف راست توده وسیع سفلی مشاهده گردید که فشار بر آن سبب افزایش واضح فشارخون بیمار می‌شده است و در معاینه چشم رتینوپاتی درجه IV دیده شده است.

نتایج امتحانات آزمایشگاهی = تست تولرانس گلوکز بطور واضح مختل بوده ولی نتایج سایر آزمایشهای معمولی طبیعی بوده است. مقدار کاته کولامین هادر ادرار ۲۴ ساعت افزایش واضح نشان داده و ۹۵۰ میکروگرم بوده است.

در اوروگرافی داخل وریدی تصویر کالیسیا در طرف راست (تصویر شماره ۱) کمتر واضح بوده و کاملاً در سطح پائین تر از وضع طبیعی قرار دارند.

در آئورتوگرافی ابدومینال اندازه شریان کلیوی طبیعی (تصویر شماره ۲) و آئوریوگرافی سلکتیو شریان کلیوی توده واسکولاریزه عجزائی را در بالای کلیه راست نشان می‌دهد (تصویر شماره ۳) که چنانچه از کلیه در تروپنوموپریتوان برمیآید (تصویر شماره ۴) از قطب فوقانی کلیه راست بطرف بالا رفته و بسختی حد فوقانی آن از کبد قابل تشخیص می‌باشد. بدین ترتیب علائم بالینی و آزمایشگاهی تشخیص فئو کروموسیتوم را تأیید نموده و رادیو-



تصویر شماره ۳ - آئورتوگرافی ابدومینال - شریان کلیوی در هر دو طرف طبیعی بوده و توده عروقیه در داخل حجم کبد مشاهده می‌شود.

گرافی‌های مکرر جایگزینی آن را مشخص نموده و بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفته و توموری به وزن ۳۷۵ گرم خارج گردید که در آزمایش نسج شناسی از نوع خوش خیم بوده است. فشار خون بیمار بعد از عمل بحدود طبیعی (۱۲۰/۸۰) گرائیده اختلالات ته چشم تخفیف یافته و بعد از ۲ ماه افزایش وزن واضحی نشان داده است.

در نشریات پزشکی فارسی [۱۰ و ۱۱ و ۱۲] مانتها بشرح مورد از این بیماری برخورد نموده ایم که در جدول شماره ۳ نتایج آن ذکر گردیده است. دکتر بهشتی و همکاران [۷] در ۱۳۴۶ در ۱۶۸۰ مورد اوتوپسی مختلف در ۱۲ درصد موارد آن را مشاهده نموده اند. کتر نیک اختر و همکاران [۱۲] در ۱۳۵۱ در ۱۵٪ درصد مبتلایان به فشار خون آن را پیدا نموده اند بدین گونه شاید برای جستجوی این بیماری باید دقت بیشتری بعمل آید و از این رو توجه بنگاتی که ذیلاباد آوری می گردد دارای اهمیت اساسی است.

۳-۲ - علائم بالینی - علامت اساسی این بیماری افزایش فشار خون شریانی است که ممکن است بصورت متناوب یا پارو-کسیستیک بوده و گاه بایک هیپوتانسیون اورتوستاتیک همراه میباشد نکته مهم آنکه هر چند این بیماری معمولا با ازدیاد فشار خون پاروکسیستیک مشخص می گردد ولی چنانچه دیمتئو [۲] در ۱۹۶۲ و آلپوفر نه [۱] در ۱۹۶۵ یاد آور می گردند در غالب موارد ازدیاد فشار خون دائمی بوده و یاد در زمینه یک ازدیاد فشار خون دائم ارقام فشار خون متغیر می باشد. در موردی که در نشریات فارسی ذکر گردیده است ۲ مورد فشار خون دائمی بوده و یک مورد دارای فشار خون پاروکسیستیک و دیگر موارد دارای فشار خون متغیر بوده اند (جدول شماره ۳) جز این علامت اصلی و اساسی حملات منتشر دردناک سراسر بدن و یا متمرکز در شکم و قفسه صدری و یا سر - احساس گرما - پریدگی رنگ - احساس طپش قلب و تند شدن ضربان آن - لرزش انتهاها - عرق فراوان - استفراغ و لاغر شدن علائمی هستند که پس از پی بردن به فشار خون می توانند ما را در تشخیص بیماری هدایت نمایند.

۳-۳ - دیگر علائم:

الف - تست های فارماکودینامیک:

درپاره ای از این تستها تجویز دارو سبب تخلیه آمین های بالا برنده فشار خون می گردد که در نسج تو موذخیره گردیده اند و از این رو فشار خون بیمار بطور ناگهانی افزایش می یابد برای انجام این آزمایش باید فشار خون بیمار قبل از آزمایش از ۱۷۰/۱۰۰ بیشتر نباشد. داروهائی که بدین منظور بکار برده می شود هیستامین (Histamine) و تیرامین (Tyramine) می باشند.

تست هیستامین: لازم است لااقل ده روز قبل از انجام آزمایش بیمار، داروی پائین آورنده فشار خون بکار نبرده و از ۴۸ ساعت قبل نیز هیچگونه داروی مسکن و مخدر مصرف نکرده و ۱۵ دقیقه قبل از آزمایش کاملا استراحت نماید تا فشار خون متعادل و پایدار باشد. مقدار ۲۵ هزارم میلیگرم هیستامین از راه لوله



تصویر شماره ۳ - آر توپوگرافی رنال - وجود تومور اسکولاریزه ای را در بالای کلیه و جدا از کبد نشان میدهد.



تصویر شماره ۴ - رتروپنوع و پریتون - حدود کلیه چپ کاملاً مشخص بوده و توده تومورال حجیمی در بالای کلیه راست وجود دارد که حد فوقانی آن با کبد قابل تشخیص نمیباشد.

۳-۳ بحث

۳-۱ شیوع بیماری و اهمیت آن - این بیماری نسبتاً نادر بوده و نسبت آن در میان انواع فشار خونها نیز بر حسب آمارهای مختلف متفاوت ذکر گردیده است چنانچه فرید برگ [۴] در ۱۹۶۷ آن را کمتر از ۵ درصد در یک گروه مبتلا به فشار خون دانسته و ژینلو و همکاران [۵] در ۱۹۷۰ این نسبت را ۷ درصد یافته اند ولی با توجه با اهمیت و شیوع فراوان فشار خون فتوکروموسیتوم حتی در این نسبت های اندک نیز بیماری نایابی نخواهد بود.

جدول شماره ۳ - شرح خصوصیات ۶ مورد فنوکروموسیتوم که در نشریات فارسی ذکر گردیده از نظر سن - نوع فشار خون - جایگاه آناتومیک و وزن یا اندازه تومور

شماره	علائق	سن	جنس	جایگاه آناتومی	نوع فشارخون	دیگر علامت قابل توجه	وزن و یا اندازه تومور
۱	نهاوندی	۳۵	زن	راست	حمله‌ای	دیابت	۲۱۰ گرم
۲	تشید	۳۱	مرد	چپ	دائم	-	باندازه نارنگی
۳	تشید	۲۳	مرد	راست	دائم	-	»
۴	مختارزاده	۱۸	زن	راست	متغیر	-	» پرتقال
۵	مرشد	۴۰	مرد	راست	متغیر	سقوط فشارخون وضعی	» نارنگی
۶	دانش پژوه	۳۸	مرد	راست	متغیر	-	۲۷۵ گرم

ب - اندازه گیری کاته کولامین هادردار: این نوع آزمایش بعلمت سهولت بیش از همه رایج بوده و لازمست ۴۸ ساعت قبل از انجام آزمایش داروهای پائین آورنده فشارخون کاملاً قطع گردد و گاه نیز لازمست آزمایش را چندبار تکرار نمود.

مقدار این عناصر در شخص سالم در ادرار ۲۴ ساعت کمتر از صد میکروگرم بوده و در فشارخون ناشی از علل دیگر نیز ممکن است تا ۳۰۰ میکروگرم افزایش یافته و در فنوکروموسیتوم افزایش بیشتری مشاهده شده و گاه به ۱۵۰۰ تا ۳۰۰۰ میکروگرم میرسد یکی دیگر از متابولیت‌های آمین‌های بالا برنده فشارخون که می‌توان آن را در ادرار اندازه گیری نمود و اینیلیل ماندلیک آسید (Vanillylmandelic - Acid) می‌باشد که در شخص سالم مقدار آن در ادرار ۲۴ ساعت بین ۲ تا ۸ میلیگرم بوده و در اشخاص مبتلا از ۳ تا ۶ برابر افزایش می‌یابد.

۳-۴ - علائم رادیولوژیک - این آزمایش‌ها را که بیشتر بمنظور تعیین جایگزینی خاص تومور انجام می‌گیرد می‌توان چنین خلاصه نمود:

الف - اوروگرافی داخل‌وریدی - ممکن است در این بیمار با علائمی مانند انحنای بیش از اندازه یکی از کلیه‌ها و یا سقوط و تغییر محل آن همراه باشد.

ب - آئورتوگرافی آبدویمینال و یا آرتروگرافی رنال: چنانکه از تصاویر شماره ۲ و ۳ برمی‌آید تصویر تومور در فاز شریانی بصورت توده عروقی متراکم ظاهر می‌شود.

ج - رتروپنوموپریتون (Retroperitoneum) - حدود کلیه را مشخص نموده و نشان می‌دهد که توده توموری در وضع قدیمی قرار گرفته و بصورت تیرگی کم و بیش حجیمی است که حدود آن مشخص و یکنواخت بوده و در بالای قطب فوقانی کلیه قرار دارد (تصویر شماره ۴).

سرم داخل رگ تزریق می‌شود و هرگاه فشار خون ماکسیمم بیش از ۳۰ میلیمتر و مینیمم بیش از ۲۰ میلیمتر جیوه افزایش یابد نتیجه آزمایش مثبت تلقی می‌گردد.

تست تیرامین: چنانکه انگلمان [۳] و همکاران در ۱۹۶۸ با دآوری کرده اند در ۰.۷۳٪ موارد نتیجه مثبت داشته و سبب تأیید تشخیص بیماری می‌گردد و حال آنکه در ۳ درصد موارد در انواع دیگر فشار خون نیز نتیجه مثبت کاذب بدست آمده است. برای انجام این آزمایش می‌توان ابتدا ۲۵۰ میلیگرم تیرامین را بصورت محلول داخل رگ تزریق نموده و در صورت بدست نیامدن جواب مثبت می‌توان مقدار آن را در مدت ۱۵ دقیقه تدریجاً به ۱۰۰۰ میلیگرم رسانید.

بدین ترتیب حداقل افزایش فشار خون برای آنکه جواب آزمایش مثبت تلقی گردد ۲۰ میلیمتر جیوه می‌باشد. این آزمایش فاقد عوارض و ناراحتیهائی مانند تهوع - استفراغ - سردرد و یا افزایش شدید و خطرناک فشار خون بوده و از این رو بر هیستامین ترجیح داده می‌شود.

گروه دیگر از تستهای فارماکودینامیک آنهایی هستند که ترشحات حاصله در نسج فنوکروموسیتوم را خنثی نموده و دارای خاصیت آدرنولیتیک (Adrenolytic) می‌باشد و ترکیبی که بیش از همه مورد استفاده قرار می‌گیرد فنوتولامین (Phentolamine) یا رژیتمین (Regitine) می‌باشد و آن را در آن دسته از فشارخون‌نهایی می‌توان بکار برد که پایدار بوده و یا حملات افزایش فشارخون طولانی باشد این دارو را به مقدار ۲۵ میلیگرم یا نصف آمپول از راه داخل وریدی می‌توان تزریق نمود و آن گاه فشار خون بیمار را با فاصله هر ۳۰ ثانیه به مدت سه دقیقه و سپس هر دقیقه یک بار اندازه گیری کرد تا برقم ابتدائی برسد. نتیجه این آزمایش را موقتی می‌توان مثبت دانست که فشارخون سیستمولیک حداقل ۳۵ و فشارخون دیاستولیک حداقل ۲۵ میلیمتر جیوه کاهش یابد.

۳-۵- درمان بیماری- پس از تشخیص بیماری تنها راه درمان عمل جراحی است و فقط در موارد تومورهای بدخیم که همراه با مناساتزهای متعدد باشد ممکن است از درمانهای دارویی استفاده نمود.

قبل از انجام عمل جراحی باید بیمار را بنحو صحیحی با استفاده از داروهای مهارکننده آلفا و بتا (Alpha and Beta Adrenergic Blocking Agents) آماده نمود و ژنین و پروپانولول (Propanolol) توأماً بدین منظور مورد استفاده قرار می گیرد. اگر قبل از عمل جراحی مسلم گردد که بیمار مبتلا به فنوکروموسیتوم دو طرفه می باشد باید همراه با داروهای فوق از آدرنو کورتیکوئیدها نیز استفاده نمود. در جراحی این بیماران نکات زیر باید مورد توجه قرار گیرد:

- احتمال وجود تومور در خارج از غده فوق کلیوی و یا دو طرفه بودن آن
- وجود اختلال متابولیسم عمومی بدن
- احتراز از دستکاری بیش از اندازه تومور در جریان عمل
و بستن سریع ورید آن

- تصحیح هیپوولمینا (Hypovolemia)

- شروع بیهوشی باید آرام بوده و بهترین شل کننده های عضلانی در بیهوشی این بیماران Succinylcholine و مخصوصاً Pancuranium می باشد.

- در طول عمل باید بیمار با سیستم مونیتور (Monitor) تحت کنترل بوده و تغییرات فشارخون- نبض- اختلالات ریتم- بموقع تصحیح شود.
- داروهای بالا برنده و پائین آورنده فشار خون لازم است پیوسته در دسترس باشد.

محل برش بستگی به دقت تشخیص محل تومور و اندازه آن و خود جراح دارد و عده ای از جراحان بدین علت که در پاره ای از موارد این تومورها دو طرفه می باشند انسزیون شکمی را مورد

استفاده قرار می دهند ولی در صورتیکه تشخیص محل تومور قطعی باشد از برش سینه ای از فضای بین دنده ای یازدهم و دوازدهم و از خارج و یا داخل پلور می توان استفاده نمود ولی غالباً ادامه برش از طرف جلو و بداخل شکم لازم می گردد.

نتیجه عمل جراحی در غالب موارد به بهبودی کامل انجامیده و در عده ای از بیماران حتی بدون وجود تومور باقیمانده ممکن است یک افزایش فشارخون نسبی باقی بماند.

۴- خلاصه و نتیجه

از آنچه در قسمتهای پیش یادآوری گردید چنین می توان استنباط نمود که بیماری فنوکروموسیتوم هر چند از جمله علل نسبتاً نادر فشارخون می باشد ولی با توجه به امکان درمان قاطعی که هم اکنون برای آن وجود دارد اقدام به شناسائی آن در مورد هر بیمار جوان مبتلا به فشارخون خاصه اگر دارای فشارخون متغیر باشد باید بعمل آید و اندازه گیری مکرر فشارخون خاصه همزمان با حملاتی که بیمار از آن شکایت دارد یکی از طرق کشف بیماری است.

تشخیص آزمایشگاهی بیماری نسبتاً آسان بوده و در غالب نقاط امکان پذیر می باشد و از آن میان بیش از همه اندازه گیری متابولیت های آدرنالین و نورآدرنالین سبب تشخیص بیماری می گردد.

درمان جراحی خاصه در مواردی که ضایعه نئوپلازیک پراکنده در کار نبوده و تومور واحد می باشد مؤثرترین روش درمان این بیماریست ولی داروهای مهارکننده بتا سبتورعها و آدرنولیتیکها در کنترل بیماری در مواردی که امکان جراحی وجود نداشته باشد بسیار سودمند است.

تذکر- آرتوریو گرافیا و ترنوپنوموپریتون در بیماران مهر (تهران) بوسيله استاد محترم آقای دکتر مسیح انجام گرفته است.

References

- 1- Albeaux - Fernet (M) Coeur Med Int, 4 : 499 , 1963.
- 2- Di Matteo, J. Coeur Med. Int, 1 : 111, 1962.
- 3- Engelman. K, Horwitz. D, Ambrose. I. M, Sjoerdsma A . New . Engl J. Med, 278 : 705. 1968.
- 4- Friedberg. C. K., Disease of the Heart Saunders . Philadelphia , London 102 . 1967.
- 5- Gitlow. S. E, Mendlowitz. M, and Bertran . L. M , Amer J. Cardiology , 26 : 27. 1970.
- 6- Sadove. M. S. and Cadkin. L. M., Surg. Clinic. North. Amer. 5 : 147. 1970

- ۷- دکتر بهشتی، فیروز- دکتر فیروز آبادی، عباس- ۱۳۴۶- بررسی بیماریهای اصلی در ۱۶۸۰ مورد بیوپسی شخص بالغ در بیمارستانهای دانشکده پزشکی تهران - مجله طب عمومی سال هفتم صفحه ۱۲۵
- ۸- دکتر تشید، محمد اسمعیل - دکتر اسکویی، کاظم ۱۳۴۷- ارزش انتقال خون و داروهای آدرنولیتیک در درمان جراحی تومور فتوکروموسیتوم - مجله طب عمومی سال هشتم صفحه ۱۰۹
- ۹- دکتر مختارزاده، صادق - دکتر مهرخواست، محمد ۱۳۴۸- علل افزایش فشارخونی در اطفال و بررسی ۱۵۵ مورد آن - مجله طب عمومی سال نهم صفحه ۲۹۹
- ۱۰- دکتر مرشد، محمد ۱۳۴۸- کاهش وضعی فشارخون در جریان فتوکروموسیتوم - مجله طب عمومی سال نهم صفحه ۱۱۹
- ۱۱- دکتر نهاوندی، اردشیر- دکتر شفیعزاده، قاسم- دکتر بهروش، مجید- دکتر دولت آبادی، هوشنگ- ۱۳۴۷- فتوکروموسیتوم همراه بادیابت - مجله طب عمومی سال هفتم صفحه ۳۷۷
- ۱۲- دکتر نیک اختر، بیژن- دکتر هنجانی، علی اکبر- دکتر راشد، محمد علی- دکتر طباطبائی، حسن- دکتر فامیلی، حسن- دکتر بیگدلی، هادی ۱۳۵۱- اپیدمیولوژی فشارخون در ایران - مجله علمی نظام پزشکی سال دوم صفحه ۳۷۷.