

## کلسینوز تومورال اولیه: پاسخ سریع درمانی به استازولامید

دکتر محمد ابراهیم خمسه، دکتر فرهاد حسین‌پناه، دکتر فروغ هاشمی

### چکیده

کلسینوز تومورال اولیه اختلال وراثتی متابولیسم فسفر است که به شکل توده‌های بافت نرم در اطراف مفاصل بروز می‌کند. افزایش سطح سرمی فسفر و شکل فعال ویتامین D از ویژگی‌های این بیماری است. درمان جراحی معمولاً با عود مجدد توده‌ها در محل همراه است و درمان دارویی نیز معمولاً موفقیت‌آمیز نیست. مورد معرفی شده در این مقاله مرد هجده ساله‌ای است که به دلیل بروز توده‌های متعدد در اطراف مفاصل و هیپرفسفاتمی بررسی شد. پس از انجام آزمون‌های بیوشیمیایی و آسیب‌شناسی، تشخیص کلسینوز تومورال اولیه مطرح شد و بیمار تحت درمان با استازولامید قرار گرفت. چهار هفته پس از شروع درمان، سطح سرمی فسفر به حد طبیعی برگشت و اندازه توده‌های بافت نرم کاهش چشمگیری نشان داد.

واژگان کلیدی: کلسینوز تومورال، استازولامید، هیپرفسفاتمی

### مقدمه

کلسینوز تومورال اولیه نوعی اختلال وراثتی است که در آن املاح کلسیم - فسفات به شکل توده در اطراف مفاصلی مانند آرنج، شانه و ران رسوب می‌کند.<sup>۱</sup> از نظر بیوشیمیایی، سطح سرمی فسفر و شکل فعال ویتامین D در این بیماران بالاست. این بیماری بیشتر در آفریقا گزارش شده است و سن بروز بیماری دو دهه اول زندگی است.<sup>۲</sup> اتیلوژنی بیماری هنوز شناخته شده نیست. رسوب کلسیم در بافت نرم به شکل توده‌های بزرگ در اطراف مفاصل است. اندازه این توده‌ها به تدریج بزرگ می‌شود و پس از برداشتن از طریق جراحی مجدداً عود می‌کند.

### مواد و روش‌ها

بیمار مردی است ۱۸ ساله اهل کرمان که به دلیل وجود

توده‌ای که هشت ماه قبل در ناحیه فوقانی و خارجی ران راست به وجود آمده به کلینیک غدد مراجعه کرده است. بیمار از ۱۴ ماه قبل به دنبال ضربه به آرنج چپ متوجه برآمدگی در آن ناحیه شده بود. برآمدگی بدون درد و قرمزی بوده، محدودیت حرکتی در آرنج به همراه نداشت. این توده توسط متخصص ارتوپدی جراحی شد و بررسی آسیب‌شناسی، نقرس کاذب را گزارش کرد و بیمار تحت درمان با کولشی‌سین قرار گرفت. پس از شش ماه بیمار متوجه توده‌ای در ناحیه فوقانی و خارجی ران سمت راست خود شد که بدون قرمزی، درد و محدودیت حرکتی بوده، به تدریج بزرگ می‌شد. همزمان بیمار متوجه برآمدگی‌هایی در زیر چانه و روی زانوی سمت راست خود گردید. در شرح حال، بیمار دردهای استخوانی و دردهای مفصلی را ذکر کرده و تا به حال بیماری خاصی نداشته است.

در معاینه بالینی، علایم حیاتی در حد طبیعی بوده، در معاینه سر و گردن، قلب، ریه، و شکم نکته مثبتی وجود نداشت. در معاینه مفاصل، محدودیت حرکت، قرمزی و تورم دیده نشد. توده بافت نرم به ابعاد ۲×۲ سانتی‌متر مربع متحرک و بدون درد و قرمزی در زیر چانه لمس شد. در اندام فوقانی راست آثار عمل جراحی در ناحیه آرنج مشاهده

بیمارستان فیروزگر،

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران

نشانی مکاتبه: تهران، میدان ولیعصر، خیابان به‌آفرین، مرکز

آموزشی - درمانی فیروزگر

E-mail: avaskh@yahoo.com

۲۷۵ میلی‌گرم (مقدار طبیعی ۲۵۰-۷۵۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت) گزارش شد.

سونوگرافی شکم و لگن هیچ نکته پاتولوژیکی نشان نداد. MRI لگن توده‌ای خارج از لگن را در سمت خارج تروکانتر راست بدون اتصال به استخوان یا مفصل نشان داد.

در بررسی مجدد پاتولوژی، نمونه‌برداری از بافت نرم آرنج، سلول‌های ژنانت را با گرانول‌های بازوفیلیک و ارتشاح لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها، به همراه کلسیفیکاسیون وسیع و رسوب کریستال نشان داد که در مجموع کلسینوز تومورال را مطرح می‌کند.

## بحث

کلسینوز تومورال از نظر پاتوژنز به سه زیر گروه تقسیم می‌شود:<sup>۲</sup>

۱. کلسینوز تومورال اولیه همراه با سطح سرمی فسفر در حد طبیعی؛ در این بیماران سطح سرمی کلسیم و فسفر طبیعی است و شواهد قبلی دال بر کلسیفیکاسیون بافت نرم وجود ندارد.

۲. کلسینوز تومورال اولیه همراه با افزایش سطح سرمی فسفر؛ در این بیماران سطح سرمی کلسیم در حد طبیعی است ولی سطح فسفات سرم بالاتر از طبیعی است.

۳. کلسینوز تومورال ثانویه؛ این بیماران به دلیل بیماری زمینه‌ای، مستعد کلسیفیکاسیون بافت نرم هستند.

اکثریت بیماران با تورم بدون درد بافت نرم به صورت منفرد یا متعدد در اطراف مفاصل مراجعه می‌کنند. شایع‌ترین محل این توده‌ها اطراف مفصل ران است (۷۵٪ موارد).<sup>۴</sup>

هیپر فسفاتمی به دلیل بازجذب بیش از معمول فسفر از توبول‌های کلیوی به وجود می‌آید.<sup>۵</sup> سطح سرمی کلسی‌تریول نیز بالا می‌رود و این امر موجب افزایش جذب فسفات از سیستم گوارش می‌شود، در نتیجه سطح سرمی فسفر بالاتر می‌رود. سطح سرمی PTH و کلیرانس کراتینین طبیعی است.<sup>۵</sup>

بررسی‌های اولیه نشان می‌دهد که این بیماری به طریق اتوزومال مغلوب منتقل می‌شود.<sup>۶</sup> مطالعه لیسل و همکاران نشان داد که در چهار خانواده مورد مطالعه، بیماری به فرم اتوزومال غالب منتقل شده است. ولی نتایج این مطالعه را

شد اما توده‌ای لمس نشد. در اندام تحتانی راست توده‌ای به ابعاد ۱۰×۱۰ سانتی‌متر مربع بدون درد و قرمزی و غیر متحرک با قوام سفت لمس گردید (شکل ۱). محدودیت حرکتی و درد در مفصل ران وجود نداشت. در بالای زانوی راست نیز توده بافت نرم به ابعاد ۳×۳ سانتی‌متر مربع لمس شد.



کل ۱- توده ران راست بیمار قبل از درمان

در بررسی‌های آزمایشگاهی این نتایج مشاهده شد (مقادیر طبیعی در پرانتز ذکر شده است): هموگلوبین ۱۲/۴ گرم در دسی‌لیتر (۱۴-۱۸ gr/dL)، آلبومین ۴/۵ گرم در لیتر (۳/۵-۵/۵ gr/L)، کلسیم سرم ۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۹-۱۰/۵ mg/dL)، فسفر ۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۳-۴/۵ mg/dL)، سدیم و پتاسیم سرم طبیعی. کلسیم و فسفر سرم مجدداً آزمایش شد که به ترتیب ۹/۷ و ۷/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر گزارش شدند. نتیجه دیگر آزمایش‌ها به این ترتیب بودند: کراتینین سرم ۰/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، آلکالن فسفاتاز ۱۰۹ واحد در میلی‌لیتر (۹۸-۲۵۱ U/mL)، PTH سرم ۱۲ پیکوگرم در میلی‌لیتر (۹-۵۵ pg/mL)، اسید اوریک سرم ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۴/۳-۸/۰ mg/dL). نمونه ادرار ۲۴ ساعته بیمار از نظر دفع ادراری فسفر، کلسیم و اسید اوریک بررسی شد. میزان فسفر ادرار ۲۴ ساعته ۵۳۵ میلی‌گرم (مقدار طبیعی کمتر از ۱۰۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت)، کلسیم ۶۵۶ میلی‌گرم (مقدار طبیعی کمتر از ۲۷۵ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت) و اسیداوریک

دسی‌لیتر و اندازه توده‌های بافت نرم به میزان قابل توجهی کاهش یافت به شکلی که اندازه توده اطراف مفصل ران به ۳×۴ سانتی‌متر رسید و توده‌های زیر چانه و اطراف زانو کاملاً از بین رفتند (شکل ۲). در حالی که گزارش‌های موجود از مصرف درازمدت استازولامید نتیجه چندان رضایت‌بخشی را نشان نداده‌اند.



شکل ۲- وضعیت بیمار پس از درمان

نمی‌توان به تمام موارد کلسینوز تومورال تعمیم داد. ژن بیماری هنوز شناخته نشده است. این واقعیت که کلسینوز تومورال به طور عمده در نژاد آفریقایی بروز می‌کند از نظر ژنتیکی اهمیت دارد و نشان می‌دهد که موتاسیون ژنی به همراه سایر عوامل ژنتیکی و محیطی زمینه بروز بیماری را مهیا می‌کند.<sup>۷</sup>

جهت درمان ضایعات، جراحی برای برداشتن توده‌های بزرگ به کار می‌رود<sup>۸</sup> ولی ضایعات جدید در همان محل مجدداً ظاهر می‌شوند که ممکن است به داخل فیبرهای عضلانی نفوذ کنند.<sup>۹</sup>

تخلیه محتویات توده می‌تواند اندازه آن را کوچک کند ولی احتمال بروز عفونت در محل توده وجود دارد.<sup>۲</sup> در هر حال روش‌های جراحی تأثیری بر پاتوفیزیولوژی بیماری نخواهند داشت. در مورد اثر درمانی آنتی‌اسید یا استازولامید اتفاق نظر وجود ندارد<sup>۱۰</sup> و محدودیت کلسیم و فسفر در رژیم غذایی نیز با بهبود نسبی همراه است. استفاده از کلسیتونین باعث افزایش دفع ادراری فسفر می‌شود و از ایجاد مجدد توده‌ها جلوگیری می‌کند.<sup>۱۱</sup>

بیمار معرفی شده از زیر گروه کلسینوز تومورال اولیه همراه با هیپرفسفاتمی است که سابقه خانوادگی ندارد. یک ماه پس از شروع درمان با استازولامید و آلومینیوم هیدروکساید، سطح سرمی فسفر به ۳/۸ میلی‌گرم در

## References

1. Inclan A, Leon P, Camejeo MG. Tumoral calcinosis. JAMA 1943; 121:490-495.
2. Baldursson H, Evans EB, Dodge WF, Jackson WT. Tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. A report of a family with incidence in four siblings. J Bone Joint Surg Am. 1969; 51:913-25.
3. Smack D, Norton SA, Fitzpatrick JE. Proposal for a pathogenesis-based classification of tumoral calcinosis. Int J Dermatol. 1996; 35:265-71.
4. Pakasa NM, Kalengayi RM. Tumoral calcinosis, a clinicopathological study of 111 cases with emphasis on the earliest changes. Histopathology. 1997; 31:18-24.
5. Zerwekh JE, Sanders LA, Townsend J, Pak CY. Tumoral calcinosis: evidence for concurrent defects in renal tubular phosphorus transport and in 1 alpha,25-dihydroxycholecalciferol synthesis. Calcif Tissue Int. 1980; 32:1-6.
6. Prince MJ, Schaeffer PC, Goldsmith RS, Chausmer AB. Hyperphosphatemic tumoral calcinosis: association with elevation of serum 1,25-dihydroxycholecalciferol concentrations. Ann Intern Med. 1982; 96:586-91.
7. DiMeglio LA, White KE, Econs MJ. Disorders of phosphate metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000; 29:591-609.
8. Reed RJ, Hunt RW. Granulomatous (tumoral) calcinosis. Clin Orthop. 1965; 43:233-40.
9. Seimon LP. Tumoral calcinosis: a surgical problem. J Pediatr Orthop. 1982; 2:409-15.
10. Yamaguchi T, Sugimoto T, Imai Y, Fukase M, Fujita T, Chihara K. Successful treatment of hyperphosphatemic tumoral calcinosis with long-term acetazolamide. Bone. 1995; 16:247S-250S.
11. Langman C, Thorson D, Shaykin R. Tumoral calcinosis and parathyroid hormone dynamics. J Bone Miner Res 1999; 14:15.