

# بررسی گذشته‌نگر بیماران فنوکروموسیتوما در سالهای ۱۳۳۸-۱۳۷۴ در دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر باقر لاریجانی - بیمارستان شریعی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمد حسن باستان حق - بیمارستان شریعی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمد پژوهی - بیمارستان شریعی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

ناهید سرحدی - بیمارستان شریعی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

## A Retrospective Study of Pheochromocytoma ABSTRACT

Pheochromocytoma is a rare disease. A retrospective study of the signs and clinical course of this disorder was performed by evaluating medical records. Our findings indicate that the prevalence of pheochromocytoma was equal in men and women, and most patients (56%) were in their second and third decades of life. In 10% of the cases, the disease was bilateral, and in 13% it was outside the adrenal (totally para-aortic). The tumor was more common on the right side (8%), and 3.5% were familial. Almost all cases had a history of hypertension and hypertensive crises. Attack-like episodes of clinical symptoms and signs and hypertension were observed in 98%, headache in 71% and profuse perspiration in 68% of the cases. An abdominal mass was palpated in 13% of the cases, 26% had overt diabetes, 23% had ECG changes. Malignancy was observed in 4%, with metastases to the liver (n=2) lung (n=1) and spine (n=1). In the latter four cases, the metastatic lesion was histologically proven to be pheochromocytoma. In three of the 28 female cases, the first hypertensive crisis occurred during pregnancy causing abortion in one case.

## خلاصه

در بررسی علائم بالینی بیماران، علائم حمله‌ای و هیپرتانسیون حمله‌ای حدود (۹۸٪)، سردرد حدود (۷۱٪) و تعریق فراوان (۶۸٪) بود. توده شکمی در معاینه در ۱۳٪ موارد لمس می‌شد. حدود ۲۶٪ بیماران دیابت آشکار و ۲۳٪ بیماران تغییرات ECG داشتند. موارد بدخیم حدود ۷٪ یا ۲ مورد متاستاز به کبد، ۱ مورد متاستاز ریوی و ۱ مورد متاستاز به ستون فقرات بوده است که در این ۴ مورد پاتولوژی، منشأ متاستاز را از فنوکروموسیتوم ذکر کرده است. در ۳ مورد از ۲۸ مورد مونث، اولین کریزهیپرتانسیون در حاملگی بوده که در ۱ مورد منجر به سقط شده است.

فنوکروموسیتوم بیماری نادری می‌باشد. جهت بررسی علائم و سیر کلی این بیماری، مطالعه گذشته‌نگر با استفاده از پرونده‌های پزشکی انجام شده است. براساس نتایج بدست آمده از این مطالعه شیوع بیماری در هر دو جنس تقریباً یکسان بوده و اکثریت بیماران (۵۶٪) در دهه دوم و سوم زندگی بودند. بیماری در ۱۰٪ موارد دوطرفه و در ۱۳٪ موارد خارج آدرنال (تماماً پارائورتیک) بوده است. شیوع تومور در آدرنال راست بیماران (حدود ۸٪) بیشتر از آدرنال چپ گزارش شده است. موارد فامیلیان حدود ۳/۵٪ بوده است. تقریباً در تمامی موارد، بیماران دارای سابقه افزایش فشار خون و کریز بوده‌اند.

## مقدمه

اولین مورد فتوکروموسیتوم در سال ۱۸۸۶ توسط دانشمندی به اسم (Frankle) شرح داده شد و سپس Pick تومورهایی را که به طور انتخابی با املاح کروم رنگ آمیزی می‌شدند فتوکروموسیتوم نامید. (۱) در سال ۱۹۲۶، Roux و یکسال بعد Mayo موفق به درآوردن این تومور با عمل جراحی شدند. ۱۰ سال بعد King, Beer, Prinzmetal بالا رفتن ناگهانی فشار خون را به علت ترشح هورمونی از این تومورها به داخل خون دانستند. (۳،۲) فتوکروموسیتوم یک بیماری نادر با منشأ سلولهای کرومافینی می‌باشد که به علت ترشح، تولید و ذخیره کاتکول آمینها سندرمی ناشی از تخریب رسپتورهای  $\alpha$  و  $\beta$  آدرنرژیک ایجاد می‌کند. براساس گزارشات مربوط به این بیماری، به نظر می‌رسد فتوکروموسیتوم علت ۱/۰٪ از هیپرتانسیونهای دیاستولیک است (۵،۴). در این بیماری در ۹۰٪ موارد تومور در غده آدرنال و در ۱۰٪ موارد در محلهای غیرآدرنال می‌تواند یافت شود (۷،۶). شیوع فتوکروموسیتوم در هر دو جنس تقریباً یکسان (۸)، در زنان اندکی بیشتر (۹،۷،۱۰،۱۱،۱۲،۱۳) است و اکثریت بیماران در سنین ۵۰-۳۰ سالگی دیده می‌شود (۹). ۱۰٪ تومورها دو طرفه و در موارد فامیلیال ۵۰٪ موارد دو طرفه می‌باشند (۱۱،۷). ۶۵٪ بیماران فتوکروموسیتوم همراه با MEN IIA تومور دو طرفه آدرنال دارند. عود فتوکروموسیتوم در ۱۰٪ موارد دیده می‌شود. ۵٪ بیماران فتوکروموسیتوم، نوروفیبروماتوز دارند ولی فقط ۱٪ نوروفیبروماتوزها، فتوکروموسیتوم دارند. در اطفال ۵۰٪ موارد فتوکروموسیتوم یک طرفه در داخل آدرنال و ۲۵٪ موارد دو طرفه و ۲۵٪ موارد خارج آدرنال دیده می‌شود (۱۱). جهت بررسی وضعیت این بیماری در کشور ما این مطالعه گذشته‌نگر انجام شده است.

## روش و مواد

این بررسی یک مطالعه گذشته‌نگر در محدوده سالهای ۱۳۳۸-۱۳۷۴ بر روی ۸۰ بیمار مبتلا به فتوکروموسیتوم بستری در بیمارستانهای وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران می‌باشد. معیارهای ما برای قرار دادن بیماران فتوکروموسیتوم در این مطالعه عبارتند از:

- (۱) علائم بالینی
- (۲) تست‌های بیوشیمیایی (VMA سه برابر نرمال - افزایش کاته‌کولامین‌های آزاد ادرار ۲۴ ساعته)
- (۳) بررسی‌های رادیولوژیک

## ۴) پاتولوژی

بیماران مورد مطالعه را در سه گروه تقسیم‌بندی کرده‌ایم: گروه اول: ۶۰ مورد که همگی تحت عمل جراحی قرار گرفته و پاتولوژی، فتوکروموسیتوم آنها را تایید کرده است. این گروه علاوه بر پاتولوژی مثبت، علائم بالینی مثبت، تست‌های بیوشیمیایی مثبت با بررسی‌های رادیولوژیک مثبت داشته‌اند (این گروه هدف مطالعه ما می‌باشند).

گروه دوم: سه مورد از بیماران که فتوکروموسیتوم ثابت شده به وسیله علائم کلینیکی و بیوشیمیایی و مطالعات رادیولوژیک مثبت داشته‌اند که به دلیل عدم جراحی و نداشتن پاتولوژی از مطالعه ما حذف گردیده‌اند.

گروه سوم: هفده مورد از بیماران که فقط علائم بالینی فتوکروموسیتوم را داشته‌اند و مشکوک به فتوکروموسیتوم هستند. این گروه نیز از مطالعه ما حذف گردیده‌اند.

هدف ما در این بررسی، ارزیابی بالینی و کلینیکی بیماران گروه اول یعنی ۶۰ بیماری که فتوکروموسیتوم آنها به وسیله پاتولوژی تایید شده است، می‌باشد.

## نتایج

براساس نتایج بدست آمده از این بررسی شیوع فتوکروموسیتوم (۲۸ نفر زن و ۳۲ نفر مرد) در مردان اندکی بیشتر از زنان (حدود ۷٪) بوده است. همچنین در ۳ مورد از بیماران زن، اولین کریزهیپرتانسیون در حاملگی بوده که در ۱ مورد منجر به سقط شده است.

متوسط سن بیماران در این مطالعه  $32 \pm 4$  سال می‌باشد و اکثر آنان (۵۶/۶٪) در گروه سنی ۳۹-۲۰ سال (دهه دوم و سوم) زندگی قرار دارند.

جدول شماره ۱: لوکالیزاسیون تومورها در بیماران

مبتلا به فتوکروموسیتوم مورد مطالعه

محل	فراوانی بیمار	درصد
آدرنال راست	۲۷	۴۴/۸۲
آدرنال چپ	۱۹	۳۱/۷۴
خارج آدرنال	۸	۱۳/۴۸
دو طرفه	۶	۹/۹۶
جمع	۶۰	۱۰۰

جدول شماره ۳: سوابق علائم بالینی بیماران برحسب شیوع

علائم	فراوانی	درصد
علائم حمله‌ای	۵۹	۹۷/۹
هیپرتانسیون حمله‌ای	۵۹	۹۷/۹
سردرد	۴۳	۷۱/۴
تعریق فراوان	۴۱	۶۸/۰۶
هیپرتانسیون مداوم	۳۴	۵۶/۴
سرگیجه وضعیتی	۲۷	۴۴/۸
طپش قلب مداوم	۲۶	۴۳/۲
تاکیکاردی	۲۵	۴۱/۵
تاری دید موقت	۲۲	۳۶/۵
کاهش وزن	۱۹	۳۱/۵
ضعف	۱۹	۳۱/۵
تهوع و استفراغ		
درحمالات	۱۷	۲۸/۲
فلاشینگ	۱۷	۲۸/۲
رتینوپاتی هیپرتانسیون	۱۶	۲۶/۶
تنگی نفس	۱۲	۱۸/۳
سنکوپ	۱۲	۱۸/۳
پلی‌اورئ و پلی‌دیپسی	۱۲	۱۸/۳
بی‌هوشی	۱۲	۱۸/۳
هیپوتانسیون	۰	۱۶/۶۱
ارتواستاتیک		
کاهش دید	۱۰	۱۶/۶

جدول شماره ۴: علائم پاراکلینیکی بیماران برحسب فراوانی و درصد

علائم کلینیکی	فراوانی	درصد
*دیابت آشکار	۱۶	۲۶/۵
**تغییرات ECG	۱۴	۲۳/۲
کاردیومگالی در XR	۶	۹/۹
هیپرگلیسمی	۰	۰

\* در دو مورد از ۱۶ مورد دیابت، بعد از عمل جراحی دیابت بیمار کاملاً بدون دارو با رژیم بهبود یافت.

\*\* تغییرات ECG: ۵ مورد LVH، ۵ مورد T invert، ۲ مورد T elevation، ۱ مورد ST ↑، LBB، MI، در مورد نحت عنوان علائم ایسکمی در مشاوره قلب ذکر شده بود ولی ECG در پرونده نبود.

تست‌های بیوشیمیایی انجام شده برای بیماران در این مطالعه در جدول ۵ نشان داده شده است.

محل لوکالیزاسیون فتوکروموسیتوم در بیماران مورد مطالعه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. تقریباً ۸۷٪ تومورها در آدرنال‌ها با اکثریت در آدرنال راست و حدود ۱۳٪ موارد نیز در خارج آدرنال دیده شده است. حدود ۷۷٪ موارد تومور آدرنال در این بیماران یکطرفه می‌باشد.

تمام موارد خارج آدرنال در این مطالعه پارائورتیک بودند. هیچکدام از موارد دوطرفه، سابقه فامیلی مثبت نداشتند و یک مورد از موارد دو طرفه همراه انسولینوما و دیابت بدون وجود بدخیمی بوده است.

در بررسی سوابق بیماران تحت بررسی، همانگونه که در جدول شماره ۲ مشاهده می‌شود، اکثریت بیماران (۹۷/۹٪) دارای سابقه افزایش فشار خون و کریز بوده‌اند.

جدول شماره ۲: سوابق بیماران مورد بررسی

سوابق	فراوانی بیمار	درصد
افزایش فشارخون و کریز	۵۹	۹۷/۹۴
سابقه فامیلی	۲	۳/۲
کریز در تغییر یوزیشن	۱	۱/۶۶
سنگ صفراوی	۱	۱/۶۶
سنگ کلیه	۱	۱/۶۶
افزایش فشارخون در هنگام عمل جراحی	۱	۱/۶۶

براساس نتایج بدست آمده از بررسی علائم بالینی بیماران که در جدول شماره ۳ خلاصه شده است، شایعترین علائم بالینی بیماران ما علائم حمله‌ای و هیپرتانسیون حمله‌ای (در حدود ۹۵٪)، سردرد (۷۱٪) و تعریق فراوان (۶۸٪) می‌باشند.

برخی از علائم پاراکلینیکی بیماران برحسب فراوانی و درصد در جدول شماره ۴ نشان داده شده است.

## بحث

فتوکروموسیتوم که بنام تومورهای کروماتین نیز معروف هستند، کانکول آمینها را تولید، ذخیره و ترشح می‌کنند و در اکثر موارد از مدولای قشر فوق کلیوی مشتق می‌گیرند. اما ممکن است از سلولهای کروماتین و یا از مسجاور گانگلیون سسپاتیک (فتوکروموسیتومهای خارج آدرنال یا پاراگانگلیوم) به وجود آیند (۱). شیوع فتوکروموسیتوم بین ۵۰۰ و ۱۰۰۰ در هر میلیون فرد مبتلا به فشار خون تخمین زده شده است (۱۴).

بیماری فتوکروموسیتوم در هر سنی شایع است و می‌تواند در نوزاد ۵ روزه و یا بیمار پیر ۹۲ ساله نیز ظاهر گردد (۱). در مطالعه کلینیک Mayo سن بیماران بین ۷۲-۱۲ سال با متوسط ۴۲ سال بوده و حداکثر شیوع بیماری در دهه‌های سوم تا پنجم برآورد شده است (۹).

Iselbacher و همکاران اظهار می‌دارند که در حدود ۵۱٪ بیماران مبتلا به فتوکروموسیتوم سابقه افزایش فشار خون و کریز را دارند. فتوکروموسیتوم همراه سنگهای مسجاری صفراوی در ۲۰-۱۵٪ موارد دیده می‌شود. هم چنین در حدود ۵٪ موارد این بیماری با صورت یک صفت انروزومال غالب به تنهایی و یا همراه با اختلالات دیگر به ارث می‌رسد (۱۱).

بر طبق یافته‌های بدست آمده اکثریت بیماران مورد مطالعه ما (حدود ۹۸٪) دارای سابقه افزایش فشار خون و کریز و (۱۶٪) سنگ صفراوی و در حدود (۳٪) نیز دارای سابقه قاعدگی بوده‌اند. تظاهرات بالینی فتوکروموسیتوم به علت اثرات فیزیولوژیکی و فارماکولوژیکی ساخته شده گانگول آمینهاست (۱۳). ممکن است آزاد شدن گانگول آمینها به علت تغییرات جریان خون و تکروز داخل تومور باشد. هیپر تانسینون شایعترین تظاهر بالینی بوده و حملات یا کریزهای هیپر تانسینون که اغلب قابل ملاحظه و هشدار دهنده هستند در بیش از نیمی از بیماران ایجاد می‌شوند (۱۱). اما با اینحال، مطالعات اخیر اختلافی بین افزایش فشار شریانی و شیوع غلظت پلاسماتی کاته کولامین را اثبات کرده‌اند. عدم همبستگی بین فشار خون و میزان کاته کولامین پلازما به واکنش ذاتی مایه‌چه‌های صاف عروق، حساسیت گیرنده و فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک نسبت داده می‌شود (۱۴).

بر اساس مطالعاتی در آمریکا که بر روی ۲۵۸۵ بیمار مبتلا به هیپر تانسینون صورت گرفته و ۱۱ مورد از آنان دچار فتوکروموسیتوم بوده‌اند، علائم بالینی بیماران در ۷۱٪ موارد سوزده در ۹۵٪ موارد تعریق فراوان و ۹۵٪ موارد طپش قلب ذکر شده است و بر این اساس

جدول شماره ۵: تست‌های بیوشیمیایی بیماران مورد بررسی

تست	تعداد بیمار	تعداد تست‌های بیمار
بیوشیمیایی	انجام‌شده	مورد مثبت نرمال*
VMA	۵۱	۱۱
کاته‌کولامین آزاد در ادرار ۲۴ ساعته	۳۳	۶
تست‌های لایمن	۱۳	۱
تست ریلین	۲	۱
تست‌کلو کاکون	۱	۱

\* لازم به ذکر است که کلیه موارد نرمال گزارش شده نیز نهایت فتوکروموسیتوم بوده‌اند

بر اساس یافته‌های بدست آمده در ۵ مورد، VMA بالا ولی کاته کولامین آزاد ادرار ۲۴ ساعته نرمال بوده است. ۳ بیمار کاته کولامین آزاد ادرار ۲۴ ساعته بالا و VMA نرمال داشته‌اند. در ۱ مورد نیز کاته کولامین آزاد ادرار ۲۴ ساعته و VMA هر دو نرمال بودند ولی بیمار با تشخیص فتوکروموسیتوم جراحی شد و پاتولوژی فتوکروموسیتوم آن را تایید کرده است.

بررسی نتایج مطالعات رادیولوژیک بیماران (جدول شماره ۶) نشان می‌دهد که CT scan بیشترین (۳۴ مورد) تکنیک مورد استفاده برای بیماران در این مطالعه بوده است. که نتایج همه آنها نیز مثبت گزارش شده است.

جدول شماره ۶: مطالعات رادیولوژیک بیماران

تست	تعداد بیمار	تعداد تست‌های بیمار
بیوشیمیایی	انجام‌شده	مورد مثبت نرمال
CT scan	۳۴	۳۴
آنژیوگرافی	۱۸	۱۷
سونوگرافی	۱۵	۱۳
MIBG	۱۳	۱۰
I.V.P	۲۲	۱۳

همچنین نتایج این بررسی نشان می‌دهد که میزان موارد بی‌خیمی حدود ۷٪ (۶ مورد) می‌باشد که ۲ مورد با متاستاز کبدی، ۱ مورد با متاستاز ریه‌ی و ۱ مورد متاستاز به ستون فقرات بوده است که در این ۴ مورد پاتولوژی نیز ماهیت متاستاز را فتوکروموسیتوم ذکر کرده است.

تحریک آزادسازی کاته کولامین‌ها می‌باشند، ممکن است انجام گیرد. میزان حساسیت تشخیصی مارکرهای پلاسمایی و اداری متفاوت می‌باشد. در میان مارکرهای اداری، متانفرینها علامت افزایش ترشح کاته کولامین‌ها هستند و از معتبرترین شاخصهای بیوشیمیایی ظهور فتوکروموسیتوم می‌باشند. حساسیت تشخیص متانفرینهای اداری (در حدود ۰/۹۸٪) خیلی بیشتر از کاته کولامینها و VMA (۶۰-۷۰٪) است. این اختلاف‌ها به علت تعدد و اختصاصی بودن مکانیسمهای فیزیولوژی مربوط به سنتز، آزادسازی و غیر فعال بودن مارکرها (کاته کولامین‌ها، متانفرین‌ها و VMA) و تنوع تظاهرات بالینی و الگوهای ترشحي فتوکروموسیتوم است (۱۷).

Brovo & Gifford در بررسی ۴۳ بیمار، میزان منفی کاذب VMA اداری را ۵۸٪ و متانفرینهای اداری را ۱۰٪ گزارش کرده‌اند (۱۸). Oishi و همکاران دریافتند که متانفرینهای توتال (نورمتانفرین + متانفرینها) موجود در ادرار ۲۴ ساعته و یا در نمونه ادرار یک ساعته تصادفی به طور کامل موجب جدا نمودن ۲۴ بیمار مبتلا به فتوکروموسیتوم از ۲۱ بیمار مبتلا به فشار خون اسانسیل و ۱۶ فرد طبیعی گردیده است (۱۴).

Duncan و همکاران، موارد منفی کاذب نوراپی نفرین آزاد اداری را در ۲۵ بیمار مبتلا به فتوکروموسیتوم، ۰٪ گزارش کرده‌اند (۱۹). Samaan و همکاران (۱۹۸۸) نیز حساس‌ترین تست غربالی برای تشخیص فتوکروموسیتوم را اندازه‌گیری کاته کولامین‌ها، VMA و متانفرینها می‌دانند (۲۰). البته Orchard و همکاران (۱۹۹۳) براساس نتایج بدست آمده از بررسی ۱۱۰ بیمار مبتلا به فتوکروموسیتوم در بین سالهای ۱۹۹۲-۱۹۸۰ در Mayo Clinic معتقدند که اندازه‌گیری متانفرینهای اداری و VMA با هم، دارای یک حساسیت ۹۸٪ در تایید بیماری می‌باشند (۲۱). Hanson و همکاران (۱۹۹۱) نیز اندازه‌گیری VMA ادرار ۲۴ ساعته و نوراپی نفرین را دارای بهترین حساسیت (۹۷٪) و اندازه‌گیری VMA و Acid Homovanillic را دارای بهترین ویژگی (۹۱٪) برآورد کرده‌اند (۲۲).

بنابراین ارزیابیهای کاته کولامین ادرار ۲۴ ساعته و متانفرین برای تشخیص فتوکروموسیتوم در اکثر بیماران کافی و مناسب می‌باشد. کاته کولامین اداری و ترشح متابولیتها ممکن است تحت تأثیر عملکرد کلیه، جریان ادرار و pH ادرار قرار گیرند. بعلاوه جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته مخصوصاً در بیماران خیلی کم سن اغلب مشکل است (۱۴).

نتیجه گرفتند که وجود این سه علامت همراه با افزایش فشار خون تشخیص فتوکروموسیتوم را مسجل می‌کند. ارزش و اهمیت این چهار علامت بالینی از نظر حساسیت (Sensitivity) حدود ۹۰/۹٪ و از نظر ویژگی (Specificity) حدود ۹۳/۸٪ می‌باشد (۱۵). همچنین آمارهای بدست آمده از مطالعه Finton و همکاران (۱۹۸۴) نشان می‌دهند که شیوع هیپرتانسیون حمله‌ای ۵۱-۲۶٪ و هیپرتانسیون ارتواستاتیک ۷۵-۵۱٪ می‌باشد (۸). در حالیکه در مطالعه ما شیوع هیپرتانسیون حمله‌ای ۹۸٪ و هیپرتانسیون ارتواستاتیک ۱۶/۶٪ گزارش شده است.

از دیگر علائم بیماران مبتلا به فتوکروموسیتوم، لرزش، عصبانیت یا اضطراب، رنگ‌پریدگی، ضعف، تهوع، استفراغ و درد قفسه سینه یا شکم می‌باشد.

حملات فتوکروموسیتوم با خوردن، تنفس کردن و یا تزریق داروهای خاصی نظیر داروهای بیهوشی، هیستامین، گلوکاگون، ACTH، Tyramine، سوکسینیل کولین کلراید، فنوتازین،  $\beta$ blockerها، ضدافسردگیهای سه حلقه‌ای و متوکلوپرامید و استعمال تنباکو تشدید می‌گردد (۱۴).

اختلال در تحمل به کربوهیدراتها در بیش از نیمی از بیماران مبتلا به فتوکروموسیتوم دیده می‌شود که ناشی از وقفه انسولین و تحریک آزاد شدن گلوکز از کبد می‌باشد. این اختلال بندرت نیاز به درمان اختصاصی داشته و پس از در آوردن تومور از بین می‌رود (۱۱).

در بیماران مبتلا به فتوکروموسیتوم، تغییرات الکتروکاردیوگرافی با وجود نبودن ایسکمی کلینیکی شایع هستند. تغییرات غیر اختصاصی موج ST-T و موج U برجسته ممکن است دیده شود. تاکیکاردی سینوسی، برادیکاردی سینوسی، تاکیکاردی سوپراونتریولار و انقباضات زودرس بطنی گزارش شده‌اند و ممکن است همراه با تپش قلب باشند (۱۳).

در تشخیص فتوکروموسیتوم، تکیه بر مسائل بالینی به تنهایی کافی نیست و تشخیص این عارضه براساس نتایج تستهای آزمایشگاهی است. ارزیابیهای بیوشیمیایی مورد استفاده برای تایید فتوکروموسیتوم، اندازه‌گیری کاته کولامین‌ها و متابولیتهای آنها نظیر VMA، متانفرین توتال و نورمتانفرین (NMN) در ادرار و یا در پلازما است. (۱۷، ۱۶). معمولاً می‌توان با یک بار اندازه‌گیری نمونه ادرار ۲۴ ساعته تشخیص بیماری را مطرح کرد، به شرط آنکه در هنگام جمع‌آوری نمونه اداری، بیمار دچار هیپرتانسیون یا علائم بیماری باشد (۱۱). Mornex و Peyrin اظهار می‌دارند که ارزیابیهای دیگری نیز که براساس تستهای دینامیکی مهار و یا

کننده‌های  $\beta$  و داروهای ضد آفسردگی ممکن است موجب به وجود آمدن مثبت کاذب با هیپرتانسیون شدید در طی تست سرکوب با کلونیدین شود (۲۴).

Grossman و همکاران تستهای کلونیدین و گلوکاگون را در ۲۲ بیمار با فنوکروموسیتوم و ۲۸ بیمار بدون فنوکروموسیتوم مورد ارزیابی قرار دارند. تست گلوکاگون به تنهایی دارای ویژگی بالا (۱۰۰٪) اما حساسیت پایین (۸۱٪) بود. در حالیکه تست کلونیدین دارای حساسیت بالا (۹۷٪) و ویژگی پایین (۶۷٪) بود. ویژگی پایین تست کلونیدین در این مطالعه، عمدتاً در ارتباط با انجام تست در بیماران با میزان کاته کولامین طبیعی در حال استراحت بود. زمانی که تست گلوکاگون و کلونیدین هر دو منفی باشد، تشخیص فنوکروموسیتوم خیلی بعید است (۱۴).

آزمایش تزریق فنتولامین یکی از انواع آزمایشات آدرنولیتیک است که به عنوان درمان آزمایشی در بعضی از بیماران با کریز هیپرتانسیون و تظاهرات بالینی فنوکروموسیتوم مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۱). یکی دیگر از روشهای ارزیابی تشخیصی فنوکروموسیتوم، کروموگرانین آ (Chromogranin A (CgA) می‌باشد. در یک بررسی توسط Bravo و Canale (۱۹۹۴)، منافع کلینیکی کروموگرانین A به تنهایی و همراه با کاته کولامین‌های پلاسما در تشخیص فنوکروموسیتوم در بیماران مبتلا به اختلال کلیوی خفیف تا متوسط مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که CgA سرم، قدرت تشخیص اختصاصی ضعیفی برای تشخیص فنوکروموسیتوم در مواقعی که عمل کلیه آسیب دیده است، دارد. ارزیابی CgA همراه با کاته کولامین‌های پلاسما، دارای حساسیت کمتر ولی ویژگی، دقت و ارزش اخباری مثبت بالایی می‌باشد (۲۵). لوکالیزاسیون تومور نه تنها تشخیص فنوکروموسیتوم را مسجل می‌کند بلکه به جراح نیز در طرح‌ریزی عمل جراحی کمک می‌نماید. اخیراً از سه نوع مطالعه رادیولوژیک در زمینه لوکالیزاسیون تومور در فنوکروموسیتوم استفاده می‌کنند:

(۱) CT Scan (۲) MRI (۳) MIBG

CT Scan آدرنالها ممکن است بهترین تکنیک برای لوکالیزاسیون یک فنوکروموسیتوم باشد. زیرا که آسان، سالم و بیشتر از سایر تکنیکها در دسترس می‌باشد (۲۶) و قادر است تومورهای بیش از ۰/۵ سانتی‌متر را مشخص نماید و میزان حساسیت و ویژگی آن به ترتیب حدود ۹۸-۸۵٪ و ۷۰٪ می‌باشد (۱۴، ۲۷). ارزش اخباری مثبت و منفی برای لوکالیزاسیون تومور توسط CT Scan، ۹۵٪ و ۱۰۰٪ گزارش شده است (۲۱).

غلظت پایه کاته کولامین پلاسما معمولاً در بیماران مبتلا به فنوکروموسیتوم نسبت به افراد دیگر حتی با در نظر گرفتن مقدار تغییرات طبیعی ناشی از تغییر وضعیت، ورزش و تحریکات روانی، چندین برابر بیشتر است. مقادیر کاته کولامین پلاسما  $2000 \text{ pg/ml}$  و یا بیشتر برای تشخیص قابل ملاحظه هستند. مقادیر کمتر از  $500 \text{ pg/ml}$  مشکوک هستند و آزمایش باید دوباره تکرار گردد و بیمار ممکن است نیاز به تستهای فارماکولوژیک داشته باشد (۱۴).

گاهی اوقات در بیماران، اختلالات بینابینی (Borderline) در تستهای بیوشیمیائی دیده می‌شود، خصوصاً در مورد کاته کولامین پلاسما که دیده شده یک overlap بین بیماران با فشار خون اسانسیل (اساسی) و فنوکروموسیتوم وجود دارد.

تشخیص اصلی در موارد مشکوک، هنگامی که بیماران مبتلا به فنوکروموسیتوم از بیماران غیر فنوکروموسیتوم با میزان نسبتاً کم افزایش کاته کولامین که ثانویه به افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک هستند، باید تشخیص داده شود، صورت می‌گیرد (۱۴). تستهای فارماکولوژیک یا از ترشح یک تومور فنوکروموسیتوم جلوگیری می‌کنند و یا فعالیت زیاد سیستم عصبی سمپاتیک را مهار می‌نمایند. یک تست سرکوب معمولاً هنگامی که یافته‌های بالینی قویاً دلالت بر فنوکروموسیتوم دارند، اما تولید کاته کولامین کم است ( $1000 \text{ pg/ml}$ ) و فشار خون تنها مختصری افزایش یافته ( $160/100$ ) انجام می‌گیرد. تست تحریکی گلوکاگون بطور وسیعی بکار می‌رود، زیرا دارای عوارض جانبی کمی است. گلوکاگون موجب افزایش واضح در میزان کاته کولامین پلاسما (حداقل سه برابر یا بیشتر از  $2000 \text{ pg/ml}$ ) در بیماران مبتلا به فنوکروموسیتوم، تا ۳ دقیقه بعد از تجویز می‌گردد. در بیماران با یا بدون افزایش فشار خون، یک افزایش متوسط در میزان کاته کولامین پلاسما ( $2000-1000 \text{ pg/ml}$ ) دلالت بر این دارد که یک تست سرکوب کلونیدین باید انجام گیرد (۱۴).

کلونیدین که یک  $\alpha_2$  آگونیست مرکزی است و بطور طبیعی فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک را سرکوب می‌کند، نمی‌تواند ترشح کاتکول آمین از فنوکروموسیتوم را کاهش دهد و بنابراین برای تشخیص استفاده می‌گردد (۲۳، ۱۸). مطالعات نشان می‌دهند که یک نوراپی نفرین پلاسمايي بدون استرس بیش از  $2000 \text{ pg/ml}$  برای فنوکروموسیتوم، تشخیصی است. در بیمارانی که نوراپی نفرین پلاسمايي کمتر از  $2000 \text{ pg/ml}$  دارند، تست سرکوب با کلونیدین تا ۹۲٪ دقت تشخیص دارد. استفاده از داروهای دیورتیک، بلوک

برای موارد بدخیمی پیدا نشده است، تشخیص بدخیم بودن براساس تظاهرات بالینی بیماری در بیماران می باشد. در موارد بدخیمی، Survival پنج ساله بیماران حدود ۴۳٪ می باشد (۲۸،۲۹،۳۰).

در بیماری فتوکروموسیتوم مورتالیتی حول و حوش جراحی، کمتر از ۱٪ و موریبیدیته ۱۶٪ برآورد شده است (۲۱).

ضمناً فتوکروموسیتوم یک عارضه نادر حاملگی است و برای سلامتی مادر و جنین یک درمان جدی را مطرح می سازد در صورتی که تومور قبل از زایمان تشخیص داده شود بطور قابل توجهی موجب کاهش مرگ و میر می گردد (۷). از نظر بالینی ثابت شده است که حاملگی باعث تشدید علائم یک فتوکروموسیتوم توام ولی نسبتاً خاموش می شود. مشخص نشده است که چگونه این وضع پیش می آید، ولی تغییرات آندوکرینی و فشار جنین روی تومور ممکن است باعث افزایش تولید کاتکول آمین ها گردد (۳۱).

در صورتی که حملات فتوکروموسیتوم در دوران حاملگی ایجاد شود، اگر در سه ماهه اول و دوم حاملگی تشخیص داده شود، باید بلافاصله تومور را با جراحی خارج کرد و همزمان با آن باید داروهای  $\alpha$  بلاکر نیز داده شود و در صورت تشخیص در سه ماهه سوم باید  $\alpha$  بلاکر به بیمار داده و همراه با آن مانیتورینگ دقیق فشار خون صورت گیرد. زایمان باید از طریق سزارین باشد. باید توجه داشت که زایمان طبیعی از راه واژن در بیماران مبتلا به فتوکروموسیتوم بسیار خطرناک است. از طرف دیگر همراهی فتوکروموسیتوم با حاملگی احتمال سقط خودبخودی را افزایش می دهد (۳۲، ۱).

میزان مورتالیتی مادران در صورتی که فتوکروموسیتوم آنها قبل از حاملگی تشخیص داده شده باشند ۱۸٪ می باشد (۱۴).

## منابع

- 1- Degroot leslie J: Endocrinology, Third Edition, saunders com.1995.
- 2- Mayo cH: Paroxysmal hypertension with tumor of retroperitoneal nerve: Report of case. JAMA 89: 1047-1050, 1927.
- 3- Roux C: In pheochromocytoma. New York, springerverlag, 1977.
- 4- Minno AM, Bennett WA, Kvale WF: pheochromocytoma : A study of 15 cases diagnosed at autopsy. N Engl J Med 251:956-965, 1954.
- 5- Von Schlegel GG: Neurofibromatose Recklinghausen und

MRI نسبت به CT Scan دارای چندین مزیت است. بیماران در این روش در معرض رادیاسیون قرار نمی گیرند و نیازی به تزریق داخل وریدی ماده حاجب نیست. MRI روش انتخابی لوکالیزاسیون در زنان حامله است زیرا برای جنین خطرناک نیست. همچنین این روش در بیمارانی که Clips های جراحی دارند و ممکن است موجب اشکال و تداخل در CT Scan نمایند، مورد استفاده قرار می گیرد. حساسیت و ویژگی MRI به ترتیب ۱۰۰٪ و ۶۷٪ می باشد (۱۴).

قابل استفاده ترین روش لوکالیزاسیون تومور metaiodobenzylguanidine (MIBG) با حساسیت حدود ۸۳-۷۸٪ و ویژگی حدود ۱۰۰٪ می باشد. (۱۴، ۲۶) MIBG -  $I^{131}$  هم باعث لوکالیزاسیون آناتومیکی و هم تعیین مشخصات عملی تومور می گردد. Hanson و همکاران، میزان حساسیت و ویژگی اسکن MIBG  $I^{131}$  را ۸۸٪ برآورد کرده اند. آنان همچنین معتقدند که در بیمارانی که اندازه گیری VMA و اسکن MIBG  $I^{131}$  طبیعی بودند، هیچ مورد فتوکروموسیتوم در بررسی آنان یافت نشده است و در بیمارانیکه اندازه VMA و اسکن MIBG  $I^{131}$  غیر طبیعی بودند، معمولاً فتوکروموسیتوم وجود داشت (۲۲).

فتوکروموسیتوم اکثراً خوش خیم می باشد، اما تا ۱۰٪ آنها دارای سیر بدخیمی یا متاستازهای دور دست هستند. محل های شایع متاستاز، استخوانها، غدد لنفاوی، کبد، ریه، مغز و طناب نخاعی می باشد (۱۴).

۱۵-۱۰٪ موارد فتوکروموسیتوم بدخیم هستند که بیشتر موارد بدخیمی، اکسترآدرنال می باشند (۱۲). از آنجائی که مورفولوژی خاص تشخیصی یا معیارهای بافتی قابل اعتمادی از نظر پاتولوژی

pheochromocytom. Schweiz med wochen schr 90:31-39, 1960.

- 6- Lack EE: Pathology of the adrenal gland. In Roth LM (ed) : Contemporary Issues in surgical pathology, V (14). New York Churchill Livingstone, 1990.
- 7- Landsberg, L, young JB: Catecholamines and the adrenal medulla. In wilson JD, foster DW (eds) : William's Textbook of Endocrinology. Philadelphia, WB Saunders, PP:621-705, 1990.
- 8- Finton CK, chernow B, Keiser HR: pheochromocytoma : clinical considerations frontiers of Clinical Neuroscience. vol 2, 1984, pp:489-493.

- 9- Gifford R W Jr, and et al : clinical features, diagnosis and treatment of pheochromocytoma : A review of 76 cases. *Mayo clin proc* 39:281-302, 1964.
- 10- Hermann H, Mornex R: Human Tumors secreting catecholamines, New york, Mac for the diagnosis of pheochromocytoma. *N - Engl - J - Med.* 1988, 319:135-142.
- 11- Isselbacher; and et all : Harrison's principles of internal medicine 13 th edition 1994
- 12- Manger WM, Gifford R W Jr: Pheochromocytoma. New york springer - verlag, 1977.
- 13- Wilson Jend, and Foster Daniel W: Williams Textbook of Endocrinology, 8th edition, W.B. Saunders comp, 1992.
- 14- Bravo EL: Pheochromocytoma : New concepts and future trends. *kidney Int* 40(3) : 544-556, 1991.
- 15- Plouin PF; and et al : Le depistage du pheochromocytoma: chezquels hypertendus? Étude semilogique chez 2, 585 hypertendus dont ayaut un phèochromocytome : *Nouv press Med* 10:869-872, 1981. *AM-J-Med*, 1972, 53, pp:381.
- 16- Naki - T : Advances in diagnostic procedures for detection of pheochromocytoma. *Rinsho - Byori*, 1993, 41:920, pp:117-22.
- 17- Peyrin - L; and Mornex - R : Biological diagnosis of pheochromocytoma : impact of technological improvement. *Ann Biol-Clin- Paris* 1993 51(10-11) :835-65.
- 18- Bravo EL: Gifford R W Jr: phochromocytoma : Diagnosis. Localization and mangement. *N Engl J Med* 311:1298-1303, 1984.
- 19- Duncan M W; and et all. Measurement of norepinephrine and 3,4 dihydroxyphenylglycol in urine and plasma practice of oncology. philadelphia, JB Lippincott, 1989, pp:1301-1303.
- 20- Samaan - N A; Hickey - R c; and shutts - P E : Diagnosis localization, and management of pheochromocytoma. pitfalls and follow - up in 41 patients. *Cancer.* 1988, 62(11):2451-60.
- 21- Orchard - T; and et al : Pheochromocytoma-Continuing evolution of surgical therapy . *surgery* 1993 114(6):1153-8
- 22- Hanson - M W; and et all : Iodine 131-labeled metaiodobezylguanidine scientigraphy and biochemical analysis in suspected pheochromocytoma. *Arch-Inter- Med* - 1991, 151(7):1397-402.
- 23- Bravo E I, and et al : Clonidine suppression test: A useful aid in the diagnosis of pheochromocytoma *N Engl J Med* 305:6233-626, 1981.
- 24- Sjoberg, Robert, Simcic, Kenneth; and kidd, Gerald : The Clonidine suppression test for pheochromocytoma. *Arch Intern Med.* 1992, 152, pp:1193-1197.
- 25- Canale M P; and Bravo, E I: Diagnostic Specificity of serumchromogranin - A for pheochromocytoma in patients with renal dysfuncton. *J - Clin - Endocrinol - Metab* 1994, 78(5), pp:1139-44.
- 26- Glazer G M, Francis I R, Quit L E: Imaging of the adrenal glands. *Inves Radiol* 23:3-11, 1988.
- 27- Maurea S, and et all. I131. MIBG Scintigraphy in preoperative andpost Millan : 1-14, 1964.
- 28- Melicow M M: one hundred cases of pheochromocytoma (107tumors) at the columbia - presbyterian Medical Center, 1926-1976: A clinicopathological analysis. *Cancer* 40:1987-2004, 1977.
- 29- Norton J A, Doppman J I, Hellman S, Rosenberg S A (eds) : *Cancer principles and.*
- 30- Remine W H; and et al: current mangement of pheochromocytoma. *Ann surg* 179 : 740-748, 1974.
- 31- Simanis J; and et all: unresectable pheochromocytoma in pregnancy pharmacology and biochemistry
- 32- Ein S H, Shandling B, wesson D, filler R M: Recurrent pheochromocytomas in children. *J pediav surg* 25:1063-1065, 1990 operative evaluation of paragangliomas : Comparagangliomas: comparison with CT and MRI imaging . *J Nucl Med* 34 : 173 - 179, 1993