

گزارش موردی

گزارش یک مورد نئوپلاسم درون ریز متعدد نوع IIa با همراهی سندرم کوشینگ

دکتر شیوا برزویی*، دکتر ویدا شیخ**، دکتر سیدحبيب اله موسوی بهار***، علی یوسفیان****
رادین ماهرالنقش****

دریافت: ۹۲/۱/۲۴ ، پذیرش: ۹۲/۴/۱۷

چکیده:

مقدمه: نئوپلاسم درون ریز متعدد نوع IIa شامل فنوکروموسیتوم، کارسینوم مدولری تیروئید و هیپرپاراتیروئیدی است که به شکل اتوزوم غالب به ارث می رسد. فنوکروموسیتوم در تقریباً نیمی از بیماران مبتلا به این سندرم بروز می کند و خود یک علت ترشح نابجای کورتیکوتروپین است که می تواند منجر به تظاهرات سندرم کوشینگ گردد. البته سندرم کوشینگ ناشی از این تومور بسیار نادر است.

معرفی بیمار: در این گزارش یک زن ۲۶ ساله با ضعف شدید عضلات پروگزیمال، ضایعات پوستی انتهای اندامها، افزایش فشارخون شریانی و دیابت اخیر معرفی می شود. در آزمایشات هیپوکالمی، آلکالوز متابولیک و سطوح بسیار بالای کورتیزول، متانفرین، نورمتانفرین، کلسی تونین و در تصویربرداری تشخیصی توده دوطرفه غدد فوق کلیوی مشهود بود.

نتیجه نهایی: در بیمارانی با پرفشاری خون، دیابت اخیر و هیپوکالمی باید سندرم کوشینگ و فنوکروموسیتوم بررسی شوند.

کلید واژه ها: کارسینوم مدولری تیروئید / فنوکروموسیتوم / نئوپلاسم غدد درون ریز متعدد نوع 2a

مقدمه:

هیپرپاراتیروئیدی در ۲۰-۱۵٪ بیماران روی داده و اوج بروز آن در دهه سوم یا چهارم زندگی است (۴) و در عمده بیماران از نظر بالینی خاموش می باشد (۳).
در این گزارش یک زن ۲۶ ساله با تظاهر بالینی سندرم کوشینگ اکتوپیک و فنوکروموسیتوم دو طرفه و کارسینوم مدولر تیروئید مبتلا به MEN IIa معرفی می شود.

معرفی بیمار:

زنی ۲۶ ساله متاهل و خانه دار با شکایت ضعف شدید عضلات پروگزیمال و بی حسی اندام ها با سیر پیشرونده، پیدایش ضایعات پوستی در انتهای اندام ها همراه با ادم و درد، طپش قلب و کاهش وزن حدود ۷ کیلوگرم به درمانگاه غدد مراجعه کرد. تاریخ آخرین پیوند ماهانه خود را شش ماه قبل ذکر می کرد. سابقه سردردهای متناوب منجر به بستری شدن در بیمارستان و نیز مصرف داروهای مسکن، یبوست و استفاده مکرر از

نئوپلاسم درون ریز متعدد نوع 2a (Multiple endocrine neoplasia type 2; MEN IIa) ترکیبی است از فنوکروموسیتوم، کارسینوم مدولری تیروئید (MTC) و هیپرپاراتیروئیدی که به شکل اتوزوم غالب به ارث می رسد و جهش پروتوانکوژن (RET) در اکثر بیماران مبتلا به آن شناسایی شده است. نیمی از بیماران دارای موتاسیون ژن RET تا سن ۵۰ سالگی و حدود ۷۰٪ آنها تا سن ۷۰ سالگی تظاهرات بیماری را بروز می دهند. MTC شایعترین تظاهر این اختلال است و معمولاً تا دهه دوم یا سوم زندگی و در ۱۰٪ بیماران تظاهر می یابد. فنوکروموسیتوم در تقریباً ۵۰-۳۰٪ از بیماران بروز می کند که در بیش از نیمی از آنها به صورت دوطرفه می باشد. بروز فنوکروموسیتوم می تواند به طور همزمان با MTC و یا سالها بعد باشد (۱-۳).

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

** متخصص داخلی

*** دانشیار ارولوژی عضو مرکز تحقیقات ارولوژی و نفرولوژی دانشگاه علوم پزشکی همدان

**** دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات تروما و جراحی سینا دانشگاه علوم پزشکی تهران

تیروئید به دست می خورد. دستها و پاها سرد و نبض عروق محیطی به صورت بسیار ضعیف لمس میشود. قدرت عضلانی او به طور قابل توجهی کاهش یافته بود به نحوی که در عضلات پروگزیمال اندام فوقانی در حد دو پنجم و در اندامهای تحتانی سه پنجم بدون وجود نقص عصبی کانونی بود.

در الکتروکاردیوگرافی تاکیکاردی سینوسی و موج T معکوس در لیدهای اندامی و در اکوکاردیوگرافی هیپوکینزی منتشر و اختلال عملکرد سیستولیک با $LVEF = 30-25\%$ گزارش گردید.

نتایج تستهای آزمایشگاهی بدین صورت بود :

قند خون ناشتا در حد 341 mg/dl ، کلسترول توتال 601 mg/dl ، تری گلیسیرید 925 mg/dl ، سدیم 141 meq/l و پتاسیم 2.3 meq/l . شمارش سلولهای خونی، تستهای تیروئیدی، کبدی، انعقادی، سطح کلسیم، فسفر، سدیم و PTH سرمی در محدوده طبیعی قرار داشت.

آنالیز گازهای خون شریانی بیانگر وجود آلکالوز متابولیک بود. با توجه به یافته های آزمایشگاهی و بالینی از جمله حملات سردرد، طپش قلب، افزایش فشار خون، ضعف بارز عضلانی، هیپوکالمی، آلکالوز متابولیک، هیپر لیپیدمی و هیپرگلیسمی احتمال فشار خون ثانویه مطرح و در صدر تشخیص هیپرکورتیزولیسم و فئوکروموسیتوم قرار داشتند که به این منظور تست های آزمایشگاهی و روش های تصویر برداری تکمیلی درخواست گردید.

نکته قابل توجه در این تست ها سطوح بسیار بالای کورتیزول سرم و ادرار و عدم سرکوب با انجام تست مهاري دگزامتازون و نیز میزان بالای متانفرین، نورمتانفرین و کلسی تونین بود (جدول ۱).

مسهل ، جراحی تیروئید به دلیل ندول تیروئیدی با پاتولوژی آدنوم فولیکولر حدود ۸ سال قبل و مصرف لووتیروکسین داشت. در چندین نفر از اعضای فامیل وی هیپر تانسیون و اختلالات تیروئید تشخیص داده شده بود. مادر وی در سن ۳۱ سالگی به دلیل افزایش فشارخون و بیماری قلبی فوت کرده بود. در معاینه فیزیکی کاملاً لاغر بود و صورتی پف آلود داشت. تعداد ضربان قلب ۱۱۴ ضربه در دقیقه و منظم، تعداد تنفس ۱۷ عدد در دقیقه ، فشارخون $115/190 \text{ mmHg}$ و درجه حرارت 37.5°C ، سمع قلب تاکیکارد و معاینه قفسه سینه و شکم طبیعی بود. در معاینه پوست ضایعاتی به صورت بشورات ماکولر هیپرپیگمانته واریتماتو همراه با لیویدورتیکولاریس در سطح پالمار و پلانتر دست و پا (شکل ۱) و گانگرن های متعدد در نوک انگشتان و ادم بدون سیانوز قابل توجه بود. پتشی ، اکیموز و یا استریاهای ارغوانی رنگ نداشت.



شکل ۱: ضایعات ماکولوپالوآر هیپرپیگمانته و لیویدورتیکولاریس

در معاینه ته چشم باریک شدگی منتشر شریانها با دیسک و ماکولای طبیعی دیده شد، لوبهای تیروئید قابل لمس و یک ندول به اندازه $10 \times 10 \text{ mm}$ با قوام سخت در لوب راست

جدول ۱: مقادیر آزمایشگاهی قبل و بعد از جراحی

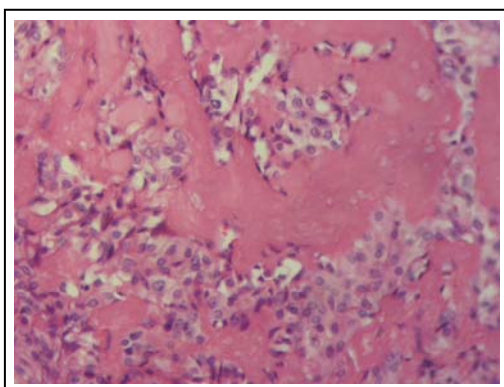
مقادیر نرمال	بعد از جراحی	تست مهاري دگزامتازون با دوز بالا	تست مهاري دگزامتازون با دوز پایین	پایه	
$1.0-1.4 \text{ mg/dl}$	۹/۵	-	-	۹/۱	کلسیم سرم
$210-310 \text{ pg/ml}$	۲۵۰	-	-	۲۵۷	پاراتورمون (PTH)
$12-25 \text{ } \mu\text{g/dl}$	۱/۲	-	۱۳۵	۱۴۲	کورتیزول سرم
$80-120 \text{ } \mu\text{g/day}$	۲۴	۲۵۷۰	۲۳۲۴	۲۰۰۰	کورتیزول ادرار ۲۴ ساعت (UFC)
$7.2-63 \text{ pg/ml}$	*۶۱/۲	-	-	۱۸۰/۷۲	کورتیکوتروپین (ACTH)
$13.6 \text{ } \mu\text{g/dl}$	۶/۸	-	-	۵۸/۳	وانیل مندیلیک اسید (VMA)
$350 \text{ } \mu\text{g/day}$	۳۴۲	-	-	۱۵۴۰	متانفرین
$600 \text{ } \mu\text{g/d}$	۸۲۰	-	-	۱۰۸۴۰	نورمتانفرین
$23-315 \text{ pg/ml}$	-	-	-	۲۲۰	الدوسترون
$4.4-46.1 \text{ ng/ml/h}$	-	-	-	۵۵	میزان فعالیت رنین
14 mg/ml	*۷۴/۱	-	-	۱۲۲	کلسیتونین

* مقادیر ذکر شده بعد از انجام آدرنالکتومی و قبل از تیروئیدکتومی می باشد.

عضلات و ضایعات پوستی بهبودی قابل توجهی پیدا کردند.

علائم قلبی بیمار از جمله تاکیکاردی برطرف شد و میزان کسر جهشی (Ejection Fraction) به ۴۵٪ افزایش یافت و نبض های وی کاملاً قابل لمس بود. مقادیر آزمایشگاهی کورتیزول، متانفرین، نورمتانفرین و کورتیکوتروپین (ACTH) دوازده روز بعد از آدرنالکتومی تکرار شد که همگی در محدوده نرمال قرار داشتند.

چند ماه بعد از بهبود علائم بالینی و آزمایشگاهی به دنبال آدرنالکتومی از ندول تیروئیدی آسپیراسیون سوزنی تهیه شد که در بررسی آسیب شناسی کارسینوم مدولاری گزارش گردید و به دنبال آن بیمار تحت تیروئیدکتومی کامل قرار گرفت. نتیجه آسیب شناسی نیز کارسینوم مدولار تیروئید را تایید کرد (شکل ۴) پس از انجام تیروئیدکتومی سطح کلسیتونین اندازه گیری شد که در محدوده طبیعی قرار داشت (۱/۸ میلی گرم در میلی لیتر).



شکل ۴: نمای میکروسکوپی کارسینوم مدولاری تیروئید

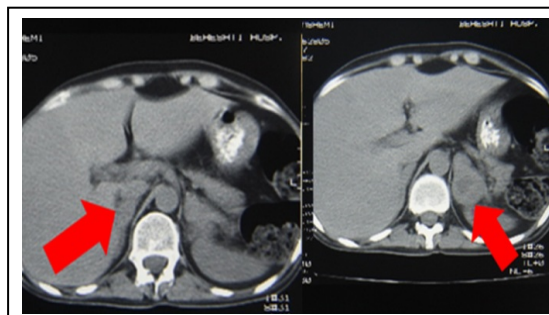
وجود همزمان فنوکروموسیتوم و کارسینوم مدولار تیروئید علی رغم فقدان شواهد هیپر پاراتیروئیدی که میتواند بروز تاخیری تری داشته باشد تشخیص MEN IIa را در این بیمار مطرح میکرد. بررسی موتاسیون پروتوانکوژن RET نیز انجام شد که مثبت گزارش گردید.

در حال حاضر بیمار تحت درمان با دگزامتازون، فلودروکورتیزون و لووتیروکسین قرار دارد و حال عمومی او کاملاً رضایت بخش می باشد. تظاهرات پوستی ناپدید شده اند، فشار خون در محدوده طبیعی قرار دارد و سیکل ماهیانه نیز به صورت منظم برقرار می باشد.

بحث:

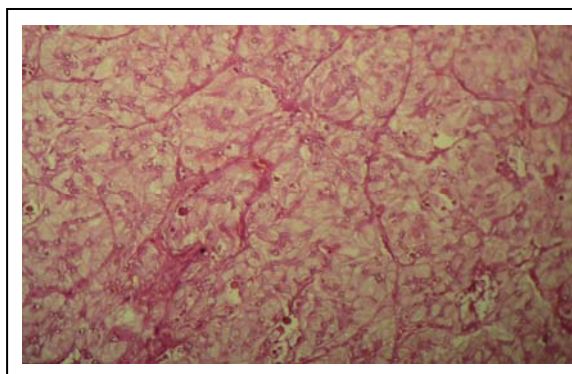
یافته های بالینی و پاراکلینیکی در بیمار معرفی شده

در سی تی اسکن شکم بزرگی دو طرفه غدد فوق کلیوی با توده ای گرد و یکنواخت به اندازه ۲۲ میلی متر در غده فوق کلیوی راست و توده ای مشابه به اندازه ۳۵ میلی متر در غده فوق کلیوی چپ دیده شد (شکل ۲).



شکل ۲: سی تی اسکن شکم، بزرگی دو طرفه غدد فوق کلیوی راست و توده ای مشابه در سمت چپ

بر اساس یافته های فوق علی رغم فقدان فنوتیپ بارز سندرم کوشینگ برای بیمار سندرم کوشینگ اکتوپیک و فنوکروموسیتوم دو طرفه مطرح گردید. بیمار در بخش مراقبت های ویژه بستری و تحت درمان با انسولین، مکمل های تزریقی پتاسیم و داروهای ضد فشارخون قرار گرفت. طی بستری چندین بار دچار حملات شدید فشار خون و ادم ریه گردید که با درمانهای انجام شده بهبودی یافت. بعد از گذشت سه هفته از تاریخ بستری در بیمارستان جهت انجام عمل جراحی آدرنالکتومی دو طرفه آماده شد و بررسی آسیب شناسی نمونه غدد فوق کلیوی تشخیص فنوکروموسیتوم را تایید نمود (شکل ۳).



شکل ۳: نمای میکروسکوپی کلاسیک در فنوکروموسیتوم (zellballen)

به دنبال آدرنالکتومی فشار خون وی بدون دریافت دارو کاهش یافت. دیابت، هیپرلیپیدمی، هیپوکالمی، ضعف

فئوکروموسیتوم بوده که البته می تواند به علت اندوکرینوپاتی های دیگر از جمله هیپرتیروئیدی، کارسینوم مدولر تیروئید و کارسینوم پانکراس نیز ظاهر شود (۱۰).

فئوکروموسیتوم به طور نادر با تظاهرات پوستی همراه است و فنومن فلاشینگ به طور متناوب شایعترین تظاهر و اریتروسیانوزیس، راش همراه با بشورات ماکولر و نکروز دیستال نیز گاهی بروز می کند (۱۱).

در بیمارما، به دنبال انجام جراحی آدرنالکتومی و پایین آمدن سطح کاتکول آمین ها و قبل از تیروئیدکتومی، کلیه ضایعات به طور کامل بهبودی یافت که قطعاً به علت تظاهرات تومور ناشی از فئوکروموسیتوم بود.

از دیگر مسائل قابل ذکر در این بیمار، بارز بودن علائم قلبی به صورت نارسایی شدید قلبی و اختلال عملکرد بطنی بود. تغییرات غیراختصاصی در ریتم و سیستم هدایتی در بیماران دچار فئوکروموسیتوم ممکن است اتفاق افتد که علت آن تحریک میوکارد توسط سطح بالای کاتکول آمین های پلاسما است.

سطح بسیار زیاد نوراپی نفرین ممکن است از طریق کاهش جریان خون کرونر، اثرتوکسیک روی میوکارد داشته باشد. در حالیکه اپی نفرین ۱۰ بار قویتر از نوراپی نفرین بوده و فئوکروموسیتوم های مترشحه اپی نفرین معمولاً بی علامت بوده و به علت شوک قلبی با مرگ و میر بالایی همراه هستند (۱۲).

در بیمار یاد شده سطح نورمتانفرین که در واقع متابولیت نوراپی نفرین است بسیار بالا بود و علائم ایسکمی و نارسایی شدید قلبی نیز بدنبال جراحی و پایین آمدن سطح کاتکول آمین ها کاملاً بهبود یافت. اگرچه نمی توان نقش کورتیزول بالا را در درگیری قلبی این بیمار نادیده گرفت.

این بیمار بیانگر مجموعه ای از تظاهرات غیرمعمول فئوکروموسیتوم به عنوان جزئی از سندرم MEN IIa بود که در واقع اولین تظاهرات بالینی او بوده است و رویکردهای تشخیصی و درمانی صحیح و به موقع منجر به نجات وی گردید.

بیمار هیچگونه علامت بالینی یا آزمایشگاهی هیپرپاراتیروئیدی را نداشت، البته هیپرپاراتیروئیدی در ۲۰-۱۵٪ بیماران روی داده ولی در عمده بیماران از نظر بالینی خاموش است (۳). لازم به ذکر است به دنبال

شامل افزایش فشارخون، دیابت و هیپرلیپیدمی اخیر، ضعف بارز عضلانی، هیپوکالمی، آلکالوز متابولیک و آمنوره ثانویه در درجه اول مطرح کننده یک روند هیپرکورتیزولیسم میباشد. سطح بسیار بالای کورتیزول و نیز سطوح بالای کورتیکوتروپین و هیپوکالمی شدید نیز عمدتاً به نفع یک کوشینگ اکتوپیک می باشد که ۱۰-۵٪ علل کوشینگ را تشکیل می دهد (۵).

از طرفی سابقه حملات سردرد و طپش قلب های متناوب و نبض های بسیار ضعیف و حتی غیر قابل لمس، کریزهای شدید فشار خون و ضایعات پوستی به تنهایی با پدیده هیپرکورتیزولیسم قابل توجیه نبوده و عمدتاً علل دیگر هیپرتانسیون ثانویه که مهمترین آن فئوکروموسیتوم بود را قویاً مطرح می کرد.

تست های آزمایشگاهی و تصویربرداری مجموعاً یک فئوکروموسیتوم دو طرفه و سندرم کوشینگ اکتوپیک را علیرغم عدم وجود فنوتیپ بارز کوشینگ برای بیمار مطرح میکرد که منشا ترشح نابجای ACTH توده های فئوکروموسیتوم بوده که البته سندرم کوشینگ ناشی از این تومور بسیار نادر است.

منابع ترشح نابجای ACTH شامل کارسینوم سلول کوچک ریه در نیمی از موارد و مابقی تومورهای اندوکرین از قبیل کارسینوئیدهای برونششال، تیموس و ندرتاً کارسینوئیدهای دستگاه گوارش (۶،۷) و نیز برخی نئوپلاسم ها از جمله کارسینوم مدولر تیروئید (۵٪) و فئوکروموسیتوم (۵٪) می باشد (۸).

فئوکروموسیتوم یک تومور نادر ترشح کننده کاتکول آمین با میزان بروز ۸-۲ مورد به ازای هر میلیون نفر در یکسال و علت ۱٪ موارد فشار خون ثانویه است (۹). فقط ۱۵٪ بیماران مبتلا به MEN IIa با فئوکروموسیتوم به عنوان اولین تظاهر این سندرم مراجعه می کنند و ۲۵٪ آن ها به طور همزمان دارای MTC نیز هستند (۱).

یکی از نکات مورد توجه در این بیمار تظاهرات پوستی به عنوان یک شکایت اصلی و غالب بود که همراه با اختلالات بالینی بروز کرده و اولین بار تشخیص رینود برای وی مطرح گردیده بود. تشخیص رینود برای بیمار بسیار نامتحمّل بود چرا که علائم کلاسیک رینود را نداشت بلکه ضایعات به صورت بشورات اریتماتو و هیپرپیگمانته و نکروز انتهاها بود که در واقع تظاهرات وازوموتور ناشی از ترشح بالای متانفرین و نورمتانفرین

- perience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4955-4962.
7. Noorlander I, Elte JW, Manintveld OC, Tournoy KG, Praet MM, van Meerbeeck JP. A case of recurrent non-small-cell lung carcinoma and paraneoplastic Cushing's syndrome. *Lung Cancer* 2006; 51:251-5.
 8. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A, Kirschner MA. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev* 1994; 15:752-787.
 9. Walther MM, Keiser HR, Linehan W. Pheochromocytoma: Evaluation, diagnosis, and treatment. *World J Urol* 1999; 17:35-9.
 10. Blanchet P. [Paroxysmic vasomotor skin manifestations]. *Ann Dermatol Venereol* 1978; 105: 1001-7. (French)
 11. Hamdan A, Hirsch D, Green P, Neumann A, Drozd T, Molad Y. Pheochromocytoma: Unusual presentation of a rare disease. *Isr Med Assoc J* 2002; 4:827-8.
 12. Liao WB, Liu CF, Chiang CW, Kung CT, Lee CW. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 622-625.

تشخیص MEN IIa بررسی پروتوانکوژن RET در کلیه بیماران الزامی است و در صورت مثبت بودن، بررسی ژنتیکی در افراد خانواده نیز ضرورت می یابد.

منابع:

1. Akerstrom G, Stalberg P. Surgical management of MEN1 and 2: State of the art. *Surg Clin North Am* 2009; 5(89):1047-1068.
2. Frank-Raue K, Raue F. Multiple endocrine neoplasia type 2 (Men 2). *Eur J Cancer* 2009; 45: 267-73.
3. Traugott AL, Moley JF. Multiple endocrine neoplasia type 2: Clinical manifestations and management. *Cancer Treat Res* 2010; 153:321-37.
4. Raue F, Kraimps JL, Dralle H. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type IIa. *J Int Med* 1995; 4(238):369-373.
5. Findling JW, Raff H. Cushing's syndrome: Important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3746-53.
6. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: Twenty years' ex-

Archive of SID

*Case Report***A Case Report of Multiple Endocrine Neoplasia Type IIa Associated with Cushing Syndrome**

Sh. Borzouei, M.D.^{*} ; V. Sheikh , M.D.^{**} ; S.H. Mosavi Bahar, M.D.^{***}
A. Yousefian^{****} ; R. Maheronnaghsh^{****}

Received: 13.4.2013 Accepted: 8.7.2013

Abstract

Introduction: Multiple endocrine neoplasia type IIa (MEN IIa) is an autosomal dominant syndrome characterized by pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma and hyperparathyroidism. Pheochromocytoma approximately occurs in 50% of patients with MEN IIa. This tumor has the capacity to produce ACTH ectopically and becomes manifest like Cushing syndrome, although it is very rare.

Case Report: We report a 26-year-old woman patient with severe muscle weakness, skin lesions in extremity, hypertension, new onset diabetes and in the laboratory data hypokalemia, metabolic alkalosis, high serum level of cortisol, metanephrine, normetanephrine, calcitonin and bilateral adrenal mass in computed tomography as the first clinical manifestations of an ACTH-secreting pheochromocytoma.

Conclusion: In the patients with hypertension, new onset diabetes and hypokalemia Cushing syndrome and pheochromocytoma should always be ruled out.

(*Sci J Hamadan Univ Med Sci 2013; 20 (3):260-265*)

Keywords: Medullary Thyroid Carcinoma / Multiple Endocrine Neoplasia Type 2a
Pheochromocytoma

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

** Internist

*** Associate Professor, Department of Urology, School of Medicine
Hamadan University of Medical Sciences & Health Services, Hamadan, Iran.

**** Sina Trauma & Surgery Research Center

Tehran University of Medical Sciences & Health Services, Tehran, Iran.