

## گزارش یک مورد هپاتوبلاستوما در یک نوزاد

دکتر عبدالله عرب محمد حسینی\* چکیده

هپاتوبلاستوما شایعترین تومور بدخیم اولیه کبد است. این تومور عمدتاً در بچه‌های زیر ۳ سال دیده می‌شود و در دوران نوزادی نادر گزارش گردیده است. اکثراً با بزرگی پیشرونده شکم تظاهر می‌نماید. در ۶۶ درصد موارد میزان آلفا فتوپروتئین سرم بالا می‌رود. آنمی خفیف، لکوسیتوز متوسط و ترومبوسیتوز قابل توجه از علائم دیگر آزمایشگاهی آن می‌باشند. عکس ساده شکم بزرگی کبد همراه با کلیسیفیکاسیون داخل تومور را در ۳۰ درصد موارد نشان می‌دهد. سی تی اسکن شکم و قفسه سینه برای تشخیص ارزش زیادی دارند زیرا در ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد متاستاز ریوی وجود دارد. انجام آنژیوگرافی برای مشخص کردن عروق تغذیه کننده تومور و *MRI* به منظور بررسی بافت‌ها و احشاء مجاور قبل از عمل جراحی لازم می‌باشد. درمان انتخابی برداشتن تومور اولیه بوسیله جراحی و شیمی‌درمانی قبل و بعد از عمل جراحی می‌باشد. در صورتی که تومور اولیه قابل برداشتن بوسیله عمل جراحی باشد با درمان مناسب شانس زنده ماندن تا ۳ سال را دارند.

در این مقاله نوزادی ۲۲ روزه با هپاتوبلاستوما گزارش می‌شود.

کلید واژه‌ها: ۱- نئوپلاسم کبدی ۲- هپاتوبلاستوما ۳- شیمی‌درمانی ۴- نوزاد

### مقدمه

فاکتورهای محیطی را در بروز این نوع سرطان مطرح می‌نماید. ابتلاء به هپاتیت B که از عوامل مساعدکننده بروز کارسینوم هپاتوسلولر است معمولاً نقشی در ایجاد هپاتوبلاستوما ندارد.<sup>(۱،۲)</sup> متوسط سن مبتلایان به هپاتوبلاستوما یکسالگی می‌باشد. اکثراً با بزرگی کبد تظاهر نموده و با انجام آزمایشات اختصاصی و سونوگرافی و رادیوگرافی و بیوپسی تشخیص داده می‌شود.<sup>(۱۰)</sup>

### معرفی بیمار

نوزاد م - ف ۲۲ روزه در تاریخ ۷۴/۵/۲۱ به علت زردی

نئوپلاسم اولیه کبد ۱ تا ۲ درصد بدخیمی‌های اطفال را تشکیل می‌دهد، ۷۵ تا ۸۰ درصد سرطانهای کبدی از نوع هپاتوبلاستوما بوده که بیشتر در ۳ سال اول زندگی اتفاق می‌افتد.<sup>(۲)</sup> کارسینوم هپاتوسلولر دومین نئوپلاسم شایع کبدی می‌باشد ولی در دوران شیرخوارگی نادر است. آنژیوسارکوما و هامارتوما و سایر سارکومای کبد معمولاً در دوران نوزادی دیده نمی‌شود.<sup>(۱)</sup> هپاتوبلاستوما در کودکان مبتلا به پولیپوز روده و سندرم بک‌ویت و سندرم همی‌هیپرترومی و اختلال در بازوی کوتاه کروموزوم ۱۱ دیده شده است. در بعضی از موارد در فرزندان دیگر خانواده تکرار می‌شود سابقه تماس با بعضی از مواد سرطانزا در زمان بارداری و بعد از تولد نقش

\* استادیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران - فوق تخصص نوزادان

است که میزان طبیعی AFP در نوزادان  $40-30 \text{ mg/ml}$  می‌باشد. در طول مدت بستری در بخش اندازه کبد بوضوح بزرگتر گردید. با توجه به معاینات و یافته‌های بالینی و پاراکلینیک با شک به تومور کبد مشاوره جراحی و بیوپسی کبد درخواست گردید که بعد از انجام بیوپسی باز و ارسال نمونه نسج کبد برای پاتولوژیست تشخیص هیپاتوبلاستوما تأیید گردید سپس مشاوره با آنکولوژیست درخواست گردید که بعلت بدی حال عمومی، قبل از هرگونه اقدام درمانی اختصاصی بیمار در تاریخ ۱۴/۶/۷۴ فوت نمود. لازم به ذکر است که از نظر بافت‌شناسی هیپاتوبلاستوما ی بیمار ما از نوع Embryonal بود و به علت عدم رضایت والدین موفق به اتوپسی بیمار نشدیم.

#### بحث

هیپاتوبلاستوما شایع‌ترین تومور بدخیم کبد اطفال می‌باشد که در ۸۰ درصد موارد در ۳ سال اول زندگی تظاهر می‌نماید و در دوران نوزادی بطور نادر گزارش شده‌است.

پسرها بیش از دخترها مبتلا می‌شوند. تکرار هیپاتوبلاستوما در خانواده و سابقه مصرف قرص‌های ضدبارداری و الکل قبل و حین حاملگی در بعضی از مبتلایان، دخالت عوامل ژنتیکی و محیطی را در بروز این بدخیمی مطرح می‌نماید. همچنین هیپاتوبلاستوما همراه با عده‌ای از آنومالی‌های مادرزادی مثل ناهنجاری‌های دستگاه ادراری، بزرگی زبان، دیورتیکول مکل، فتق دیافراگم، همی‌هیپرتروفی و ... گزارش شده‌است.<sup>(۷)</sup>

یافته‌های کلینیکی: بزرگی تدریجی شکم بعلت هیپاتومگالی، مهم‌ترین یافته بالینی می‌باشد. در بعضی از موارد استفراغ بعد از تغذیه، بی‌اشتهایی، ازدست دادن وزن و درد شکم ممکن است وجود داشته‌باشد. در معاینه فیزیکی بزرگی کبد بسیار مشهود است. تب و یرقان نادر بوده و عده‌ای از بیماران علائم بلوغ زودرس بعلت افزایش گنادوتروپین جفتی مترشح از تومور را نشان می‌دهند.<sup>(۹،۱۰)</sup>

یافته‌های آزمایشگاهی: در فرمول شمارش، کم‌خونی خفیف، لکوسیتوز متوسط و افزایش تعداد پلاکت‌های خون که گاه به یک میلیون هم می‌رسد دیده می‌شود. در تست‌های کبدی

و هیپاتواسپلنومگالی در بخش نوزادان بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) بستری گردید. بیمار فرزند دوم خانواده بوده، پدر و مادر نسبت فامیلی نداشته و هر دو سالمند، فرزند اول خانواده ۴ ساله و سالم است. مادر نوزاد در قبل و هنگام بارداری مشکلی نداشته و هیچ دارویی مصرف نمی‌کرده، نوزاد با زایمان طبیعی و بدون عارضه متولد شده‌است. والدین بیمار در روزهای اول متوجه زردی مختصر نوزاد شده‌اند که با مراجعه به پزشک متوجه بزرگی کبد وطحال گردیده که جهت بررسی و تشخیص قطعی به این مرکز ارجاع داده شده‌است. در معاینه اولیه، نوزاد زرد با وزن  $4750 \text{ گرم}$  قد  $53 \text{ و}$  دور سر  $38 \text{ سانتیمتر}$ ، درجه حرارت  $37$  درجه سانتیگراد، ضربان قلب  $120$  و تنفس  $30$  بار در دقیقه و فشار خون  $70$  میلی‌متر جیوه با روش فلاشینگ بود. سر نرموسفال، گوش و حلق و بینی و چشم و گردن نکته مرضی نداشت، سمع قلب و ریه طبیعی بود. شکم متسع، کبد  $10$  تا  $12$  سانتیمتر بزرگ و قوام آن سفت وطحال حدود  $4$  سانتیمتر زیر لبه دنده لمس می‌شد. معاینه سایر اندامها طبیعی بود.

در آزمایشات اولیه، قند، اوره، الکترولیت‌های سرم و آزمایش کامل و کشت ادرار طبیعی بود. بیلیروبین توتال  $14/5$  با دایرکت  $5/0$  میلی‌گرم درصد، هموگلوبین  $11$  گرم درصد، هماتوکریت  $32$  درصد، گلبول سفید  $12100$ ، با  $34$  درصد پلی‌مورفونوکلر،  $63$  درصد لنفوسیت،  $3$  درصد (اوتوزینوفیل و  $1$  درصد رتیکولوسیت، سرعت سدیماتاسیون  $2$  و تست کومبس مستقیم منفی و  $G.6.P.D.$  طبیعی گزارش گردید.  $PT=15$  و  $PTT=61$  ثانیه بود، تعداد پلاکت‌های نوزاد  $750000$  گزارش گردید. رادیوگرافی قفسه سینه نرمال و سونوگرافی شکم علائم هیپاتومگالی شدید با افزایش اکوژنیسیته غیریکتواخت همراه با وجود توده‌ای در قطب فوقانی کلیه راست و بزرگی مختصر طحال و عدم وجود آسیت را نشان داد در  $C.T-Scan$  شکم هیپاتومگالی و هیدروویوتر دو طرفه مشهود بود. کشت‌های باکتریولوژیک و آزمایشات اختصاصی سندرم  $Torch$  منفی و کروماتوگرافی قندها و اسیدهای آمینه خون و ادرار طبیعی بود. میزان آلفا فتوپروتئین سرم  $17600$  نانوگرم در میلی‌لیتر گزارش گردید. لازم به ذکر

تشخیص متاستاز اتفاق افتاده است که این متاستازها به ترتیب در ریه‌ها و غدد لنفاوی داخل شکم دیده می‌شود. از نظر بافت شناسی به چهار فرم:

۱- Fetal

۲- Embryonal

۳- Macrotrabecular

۴- Anaplastic

دیده می‌شود که نوع Fetal شایعتر از انواع دیگر و با پیش آگهی بهتر می‌باشد. (۷)

درمان: اگرچه در بعضی از گزارشات ۳۰ تا ۶۰ درصد بیماران با برداشتن تومور بوسیله جراحی بهبودی کامل یافته‌اند ولی شیمی‌درمانی همراه با جراحی شانس متاستازهای بعدی را کاهش می‌دهد، به منظور ترمیم بافت‌های طبیعی کبد شیمی‌درمانی را ۴ هفته بعد از عمل جراحی شروع می‌کنیم. در بیمارانی که غیر قابل عمل تشخیص داده شوند رادیوتراپی توأم با شیمی‌درمانی باعث کوچک شدن اندازه تومور می‌شود که می‌توان بعداً اقدام به عمل جراحی نمود. (۳، ۴، ۵)

رادیوتراپی بخاطر عدم تحمل بافت‌های طبیعی کبد به اشعه زیاد توصیه نمی‌شود. تومور اولیه و متاستازهای آن به درمان چسند داروئی با وینکریستین، آکتینومایسین-د، سیکلوفسفاماید، فلورواوراسیل و ... بهتر پاسخ می‌دهد. در صورتی که تومور اولیه قابل عمل باشد و عمل جراحی و شیمی‌درمانی به موقع انجام شود شانس زنده ماندن بیمار تا ۳ سال ۹۰ درصد می‌باشد در حالی که اگر در زمان تشخیص متاستاز وجود داشته باشد این شانس ۱۰ تا ۲۰ درصد است. (۸)

## References

- 1) Arcecl robert J, Howard J., weinstein neoplasia in: Avery.B.C. Fletcher M.A. MAC Donald M.G.; Neonatology, 4th ED J.B Lippincott (1994) pp: 1211-1223
- 2) Bowman L.C; Neoplasms of the liver in: Behrman R.E. Kligman R.M. Arvin A.M. Nelson

اکثراً میزان بیلروبین و سطح ترانس آمینازهای خون طبیعی است. اخیراً افزایش SGOT بعنوان نشانه پیش آگهی بد گزارش شده است. میزان آلکالن فسفاتاز و PT در اوایل بیماری طبیعی است. مقدار آلفا فتوپروتئین سرم در ۷۰ درصد موارد به بیش از ۱۰۰ نانوگرم در میلی لیتر می‌رسد که با برداشتن تومور به حد نرمال برمی‌گردد و عدم نزول آن نشان دهنده باقی ماندن قسمتی از تومور به هنگام جراحی و یا وجود متاستاز است و اندازه گیری سریال آلفا فتوپروتئین در طی درمان، مهمترین اندیکاتور مؤثر بودن اقدامات درمانی بر علیه هپاتوبلاستوما می‌باشد. میزان فریتین سرم در بیشتر تومورهای کبدی افزایش می‌یابد ولی نقش تشخیصی آن هنوز مشخص نشده است. میزان Cystathione ادرار در ۴۰ تا ۷۰ درصد موارد هپاتوبلاستوما افزایش می‌یابد. (۶، ۷)

عکس ساده شکم بزرگی کبد (بخصوص لب راست) و کلسیفیکاسیون داخل تومور را نشان می‌دهد. سونوگرافی یک روش قابل اعتماد و بدون ضرر می‌باشد که برای تشخیص اولیه تومور و بررسی نتیجه درمان با جراحی و شیمی‌درمانی، بطور سریال مورد استفاده قرار می‌گیرد. سی تی اسکن شکم با کنتراست بهترین وسیله تشخیصی تومورهای کبدی می‌باشد. ارزش تشخیصی MRI برای تومورهای کبدی مشابه سی تی اسکن است و تنها امتیاز آن نشان دادن بافت‌های اطراف و میزان تهاجم تومور به آنها می‌باشد. (۶)

برای تشخیص قطعی و تعیین نوع تومور بایستی بیوپسی کبد انجام دهیم.

پاتولوژی: هپاتوبلاستوما یک تومور جنینی است که بیشتر در لب راست کبد دیده می‌شود ولی در ۳۰ درصد موارد گرفتاری هر دو لب وجود دارد. در ۲۰ درصد موارد قبل از

Textbook of Pediatrics, 15th ed, Philadelphia, W.B. Sanders Co 1996 pp: 1442-1475

3) Douglass E.C. Reynolds M., ET AL; Cisplatin vincristin and fluorouracil therapy for hepatoblastoma; J. Clin Oncol, 1993, (11): 96

4) Evans A.E., Land V.J.; Combination

chemotherapy in the treatment of children with malignant hepatoma; *Cancer*, 1992, 50: 821

5) Goldenberg D.M. and others; *Clinical studies in immunodetection of tumors containing alpha - fetoprotein*; *Cancer*, 1980, 45-250

6) Lack E.E. Neave C; *Hepatocellular carcinoma review of 32 cases in childhood and adolescence*; *Cancer*, 1983, 52: 1510

7) MC Whirter W.R. Stiller C.-A.; *Carcinomas in childhood A-registry-based study of incidence and*

*survival*; *Cancer*, 1989; 63: 2242

8) Ortega J.A. and siegel SE; *Biological markers in pediatric cancer in pizzo P.A. and poplack D.G. editors: principles and practice of pediatric oncology philadelphia 1989 J.B. lippincott PP: 711-748*

9) Ortega J.A. Marcico H. Malogolowlcin, *Liver tumor in: Donald J. fernback tresa J. vielli, Clinical pediatric oncology, 4th ed Mosby year book, 1991; PP: 611-626*

