

تومورهای کرتکس آدرنال در کودکان و نوجوانان: بررسی تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی و اهمیت یافته‌های حاصل از مطالعه هورمون‌های ورید آدرنال

دکتر علی اصغر میرسعیدقازی^(۱)، دکتر جعفر مفید^(۲)، دکتر محمدتقی صالحیان^(۳)، دکتر بهار جعفری^(۳)،
دکتر خندان زارع^(۳)، دکتر فرزانه رحیمی^(۳)، پروانه ارباب^(۱)، ماه‌طلعت نفرآبادی^(۱)، دکتر مهدی هدایتی^(۱)

چکیده

مقدمه: تومورهای کورتکس آدرنال در کودکان بسیار نادر است و تنها چند مورد آن در مجلات پزشکی فارسی زبان به چاپ رسیده است. در این مقاله ۶ بیمار که در مراجعه به مطب یکی از نویسندگان مقاله (ع-ا-م ق) یا در بخش غدد بیمارستان آیت‌اله طالقانی بیماری آنها تشخیص داده شده بود و در بخش جراحی بیمارستان تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، معرفی می‌شوند. مواد و روش‌ها: به منظور کسب اطلاعات دقیق‌تر از خصلت ترشحات تومورها، در حین عمل جراحی یک نمونه خون از ورید آدرنال سمت مبتلا تهیه و محتوای هورمونی آن با نمونه همزمان خون محیطی مقایسه شد. بیماران شامل دو پسر و چهار دختر بودند. یافته‌ها: پنج بیمار با علائم مردنمایی شامل هیرسوتیسم، آکنه، رشد عضلانی، کلیتورومگالی و یک بیمار با ژنیکوماستی و اختلال رفتاری مراجعه نموده بودند. سه بیمار قبل از مراجعه به این مرکز با تشخیص هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH) تحت درمان با کورتیکوستروئید بودند. در سه بیمار افزایش ترشح کورتیزول به اثبات رسید حال آنکه در هیچ یک از این سه بیمار علائم سندرم کوشینگ مشهود نبود. در بیماران مبتلا به ویریلیسم، تستوسترون و دهیدرواپی‌اندروسترون سولفات (DHEA-S) سرم به ترتیب ۶۹۵-۲۷۶ نانوگرم در دسی‌لیتر و ۱۷۹۰-۲۵۶ میکروگرم در دسی‌لیتر تعیین شد. در بیمارانی که افزایش ترشح کورتیزول و تستوسترون داشتند، کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته بعد از مهار با دگزامتازون ۱۵۴-۳۱ میکروگرم در ۲۴ ساعت تعیین شد. بررسی هورمون‌های ورید آدرنال نشان داد که تستوسترون، DHEA-S، 17-OH progesterone، استرادیول و کورتیزول مستقیماً از تومور ترشح شده‌اند. CT اسکن و سونوگرافی موفق به نشان دادن تومور در تمامی موارد بود. عمل جراحی در همه بیماران بدون عارضه انجام شد. وزن تومورها بین ۳۶ تا ۱۰۳ گرم تعیین شد و در پیگیری از بیماران که بین ۳ ماه تا ۱۱ سال (متوسط ۵ سال) بود موردی از عود تومور مشاهده نشد. نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که تظاهرات آندروژنیک در کودکان شایع است و لازم است در تمامی کودکانی که با تشخیص بلوغ زودرس مراجعه می‌نمایند، وجود تومورهای آدرنال در تشخیصی افتراقی مطرح شود. درمان صحیح این بیماری عمل جراحی است و پیش‌آگهی تومورهای با وزن حدود ۱۰۰ گرم یا کمتر بسیار رضایت‌بخش است.

واژگان کلیدی: تومورهای کورتیکال، دوران کودکی، بلوغ زودرس، تومورهای استروژن‌ساز، سندرم کوشینگ

مقدمه

تومورهای کورتکس آدرنال در کودکان بسیار نادر است و تنها ۰/۵٪ از تومورهای اطفال را تشکیل می‌دهد. در

(۱) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم،

(۲) بخش جراحی عمومی، بیمارستان طالقانی،

(۳) بخش پاتولوژی، بیمارستان طالقانی،

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
نشانی مکاتبه: تهران، اوین، بیمارستان طالقانی، مرکز تحقیقات
غدد درون‌ریز و متابولیسم، دکتر علی اصغر میرسعید قازی

E-mail: ghazi@erc-iran.com

طریق کاتتر که به سبب تحمیل هزینه سنگین، عوارض غیرقابل انکار و نیاز به پرسنل مجرب منحصراً تنها در چند مرکز انجام می‌شود، نمونه‌گیری در حین عمل از ورید آدرنال - که فاقد هرگونه عوارض است - اطلاعات ارزشمندی در زمینه خصلت ترشحاتی تومورهای آدرنال ارایه می‌نماید.

مواد و روش‌ها

بیماران شامل ۴ دختر و ۲ پسر بودند. ۵ بیمار با تابلوی مردنمایی و یک بیمار با تابلوی سایکوز، ژنیکوماستی دو طرفه و سندرم کوشینگ مراجعه نمودند. مشخصات بالینی و آزمایشگاهی بیماران در جداول (۱) و (۲) مشاهده می‌شود. هورمون‌های استروئیدی و متابولیت‌های مربوط در حالت پایه و همچنین بعد از مصرف دگزامتازون - که با سن و وزن بیمار تطبیق داده شده بود- در خون و ادرار ۲۴ ساعته با استفاده از کیت‌های تجاری سنجیده شد. تمامی آزمون‌های تستوسترون، استرادیول، DHEA-S، ۱۷-هیدروکسی پروژسترون، کورتیزول سرم و ادرار، توسط کیت‌های ELISA از کمپانی DRG آمریکا انجام شد. نمونه ورید آدرنال در همه بیماران به جز بیمار شماره ۲ در هنگام عمل جراحی تهیه شد. برای تعیین میزان هیرسوتیسم از معیار فریدمن - گالوی^۷ و جهت تعیین سن استخوانی از معیار گرولر^۶ استفاده شد. در تمامی بیماران سونوگرافی و CT اسکن جهت تعیین محل تومور انجام شد. بیماران همگی تحت عمل جراحی قرار گرفتند و نمونه‌های تهیه شده در بخش پاتولوژی بیمارستان بررسی شد. همه بیماران بدون عارضه خاص بعد از عمل جراحی بیمارستان را ترک کردند. در تمامی بیماران پیگیری ماهانه در سه ماه اول و سپس هر سه ماه در طول سال اول و سپس سالانه توصیه شد. جدول (۳) نتایج بررسی‌های ورید آدرنال، ورید محیطی و نمونه‌ای را که در طول هفته اول بعد از جراحی تهیه شده بود، نشان می‌دهد.

بیمار شماره ۱

بیمار دختر دو ساله‌ای بود که به سبب آکنه، ورم صورت، ریزش موهای ناحیه پیشانی و بزرگی کلیتوریس به

بزرگسالان نیمی از این تومورها از نظر ترشحاتی فعال و نیمی فاقد ترشح هورمونی‌اند. ولی در کودکان حدود ۹۵٪ از تومورها کارکرد ترشحاتی دارند. به سبب افزایش ترشح تستوسترون، کورتیزول، آلدوسترون و استروژن در این تومورها تظاهرات مختلف بالینی نظیر مردنمایی^۱، سندرم کوشینگ، فشارخون، زن نمایی^۲ یا مخلوطی از یافته‌های فوق آشکار می‌شود.^{۱-۳}

در طول ۱۷ سال تجربه بالینی، ۶ کودک و نوجوان مبتلا به تومور آدرنال در مراجعه به مطب یکی از نویسندگان (م) (ق) و بخش غدد بیمارستان آیتاله طالقانی تشخیص داده شده و در سرویس جراحی بیمارستان جراحی شده‌اند. تشخیص بیماری بر مبنای علایم بالینی، تعیین میزان هورمون‌ها و متابولیت آنها در خون یا ادرار ۲۴ ساعته و تصویربرداری از غدد آدرنال بوده است. بیماران ۳ ماه تا ۱۱ سال (متوسط ۵ سال) تحت نظر بوده‌اند و در هیچ یک علایمی از عود بیماری مشاهده نشده است.

برای تعیین این که چه مقدار از هورمون‌های موجود در خون ناشی از ترشح مستقیم آدرنال و چه مقدار ناشی از تبدیل‌های محیطی هورمون‌های استروئیدی در بافت‌هاست^۳ و به منظور کسب اطلاعات دقیق‌تری از کارکرد ترشحاتی این تومورها در هنگام عمل جراحی، یک نمونه خون از ورید آدرنال سمت مبتلا و یک نمونه خون همزمان از ورید محیطی ۵ بیمار تهیه و محتوای هورمونی آنها بررسی شد. در یک بیمار به سبب مشکلات تکنیکی تهیه نمونه از ورید آدرنال ممکن نشد.

در این مقاله یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماران، ویژگی‌های هورمونی ورید آدرنال، یافته‌های هیستوپاتولوژی و نتایج پیگیری طولانی مدت بیماران مرور می‌شود. بررسی مطالعاتی که پیش از این در زمینه ویژگی‌های هورمونی ورید آدرنال انجام شده^{۴،۵} نشان‌دهنده اطلاعات اندکی در این زمینه در مجلات پزشکی بین‌المللی است. یافته‌های فوق عمدتاً مربوط به مواردی است که نمونه‌برداری پیش از عمل جراحی از طریق کاتترایزاسیون^۴ به منظور تعیین نوع و محل تومور انجام شده است. نویسندگان این مقاله معتقدند در مقایسه با نمونه‌برداری از

i- Virilization

ii- Feminization

iii- Peripheral interconversion

iv- Catheterization

v- Friedman-Gallwey

vi- Greuler

جدول ۱- مشخصات بالینی ۶ بیمار مبتلا به تومور آدرنال

شماره	سن (سال)	جنس	تظاهرات بالینی	طول مدت بیماری	سن استخوانی	وزن و سمت تومور	طول زمان پیگیری	وضعیت بیمار در آخرین ملاقات
۱	۲	دختر	مردنمایی	۸ ماه	۷ سال	۶۰ گرم، سمت چپ	۷ سال	بهبودی کامل، عدم عود بیماری
۲	۲	پسر	مردنمایی	۱ سال	۷ سال	۷۲ گرم، سمت چپ	۱۱ سال	بهبودی کامل، عدم عود بیماری
۳	۵	دختر	مردنمایی	۷ ماه	۱۳ سال	۵۸ گرم، سمت چپ	۱۰ سال	بهبودی کامل، عدم عود بیماری، شروع قاعدگی‌های منظم
۴	۱۴	دختر	مردنمایی	۵ سال	۱۷ سال	۵۴ گرم، سمت چپ	۱ سال	هیرسوتیسم شدید، عدم عود بیماری، رشد پستان‌ها
۵	۱۴	پسر	پسیکوز، سندرم کوشینگ، ژنیکوماستی	۱ سال	—	۱۰۳ گرم، سمت راست	۱ سال	بهبودی کامل، عدم عود بیماری، کامل شدن بلوغ
۶	۴	دختر	مردنمایی	۹ ماه	۸ سال	۳۶ گرم، سمت چپ	۳ ماه	بهبودی کامل، عدم عود بیماری

بلوغ با رشد جوانه پستانی مشهود بود. قد بیمار ۱۲۴ سانتی‌متر و وزن بیمار ۲۲ کیلوگرم تعیین شد.

بیمار شماره ۲

بیمار پسر ۱۵ ساله‌ای است که ۱۳ سال پیش (در دو سالگی) به سبب بروز آکنه، کلفت شدن صدا، رشد موهای ناحیه زهار، بزرگ شدن آلت تناسلی، نعوظ و انزال به بیمارستان مراجعه نموده بود. بیماری از سال قبل از مراجعه شروع شده بود و دارای سیر پیشرونده بود. ۹ ماه قبل از مراجعه به علت بالا بودن تستوسترون سرم در حد ۲۴۰ نانوگرم در میلی‌لیتر تشخیص CAH مطرح شده بود و برای بیمار پردنیزولون تجویز شده بود که تأثیری در سیر بیماری نداشت. قد بیمار در آن زمان ۹۴ سانتی (صدک ۹۵) و وزن او ۱۳/۵ کیلوگرم بود (صدک ۷۵). علایمی از سندرم کوشینگ مشاهده نشد. IVP نشان دهنده جا به جایی کلیه چپ به سمت پایین بود و سونوگرافی توموری در آدرنال چپ با ابعاد ۵×۴ سانتی‌متر نشان داد.

بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفت و توموری به وزن ۷۲ گرم بیرون آورده شد. بررسی هیستوپاتولوژی نشان

این مرکز معرفی شده بود. بیمار تا ۸ ماه قبل مشکلی نداشت از آن زمان مادر بیمار متوجه وجود آکنه و ریزش موی سر شده بود که با مراجعه به پزشک به سبب بالا بودن تستوسترون و با تشخیص هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (CAH) تحت درمان با کورتیکوستروئید گرفته بود. پس از ۲ ماه مصرف دارو به علت عدم بهبودی درمان قطع شد. در معاینه علاوه بر علایم یاد شده رشد عضلات ران، سینه و شانه‌ها کاملاً مشخص بود. وزن بیمار ۱۱ کیلوگرم، قد ۸۱ سانتی‌متر و سن استخوانی ۷ ساله تعیین شد. در سیتی‌اسکن آدرنال توموری با ابعاد ۵×۶ سانتی‌متر مشخص شد. در عمل جراحی توموری با وزن ۶۰ گرم و دارای کیسول سالم خارج گردید. در بررسی هیستولوژیک تومور آدرنال با سلول‌های دارای چربی، سیتوپلاسم ائوزینوفیلیک، پلئومورفیسم سلولی، هسته آتیپیک و نواحی نکروز و خونریزی تشخیص داده شد. پس از عمل جراحی سطح سرمی تستوسترون به شدت کاهش یافت و آکنه و تورم صورت برطرف شد. بیمار به مدت هشت سال تحت نظر بود و هیچ یک از علایم عود تومور مشاهده نگردید. در آخرین معاینه بیمار که در ۹ سالگی انجام شد علایم شروع

جدول ۳- میزان هورمون‌های بیماران در ورید آدرنال، ورید محیطی و یک هفته بعد از عمل جراحی

شماره	سن (سال)	جنس	تستوسترون (ng/dL)	DHEA-S (µg/dL)	استرادیول (pg/mL)	۱۷ هیدروکسی پروژسترون (µg/mL)	کورتیزول (µg/dL)
۱	۲	دختر	ورید آدرنال	۱۷۰۰	۶۲	۱۰۹	۹۳
			ورید محیطی	۱۵۴	۲۷	۲/۲	۲۴
			بعد از عمل	۳/۴	۰	۰/۸	۶/۴
۳	۵	دختر	ورید آدرنال	۱۰۱۴	۶۳	۹۱	۸۶
			ورید محیطی	۴۷۷	۳۱	۴	۴۱
			بعد از عمل	۲/۶	۰	۰/۹	۹/۳
۴	۱۴	دختر	ورید آدرنال	۲۷۰	۵۲	۱۲/۷	۱۷
			ورید محیطی	۹۲	۴۸	۷/۶	۱۰/۹
			بعد از عمل	۱۰	۰	۰/۳	۴/۳
۵	۱۴	پسر	ورید آدرنال	۵/۹	۹۲۶	—	۱۲۶
			ورید محیطی	۱۳۳	۲۶۱	—	۲۹
			بعد از عمل	۷/۳	۰	—	۵/۴
۶	۳	دختر	ورید آدرنال	۱۹۱۴	۴۵	۱۱۲	۵۰
			ورید محیطی	۱۶۳۰	۲۴	۱۲/۵	۵/۲
			بعد از عمل	۱۶	۰	۰/۲	۴/۲

بود. هیچ یک از علایم سندرم کوشینگ در بیمار مشاهده نشد. در آزمایش‌ها افزایش واضح آندروژن‌ها و کورتیزول سرم و ادرار مشاهده شد که با دگزامتازون مهار نشد. سی‌تی‌اسکن نشان دهنده یک تومور در آدرنال چپ به ابعاد ۴/۵×۵/۵ سانتی‌متر بود. در عمل جراحی توموری با وزن ۵۸ گرم خارج شد که دارای کپسول طبیعی بود و آثاری دال بر تهاجم عروقی یا میتوز مشاهده نشد. پس از عمل جراحی علایم بیماری بهبود یافت و آزمایش‌های هورمونی به حد طبیعی بازگشت. بیمار در ۹ سالگی با رشد جوانه پستانی وارد مرحله بلوغ شد و از ۱۲/۵ سالگی قاعدگی‌های بیمار به طور مرتب صورت می‌گیرد. در آخرین معاینه وزن بیمار ۵۳ کیلوگرم و قد او ۱۶۲ سانتی‌متر بود.

بیمار شماره ۴

بیمار دختر ۱۴ ساله‌ای بود که ۹ ماه قبل جهت بررسی هیرسوتیسم بسیار شدید، کوتاهی قد، ریزش موهای ناحیه

دهنده تومور خوش‌خیم آدرنال با کپسول سالم بدون میتوز و تهاجم عروقی بود. پس از عمل جراحی تستوسترون سرم به شدت کاهش یافت و علایم بیماری برطرف شد. بیمار سالانه پیگیری می‌شد. در ۱۱ سالگی علایم بلوغ به طور طبیعی در بیمار آشکار شد. در زمان آخرین معاینه بیمار ۱۵ ساله بود و علایم بلوغ کامل مشاهده شد. قد بیمار در آن زمان ۱۵۴ سانتی‌متر و وزن ۵۰ کیلوگرم تعیین شد.

بیمار شماره ۳

بیمار دختر ۱۶ ساله‌ای است که ۱۱ سال پیش (در ۵ سالگی) به سبب آکنه، رشد سریع، ریزش موهای ناحیه پیشانی، رشد موهای پوبیس و کلیتورومگالی به این مرکز معرفی شد. بیمار تا ۷ ماه قبل از مراجعه مشکلی نداشت. وزن ۲۶ کیلوگرم، (صداک ۹۵) و قد ۱۱۶ سانتی‌متر (صداک ۹۰)، فشار خون ۱۹۰/۱۲۰ میلی‌مترجیوه و سن استخوانی ۱۳ ساله تعیین شد. رشد عضلات شانه، سینه‌ها و ران‌ها مشهود

پیشانی، کلفتی صدا و آمورۀ اولیه به این مرکز معرفی شد. مشکلات بیمار از ۵ سال پیش شروع شده و در دو سال اخیر بر شدت آن افزوده شده بود. وزن بیمار ۴۹ کیلوگرم، قد ۱۴۱ سانتی‌متر و سن استخوانی ۱۷ سال گزارش شد. فشارخون ۱۹۰/۹۰ میلی‌مترجیوه و هیرسوتیسم بسیار شدید با اسکور بیش از ۳۲ مشهود بود. در CT اسکن توموری به ابعاد ۶×۵ سانتی‌متر در آدرنال چپ مشاهده شد و در عمل جراحی تومور با وزن ۵۴ گرم خارج شد. بررسی هیستولوژیک نشان دهنده نکروز و تهاجم به کپسول بود. پس از عمل جراحی آزمایش‌های هورمونی بیمار به سرعت طبیعی شد. سه ماه پس از عمل، جوانۀ پستانی آشکار شد. شش ماه پس از عمل جراحی معاینۀ پستان‌ها نشان دهنده درجۀ ۲ تانر بود و با آن که بیمار اظهار می‌داشت شدت رشد موهای صورت کند شده است، هیرسوتیسم شدید همچنان مهم‌ترین مشکل بیمار بود.

بیمار شماره ۵

بیمار پسر ۱۴ ساله‌ای بود که حدود ۱۲ سال پیش به سبب هذیان‌های گزند و آسیب و حرکات تهاجمی با تشخیص سایکوز در بخش روانپزشکی بیمارستان آیت‌الله طالقانی بستری شد.^۷ بیمار چند ماه قبل از مراجعه مبتلا به ژنیکوماستی دو طرفه شده بود. از چند هفته قبل تظاهرات روانی به صورت کوبیدن سر به دیوار و شکستن شیشه آشکار شد. در معاینه ژنیکوماستی واضح دو طرفه، ورم صورت، استرایای ارغوانی رنگ و فشارخون ۱۵۰/۱۰۰ میلی‌مترجیوه مشخص بود. در بررسی روانپزشکی حافظۀ نزدیک بیمار کاملاً از بین رفته بود ولی بیمار هشیاری کامل نسبت به زمان و مکان داشت. آزمایش‌های هورمونی افزایش کورتیزول و استرادیول را نشان داد. سی‌تی‌اسکن نشان دهنده تومور آدرنال راست با ابعاد ۵×۸ سانتی‌متر بود. با عمل جراحی تومور با کپسول سالم به وزن ۱۰۳ گرم بیرون آورده شد. بررسی روانی بیمار دو ماه بعد از عمل جراحی کاملاً طبیعی بود. یک سال بعد از جراحی بیمار کاملاً بالغ شده بود و اندازه بیضه‌ها، رشد دستگاه تناسلی و رشد عضلانی در حد یک فرد بالغ بود.

بیمار شماره ۶

بیمار دختر ۴ ساله‌ای بود که به سبب بروز آکنه، تغییر صدا، ریزش موهای ناحیه سر، رشد موهای ناحیه زهار و

کلیتورومگالی معرفی شده بود. وزن بیمار ۲۱ کیلوگرم و قد او ۱۱۱ سانتی‌متر بود. بیماری از ۹ ماه قبل با علائم یاد شده آغاز شده و با توجه به بالا بودن تستوسترون، آندروستن‌دیون و ۱۷-هیدروکسی پروژسترون با تشخیص CAH، پردنیزولون برای بیمار تجویز شده بود. با وجود دریافت روزانه ۱۵ میلی‌گرم پردنیزولون، آندروژن‌های سرمی بیمار همچنان بسیار بالا بود و هیچ‌علایمی از بهبودی دیده نمی‌شد. سن استخوانی بیمار ۸ سال تعیین شد. سی‌تی‌اسکن و سونوگرافی مؤید یک تومور به ابعاد ۴ سانتی‌متر در آدرنال چپ بود. در عمل جراحی توموری با وزن ۳۶ گرم استخراج شد. بررسی بافت شناختی نشان دهنده تومور خوش‌خیم آدرنال بدون تهاجم به عروق و کپسول بود. یک ماه پس از عمل جراحی آکنه‌ها برطرف شد و یافته‌های آزمایشگاهی در حد طبیعی برای سن بیمار به دست آمد.

یافته‌ها

مهم‌ترین علامت بالینی مردنمایی بود که در تمامی بیماران به جز بیمار شماره ۵ مشاهده شد. بیماران شماره ۱، ۲ و ۶ همزمان مبتلا به هیپرکورتیزولیسم بودند ولی هیچ‌یک از تظاهرات سندرم کوشینگ در آنها مشاهده نشد. در بیمار شماره ۵ بیماری با اختلالات واضح روانی و ژنیکوماستی شدید مشاهده شد.

طول مدت بیماری در پنج بیمار بین ۷ ماه تا یک سال بود. در بیمار شماره ۴ که با هیرسوتیسم بسیار شدید و کوتاهی قد مراجعه نموده بود، طول مدت بیماری ۵ سال بود. سن استخوانی ۲-۸ سال (متوسط ۵ سال) بیش از سن تقویمی تعیین شد. در بیماران شماره ۱، ۲ و ۶ در ابتدا تشخیص CAH مطرح شد و بیماران بین ۲-۹ ماه کورتیکوستروئید دریافت کرده بودند. در بیمارانی که با مردنمایی مراجعه کرده بودند، تستوسترون سرم بین ۶۹۵-۲۷۶ نانوگرم در دسی‌لیتر (متوسط ۴۷۸ ng/dL) و DHEA-S ۱۷۹۰-۲۵۶ (متوسط ۸۷۴ μg/dL) تعیین شد. علاوه بر بیمار شماره ۵ که با ژنیکوماستی واضح مراجعه نموده بود و استرادیول سرم بالا داشت، در بیماران شماره ۱، ۲، ۳ و ۶ نیز سطح استرادیول سرم ۶۴-۲۷ pg/mL تعیین شد، در حالی که هیچ‌یک از بیماران علایمی از زننمایی نشان نمی‌دادند. ۱۷-هیدروکسی پروژسترون در بیماران

زمان عمل جراحی ماستکتومی دو طرفه نیز انجام شده بود، یک سال بعد از عمل جراحی بلوغ کامل مردانه آشکار شد. در رابطه با بررسی هیستوپاتولوژیک، وزن تومورها ۱۰۳-۳۶ گرم (متوسط ۶۴ گرم) تعیین شد. در ۵ مورد تومور در سمت چپ و ۱ مورد در سمت راست مشاهده شد. بررسی میکروسکوپی نشان دهنده آدنوم خوش خیم آدرنال بدون خونریزی، تهاجم به کپسول و آتیپیسیم در بیماران شماره ۱، ۲، ۳، ۵ و ۶ گزارش شد. در بیمار شماره ۱ آتیپیسیم هسته‌ای همراه با کانون‌های خونریزی و نکروز گزارش شد. در بیمار شماره ۴ تهاجم به کپسول تومور همراه با نکروز گزارش شد. با آن که یافته‌های فوق احتمال بدخیمی ضایعات را مطرح می‌کرد، در هیچ یک از بیماران علی‌رغم گذشت زمان طولانی (یک سال در بیمار شماره ۴ و ۷ سال در بیمار شماره ۱) علایمی دال بر عود تومور مشاهده نشد.

بحث

بروز تومورهای کورتکس آدرنال در کودکان بسیار نادر است. بروز سالانه^۱ بیماری حدود ۰/۳ مورد در هر یک میلیون کودک برآورد شده است. نسبت رفتاری دختران بیش از پسران و حدود ۲/۲ برابر است. در جنوب برزیل به دلایل ناشناخته بروز بیماری بیشتر و حدود ۳/۴-۴/۲ مورد در میلیون برآورد شده است.^{۲-۳} محققان آلاینده‌های محیطی نظیر سموم حیوانی را در بروز غیرمتعارف بیماری در این منطقه دخیل می‌دانند. تومورها در اکثر موارد دارای ترشح هورمونی هستند و با ترشح آندروژن، کورتیکوستروئید، آلدوسترون و استرادیول به بروز تابلوهای ویریلیسم، سندرم کوشینگ، هیپراستروژنیسم یا مخلوطی از سندرم‌های فوق منجر می‌شوند. ممکن است با گذشت زمان و با تغییر نوع هورمون ترشح شده سندرم‌های بالینی به یکدیگر تبدیل شوند.

نبات و همکاران با مروری در مجلات پزشکی ۲۰۹ مورد از بیماری را در کودکان زیر ۱۶ سال مورد مطالعه قرار دادند. طبق گزارش این محققان تومورهای ترشح کننده تستوسترون شایع‌ترین و تومورهای ترشح کننده استرادیول نادرترین انواع را تشکیل می‌دهند.^۴ در مطالعه ما بیماری در بیماران شماره ۱، ۲، ۳، ۴ و ۶ با علایم افزایش ترشح آندروژن نظیر رشد سریع، هیرسوتیسم، آکنه، کلفت شدن

شماره ۱، ۳، ۴ و ۶ افزایش نشان می‌داد و ۱۲-۴/۹ ng/mL (متوسط ۶ ng/mL) تعیین شد. در بیماران شماره ۱ و ۶ افزایش ۱۷- هیدروکسی پروژسترون علت مطرح شدن CAH و درمان با کورتیکوستروئیدها بود.

در بیماران شماره ۱ و ۳ کورتیزول سرم پس از مهار با دگزامتازون به ترتیب ۱۳ و ۱۹/۱ میکروگرم درصد و کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته ۳۱ و ۱۵۴ میکروگرم تعیین شد. در بیمار شماره ۶ در حال مصرف ۱۵ میلی‌گرم پردنیزولون، کورتیزول سرم ۷ μg/dL و کورتیزول آزاد ادرار ۲۴ ساعته ۶۱ میکروگرم تعیین شد. بررسی هورمون‌های ورید آدرنال نشان داد که در بیماران شماره ۱، ۳، ۴ و ۶ که با مردنمایی مراجعه نموده بودند، میزان تستوسترون بین ۱۰۴۰ تا ۲۰/۰۰۰ نانوگرم درصد متغیر بوده، نسبت تستوسترون ورید آدرنال به ورید محیطی بین ۳/۷ تا ۴۱ و به طور متوسط ۱۷ بوده است. در همین بیماران نسبت DHEA-S ورید آدرنال به ورید محیطی ۱۱-۱/۱ و به طور متوسط ۴/۲ تعیین شد. در رابطه با استرادیول سرم علاوه بر بیمار شماره ۵ که با تابلوی هیپراستروژنیسم مراجعه نموده بود، همه بیماران دارای سطح استرادیول، بیشتر از طبیعی ۶۴-۲۷ pg/mL و متوسط ۳۲ pg/mL بودند. نسبت استرادیول ورید آدرنال به ورید محیطی ۱/۱ تا ۴ و به طور متوسط ۲/۳ تعیین شد. نسبت استرادیول سرم در تمامی بیماران یک هفته بعد از عمل جراحی غیرقابل اندازه‌گیری و در حدود صفر تعیین شد. نسبت ۱۷- هیدروکسی پروژسترون در ورید آدرنال به ورید محیطی در بیماران ۱، ۳، ۴ و ۶ به ترتیب ۵۰، ۲۳، ۱/۷ و ۸۹ تعیین شد. کورتیزول ورید آدرنال در بیماران شماره ۱، ۳، ۵ و ۶ به ترتیب ۹۳، ۸۶، ۱۲۶ و ۵۰ میکروگرم درصد تعیین شد و نسبت این ماده در ورید آدرنال به ورید محیطی در حین عمل ۴۰-۲ برابر مشاهده شد.

در بیماران شماره ۱ تا ۴ و بیمار شماره ۵ آکنه‌ها به سرعت بهبود یافت و ریزش موی سر و رشد سریع متوقف شد. در بیمار شماره ۲ نعوظ و انزال متوقف شد. در بیمار شماره ۴ با آن که سرعت رشد موهای صورت کاهش یافته بود، هیرسوتیسم بسیار شدید همچنان بزرگترین شکایت بیمار محسوب می‌شد. در بیمار یاد شده پس از دو ماه رشد سینه‌ها شروع شد و پس از ۶ ماه نخستین قاعدگی به وقوع پیوست. در بیماران شماره ۱، ۲ و ۳ بلوغ طبیعی در زمان مناسب با سن بیماران ظهور کرد. در بیمار شماره ۵ که در

صدا، افزایش رشد عضلات ناحیه ران، سینه و شانه‌ها در هر دو جنس و رشد آلت تناسلی و نعوظ و دفع مایع منی در جنس مذکر تظاهر نمود. در بیماران شماره ۱، ۴ و ۶ افزایش ترشح کورتیزول به اثبات رسید حال آن که هیچ یک از بیماران علایمی دال بر سندرم کوشینگ نداشتند. مطالعات سایر پژوهشگران نیز مؤید این نکته است که در تومورهایی که همزمان تستوسترون و کورتیزول ترشح می‌نمایند، مقادیر فراوان تستوسترون مانع از بروز علایم سندرم کوشینگ می‌شود.^{۱۰،۹} این نکته حایز اهمیت فراوان است زیرا عدم درمان جایگزینی با کورتیکوستروئید در حین عمل جراحی و پس از آن می‌تواند به سبب کاهش کورتیزول به مرگ یا عوارض پس از عمل بینجامد. فراوانی مرگ و میر بعد از جراحی که در مطالعات سال‌های قبل بیان شده است، ممکن است ناشی از عدم رعایت این نکته باشد.^{۱۲،۱۱}

در بیماران شماره ۱، ۲، ۳، ۵ و ۶ فاصله زمانی بین ابتلا به بیماری و تشخیص قطعی ۷ ماه تا یک سال (به طور متوسط ۹ ماه) و در بیمار شماره ۴ حدود ۵ سال بوده است که بسیار طولانی به نظر می‌رسد. تفاوت فاحش سن استخوانی و سن تقویمی بیماران که ۳-۸ سال و به طور متوسط ۵ سال بود، ناشی از تأخیر در تشخیص است که می‌تواند نقش مهمی در کاهش قد نهایی در مقایسه با قد قابل انتظار داشته باشد. در بیمار شماره ۴ کوتاهی قد، هیروسوتیسم بسیار پیشرفته و آسیب‌های روانی شدید ناشی از تأخیر طولانی در تشخیص بود. در بیمار شماره ۵ بروز علایم شدید روانی به صورت سایکوز حاد ماه‌ها پس از ظهور ژنیکوماستی وجود داشت که می‌تواند مؤید این نکته باشد که تومور در ابتدا منحصراً استرادیول تولید کرده و سپس ترشح کورتیزول نیز اضافه شده است. نکته دیگر شدت تظاهرات روانی در این بیمار است که در تومورهای آدرنال به ندرت رخ می‌دهد. طبق اطلاع نویسندگان مقاله، بیمار یاد شده تنها موردی است که به سبب افزایش چشمگیر ترشح کورتیزول از تومور آدرنال با تابلوی سایکوز حاد در مجلات پزشکی به ثبت رسیده است.^۷

در بیماران شماره ۱، ۴ و ۶ به سبب علایم ناشی از افزایش آندروژن‌ها و همچنین به سبب افزایش ۱۷-هیدروکسی پروژسترون به اشتباه تشخیص CAH مطرح شده و بیماران بین ۳ تا ۹ ماه کورتیکوستروئید دریافت کرده بودند که نه تنها تأثیر مثبتی در سیر بیماری نداشت بلکه انجام بررسی‌های بیشتر و در نهایت درمان صحیح را به

تعویق انداخته بود. این اشتباه ناشی از چند عامل است: نخست این که از نظر آماری CAH بسیار شایعتر از تومور آدرنال است. دوم این که در زنانی که با افزایش شدید تستوسترون مراجعه می‌کنند در اکثر موارد تومورهای تخمدانی مطرح می‌شود و احتمال گرفتاری آدرنال کمتر به ذهن می‌رسد. مروری به نوشته‌های پزشکی نشانگر این واقعیت است که حداقل در چهار بیمار مبتلا به تومور آدرنال با تشخیص تومور تخمدان اوفورکتومی^۱ دو طرفه انجام شده و دو بیمار نیز با تشخیص PCOD تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند.^۵ نکته دیگر این که بسیاری از پزشکان بر این باورند که افزایش ۱۷-هیدروکسی پروژسترون منحصراً در بیماران مبتلا به CAH دیده می‌شود، حال آن که افزایش این متابولیت بینابینی حداقل در نیمی از مبتلایان به تومور آدرنال به اثبات رسیده است.^{۱۳-۵} افزایش ۱۷-هیدروکسی پروژسترون در تومورهای استرومای بیضه نظیر تومور سلول لیدیگ^{۱۱} نیز گزارش شده است.^{۱۴} در نتیجه در تمامی موارد افزایش متابولیت یاد شده لازم است علاوه بر CAH، تومور آدرنال و تومورهای استرومای بیضه و تخمدان را مد نظر داشت. در بیماران شماره ۱، ۳، ۴ و ۶ که هیچ علامتی از زنمایی نداشتند، استرادیول سرم ۶-۳ برابر طبیعی بود که پس از عمل جراحی به میزان غیرقابل اندازه‌گیری تغییر یافت. عدم ظهور علایمی نظیر بزرگی پستان‌ها در این بیماران ناشی از ترشح مقادیر فراوان تستوسترون از تومور می‌باشد. به عبارت دیگر افزایش ترشح تستوسترون همان‌گونه که مانع از بروز علایم کوشینگ می‌شود، از ظهور علایم سندرم هیپراسرترونیسم نیز جلوگیری می‌نماید. افزایش استرادیول در تمامی بیماران این مطالعه به جز یک مورد که آزمایش نشد، دیده شد. بنابراین، به نظر می‌رسد که ترشح استرادیول از تومورهای آدرنال چندان نادر نبوده و در صورتی که در تمامی بیماران مبتلا به تومور آدرنال بررسی سطح سرمی استرادیول انجام شود، تومورهای بیشتری با خاصیت ترشح استرادیول شناخته خواهند شد. متوسط سطح سرمی تستوسترون و DHEA-S در پنج مورد مبتلا به مردنمایی ۴۹۰ ng/dL و ۹۹۲ µg/dL تعیین شد که بیش از ۲۰ برابر مقادیر طبیعی و به مراتب بیش از بیمارانی است که مبتلا به PCOD می‌باشند. یافته فوق مؤید مطالعه

i- Oophrectomy

ii- Leydig cell tumor

هفته اول بعد از عمل جراحی اندازه‌گیری شد نیز مؤید ریشه‌کن شدن بیماری است.

از نقطه نظر هیستوپاتولوژی تمامی تومورها به جز نمونه‌های مربوط به بیماران شماره ۱ و ۴ دارای نمای خوش‌خیم بوده، آثاری از میتوز یا آتیپسیسم مشاهده نشد. در دو بیمار یاد شده علاوه بر میتوز و آتیپسیسم سلولی، خونریزی داخل تومور همراه با تهاجم به عروق و کپسول تومور مشاهده شد. گرچه علایم فوق در ابتدا تشخیص بدخیمی را مطرح می‌کرد، پیگیری درازمدت بیماران به مدت ۱-۷ سال و عدم عود بیماری نشان دهنده سیر خوش‌خیم بیماری علی‌رغم یافته‌هایی است که معمولاً در ضایعات بدخیم مشاهده می‌شود. یافته فوق ضمن تأیید نظر سایر پژوهشگران نشانگر این واقعیت است که در تومورهای آدرنال یافته‌های میکروسکوپی دارای قطعیت لازم در تشخیص تومور از نظر خوش‌خیمی و بدخیمی نبوده، معیارهای دیگری نظیر اندازه و وزن تومور دارای قدرت پیش‌آگهی بهتری است.^{۱۵،۱۶} طبق این نظریه تومورهای کمتر از ۷ سانتی‌متر و وزن کمتر از ۱۰۰ گرم در اکثر موارد خوش‌خیم بوده و احتمال عود در آنها بسیار اندک است.^{۱۷،۱۸}

گابریلاو و همکاران است که بالا بودن تستوسترون را در تمامی تومورهای ویریلیزان آدرنال گزارش کرده‌اند.^۵

بررسی محتوای هورمونی ورید آدرنال در نمونه‌های تهیه شده در حین عمل جراحی اطلاعات جدیدی در مورد خصلت ترشح این تومورها ارائه نموده است. طبق اطلاع نویسندگان مقاله مطالعه حاضر اولین تحقیقی است که درباره مختصات هورمونی ورید آدرنال در کودکان انجام شده است. در مورد تستوسترون نسبت مقادیر تعیین شده در ورید آدرنال به مقادیر تعیین شده در نمونه همزمان ورید محیطی مؤید این نکته است که هورمون یاد شده مستقیماً از تومور ترشح شده است. نکته دیگر این که میزان تستوسترون در ورید آدرنال بیمار شماره ۳، ۲۰/۰۰۰ ng/dL و در بیمار شماره ۶، ۹۵۰۰ نانوگرم در دسی‌لیتر بود که نشان دهنده ظرفیت ترشحاتی بسیار بالای این تومورهاست. غلظت DHEA-S، استرادیول، ۱۷-هیدروکسی پروژسترون و کورتیزول در نمونه‌های ورید آدرنال در مقایسه با خون وریدی همزمان نیز مؤید این واقعیت بود که هورمون‌های یاد شده همگی از تومور آدرنال ترشح شده و تبدیلات محیطی در تعیین سطح سرمی آنها نقش مؤثری نداشته است. کاهش چشمگیر هورمون‌های یاد شده در نمونه‌های سرمی که در

References

- Chudler RM, Kay R. Adrenocortical carcinoma in children. *Urol Clin North Am.* 1989; 16:469-79.
- Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:2027-31.
- Wolthers OD, Cameron FJ, Scheimberg I, Honour JW, Hindmarsh PC, Savage MO, Stanhope RG, Brook CG. Androgen secreting adrenocortical tumours. *Arch Dis Child.* 1999; 80:46-50.
- Magill B Steven. Adrenal vein Sampling: An overview. *The endocrinology.* 2001;11:357-363.
- Gabrilove JL, Seman AT, Sabet R, Mitty HA, Nicolis GL. Virilizing adrenal adenoma with studies on the steroid content of the adrenal venous effluent and a review of the literature. *Endocr Rev.* 1981; 2:462-70.
- میرسعید قاضی علی‌اصغر، رخشان محمد، نصری حمید، ارباب پروین، نقرآبادی ماه‌طلعت. یک مورد آدنوم ویریلیزان غده آدرنال در پسر بچه دو ساله. *مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی* ۱۳۶۸؛ سال ۱۶، شماره ۳ و ۴، صفحات ۸۳ تا ۸۷.
- Ghazi AA, Mofid D, Rahimi F, Marandi H, Nasri H, Afghah S. Oestrogen and cortisol producing adrenal tumour. *Arch Dis Child.* 1994; 71:358-9.
- Neblett WW, Frexes-Steed M, Scott HW Jr. Experience with adrenocortical neoplasms in childhood. *Am Surg.* 1987; 53:117-25.
- Lee PD, Winter RJ, Green OC. Virilizing adrenocortical tumors in childhood: eight cases and a review of the literature. *Pediatrics.* 1985; 76:437-44.
- Jones KL. The Cushing syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 1990; 37:1313-32.
- Ciftci AO, Senocak ME, Tanyel FC, Buyukpamukcu N. Adrenocortical tumors in children. *J Pediatr Surg.* 2001; 36:549-54.
- Hayles AB, Hahn HB Jr, Sprague RG, Bahn RC, Priestley JT. Hormone-secreting tumors of the adrenal cortex in children. *Pediatrics.* 1966; 37:19-25.
- Mendonca BB, Lucon AM, Menezes CA, Saldanha LB, Latronico AC, Zerbini C, Madureira G, Domenice S, Albergaria MA, Camargo MH, et al. Clinical, hormonal and pathological findings in a comparative study of adrenocortical neoplasms in childhood and adulthood. *J Urol.* 1995; 154:2004-9.
- Ghazi AA, Rahimi F, Ahadi MM, Sadeghi-Nejad A. Development of true precocious puberty following treatment of a Leydig cell tumor of the testis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14:1679-81.

15. Mayer SK, Oligny LL, Deal C, Yazbeck S, Gagne N, Blanchard H. Childhood adrenocortical tumors: case series and reevaluation of prognosis—a 24-year experience. *J Pediatr Surg.* 1997; 32:911-5.
16. Cagle PT, Hough AJ, Pysher TJ, Page DL, Johnson EH, Kirkland RT, Holcombe JH, Hawkins EP. Comparison of adrenal cortical tumors in children and adults. *Cancer.* 1986;57:2235-7.
17. Thomas CG Jr, Smith AT, Griffith JM, Askin FB. Hyperadrenalism in childhood and adolescence. *Ann Surg.* 1984; 199:538-48.
18. Liou LS, Kay R. Adrenocortical carcinoma in children. Review and recent innovations. *Urol Clin North Am.* 2000; 27:403-21.