

افزایش فشار خون و عوارض قلبی - عروقی در کودکان و نوجوانان مبتلا به هیپرپلازی و تومور آدرنال

دکتر علی‌اکبر توسلی^۱، دکتر سیاوش میرسعید قاضی^۲، دکتر علی‌اصغر میرسعید قاضی^۲

(۱) مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، (۲) مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، نشانی مکاتبه‌ی نویسندگان: مسئول: اوین، مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، کدپستی: ۴۷۶۳-۱۹۳۹۵، دکتر علی‌اصغر میرسعید قاضی، e-mail: ghazi@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: افزایش فشار خون در کودکان و نوجوانان کمیاب است. اگرچه مقاله‌های فراوانی در مورد فشار خون در کودکان و نوجوانان مبتلا به فئوکروموسیتوما و تومورهای زاینده‌ی آلدوسترون نگاشته شده، اما به این بیماری در تومورهای آندروژن ساز یا تومورهایی که مجموعه‌ای از هورمون‌ها را ترشح می‌نمایند، توجه کافی نشده است. تعداد اندک مقاله‌ها در این زمینه ممکن است به علت کمیاب بودن بیماری و مشکلات تشخیصی آن باشد. هدف این پژوهش مشخص نمودن شیوع فشار خون و تبعات آن در کودکان و نوجوانانی است که از تومورهای مترشحه آدرنال رنج می‌برند. **مواد و روش‌ها:** تعداد ۹ بیمار، شامل ۵ دختر و ۴ پسر که بین سن ۲ تا ۱۶ سالگی بودند مورد بررسی قرار گرفتند. این بیماران در فاصله‌ی زمانی سال‌های ۱۳۶۴ تا ۱۳۸۸ از راه مطب یکی از نویسندگان مقاله (ع.م.ق) یا از راه بخش غدد بیمارستان طالقانی مورد بررسی و درمان قرار گرفته‌اند. برای بررسی‌های بیوشیمیایی از کیت‌های تجارتي و به منظور تصویر برداری، از دستگاه‌های سی‌تی‌اسکن در سطح شهر تهران استفاده شد. بررسی‌های آسیب‌شناسی بافتی در بخش پاتولوژی بیمارستان طالقانی انجام شد. **یافته‌ها:** تمام بیماران به‌جز یک نفر مبتلا به فشار خون بودند. در ۳ بیمار فشار خون شدید مشاهده شد. در یکی از بیماران به علت شدت فشار خون هیپرتروفی بطن چپ مشاهده گردید. **نتیجه‌گیری:** این نخستین پژوهشی است که در ایران به بررسی فشار خون در کودکان و نوجوانان مبتلا به تومورهای ترشحي آدرنال پرداخته و سازوکار ایجاد این بیماری به همراه نشانه‌های بالینی و آزمایشگاهی این بیماری کمیاب در ۹ بیمار ایرانی مورد بحث قرار گرفته است.

واژگان کلیدی: کودکان، تومورهای آدرنال، فشار خون، مردزایی، سندرم کوشینگ

دریافت مقاله: ۸۹/۱۱/۶ - دریافت اصلاحیه: ۸۹/۱۱/۳۰ - پذیرش مقاله: ۸۹/۱۲/۳

مقدمه

دانش اندکی در مورد فراوانی و عواقب این بیماری در کودکان و نوجوانان مبتلا به انواع دیگر بیماری‌های آدرنال مانند تومورهای ترشح‌کننده‌ی آندروژن یا تومورهایی با ترشح هورمون‌های متعدد^۱ موجود بوده و پژوهش انجام شده در سطح جهان نیز اندک می‌باشد. کمبود مقاله‌های علمی

افزایش فشارخون به عنوان یکی از نشانه‌های مهم در بزرگسالان مبتلا به فئوکروموسیتوما، هیپرآلدوسترونیزم اولیه و سندرم کوشینگ وابسته به هیپوفیز، شناخته شده و پژوهش‌های فراوانی در این زمینه به چاپ رسیده است. ولی

i - Mixed hormone secretor

در این پژوهش فراوانی افزایش فشارخون و آسیب‌های قلبی - عروقی در ۹ بیمار ایرانی ۱۶-۲ سال که مبتلا به تومورهای ترش‌حی یا هیپرپلازی آدرنال بوده‌اند، مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

تعداد ۹ بیمار که بین سال‌های ۱۳۸۸-۱۳۶۴ به مطب خصوصی نویسندگان مقاله یا به بخش غدد بیمارستان طالقانی مراجعه نموده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران پس از عمل جراحی یا پس از درمان‌های دارویی به منظور ادامه‌ی درمان به مطب یکی از نویسندگان مقاله برای پیگیری مراجعه نموده‌اند. آزمایش‌های هورمونی در حالت پایه و پس از مهار با دکزامتازون بر پایه‌ی پروتکل کلاسیک لیدل در بخش غدد بیمارستان طالقانی انجام شد. به منظور انجام آزمایش‌ها از کیت‌های تجاری استفاده گردید.

یافته‌ها

مهم‌ترین نشانه‌های بالینی بیماران در جدول ۱ نشان داده شده است.

در مورد افزایش فشارخون این بیماران به طور کلی ناشی از کمیاب بودن این تومورها و توجه نداشتن به احتمال وجود افزایش فشارخون در کودکان و نوجوانان می‌باشد. بالا بودن فشار خون در این بیماران نه تنها ممکن است به علت افزایش ناگهانی به انسفالوپاتی هیپرتانسیو بیانجامد، بلکه اثرات قلبی - عروقی آن به صورت هیپرتروفی بطن چپ نیز ممکن است در بزرگسالی به آسیب‌هایی مانند بیماری‌های ایسکمیک قلب منجر شود.^{۱،۲}

نظر به اینکه این بیماری‌ها بسیار دیر تشخیص داده شده و در برخی موارد سالها به طور اشتباه به عنوان هیپرپلازی مادرزادی آدرنال با کورتیکواستروئید درمان شده‌اند، که خود به تشدید بیماری می‌انجامد، بنابراین آشنایی با تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی این بیماران سودمند می‌باشد. براساس یافته‌های نویسندگان این متن، گزارش حاضر نخستین مقاله‌ای است که در مورد افزایش فشارخون در مبتلایان به تومورهای ترش‌حی غدد فوق کلیه در سنین کودکی و نوجوانی می‌پردازد.

جدول ۱- نشانه‌های بالینی در ۹ بیمار مبتلا به تومور و هیپرپلازی آدرنال

ردیف	سن (سال)	جنس	علت مراجعه	مدت بیماری	فشار خون	سن استخوان	وزن تومور	زمان پیگیری
				ماه	دیاستول/سیستول میلی‌متر جیوه	سال	گرم	سال
۱	۲	F	ویریلیزاسیون	۸	۸۰/۵۰	۷	۶۹	۸
۲	۲	M	ویریلیزاسیون	۱۲	۹۵/۶۰	۷	۷۹	۱۶
۳	۱۴	M	سندرم کوشینگ، سایکوز	۱۲	۱۵۰/۱۰۰	-	۱۰۳	۱
۴	۱۴	F	ویریلیزاسیون	۶۰	۱۹۰/۹۰	۱۷	۵۴	۲
۵	۴	F	ویریلیزاسیون	۹	۱۵۰/۸۵	۸	۳۶	۲
۶	۱۶	F	سندرم کوشینگ	۴	۱۶۰/۱۰۰	-	۴۰	۱
۷	۵/۵	F	ویریلیزاسیون	۶	۱۹۰/۱۲۰	۱۳	۵۸	۱۰
۸	۱۵	M	سندرم کوشینگ	۳	۱۳۵/۹۰	-	۱۹	۵
۹	۱۵	M	ویریلیزاسیون، بلوغ زودرس	۱۳	۲۰۰/۱۲۰	-	هیپرپلازی مادرزادی	۱

است. بیماران شامل ۵ دختر و ۴ پسر ۲ تا ۱۶ ساله بودند. ۵ نفر از بیماران مبتلا به تومور ویریلیزانت، ۲ نفر مبتلا به

یافته‌های آزمایش‌های هورمونی بیماران در حالت پایه و پس از مصرف دکزامتازون در جدول ۲ نشان داده شده

تومور ترشح کننده کورتیزول و آندروژن، ۱ بیمار مبتلا به هیپرپلازی ندولار پیگمانته^۱ و ۱ نفر مبتلا به هیپرپلازی adrenal rest در نوع کمبود C11 هیدروکسیلاز و tumor بود.

جدول ۲- ویژگی‌های آزمایشگاهی ۹ بیمار مبتلا به تومور و هیپرپلازی آدرنال

ردیف	جنس	سن (سال)	تظاهرات بالینی	تستوسترون (نانوگرم در دسی‌لیتر)	DHEA-S (میکروگرم در دسی‌لیتر)	استرادیول (پیکوگرم در دسی‌لیتر)	17-OH پروژسترون (نانوگرم در دسی‌لیتر)	کورتیزول سرم		کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته	
								پایه	پس از مصرف دگزامتازون	پایه	پس از مصرف دگزامتازون
۱	F	۲	ویریلیزاسیون	۳۴۰	۸۶۰	۶۴	۵/۷	۱۸	۱۳	۴۶	۳۱
۲	M	۲	ویریلیزاسیون	۲۷۸	۱۷۹۰	-	-	۲/۷	-	-	-
۳	M	۱۴	سندرم کوشینگ، سایکوز	۲۱/۴	۱۲۸	۲۶۲	۰/۶	۲۹/۷	۳۴/۹	۴۰۶	۱۰۹۹
۴	F	۱۴	ویریلیزاسیون	۶۰۰	۲۵۶	۴۲	۴/۹	۱۶/۵	۳/۶	۵۸	۱۲
۵	F	۴	ویریلیزاسیون	۵۴۰	۱۴۷۰	۲۷	۱۲	-	۷	-	۶۱
۶	F	۱۶	سندرم کوشینگ	۱۹۰	۲۴	۲۵۲	۸/۴	۲۴	۲۱	۴۴۸	۵۶۳
۷	F	۵/۵	ویریلیزاسیون	۶۹۵	۵۸۸	۳	۶/۸	۱۷/۵	۱۹/۱	۲۲۶	۱۵۴
۸	M	۱۶	سندرم کوشینگ	۱۳۰	۱۸۶	-	-	۳۸	۲۴	۱۳۵۰	۴۴۷
۹	M	۱۵	ویریلیزاسیون، بلوغ زودرس	۲۰۵۰	۱۰۰۰	-	۱۹/۲	۱۴	-	-	-
	M	۱-۵		۱۲<	۲۰<	۱۰<	۱/۱-۰/۴	۲۵-۸	۵<	۱۸-۱/۴	۱۰<
		۱۵		۱۲۰۰-۳۰۰	۴۰۰-۱۳۰	۴۰<	۲/۴-۱/۵	۲۵-۸	۵<	۱۰۰<	۱۰<
		۱-۵		۱۲<	۲۰<	۱۰<	۱/۱-۰/۴	۲۶-۸	۵<	۱۸-۱/۴	۱۰<
	F	-۱۶		۴۰-۱۰	۵۳۵-۲۰	۴۱۰-۲۵	۴/۴-۲/۲	۲۵-۸	۵<	۳۸-۲/۱	۱۰<
		۱۲									

محدوده

طبیعی

شده و بیماران به مدت ۲ الی ۹ ماه قبل از جراحی مورد درمان با دوزهای بالارونده کورتیکواستروئید بوده‌اند.

بحث

تومورهای کورتکس آدرنال در کودکان و نوجوانان بسیار کمیاب است و براساس برآوردهای بین‌المللی دارای فراوانی ۰/۳ در هر میلیون نفر بوده و حدود ۲٪ از کل تومورهای کودکان را تشکیل می‌دهند. نبلت و همکاران با پژوهشی در بین منابع انگلیسی زبان بین سال‌های ۱۹۸۶-

مدت زمان بین آغاز بیماری و تشخیص آن ۳ ماه تا ۵ سال بوده و میانگین پیگیری آن ۵/۱ سال می‌باشد. در ۵ مورد از بیماران که سن استخوانی از راه رادیوگرافی مچ دست بررسی شد، افزایش سن استخوانی ۳-۸ سال در مقایسه با سن تقویمی مشاهده گردید. تمام بیماران به جز بیمار شماره‌ی یک مبتلا به افزایش فشار خون بودند که در بیماران شماره‌ی ۴، ۷ و ۹ این افزایش شدیدتر بود. در بیمار شماره‌ی ۹ علایم واضح بزرگی بطن چپ در رادیوگرافی ریه و EKG دیده شد. در سه نفر از بیماران (شماره‌های ۲، ۱ و ۵) به اشتباه تشخیص هیپرپلازی مادرزادی آدرنال مطرح

هیپرآندروژنیسم مراجعه نموده‌اند نشان داده شده که این افراد در سنین بالاتر بیش از افراد معمولی اجتماع مبتلا به فشار خون و عوارض قلبی - عروقی می‌شوند، این مطلب خود به اهمیت در تشخیص سریع بیماری اشاره دارد.^{۱۰،۱۱}

درمان افزایش فشار خون در بیماران مبتلا به تومورهای آدرنالی، عمل جراحی توده‌ی آدرنال می‌باشد. قبل از عمل می‌توان با استفاده از بتابلوکرها یا بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم فشار خون را کنترل نمود. در بیشتر موارد پس از عمل جراحی پرفشاری خون بهبود می‌یابد. پیش آگهی تومور آدرنال در کودکان ارتباط مستقیمی با اندازه و وزن تومور دارد. در تومورهای کمتر از ۶ سانتی متر و وزن کمتر از ۲۰۰ گرم پیش آگهی بسیار خوب است. همان‌طورکه در جدول ۱ نشان داده شده در تمامی بیماران وزن تومورها کمتر از ۲۰۰ گرم بوده و در پیگیری دراز مدت بیماران علایمی که گویای برگشت بیماری باشد، دیده نشده است. در بیمار مبتلا به PPND نیز پس از عمل جراحی یک طرفه علایم بالینی سندرم کوشینگ و پرفشاری خون برطرف گردید.

در مبتلایان به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال نوع کمبود C11 هیدروکسیلاز درمان عبارت است از مصرف مقدار مناسب گلوکوکورتیکوئید به منظور مهار ACTH، در نتیجه خاموش کردن سازوکار تولید آندروژن، بیشتر بیماران به درمان کورتیکواستروئیدی پاسخ می‌دهند، اما در موارد پیشرفته‌ی بیماری که هیپرپلازی آدرنال شکل ندولار به خود می‌گیرد، توصیه به آدرنالکتومی دو طرفه شده است.^{۱۲،۱۳} می‌توان نتیجه گرفت که افزایش فشار خون در تومورها و هیپرپلازی‌های مادرزادی و اکتسابی غده‌ی فوق کلیه شایع بوده و در بیشتر موارد، مورد توجه کافی قرار نمی‌گیرد. درمان هیپرکورتیزولیسم و هیپرآندروژنیسم در بهبود فشار خون مؤثر می‌باشد. در صورت درمان ناکافی و نادرست هیپرکورتیزولیسم و هیپرآندروژنیسم، عوارض قلبی - عروقی در سنین پایین و میانسالی ایجاد شده که به مرگ زودرس و کاهش کارایی بیماران می‌انجامد.

۱۹۵۶ موفق به یافتن تعداد ۲۰۹ مورد از بیماری در کودکان زیر ۱۶ سال شد.

در گزارش‌های وابسته به مرکز ثبت تومورهای کورتکس آدرنال کودکان در آمریکا داده‌های مربوط به ۲۵۴ بیمار مورد بررسی قرار گرفته است. براساس بررسی‌های این مرکز، بیش از ۹۰٪ تومورهای کورتکس آدرنال در کودکان، دارای فعالیت ترشحی است و تومورهای ترشح کننده‌ی آندروژن و تومورهای ترشح کننده‌ی کورتیزول و آندروژن فراوان ترین انواع تومورها می‌باشند.^{۳،۴}

چگونگی سازوکار و بیماری‌زایی ایجاد افزایش فشار خون در تومورها یا هیپرپلازی‌های مادرزادی و اکتسابی آدرنال گوناگون است. در بیماران مبتلا به تومورهای ترشح-کننده‌ی آلدوسترون و در بیماران مبتلا به کمبود C11 هیدروکسیلاز به علت تولید فراوان آلدوسترون یا DOCA،^۱ بیماری‌زایی مانند هیپرآلدسترونیسم اولیه بوده و بیماران گاهی مبتلا به فشار خون شدید شده و یا گرفتار علایم بالینی کمبود پتاسیم سرم می‌شوند.^{۵-۹}

بیماری‌زایی احتمالی افزایش فشار خون در بیمارانی که مبتلا به تومورهایی هستند که فقط کورتیزول ترشح می‌نمایند، گوناگون است و مهم‌ترین آنها عبارتند از: اثرات مینرالوکورتیکوئیدی کورتیزول، فعال شدن سیستم رنین و آنژیوتانسین، افزایش مقدار و اثربخشی مواد موثر بر عروق (vasoactive substances) و کاهش یافتن موادی که در اتساع عروق موثر می‌باشند. از طرف دیگر این احتمال وجود دارد که هیدروکورتیزون با اثربخشی بر گیرنده‌ی گلوکوکورتیکوئیدی و مینرالوکورتیکوئید در CNS از راه ایجاد اختلال در کنترل سیستم قلبی موجب افزایش فشار خون شود. افزایش فشار خون، در تومورهایی که به صورت انحصاری آندروژن ترشح می‌نمایند به افزایش حجم در گردش (volume hypertension) ارتباط داده شده است. در پژوهشی روی بیماران مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال نوع کمبود C21 هیدروکسیلاز نیز که بیمارانی که بدون افزایش فشار خون بوده‌اند و فقط با نشانه‌های

i- Deoxycorticosterone acetate

References

- Gomes RS, Quirino IG, Pereira RM, Vitor BM, Leite AF, Oliveria EA, et al. Primary versus secondary hypertension in children followed up at an outpatient tertiary unit. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 441-7.
- Viera AJ, Neutze DM. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. *Am Fam Physician* 2010; 82: 1471-8.
- Neblett WW, Frexes-Steed M, Scott HW Jr. Experience with adrenocortical neoplasms in childhood. *Am Surg* 1987; 53: 117-25.

4. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol* 2004; 22: 838-45.
5. Cicala MV, Mantero F. Hypertension in Cushing's Syndrome: From Pathogenesis to Treatment. *Neuroendocrinology* 2010; 92 Suppl 1: 44-9.
6. Magiakou MA, Smyrnaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 467-82.
7. Ghazi AA, Hadayegh F, Khakpour G, Azizi F, Melby JC. Bilateral testicular enlargement due to adrenal remnant in a patient with C11 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 84-7.
8. Ghazi AA, Mofid D, Rahimi F, Sadeghi-Nejad A. Cortisol and estradiol secretion by a benign virilizing adrenocortical tumor in a prepubertal girl. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 235-8.
9. 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.
10. Kim MS, Merke DP. Cardiovascular disease risk in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med* 2009; 27: 316-21.
11. Ahmed AA. Adrenocortical neoplasms in young children: age as a prognostic factor. *Ann Clin Lab Sci* 2009; 39: 277-82.
12. Ciftci AO, Senocak ME, Tanyel FC, Büyükpamukçu N. Adrenocortical tumors in children. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 549-54.
13. McDonnell CM, Zacharin MR. Adrenal cortical tumours: 25 years' experience at the Royal Children's Hospital, Melbourne. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 682-5.

Original Article

Hypertension and Cardiovascular Manifestations in Children and Adolescents with Secreting Adrenal Tumors

¹Tavassoli AA, ²Mirsaeid Ghazi S, ²Mirsaeid Ghazi AA

¹Research Center for Cardiovascular Disorders, Isfahan University of Medical Sciences, ²Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: ghazi@endocrine.ac.ir

Received: 26/01/2011 Accepted: 22/02/2011

Abstract

Introduction: Hypertension in children and adolescents is rare. Although there are many publications about hypertension in children suffering from pheochromocytoma or aldosterone producing tumors, there is limited data on hypertension in androgen or mixed hormone producing tumors of adrenal glands in pediatric groups. Paucity of data on this topic may be in part due to rarity of these tumors. The objective of this study was to shed more light on the prevalence of hypertension and its outcome in children and adolescents suffering from functional adrenal tumors. **Materials and Methods:** Nine patients, 5 girls and 4 boys, aged 2-16 years who were referred to the private office of one of the authors (A.A MG), or the department of endocrinology at Taleghani general hospital between 1985-2009 were studied. Imaging, and biochemical tests, using commercial kits, and histopathologic evaluation were done at the Taleghani hospital. **Result:** All patients except one had hypertension. In three patients hypertension was severe and in one patient it had caused left ventricular hypertrophy. **Conclusion:** This is the first study dealing with the problem of hypertension in secreting adrenal tumors among pediatric and adolescents groups in Iran. Importance, clinical presentation and pathogenesis of hypertension in this unusual disease are discussed.

Keywords: Pediatric, Adrenal Tumor, Hypertension, Virilization, Cushing Syndrom