

# گزارش یک مورد فئوکروموسیتوم با نمای هیستولوژیک بدخیم

## چکیده

\*دکتر مهشید هورمزدی I

دکتر بیتا بهرامیان II

در این گزارش، آقای ۴۰ ساله ای معرفی می‌شود که با سابقه درد پهلو و کاهش وزن در ماههای اخیر مراجعه کرده بود. یافته سونوگرافیک در این بیمار یک توده در آدرنال چپ بود که با CT Scan نیز تایید شده بود. پس از بررسی توسط میکروسکوپ نوری و ایمونوهیستوشیمی (Immunohistochemistry) براساس Pheochromocytoma of adrenal gland scaled score=PASS) تشخیص فئوکروموسیتوم با نمای هیستولوژیک بدخیم گذاشته شد.

کلیدواژه‌ها: ۱- توده آدرنال ۲- فئوکروموسیتوم با نمای هیستولوژیک بدخیم ۳- PASS

## مقدمه

فئوکروموسیتوم یک تومور ترشح کننده کاتکول آمین است که از سلولهای کرومافین سیستم سمپاتوآدرنال منشأ می‌گیرد.

این تومور ناشایع غده آدرنال در سال ۱۹۰۵ شناخته شد و علت نام‌گذاری آن تغییر رنگ تیره سطح برش تومور در مقابل دیکرومات بوده است(۱).

شیوع متوسط تومور ۸ مورد به ازای یک میلیون نفر در سال است و مسئول کمتر از ۱/۰٪ از موارد افزایش فشار خون در دنیا می‌باشد(۱).

فئوکروموسیتوم از سلولهای مدولای غده آدرنال منشأ می‌گیرد که بیشترین مقدار کرومافین را دارا است.

تقریباً ۷۰٪ تومورهای کرومافین از این غده سرچشمه می‌گیرند اما تومورهای با مورفولوژی مشابه ممکن است در مناطق دیگری هم وجود داشته باشد که به آنها

پاراگانگلیوما یا فئوکروموسیتوم خارج آدرنال (Extramedullary pheochromocytoma) گفته می‌شود(۱).

این تومور در ۹۰٪ موارد انفرادی (اسپوادیک) و ۱۰٪ موارد خانوادگی (فامیلیال) است و متوسط شیوع سنی آن دهه ۵۰-۴۰ می‌باشد.

موارد خانوادگی آن همراه سایر سندرمهای فامیلی مانند MEN(Multiple endocrine neoplasia)، Von Hippel-lindau، Von recklinghouse دیده می‌شود(۲).

تومور در ۱۰٪ موارد دو طرفه است که اغلب آنها از گروه فامیلیال هستند(۳). تظاهرات بالینی تومور متغیر است اما اغلب با علائم افزایش ترشح کاتکول آمین

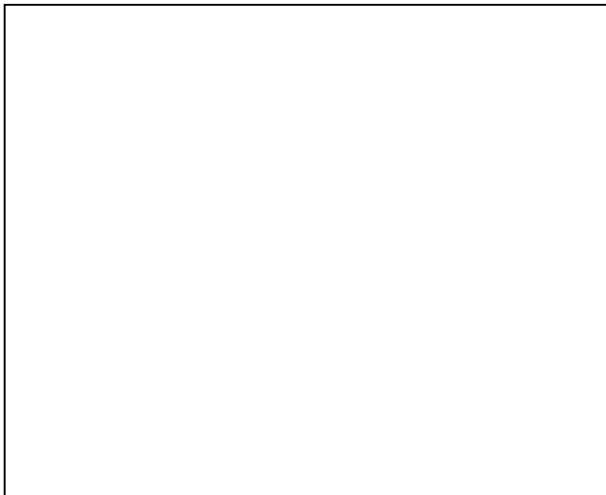
بویژه افزایش فشار خون خود را نشان می‌دهد. علائم شایع دیگر عبارتند از: سر درد، تعریق، تپش قلب، اضطراب، درد قفسه سینه و کاهش وزن(۱).

I) استادیار گروه آسیب‌شناسی، بیمارستان شهدای هفتم تیر، شهرری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (\*مؤلف مسئول).

II) دستیار آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

بیمار در تاریخ ۸۱/۱/۲۷ تحت عمل جراحی شکم قرار گرفت و توده‌ای که ظاهراً چسبندگی به اعضای اطراف نداشت برداشته شد و جهت بررسی به بخش پاتولوژی بیمارستان ارسال گردید.

در بررسی آسیب‌شناسی توده لب‌ولار و بزرگ به ابعاد  $10 \times 11 \times 15$  سانتیمتر و وزن ۷۰۰ گرم به رنگ کرم تا زرد با کپسول فیبروتیک و قوام لاستیکی که در سطح برش مناطق نکروز و خونریزی داشت مشاهده گردید (شکل شماره ۱).



شکل شماره ۱- نمای ماکروسکوپی توده آدرنال

- روش کار: پس از برش، نمونه‌ها در فرمالین ۱۰٪ ثابت شده و مراحل آب‌گیری و غوطه‌وری در پارافین انجام شد. نمونه‌های میکروسکوپی تهیه شده توسط رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین رنگ‌آمیزی گردید و ۲ عدد بلوک نیز برای بررسی ایمونوهیستوشیمی فرستاده شد.

- نتایج بررسی میکروسکوپی - نتایج بررسی میکروسکوپی، تومور شامل ندولهای بزرگ و حاوی صفحات سلولی بود و نسبت بالای هسته به سیتوپلاسم، هسته‌های هیپرکروم و سیتوپلاسم فراوان گرانولر و ائوزینوفیلیک که در بیشتر مناطق طرح آلوئولار را ایجاد کرده بودند مشاهده شد (شکل شماره ۲).

فتوکروموسیتوم معمولاً توموری کپسول‌دار به رنگ قهوه‌ای تا صورتی است. تومورهای بزرگتر می‌توانند فیبروتیک شوند و گاه در آنها تغییرات کیستیک و نکروز مشاهده می‌شود (۱).

در بررسی میکروسکوپی، تومور از صفحات سلولی چند وجهی متوسط تا بزرگ با سیتوپلاسم گرانولر تشکیل شده است که می‌توانند نمای آلوئولار، ترابکولار یا Solid را ایجاد کنند (۱).

یکی از شکلهای شایع آن تجمعهای آلوئولار است که با شبکه غنی از عروق که به نمای "Zell ballen" مشهور است احاطه می‌شود (۱).

در تومورهای بزرگتر، نواحی نکروز، کلسیفیکاسیون و دژنراسانس کیستیک مشاهده می‌گردد (۱).

تشخیص قطعی تومور بر پایه یافته‌های بالینی، بافت‌شناسی و ایمونوهیستوشیمی می‌باشد (۴).

طی بررسی انجام شده روی ۷۹۸۳ بیمار با تشخیص تومور آدرنال خوش خیم یا بدخیم و اولیه یا متاستاتیک، ۵۰ بیمار تشخیص فتوکروموسیتوم بدخیم داشتند (۱/۲٪ کل تومورهای آدرنال) (۴).

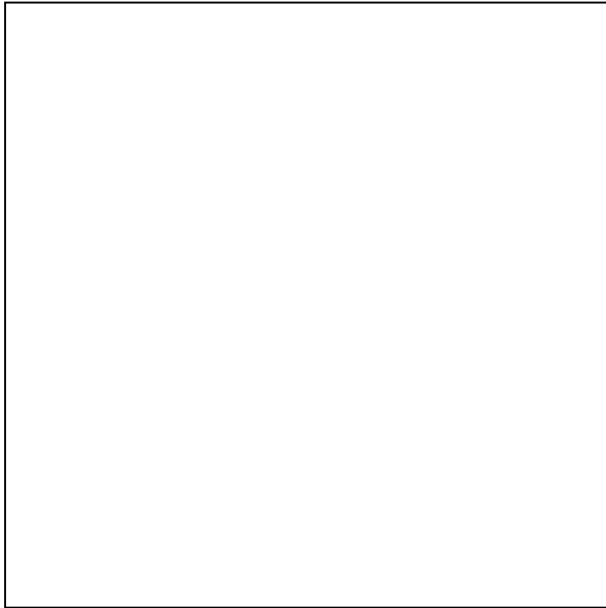
### معرفی بیمار

در این گزارش آقای ۴۰ ساله‌ای معرفی می‌شود که در فروردین ماه سال ۱۳۸۱ با علائم درد پهلو و سوزش ادرار به بیمارستان شهدای هفتم تیر مراجعه کرده بود. بیمار سابقه کاهش وزن حدود ۸ کیلوگرم را طی ۴ ماه گذشته داشت. در معاینه بالینی علائم حیاتی بیمار طبیعی بود و تنها CVA Tenderness در سمت چپ وجود داشت.

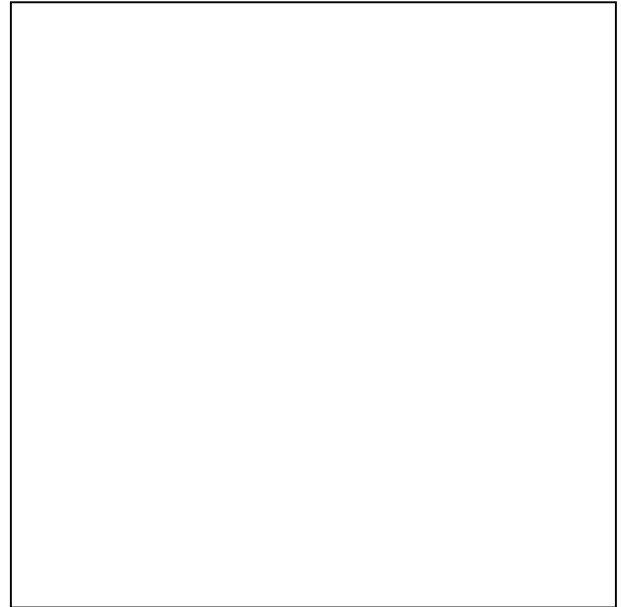
در آزمایشهای معمول خون بجز سدیمان ۱۰۰، یافته غیرطبیعی دیگری به دست نیامد در آزمایش آنالیز ادراری نیز هماچوری مشاهده شد.

در سونوگرافی بطور تصادفی توده‌ای بزرگ در قسمت فوقانی کلیه چپ مشاهده شد که CT Scan شکم نیز این ضایعه را در قطب فوقانی کلیه و به نفع توده آدرنال تایید کرد.

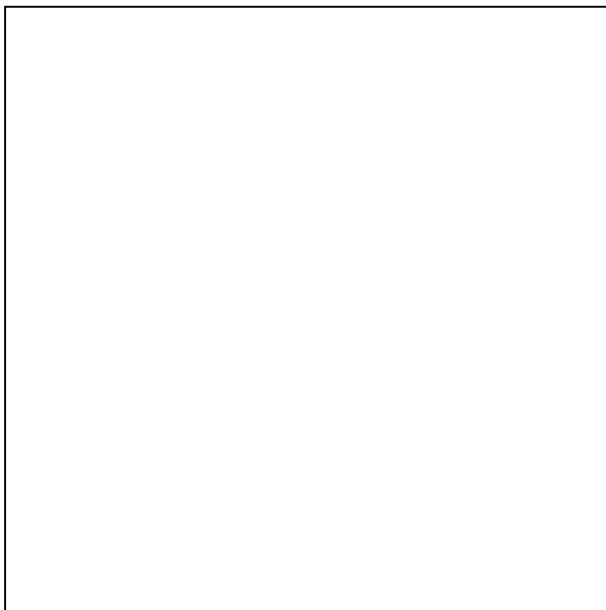
تومور دارای سلولاریتی بالا، پلئومورفیسم واضح و مناطق وسیعی از نکروز بود (شکل‌های شماره ۳ و ۴).  
تهاجم واضح به عروق و کپسول مشاهده نشد اما ناحیه‌ای حاوی سلولهای تومورال در بافت چربی دور آدرنال دیده شد (شکل شماره ۵).



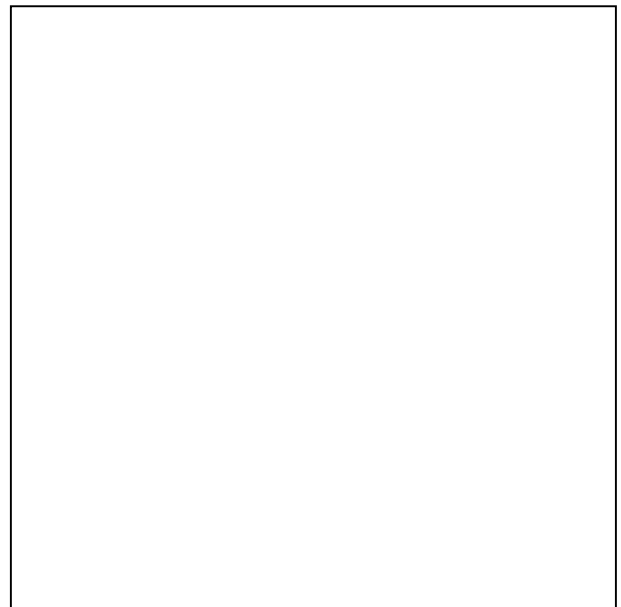
**شکل شماره ۴** - تهاجم سلولهای تومورال به رگ داخل نست تومورال



**شکل شماره ۲** - مقطع آسیب‌شناسی غده آدرنال که انتشار منتشر سلولهای تومورال گرد با سیتوپلاسم فراوان ائوزینوفیلیک را نشان می‌دهد.



**شکل شماره ۵** - مقطع آسیب‌شناسی غده آدرنال که تهاجم سلولهای تومورال به چربی دور آدرنال را نشان می‌دهد.



**شکل شماره ۳** - سلولهای تومورال، پلئومورفیسم و هیپرکروماتیسیم هسته در این شکل نشان داده شده است.

نتیجه بررسی ایمنوهیستوشیمی شامل Chromogranin, Synaptophysin و انولاز اختصاصی نورون (NSE) مثبت بود که به نفع تشخیص بیماری فنوکروموسیتوم می‌باشد. نمونه‌های میکروسکوپی بر اساس معیارهای موجود در PASS (جدول شماره ۱) ارزیابی

گردیده و "Histologic malignant Pheochromocytoma" گزارش شدند.

جدول شماره ۱- روش اسکورینگ تومور فنوکروموسیتوم غده آدرنال

اسکور در صورت وجود	معیار بافت‌شناسی
۲	نستهای (nest) بزرگ یا انتشار سلولهای تومورال (حجم تومور ۱۰٪)
۲	نکروز مرکزی یا وسیع (تغییرات دژنراتیو قابل محاسبه نیست)
۲	سلولاریتی بالا
۲	سلولار مونوتونی (سلولهای یک شکل با حاشیه سیتوپلاسمی نامشخص و هسته بزرگ)
۲	دوکی شکل شدن سلولهای تومورال حتی به صورت منطقه‌ای
۲	میتوز بیشتر از ۳ عدد در هر ۱۰ hpf
۲	میتوز آتیپیک
۲	گسترش به بافت چربی
۱	تهاجم به عروق (عروق خارج از نست تومورال)
۱	تهاجم به کپسول
۱	پلئومورفیسم شدید هسته
۱	هیپرکروماتیسیم هسته
۲۰	اسکور کل

Histologic malignant:  $PASS \geq 4$

Histologic benign:  $PASS \leq 3$

#### بحث

فنوکروموسیتوم توموری است که با شکل‌های متفاوت هیستولوژیک بروز می‌کند و در بسیاری از موارد در تشخیص افتراقی با سایر تومورهای آدرنال قرار می‌گیرد که تشخیص قطعی بر پایه ایمونوهیستوشیمی می‌باشد (۴).

هیچ یافته هیستولوژیکی که به تنهایی بتواند معیاری برای رفتار تهاجمی تومور در آینده باشد وجود ندارد (۵) اما PASS بر مبنای یک مطالعه آماری روی افراد با تشخیص قطعی "Malignant Pheochromocytoma" (براساس وقوع متاستاز طی پیگیری ۱۰ ساله بیماران) و بررسی مشخصات هیستولوژیک آنها در نظر گرفته شده است و در واقع مجموعه‌ای از عوامل است که بر اساس آنها می‌توان تعیین نمود که تومور از نظر میکروسکوپی خوش‌خیم یا بدخیم می‌باشد (۴).

براساس معیارهای جدول شماره ۱ به بیمار ما اسکور (Score) ۱۰ داده شد. (رشد منتشر تومور: ۲، نکروز وسیع: ۲، سلولاریتی بالا: ۲، گسترش به چربی دور آدرنال: ۲، پلئومورفیسم هسته: ۱، هیپرکروماتیسیم هسته: ۱) با توجه به  $PASS > 4$  می‌توان تومور را "فنوکروموسیتوم با نمای بدخیم" گزارش نمود. این Scoring می‌تواند راه‌گشایی برای بررسی بهتر این تومور و کمک به تعیین پیش‌آگهی آن باشد تا در موارد  $PASS > 4$ ، بررسی بالینی و پیگیری دوره‌ای جهت تشخیص به موقع موارد عود یا متاستاز صورت گیرد.

#### منابع

- Stephon S., Sternberg: Diagnostic surgical pathology, 3rd ed., Philadelphia, Lipincott Williams & Wilkins, 1999, PP: 614-617.
- Ramzi S., Cotran, Vinay Kumar, Tucker Collins: Robbins Pathologic basis of disease, 6 th ed., Philadelphia, W.B Saunders, 1999, PP: 1164-1166.
- Juan Rosai, Lauren Vedder Ackerman: Ackerman's surgical pathology, 8th ed., St. Louis, Mosby, 1996, PP: 1037-42.
- Lester DR., Thompson: Pheochromocytoma of adrenal gland scaled score (PASS) to separate benign from malignant neoplasm. The American Journal of

surgical pathology, 2002, 26: 551-566.

5- Medeiros LJ., Wolf BC., Balogh K., Federman M., Adrenal pheochromocytoma: a clinico pathologic review of 60 cases. Hum Pathol, 1985, 16: 580-9.

