

گزارش یک مورد کارسینوم آدرنو کورتیکال غده فوق کلیه

دکتر نورمحمد نوری*؛ دکتر احمد محمدی پور**، دکتر مهدی جهان تیغ***، دکتر محمد رضا توحیدی*

دکتر فریبا کاکری****، مژگان جهان تیغ*****

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه بیماری های کودکان (مرکز تحقیقات سلامت کودکان و نوجوانان)
** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه جراحی
*** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه پاتولوژی
**** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، پزشکی عمومی
***** بیمارستان علی ابن ابیطالب (ع) زاهدان، کارشناس پرستاری

چکیده

آدرنو کورتیکال نئوپلاسم، یک تومور نادر در کودکان است که از لحاظ مشخصات کلینیکی از تومورهای مشابه در بالغین، متفاوت می باشد. در گذشته به عنوان یک بیماری با پیش آگهی بسیار بد تلقی می شد، اما بررسیها نشان می دهد که پیش آگهی این تومورها به اندازه ای که قبلاً تصور می کردند، بد نیست. در غیاب متاستاز به سایر نقاط افتراق تومورهای خوش خیم آدرنال از بدخیم میسر نمی باشد. میزان بقاء بیماران، وابسته به سن است. بطوریکه در بیماران کوچکتر از ۵ سال میزان بقاء بطور قابل توجهی بالاتر می رود. استفاده از مطالعات تصویر نگاری بخصوص CT Scan و MRI بررسی کودکان مبتلا به بلوغ زودرس یا سندرم کوشینگ را آسان تر نموده است. اما بهر حال تلفیقی از مطالعات تصویر نگاری و علایم کلینیکی جهت تشخیص لازم است.

معرفی مورد

در این مطالعه شیرخوار ۴/۵ ماهه ای معرفی می گردد که، با ادم منتشر بدن مراجعه نمود و با تشخیص احتمالی آدرنو کورتیکال نئوپلاسم تحت عمل جراحی آدرنالکتومی سمت چپ قرار گرفت و در بیوپسی نمونه بدست آمده در حین عمل کارسینوم آدرنو کورتیکال تأیید شد. مجله طبیب شرق، سال نهم، شماره ۱، بهار ۱۳۸۶، ص ۷۱ تا ۷۶

کلواژه ها: غده آدرنال، آدرنو کورتیکال کارسینوما، ویریلیزاسیون، سندرم کوشینگ، آمبولی ریه

مقدمه

است، بطوریکه در زمان تشخیص ۷۰ درصد در مراحل پیشرفته بیماری می باشد و ۴۰ درصد موارد در هنگام تشخیص دارای متاستاز به سایر نقاط می باشد.^(۳) موارد نادری از ظهور آدرنو کورتیکال نئوپلاسم بصورت متاستاز مغزی نیز گزارش شده است.^(۴) شایعترین مکان متاستاز تومور، ریه و پس از آن کبد می باشد. سایر مکانهای تهاجم تومور شامل پریتونوم، پلورا، دیافراگم و غدد لنفاوی شکم و کلیه می باشد تهاجم تومور به ورید اجوف تحتانی با خطر بالایی از آمبولی ریه همراه است. مطالعات، شیوع بیشتر آدرنو کورتیکال نئوپلاسم را در آدرنال راست نشان می دهد.^(۵) در ۸۳ درصد موارد با اختلالات

تومورهای غده آدرنال در کودکان بسیار نادر هستند. به طوری که این تومورها ۰/۳ تا ۰/۴ درصد تومورهای دوران کودکی را به خود اختصاص می دهند.^(۱) شیوع آدرنو کورتیکال نئوپلاسم در برخی نقاط جهان مانند برزیل ۱۰ تا ۱۵ بار شایعتر از سایر نقاط گزارش شده است.^(۲)

در مطالعه Barresi و همکاران (۲۰۰۳) از سال ۱۹۷۵ تا ۲۰۰۱ تنها ۳۵ مورد آدرنو کورتیکال نئوپلاسم گزارش شد که ۲۷ نفر آن مونث و ۸ نفر مذکر بودند. در ایالات متحده شیوع آن یک مورد در یک میلیون و هفتصد هزار نفر گزارش شده است. آدرنو کورتیکال نئوپلاسم یک تومور با درجه بدخیمی بالا

گرفت. در بیوپسی بدست آمده حین عمل در نمای ظاهری، توده ای با حدود مشخص به ابعاد $3 \times 4 \times 6$ میلیتر و وزن حدود ۵ گرم مشاهده گردید که سطح برش کرم زرد رنگ با نواحی نکروزه داشت.

در نمای ریزی، بافت آدرنال به همراه نئوپلاسمی مشکل از سلولهای چند وجهی با هسته های بزرگ و هسته واضح و سیتوپلاسم فراوان ائوزینوفیلیک تا شفاف مشهود بود که بصورت تجمعات و طنابهای سلولی آرایش گرفته بود. پلئومورفیسم هسته ای با فعالیت میتوزی و اشکال غیر طبیعی میتوز نیز به چشم می خورد (تصویر ۲). یافته های هیستوپاتولوژیک فوق مویید آدرنوکورتیکال کارسینوما بود.^(۳ و ۴) بیمار پس از عمل جهت مراقبت بیشتر به بخش مراقبت های ویژه کودکان منتقل شد. در بررسی پاراکلینیک بعد از عمل Acth برابر $3/1 \text{ ng/dl}$ و Cortisol برابر $35/6 \text{ ng/dl}$ بود. مدتی بعد از عمل کودک دچار آلکالوز متابولیک ($\text{PH} : 7.5$ ، $\text{HCO}_3 : 49$ ، $\text{Pco}_2 : 62.5$) و هایپوکالمی شد که اقدامات تنفسی لازم و کنترل الکترولیتها برای کودک انجام گرفت.



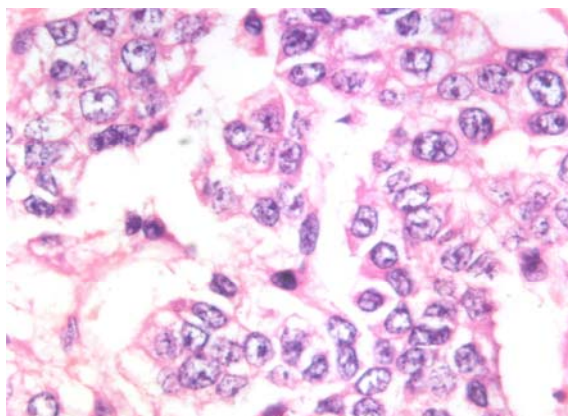
تصویر ۱- شیرخوار ۴/۵ ماهه با تابلوی سندرم کوشینگ

اندوکراین همراه است که از این میان Virilization شایعترین اختلال است که به دنبال سندرم کوشینگ رخ می دهد. وجود توده قابل لمس شکمی یک علامت نادر و دیررس بحساب می آید که نشانه ای از پیش آگهی بسیار بد بیماری است.^(۱) با توجه به اینکه کودکان مبتلا به آدرنوکورتیکال نئوپلاسم در معرض سایر بدخیمی ها هم قرار دارند وجود استعداد ژنتیکی برای آدرنوکورتیکال نئوپلاسم از سایر بدخیمی ها قویتر به نظر می رسد.^(۶) بررسی آدرنوکورتیکال نئوپلاسم در کودکان به دلیل نادر بودن بیماری بطور محدود انجام شده است^(۵) (به دلیل تعداد کم بیماری). اگر چه هنوز درمان آن بطور واضح مشخص نشده ولی جراحی نقش مهمی در درمان بیماران دارد و ارزش شیمی درمانی نیز نیاز به بررسی بیشتری دارد.^(۷)

گزارش بیمار :

یک شیرخوار چهارماهه، اهل و ساکن زاهدان با مشکل عدم شیرخوردن و تورم منتشر بدن بخصوص ناحیه صورت، با تشخیص احتمالی سندرم کوشینگ در بخش اطفال بستری شد در بدو ورود چهره ای گرد، گونه های برجسته و ظاهری برافروخته داشت، (تصویر ۱) مشکل بیمار از یک ماه بعد از تولد با ادم پیشرونده بدن شروع شده بود و به همین خاطر مراجعات مکرر به پزشکان مختلف داشت. اما تا قبل از بستری بررسی دقیقی برای یافتن علت بیماری انجام نشده بود. بیمار فرزند دوم خانواده بود، فرزند اول سالم و در حال حاضر مشکل قابل ذکری نداشت. علائم حیاتی بیمار در زمان بستری طبیعی بود. (درجه حرارت 37 ، فشار خون $70/50$ میلیتر جیوه، ضربان قلب 120 در دقیقه، تعداد تنفس 20 در دقیقه). در بررسی های پاراکلینیک اولیه ACTH برابر $138/1 \text{ ng/dl}$ و Cortisol برابر $49/5 \text{ ng/dl}$ و سایر آزمایشات طبیعی بود.

سونوگرافی شکمی تصویر یک توده با اثر فشاری برروی کلیه چپ در قسمت فوقانی آدرنال چپ را نشان داد که با CT شکمی نیز تأیید شد. بیمار تحت آدرنالکتومی سمت چپ قرار



تصویر ۲- نمای ریزینی کارسینوم آدرنال

بحث

نئوپلاسمهای کورتکس آدرنال در دوران کودکی بسیار نادر می‌باشند. در کودکان بر خلاف بالغین نمای هیستولوژیک آدنوم آدرنال از کارسینوم آدرنال قابل افتراق نیست به همین جهت لفظ آدرنو کورتیکال نئوپلاسم در هر دو نوع تومور خوش خیم و بدخیم استفاده می‌شود.^(۸) سالانه حدود ۲۵ مورد نئوپلاسم آدرنو کورتیکال در بیماران جوانتر از ۲۵ سال رخ می‌دهد.^(۹)

اکثر نئوپلاسم‌های آدرنو کورتیکال در بیمارانی رخ میدهد که هیچ بیماری زمینه ای ندارند.^(۱۰) نئوپلاسم آدرنو کورتیکال معمولا در سن زیر ۵ سالگی ایجاد می‌شود^(۱۱) و در دختران جوان از پسرها شایع‌تر است. این تومور معمولا با همی هایپر تروفی مادرزادی همراهی دارد. اکثر موارد با اختلالات اندوکرین مانند virilization و سندرم کوشینگ همراه است.

سن شایع تشخیص ۶ ماه تا ۱۹ سالگی می‌باشد.^(۱۱) در یک مطالعه بر روی کودکان مبتلا ۲/۳ موارد جوان تر از ۵ سال بوده‌اند.^(۱۲) البته در این مطالعه نیز سن تشخیص ۴/۵ ماهگی بود. تومور اولیه آدرنال، معمولا در معاینه بالینی مشخص نمی‌شود و همانطور که قبلا ذکر شد آدنوکارسینوم در کودکان خود را با علائم و نشانه های اندوکرین مشخص می‌کند.^(۱۳) در این مطالعه نیز بیمار با علائم سندرم کوشینگ مراجعه نموده بود. بلوغ زودرس، از علائم نئوپلاسم آدرنو کورتیکال در کودکان می‌باشد که بصورت Iso Sexual یا Hetro sexual خود را

نشان می‌دهد. در نوع Hetro sexual در دختران بصورت virilization خود را نشان می‌دهد که باعث می‌شود از نظر کلینیکی بیشتر مورد توجه واقع شود. در پسرها نوع Hetro sexual به صورت Feminization می‌باشد اگر چه ایجاد Feminization و سندرم کوشینگ خالص به دلیل ترشح استروژن در پسرها زیاد معمول نیست.^(۱۳)

کودکان مبتلا به نئوپلاسم آدرنو کورتیکال با تابلوی سندرم کوشینگ بر خلاف بالغین معمولا "دچار چاقی ژنرالیزه بدن می‌باشند (مانند مطالعه حاضر). بالغین مبتلا به سندرم کوشینگ بیشتر مبتلا به چاقی در ناحیه تنه می‌باشند. از لحاظ آزمایشگاهی بیمار مبتلا به نئوپلاسم فعال آدرنو کورتیکال افزایش سطح کورتیزول، آندراسترون دیون، استرادیول را نشان می‌دهد. در این بیمار نیز سطح کورتیزول صبحگاهی افزایش یافته بود.^(۱۳)

امروزه وجود مطالعات تصویرنگاری Cross sectional شامل سونوگرافی، سی تی اسکن و MRI بطور چشم گیری نیاز به بررسی‌های تهاجمی نظیر آرتریوگرافی و ونوگرافی را در بررسی ناهنجاری آدرنال کم نموده است.^(۱۴) از سونوگرافی به عنوان یک وسیله غربالگری موثر در کودکان مشکوک به توده شکمی استفاده می‌شود اگرچه نماهای سونوگرافی مختلفی از آدرنو کورتیکال کارسینوما در مطالعات گوناگون گزارش شده است ولی معمولا به صورت یک توده گرد با یک حاشیه نازک و کیسول مانند دیده می‌شود.

سی تی اسکن با ارزشترین روش برای بررسی غده آدرنال می‌باشد. نئوپلاسم آدرنو کورتیکال در سی تی اسکن بصورت یک توده گرد، با هتروژنیته های گوناگونی به علت خون ریزی و نکروز مشاهده می‌شود.^(۱۵) در غیاب شواهد متاستاز خونی و یا درگیری سایر اعضا افتراق آدنوم و کارسینوم آدرنال تنها با تکیه بر یافته‌های رادیولوژی بسیار مشکل است. در بالغین محتوای بالای چربی در توده های آدنوماتوی آدرنال در افتراق این توده ها از نوع غیر آدنوماتو کمک کننده است اما در این زمینه در کودکان مطالعه ای انجام نشده است. بهر حال تلفیقی

تشخيص يا مواردی که سطح هورمون بصورت دائم بالا باقی می ماند مورد بررسی است.^(۱۷)

در گذشته نئوپلاسم آدرنو کورتیکال در کودکان یک سرطان با پیش آگهی بد محسوب می شد^(۹) اما مطالعات جدید نشان می دهد که پروگنوز نئوپلاسم آدرنو کورتیکال به علت مواردی چون تشخيص زودرس، روشهای تصویر نگاری مناسب و در دسترس بودن درمانهایی چون جایگزینی کورتیزول و تکنیکهای جراحی موثر و همچنین مراقبتهای بهتر بعد از عمل رو به بهبود است.^(۸)

از علايم کلينيکی مربوط به ازدیاد هورمون و علايم آزمایشگاهی به همراه یافته های رادیولوژیک برای تشخيص نئوپلاسم آدرنو کورتیکال ضروری به نظر می رسد. همچنین سایر توده های آدرنال در کودکان مانند نوروبلاستوما، فئوکروموسایتوما و خونریزی آدرنال و متاستاز ها نیز در زمان تشخيص نئوپلاسم آدرنو کورتیکال باید مد نظر باشند.^(۱۶) هنوز هم جراحی نخستین درمان نئوپلاسم آدرنو کورتیکال محسوب می شود. نقش شیمی درمانی در درمان نئوپلاسم آدرنو کورتیکال مخصوصاً در موارد عود بیماری، وجود متاستاز در زمان

References

1. Kaddah NM, Dessouky NM. Functioning adrenal tumors in children: A report cases. Saudi Med J 2003; 24: S 46-7.
2. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, et al. An inherited P53 mutation that contributes in a tissue specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma proc Natl Acad Sciu A. 2001 ;98:9330 – 5
3. Meyer A, Bchrend M. long- term survival over 28 years of a patient with metastatic adrenal cortical carcinoma – case report. Anticancer Res. 2004; 24 (3b): 1901-4.
4. Wagner AS, Fleitz JM, kleinschmidt- Dcmasters BK. Pediatric Adrenal cortical carcinoma: Brain metastass and Relationship to NF- 1, case Reports and Review of the Literature. J Neurooncol 2005; 75(2):127-33.
5. Ciftci AO, Senocak ME, Tanyel FC, Buyukpamukcu N. Adreno- cortical tumors in children. J Pediatr Surg 2001; 36 (4): 549- 54
6. Wagner J, Portwine C, Rabin K, et al. High frequency of germline P53 mutations in childhood adrenocortical cancer. J Natl Cancer inst 1994; 86(22): 1707-10.
7. Arico M, Bossi G, Livieri C, et al. Partial response after intensive chemotherapy for adrenal cortical carcinoma in a child. Med Pediatr Oncol. 1992; 20(3): 246-8
8. Stewart DR, Jones PH, Jolleys A. Carcinoma of the adrenal gland in children. J pediatr Surg 1974; 9: 59-67
9. Lack EE, Mulvihill JI, Travis WD, et al. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric and adolescent age group: clinicopathologic study of 30 cases with emphasis on epidemiological and prognostic factors. Pathol Ann 1992; 27(pt 1): 1 – 53.

10. Fraumeni JF Jr, Miller RW. Adrenal cortical neoplasms with hemihypertrophy, brain tumors, and other disorders. *J pediatr* 1967; 70: 129-138.
11. Zerbini CA, Kozakewich HP, Weinberg DS, et al. Adreno cortical neoplasms in childhood and adolescence: analysis of prognostic factors including DNA content. *Endocr pathol* 1992; 3: 116-128.
12. Lefebvre M, Gevard – merchant R, Gubler JP, et al. Adrenal cortical carcinoma in children: 42 patients treated from 1958 to 1980 at Villejuif in: Humphrey GB, Grindey GB, Dehner LP, eds *Adrenal and endocrine tumors in children*. Boston, Mass: Nohoff, 1983; 256 – 276.
13. Howard CP, Takahashi H, Hayles AB. Feminizing adrenal adenoma in a boy: case report and Literature review *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 354-357.
14. Westra SJ, Zaninovic AC, Hall TR, et al. Imaging of the adrenal in children. *Radio Graphics* 1994; 14: 1328 – 1340 (Abstract)
15. Dunnick NR. Hanson lecture. Adrenal imaging: current status. *AJR Am J Roentgenol.* 1990; 154(5):927-36.
16. Abramson SJ. Adrenal neoplasms in childhood. *Radiol clin North Am* 1997; 35: 1415 – 1453
17. Arico M, Bossi G, Livieri C, et al. Partial response after intensive chemotherapy for adrenal cortical carcinoma in a child. *Med pediatr on col* 1992; 20:246-248.

A Case report of adrenocortical carcinoma of adrenal gland

Noori N., MD*; Mohamadipoor A; MD**; Jahantigh M., MD***; Tohidi MR., MD*

Kakeri F., MD****; Jahantigh M., Ns*****

Primary neoplasms of the adrenal cortex are rare in children and differ from their counterparts in term of clinical characteristics. The studies revealed that prognosis of these tumors are not as bad as previous expectation. Differentiation between adenoma and carcinoma adrenal tumors in the absence of metastasis to other organs is impossible. The survival of the patients depends on the age, being longer in children under 5 years old. The utilization of imaging surveys particularly CT scan and MRI facilitated the investigation of the children with early puberty and Cushing's syndrome. However a combination of clinical finding and imaging methods is required.

Case report: *the patient was a 4.5 months old infant with Cushing's syndrome who presented with generalized edema. She was suspected to have adrenocortical neoplasm and subjected to the operation of left side adrenalectomy. The diagnosis was confirmed by pathological examination of the patient biopsy.*

KEY WORDS: *Adrenal gland neoplasm's, Adrenocortical carcinoma, syndrome*

* Pediatric Dept, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences and Health Services, Zahedan, Iran.

** Surgery Dept, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences and Health Services, Zahedan, Iran.

***Pathology Dept, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences and Health Services, Zahedan, Iran.

**** General Physician, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences and Health Services, Zahedan, Iran.

***** Ali ebne abitaleb, Head nurse, Zahedan Iran.