

## گزارش یک مورد آدنوکارسینوم آدرنال با تظاهرات هیپرکورتیزولیسم و نارسایی قلبی

دکتر شیوا برزویی\*، دکتر سیداحمد رضا سلیم بهرامی\*\*، دکتر نیلوفر همتی\*\*\*، دکتر حمیدرضا قدیمی پور\*\*\*\*

دریافت: ۹۱/۱۱/۶ ، پذیرش: ۹۲/۲/۳۱

### چکیده:

**مقدمه:** کارسینوم آدرنال یک تومور به شدت بدخیم و نادر است که در ۶۰٪ موارد عملکردی بوده و شایع ترین تظاهر بالینی آن سندرم کوشینگ با سیر پیش رونده می باشد. تنها راه درمانی آن جراحی و برداشتن کامل تومور است و تاثیر درمان های دارویی شامل میتوتان و شیمی درمانی روی بقای بیماران هنوز مورد سؤال است. **معرفی بیمار:** مردی ۳۶ ساله با تظاهرات اولیه ضعف عضلانی پیشرونده، فشارخون بالا و نارسایی قلبی ناگهانی مراجعه کرده است. در بررسی های آزمایشگاهی هیپوکالمی، هیپرگلیسمی، افزایش کورتیزول، افزایش استرادیول سرمی و دی هیدرواپی اندرستن سولفات داشت. در بررسی های تصویربرداری توده بزرگ آدرنال و همزمان متاستازهای متعدد ریه و کبد مشهود بود. سیتولوژی نمونه آسپیراسیون سوژنی با هدایت سیتی اسکن، تومور آدرنال را تایید کرد. **نتیجه نهایی:** به نظر می رسد غلظت بالای سرمی استرادیول و کورتیزول در تظاهرات قلبی بیمار نقش داشته باشد و شروع ناگهانی و حاد دیابت، فشار خون و نارسایی شدید قلبی لزوم بررسی های بیشتر را در یک فرد جوان ایجاب می کند.

**کلید واژه ها:** افزایش کورتیزول سرم / سرطان های قشر غده فوق کلیوی / نارسایی قلب

### مقدمه:

می کند (۲). بیمار ممکن است با علائم درد شکم یا درد پهلو به علت رشد تومور مراجعه کند و گاهی نیز به صورت یافته اتفاقی در تصاویر رادیوگرافی تشخیص داده می شود. در این موارد علائم غیر اختصاصی به صورت بی اشتهاپی و کاهش وزن نیز شایع است (۴). ACC با پیش آگهی وخیمی همراه است و درمان آن با برداشتن کامل تومور از طریق عمل جراحی امکان پذیر است. متاستازهای خارج آدرنال از مهمترین عوامل پیش آگهی وخیم و افت بقای بیماران می باشند (۵) علاوه بر آن میزان میتوز با اندکس Ki67 تومور اولیه نیز تعیین کننده میزان بقای ۵ ساله بیماران است (۶). میتوتان از جمله درمان های مدیکال می باشد که در مواقعی که عمل جراحی امکان پذیر نبوده به کار می رود اگرچه اثر آن روی بقای بیماران هنوز مشخص نیست (۷).

کارسینوم قشر غده فوق کلیوی (Adrenocortical Carcinoma; ACC) یک بدخیمی نادر است و میزان بروز آن ۱ تا ۲ مورد به ازاء هر یک میلیون نفر جمعیت می باشد (۱). این تومور از نظر ویژگی های زیستی و تظاهرات بالینی تنوع فراوانی دارد و در تشخیص افتراقی تولید بیش از حد هورمون های غده فوق کلیوی قرار می گیرد. در ۶۰٪-۴۰ درصد موارد ACC، تولید بیش از حد هورمون از لحاظ بیوشیمیایی قابل تشخیص است (۱). شایعترین تظاهر بالینی ACC سندرم کوشینگ به تنهایی (۴۵٪) یا سندرم کوشینگ و ویریلیزاسیون به علت تولید گلوکوکورتیکوئید و آندروژن ها (۲۵٪) می باشد (۲،۳). ویریلیزاسیون، فمینیزاسیون کمتر از ۱۰٪ و هیپرآلدوسترونیزم نیز در کمتر از ۱۰٪ موارد بروز

\* استادیار گروه داخلی - غده دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (borzoueshiva@umsha.ac.ir)

\*\* فلوشیب بیهوشی قلب دانشگاه علوم پزشکی تهران

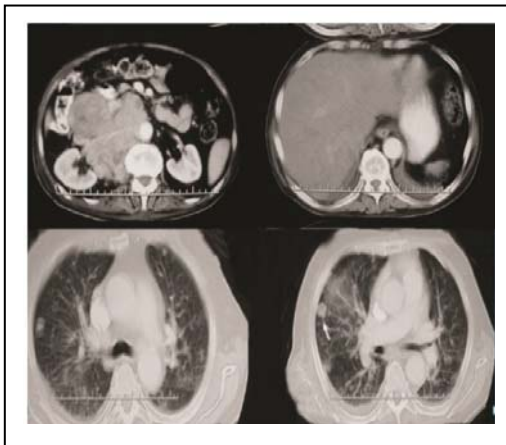
\*\*\* دستیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

\*\*\*\* استادیار گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

**معرفی بیمار:**

باتوجه به یافته های اولیه (ضعف عضلات پروگزیمال ، دیابت ، هیپرتانسیون اخیر ، نارسایی قلبی شدید، هیپوکالمی و آکالوزمتابولیک) بررسی های مربوط به علل هیپرتانسیون ثانویه صورت گرفت که در صدر تشخیص هیپرتانسیون ثانویه مطرح بود که به تنهایی یافته های فوق را توجیه می کرد. به دنبال آن کورتیزول سرم و کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته اندازه گیری شد که به علت بالا بودن مقادیر آنها، تست مهاری دوز پایین و دوز بالای دگزامتازون و نیز ACTH درخواست گردید. با توجه به عدم مهار تست دگزامتازون با دوز بالا و مقادیر پایین ACTH اولین تشخیص احتمالی توده آدرنال بود.

سونوگرافی شکم توده بزرگ هتروژن به ابعاد ۱۲۰×۱۰۰ میلیمتر در آدرنال راست و آدنوپاتی پارائورتیک را نشان داد. در سی تی اسکن شکم و لگن نیز توده بزرگ در آدرنال راست با تهاجم به عروق کلیه و آدنوپاتی پارائورتیک و نیز متاستازهای متعدد ریه و کبد مشهود بود (تصویر ۱). باتوجه به آدنوپاتی ناحیه سوپراکلاویکولر همزمان بیوپسی اکسیژونال انجام شد که جواب پاتولوژی کارسینوم متاستاتیک بود.



تصویر ۱: سی تی اسکن شکم و لگن (توده آدرنال راست و متاستازهای کبد و ریه)

بیمار طی مدت بستری تحت درمان با مکمل های پتاسیم و داروهای ضد فشارخون نگهدارنده پتاسیم و نیز درمان های مربوط به نارسایی قلبی قرار گرفت . با توجه به سایز بزرگ توده و دست اندازی عروق ، متاستازهای متعدد و وضعیت بیماری قلبی امکان انجام جراحی درمانی برای بیمار وجود نداشت و به همین دلیل تحت نمونه برداری باهدایت سی تی اسکن قرار گرفت که تشخیص سیتولوژی، تومور آدرنال بود (تصویر ۲).

بیمار مردی ۳۶ ساله ای است که از ۷ ماه قبل از مراجعه دچار ضعف عضلات پروگزیمال در اندام های تحتانی شده که به تدریج پیشرفت کرده و در هفته های اخیر شدت یافته است به طوری که در هنگام بستری قادر به برخاستن از زمین و انجام هیچ گونه فعالیتی نبود. کاهش وزن شدید ، بی اشتهاپی و افسردگی از علائم دیگر بیمار بود و به تدریج علائم نارسایی قلبی به صورت تنگی نفس پیشرونده و ادم اندام ها نیز به آن اضافه شد ضمن این که در مراجعات اخیر متوجه دیابت و فشارخون بالا نیز گردید.

در بدو مراجعه بیمار کاملاً هوشیار بود و صورت پف آلود داشت. علائم حیاتی شامل فشارخون: ۱۶۰/۱۱۰ میلی متر جیوه ، دمای بدن : ۳۶/۵ درجه سانتی گراد، تعداد تنفس: ۱۶ در دقیقه و تعداد ضربان قلب : ۸۶ در دقیقه بود. در پوست پتشی و اکیموز در نواحی قدام و خلف قفسه سینه و اندام های فوقانی رویت شد. لنفادنوپاتی با اندازه ۳×۲ سانتی متر در سوپراکلاویکولار چپ با قوام سفت و کاملاً چسبنده لمس گردید. در معاینه ریه ها رال قواعد ریه ها شنیده می شد و معاینه شکم فاقد هرگونه تندرns و ارگانومگالی بود. در معاینه اندام ها تحلیل عضلات به همراه ادم گوده گذار کاملاً مشهود بود. ژنیکوماستی نداشته و در معاینه ژنیتال نرمال بود.

در اندام های فوقانی قدرت عضلات پروگزیمال دو پنجم ، عضلات دیستال چهار پنجم ، اندام های تحتانی نیز به ترتیب پروگزیمال یک پنجم و دیستال سه پنجم بود.

در الکتروکاردیوگرافی انجام شده T معکوس در لیدهای قدامی ، لترال و بلوک فاسیکولر چپ و در اکوکاردیوگرافی کاردیومیوپاتی دیلاته، هیپوکینزی گلوبال و EF: ۲۵-۳۰ ( اختلال شدید عملکرد سیستولیک) گزارش شد.

در آزمایشات اولیه شمارش گلبول های سفید، قرمز، پلاکت و تست های انعقادی نرمال ، قند خون ناشتا ۲۶۱ میلی گرم در دسی لیتر، تست های کبدی - کلیوی و تیروئیدی نرمال ، سدیم ۱۴۲ و پتاسیم ۲/۱ میلی اکیوالان بر لیتر داشت. بررسی گازهای خون شریانی نشاندهنده آکالوز متابولیک بود.

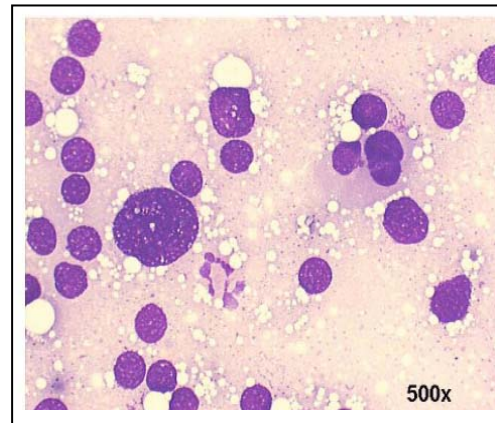
سی تی اسکن قرار گرفت. نمونه سیتولوژی صرفاً می تواند تومور آدرنال را از یک ضایعه متاستاتیک افتراق دهد و قادر به افتراق تومور آدرنال خوش خیم از بدخیم نیست ولی با توجه به مجموعه یافته های بالینی و پاراکلینیکی و پاسخ سیتولوژی قویاً یک کارسینوم آدرنال مطرح بود.

در ارزیابی کارسینوم آدرنال مهمترین فاکتورهایی که با پیش آگهی و خیم همراه می باشند عبارتند از: سن بالا هنگام تشخیص، سایز تومور بیش از ۶ سانتی متر، مرحله بندی تومور طبق معیارهای مک فارلین (MacFarlane) در مرحله ۳ و ۴، بالا بودن سطح استرادیول، ترشح سایر هورمون های استروئیدی، تهاجم کپسول و عروق و نیز آتیبی هسته ای (۸). بیمار مورد مطالعه دارای تومور بالای ۶ سانتی متر و طبق معیارهای مک فارلین در مرحله ۴ و نیز دچار افزایش سطح کورتیزول و سایر هورمون های استروئیدی آدرنال بود و بیش آگهی بسیار وخیمی داشت.

یکی از نکات مورد توجه در این بیماری بروز ناگهانی نارسایی قلبی بوده است. اگر چه فشار خون و دیابت نیز منجر به نارسایی قلبی می شوند ولی در این بیمار با توجه به سابقه نه چندان طولانی این بیماری ها احتمال آن کمتر مطرح بود. قابل ذکر است که مورتالیتی در مردان دچار نارسایی قلب با سطح بالای استرادیول در مقایسه با سطح نرمال استرادیول بیشتر است و این به علت اثر احتباس آب و نمک ناشی از استروژن می باشد (۹).

در سال ۲۰۱۲ یک گزارش موردی توسط هارنور و همکاران منتشر شد که در آن یک فرد سیاهپوست ۵۴ ساله دچار آدنوم کارسینوم آدرنال مرحله ۲ با تظاهر نارسایی قلبی و تاکی کاردی بطنی و فمینیزاسیون معرفی شد. این بیمار دچار افزایش سطح استرادیول در حد ۳۸۵۳ پیکوگرم بر میلی لیتر و نیز افزایش سطح آندروستن دیون و دهیدرواپی آندروستن سولفات بود. به دنبال جراحی توده آدرنال و پایین آمدن سطح استرادیول بهبودی مشخصی در وضعیت قلبی او بوجود آمد (۱۰).

در بیمار ما علاوه بر استرادیول، سطح کورتیزول سرم نیز بالا بود که نمی توان نقش آنرا در تشدید کاردیومیوپاتی بیمار نادیده گرفت. هیپرکورتیزولسم این بیمار علاوه بر ایجاد سندرم کوشینگ منجر به ایجاد و تشدید بیماری قلبی نیز گردید. مکانیسم کاردیومیوپاتی دیلاته در سندرم کوشینگ هنوز دقیقاً مشخص نیست



تصویر ۲: نمای میکروسکوپی سیتولوژی تومور آدرنال

آندروژن های آدرنال و پیش سازهای آن ها نیز درخواست شد که مقادیر آن ها در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱: مقادیر آزمایشگاهی

بیمار	نرمال	
۶۱/۵	۵-۱۱	کورتیزول ۱۱ شب (میکروگرم بر دسی لیتر)
۴۱۸	۸۰-۱۲۰	کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته (میکروگرم در روز)
۳۶۰	-	تست مهاری دگزامتازون با دوز پایین (میکروگرم در روز)
۳۲۵	-	تست مهاری دگزامتازون با دوز بالا (میکروگرم در روز)
۶/۴	۹-۵۲	کورتیکوتروپین (پیکوگرم بر میلی لیتر)
۸۹۰	۱۰-۶۱۹	دهیدرواپی آندروستن سولفات (میکروگرم بر دسی لیتر)
۶۸۷	۱۰-۵۰	استرادیول (پیکوگرم بر میلی لیتر)
۹/۷	۰/۵-۳/۵	۱۷-هیدروکسی پروژسترون (نانوگرم بر دسی لیتر)
۳۷۱	۵۰-۲۲۰	آلدوسترون (نانوگرم بر دسی لیتر)
۲/۸	۰/۶-۵	میزان فعالیت رنین (نانوگرم بر میلی لیتر در ساعت)

بیمار تحت درمان با داروی میتوتان قرار گرفت و درحال حاضر در بیمارستان بستری می باشد.

### بحث:

آدنوکارسینوم آدرنال تومور بسیار نادری بوده و در ۶۰-۴۰ درصد موارد شواهد افزایش هورمونهای استروئیدی آدرنال دیده می شود (۱).

در این بیمار هایپوکالمی، آلكالوز متابولیک، هایپرگلیسمی، هایپرتانسیون، پتشی و اکیموز و افسردگی قویاً به نفع یک روند افزایش گلوکوکورتیکوئید است و میزان ترشح کورتیزول آزاد در ادرار ۲۴ ساعته و عدم مهار کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته با تجویز دوز پایین و بالای دگزامتازون به همراه ACTH پایین توده آدرنال را مطرح می کند. با توجه به سایز بزرگ و تهاجم عروقی توده و نیز متاستازهای متعدد امکان رزکسیون تومور وجود نداشت و به همین دلیل تحت نمونه برداری با هدایت

2. Kennedy BJ, Nathanson IT. Effects of intensive sex steroid hormone therapy in advanced breast cancer. *JAMA* 1953; 152(12):1153-1141.
3. Didolkar MS, Beshar RA, Elias EG, Moore RH. Natural history of adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 1981; 47:2153-2161.
4. Nader Sh, Hickey RC, Sellin RV, Samaan NA. Adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 1983; 52: 707-711.
5. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol* 2004; 60:273.
6. Kim AC, Reuter AL, Zubair M. Targeted disruption of beta-catenin in Sf1-expressing cells impairs development and maintenance of the adrenal cortex. *Development* 2008; 135:2593.
7. Lynch HT, Radford B, Lynch JF. SBLA syndrome revisited. *Oncology* 1990; 47:75.
8. Moreno S, Guillermo M, Decoulx M, Dewailly D, Bres-son R, Proye C. Feminizing adrenocortical carcinoma in male adults. A dire prognosis: three cases in a series of 801 adrenalectomies and review of the literature. *Ann Endocrinol* 2006; 67 (1):32-38.
9. Jankowskap E A , Rozentryt P, Ponikowskaetal B . Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA* 2009; 301 (18): 1892-1901.
10. Harnoor A, Lee West R, Cook F. Feminizing adrenal carcinoma presenting with heart failure and ventricular tachycardia. *Case Reports Endocrinology* 2012; (in print).
11. Yong TY, Li JY. Reversible dilated cardiomyopathy in a patient with Cushing's syndrome. *Congest Heart Fail* 2010; 16(2):77-79.
12. LaCroix AZ, Yano K, Reed D M. Dehydro epiandrosterone sulfate, incidence of myocardial infarction, and extent of atherosclerosis in men. *Circulation* 1992; 86(5):1529-1535.
13. Barrett-Connor E, Khaw k T, Yen SSC. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Eng J Med* 1986; 315(24): 1519-1524.

ولی در کوشینگ درگیری قلبی ابتدا به صورت هیپرتروفی بطن چپ و دیسفانکشن دیاستولیک است (۱۱).

سطح دهیدرو اپی آندروستین سولفات در بیمار مورد مطالعه بالا بود. مطالعات زیادی پیشنهاد می کنند که در بین مردان سطح پایین دهیدرو اپی آندروستین سولفات با افزایش مورتالیتی و نیز افزایش ریسک بیماری قلبی همراه است (۱۱،۱۲) اما مطالعه ای دال براین که سطح بالای دهیدرو اپی آندروستین سولفات با بیماری قلبی همراه باشد یافت نگردید.

آنچه در این خصوص باید مورد توجه قرار گیرد بروز هیپرتانسینون ثانویه و همزمانی آن با مشکلات دیگر مثل هیپرگلیسمی، هیپوکالمی و کاهش وزن در یک فرد است. گرفتن شرح حال کامل، معاینه دقیق و بررسی آزمایشگاهی مناسب از اهمیت ویژه ای برخوردار است و توجه به این موضوع که شروع ناگهانی نارسایی قلبی در فردی که زمینه مشخص برای بروز مشکل قلبی ندارد نیز باید ذهن را به تفکر در مورد علت ایجاد آن برانگیزد.

گرچه آدنوکارسینوم آدرنال در موارد غیر عملکردی دیر تشخیص داده می شود اما در بیمار مطالعه حاضر علی رغم عملکردی بودن کارسینوم، تشخیص دیرهنگام و در مرحله چهارم بوده است که تایید کننده لزوم بررسی بیشتر در فردی است که به صورت سریع و پیشرونده دچار علائم افزایش هورمونی (گلوکوکورتیکوئید در این بیمار) می شود.

#### منابع :

1. Wandoloski M , Bussey KJ , Demeure MJ. Adrenocortical cancer. *Surg Clin N Am* 2009; 89 (5):1255-1267.

*Case Report***A Case Report of Adrenocortical Carcinoma with Hypercortisolism and Heart Failure**

Sh. Borzouei, M.D.<sup>\*</sup>; A.R. Salim Bahrami, M.D.<sup>\*\*</sup>; N. Hemati, M.D.<sup>\*\*\*</sup>  
H.R. Ghadimipour, M.D.<sup>\*\*\*\*</sup>

Received: 27.1.2013      Accepted: 21.5.2013

**Abstract**

**Introduction:** Adrenocortical carcinoma is a rare and severe malignant tumor that in 60% of cases are functional and the most common clinical manifestation is Cushing's syndrome with a progressive course. The only treatment is surgical removal of the entire tumor and effectiveness of medical treatments, including mitotane and chemotherapy for survival is still questionable.

**Case Report:** A 36-year-old man with progressive muscle weakness, high blood pressure, and sudden heart failure is presented. In laboratory tests, hypokalemia, hyperglycemia, increased cortisol, increased serum estradiol and DHEAS were observed. There were an adrenal mass and multiple lung and liver metastases on imaging studies and CT-guided biopsy confirmed adrenal tumor.

**Conclusion:** High serum concentrations of estradiol and cortisol appear to be effective on heart involvement and acute onset of diabetes, hypertension, and severe heart failure require more evaluations in young adults.

*(Sci J Hamadan Univ Med Sci 2013; 20 (2):167-171)*

**Keywords:** Adrenal Cortex Neoplasms / Heart Failure / Hypercortisolism

-----  
\* Assistant Professor, Department of Internal Medicine-Endocrinology, School of Medicine  
Hamadan University of Medical Sciences & Health Services, Hamadan, Iran. (borzoueishiva@umsha.ac.ir)  
\*\* Anesthesiologist, Tehran University of Medical Sciences & Health Services, Tehran, Iran.  
\*\*\* Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine  
Hamadan University of Medical Sciences & Health Services, Hamadan, Iran.  
\*\*\*\* Assistant Professor, Department of Pathology, School of Medicine  
Hamadan University of Medical Sciences & Health Services, Hamadan, Iran.