

گزارش سه مورد تومور نوروبلاستم

دکتر محسن خلیلی
دکتر هوشنگ احسانی
دکتر عبدالله زندی

از نظر میکروسکوپی، شامل سلولهای گرد با سیتوپلاسم نازک بازوفیل وهستههای تیره مرکزی، که اشکال میتوتیک در آنها واضح نیستند. سلولهای تومرال بوسیله نسج فیبروواسکولر یامناطق نکروز وخونریزی ازهم جدا شده اند.

گانگلیو نوروبلاستم:

نوروبلاسم اعصاب سمپاتیک میباشد که مشخص کننده آنها، وجود سلولهای بیضی یادوکی شکل دوقطبی میباشد. این تومور $\frac{1}{10}$ تا $\frac{1}{5}$ نوروبلاستم را تشکیل میدهد در بچههای بزرگتر وبالغین دیده میشود؛ فقط $\frac{1}{4}$ آنها از ناحیه مرکزی سورنال سرچشمه میگیرد. محل شایع خارج سورنال آنها قسمت خلفی مدیاستن می باشد.

توموری است گرد وقبل از اینکه علامت تظاهر کند، به مقدار وسیعی بزرگ میشود.

نوروبلاستم وگانگلیو نورم، بهترین تومور سیستم اعصاب مرکزی است که در زمان بلوغ وبعداز آن ظاهر میشود وندرتاً در اطفال دیده میشود. ازغده سورنال و بیشتر از قسمت خلفی مدیاستن ناحیه پاراورتبرال، داخل وخارج نخاع را اشغال می کند وتوموری دملمانندرا بوجود می آورد. توموری استسفت وکپسولدار؛ از نظر میکروسکوپی سلولها بزرگ، سیتوپلاسم فراوان وگرانولهای نیسیل در سیتوپلاسم می باشد.

مقدمه

نوروبلاستم، تومور نوروبلاستهای اعصاب سمپاتیک قسمت مغزی وغده فوق کلیوی میباشد و ۶ تا ۷ درصد از تومورهای بدخیم دوران کودکی را تشکیل میدهد (۲۰۱).

شیوع این بیماری بیشتر در ۱ تا ۲ سالگی بوده که بسرعت رشد کرده ومتاستاز میدهد (درکبد، پوست، غدد لنفاوی و استخوانها). تشخیص این تومور، باکمک رادیولوژی وتشکیل کاتو کول آمینها ومتابولیت آنها در ادرار میباشد. بعلت اینکه قسمت اعظم کاتو کول آمینها در خود تومور متابولیزه میشود وبیشتر بصورت غیر فعال اسید همووالی نیک واسید وانیلین ماندلیک دفع میگردد (۵۰۲)، فشارخون در این بیماران بندرت بالا میرود. پیشگویی این بیماری اگر در سال اول عمر تشخیص داده شود، ۵۰ درصد ودر صورتیکه در ۴ تا ۵ سال بعد تشخیص داده شود، چندان خوب نخواهد بود. این بیماری اگر بامتاستازهای کبدی تظاهر کند، خوشخیمتر وبدرمان بهتر جواب میدهد؛ در صورتیکه بامتاستازهای استخوانی وغدد لنفاوی تظاهر نماید، بدخیمتر خواهد بود. تعیین کاتو کول آمینها برای سیر بیماری وجواب درمان با ارزش می باشد.

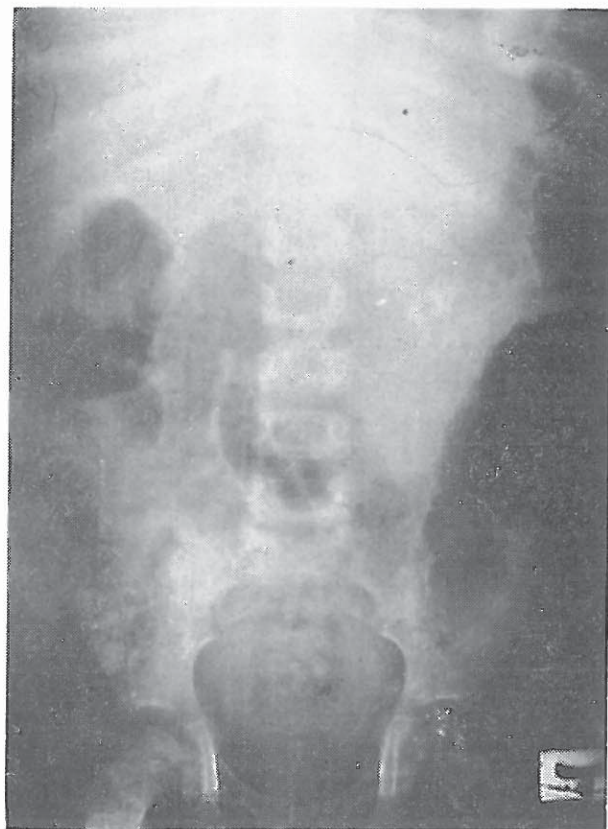
از نظر ماکروسکوپی، توموری است نرم، خاکستری مایل به سفید، لوبولر که مناطق خونریزی ونکروز در آن دیده میشود.

کاتکولامین و VMA در ادرار ۲۴ ساعته ۴/۱۸ میلی لیتر .
در رادیوگرافی از مجموعه استخوانهای دراز و استخوان ستون فقرات، ضایعه پاتولوژیک دیده نشد .

در رادیوگرافی ساده شکم، تصویر تیره کالسیفیه دیده می شد (شکل ۱) ؛ حدود کلیه ها به وضوح نمایان نیست . در اوروگرافی، ترشح ماده حاجب در هر دو طرف انجام گرفته کالیسها و لگنچه و حالبها را نمایان ساخته است . کلیه چپ بعلت توده فوق بطرف خارج رانده شده است (شکل ۲) .

در رادیوگرافی معده و اثنی عشر و ترازیت روده، معده بطرف بالا رانده شده و کادر اثنی عشر باز و متسع است (شکل ۳) . تغییرات فوق بعلت تومور می باشد .

بیوپسی بعد از لاپاراتومی، تشخیص نوروبلاستم را تأیید نمود .



(شکل ۱)

تابحال موارد متعددی از تومور نوروبلاستم در رشته های مختلف گزارش شده است که چون گزارش هر مورد جدیدیگر - از نظر کلینیکی - حائز اهمیت می باشد .

حال در اینجا، سه مورد دیگر این بیماری مورد بحث قرار می گیرد :

بیمار اول

دختر بچه ای بنام الف - ع . ۴ ساله اهل وساکن شهری، که در تاریخ ۵۳/۸/۱۱ بعلت بزرگی شکم در بخش کودکان دانشکده پزشکی پهلوی بستری گردید .

سابقه فامیلی :

پدر ۲۸ ساله و مادر ۲۰ ساله که هر دو سالمند ؛ والدین سه فرزند دارند که بیمار مورد بحث، فرزند اول خانواده می باشد .

سابقه شخصی :

بیماری کودک از ۴ ماه قبل بادل درد شروع شده و اشتهای کودک کم می شود. بدنبال خوردن غذا نفخ شکم ایجاد می گردد و دل درد شدت پیدا می کند.

یافته های بالینی :

وزن ۱۳ کیلو گرم، قد ۹۵ سانتی متر، دورسر ۵۰ سانتی متر . در معاینه سر و گردن، سر نور موسفال بود. در معاینه گوش و حلق و بینی نکته مرضی دیده نشد؛ مخاط چشم کمی آنمیگ. در معاینه قفسه صدری، صدای قلب در چهار کانون طبیعی، فشار خون $\frac{8}{5}$ ، تعداد دفعات نبض ۱۰۰ در دقیقه.

در سمع و دق، ریتم طبیعی، تعداد دفعات تنفس ۲۵ در دقیقه. در معاینه شکم، توموری در ناحیه اپیگاستر لمس میشد که از قسمت تحتانی جناغ تا ۲ سانتی متری ناف - در هر دو طرف - امتداد داشت؛ قوام آن سفت و لوبوله بود و کبد زیر دنده لمس میشد. طحال قابل لمس نبود؛ در معاینه، دستگاه اورژنتال طبیعی بود .

غد دلنفاوی بزرگ نبود و دستگاه عصبی طبیعی بود .

یافته های آزمایشگاهی

تست ما نتو بعد از ۷۲ ساعت منفی، فرمول شمارش هموگلوبین ۸/۴ گرم در ۱۰۰ سانتی متر مکعب خون، هماتوکریت ۲۵٪، تعداد لکوسیتها ۶۲۰۰ در هر میلی متر مکعب، سگمانته ۵۴٪، منوسیت ۱٪، لنفوسیت ۴۳٪، لنفوسیت آتپیک ۲٪، تعداد پلاکتها ۱۹۵ هزار در هر میلی متر مکعب. سدیم، پتاسیم و کلسیم در ساعات اول ۱۳۵ و در ساعات دوم ۱۴۰ میلی متر . زمان پروترومبین طبیعی، اوره خون ۳۵ و قند خون ۱۴۰ میلی گرم درصد؛ مغز استخوان طبیعی بود.

آزمایش ادرار و مدفوع طبیعی است $SGOT = 40$
 $SGPT = 20$ واحد آمیلاز خون ۱۷۷ واحد در ۱۰۰ میلی لیتر، سدیم ۱۴۴، پتاسیم ۵/۵ میلی اکیوالان در لیتر .



(شکل ۳)

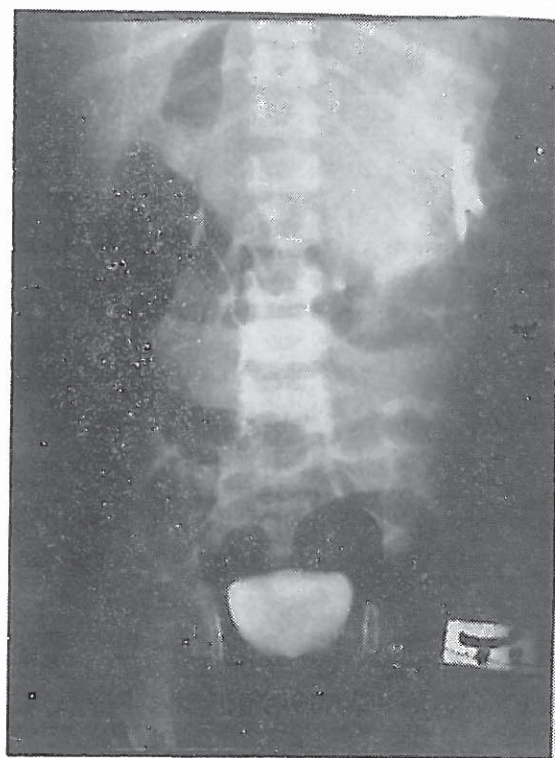
کبد : سه سانتیمتر در زیر دنده‌ها قابل لمس است. در شکم، توده سفید و ناهموار با اندازه ۱۰ سانتیمتر در قسمت وسط شکم لمس میشد که چسبندگی به پوست نداشته و دردناک نیست .

آدنوپاتی در کساله‌ران چپ وجود داشت و زیر بغل چپ ، توده‌ای با اندازه یک بادام بدست می‌خورد . در معاینه اندامها ، آتروفی عضلانی بچشم می‌خورد .

معاینه عصبی طبیعی است و دستگاه ادراری تناسلی نیز طبیعی می‌باشد .

یافته آزمایشگاهی :

تست مانتو منفی ، در فرمول شمارش : هموگلوبین ۹/۶ گرم در ۱۰۰ سانتیمتر مکعب خون ، هماتوکریت ۳۲٪ ، گویچه‌های سفید ۱۳۰۰۰ در میلی‌متر مکعب . باتونه ۶٪، سگمانته ۷۸٪، ائوزینوفیل ۲٪ ، مونوسیت ۴٪ و لنفوسیت ۱۰٪، پلاکتها و بیلیروبین طبیعی ، کسترل ۱۹۰ میلی‌گرم درصد ، سدیم تناسیون در ساعت اول ۱۰۵ ، در ساعت دوم ۱۳۰ میلی‌متر . فسفاتاز الکالین خون ۱۰ واحد بداندسکی الکتروفورز خون آلبومین ۲۵٪ گلوبولین ۵٪ $\alpha_1 = ۱۴\%$ $\alpha_2 = ۱۶\%$ $\beta = ۴۰\%$. زمان پروترمبین طبیعی، ادرار طبیعی، مدفوع طبیعی، پونکسیون مغز استخوان انجام نشد . رادیوگرافی جمجمه طبیعی ، ستون



(شکل ۲)

بیمار دوم

پسر بچه‌ای بنام ح.ق. ۱۰ ساله، اهل وساکن تبریز در تاریخ ۵۲/۶/۱۹ بعلت بزرگی شکم - که از ۲ ماه قبل مورد توجه والدین قرار گرفته بود - در بخش کودکان بیمارستان پهلوی بستری گردید .

سابقه فامیلی :

پدر ۶۳ ساله و سالم، مادر در سن ۴۰ سالگی بعلت نامعلومی فوت نمود ؛ ۹ فرزند دارد که ۷ پسر و ۲ دختر میباشد که به غیر از بیمار مورد نظر همگی سالمند . وی سابقه بیماری را در فامیل ذکر نمی‌کند .

یافته‌های بالینی :

وزن ۳۰ کیلو گرم ، قد ۱۲۰ سانتیمتر و دور سر ۵۲ سانتیمتر .

معاینه سر و گردن :

سر ، چشم‌ها و گوش‌ها طبیعی است و نکته غیر طبیعی دیده نشد . قفسه صدری ، صداهای قلب در چهار کانون طبیعی، تعداد دفعات نبض ۶۵ در دقیقه ، فشار خون $\frac{9}{4}$ ، در سمع ودق ریتمین طبیعی ، تعداد تنفس ۲۰ در دقیقه ، شکم برآمده و عروق جانبی دیده میشود . طحال ۱۵ سانتیمتر زیر دنده باقوام سفت لمس میشد .

مهره‌ها تغییر شکل نداشته است.

اوروگرافی : کلیه چپ ترشح نداشته و اثر فشار خارجی روی مثانه در سمت چپ مشاهده می‌شود .
در ترانزیت روده کوچک فشار توده داخل شکمی دیده می‌شود . در بیوپسی از آدنوپاتی زیر بغل ، تشخیص نوروبلاستم تأیید گردید . بعلت غیر قابل عمل بودن ، درمان دارویی با انکوئین اندوکسان - ناتولان و رادبوترابی با بهبودی نسبی مرخص گردید .

بیمار سوم

پسر بچه‌ای بنام م-ف . یکساله اهل وساکن تهران که در تاریخ ۵۰/۱۱/۳۰ ، بعلت وجود تومری در ناحیه استخوان فك صورت و اگزوفتالمی طرف چپ در بخش کودکان بیمارستان پهلوی بستری گردید .

سابقه فامیلی :

پدر و مادر بیمار هر دو سالم و نسبت فامیلی ندارند . چهار فرزند دارند که بیمار مورد بحث فرزند چهارم خانواده میباشد . بچه اول دختر بچه ۸ ساله و دوم دختر بچه ۶ ساله هر دو سالمند .

فرزند سوم خانواده ، در ۸ ماهگی بدنبال اسهال و استفراغ فوت نموده است .

سابقه شخصی :

زایمان طبیعی و در منزل انجام شده ، تا بحال مبتلا به بیماری نگشته ، از واکسیناسیون تنها واکنس آبله تلقیح گردیده است . بیماری کودک از یکماه قبل از بستری شدن باورم پلك چشم چپ شروع شد و سرعت رو به بزرگی نهاد تا اینکه با تابلوی ذکر شده مراجعه نمود .

یافته‌های بالینی :

وزن ۹ کیلوگرم ، قد ۷۱ و دور سر ۴۹ سانتیمتر . در معاینه سرو صورت ، توده‌ای با اندازه يك پرتقال در ناحیه فك فوقانی چپ وجود داشته بطوریکه چشم را بطرف بیرون منحرف نموده است . قوام آن توده تومرال سفت بوده چسبندگی به پوست داشته و دردناک بوده است . در معاینه قفسه صدری ، صدای قلب در چهار کانون طبیعی ، فشار خون $\frac{9}{6}$ میلیمتر جیوه ، تعداد دفعات نبض ۹۰ در دقیقه . ریتم در سمع و دق طبیعی ، تعداد دفعات تنفس ۲۵ در دقیقه . در معاینه شکم و در طرف چپ توده سفت و ناصاف و دردناکی بدست می‌خورد که از هیپوکندر چپ شروع شده و تا حفره لگن امتداد دارد . کبد با اندازه ۴ سانتیمتر زیر دنده قابل لمس و طحال قابل لمس نبود و غدد لنفاوی بدست نخورد . دستگاه اورژانیتال و عصبی طبیعی است .

یافته‌های آزمایشگاهی :

تست ما نتو بعد از ۷۲ ساعت منفی ؛ در فرمول شمارش خون هموگلوبین ۷/۴ گرم در صد سانتیمتر مکعب خون ، تعداد لکوسیتها ۱۰۸۰۰ در هر میلیمتر مکعب خون ، باتونه ۶٪ ،

سگمانته ۶۲٪ - - ائوزینوفیل ۲٪ ، لنفوسیت ۳۰٪ ، تعداد پلاکتها طبیعی ، سدیمانتاسیون در ساعت اول ۵۲ و در ساعت دوم ۸۸ -

در معز استخوان : سلولاریته طبیعی لنفوسیتها افزایش یافته تعداد کمی سلولهای رتیکولر دید شد . سلول متاستاتیک وجود نداشت .

آزمایش ادرار و مدفوع طبیعی بود .

در رادیوگرافی استخوانهای جمجمه ، حدود

استخوان گونه چپ کاملاً محو ولی سایر قسمت استخوان جمجمه ضایعه را نشان نمی‌دهد .

سقف اوربیت چپ نیز در مقایسه با طرف مقابل تیره تر بنظر میرسد . پس از فوت بیمار ، در کالبد شکافی انجام شده یافته‌های زیر بدست آمد :

نوروبلاستم غده فوق کلیوی چپ با متاستاز منتشر استخوانها ، کبد و گانگلیونهای لنفاوی و برونکوپنومونی ترمینال .

بحث :

تومر نوروبلاستم یکی از شایعترین تومرهای بدخیم دوره کودکی و شیرخوارگی میباشد که در ۷۰٪ از موارد خاستگاه آن از غده فوق کلیوی و باغدد لنفاویک بالای شکم میباشد . و بغیر از آن از نواحی گانگلیونهای سمپاتیک مدیاستن خلفی و گردنی و لگنچه نیز سر چشمه میگیرد (۱۰،۹،۷،۵،۲ و ۱۲) تومر اولیه ندرتاً متعدد میباشد .

شایعترین تومر ، موقع تولد نیز بوده و بعضی موارد در موقع تولد ، متاستاز آن هم مشاهده میشود .

علائم این بیماری بصورت توده شکمی است که برخلاف تومر ویلمز از وسط میگذرد .

رادیوگرافی ، توده نرمی را نشان میدهد که کلیه مبتلا را به طرف پائین و خارج رانده است ؛ علاوه بر آن مناطق کالسیفیه نیز دیده میشود (۱۱ و ۹) .

در اوروگرافی با ماده حاجب ، تغییر محل لگنچه بیشتر از تغییر شکل آن مورد توجه است . در موقعیکه تومر از قفسه صدری سرچشمه می‌گیرد ، علائم کلینیکی آن بصورت سرفه ، تنگی نفس و درد تظاهر میکند . حتی در بعضی مواقع - بعلت فشار تومر روی نخاع - علائم فشار نخاعی را ظاهر مینماید و در موقعی که خاستگاه آن از لگنچه باشد ، ایجاد علائم ادراری مینماید (۹) .

علائم گردنی نیز بصورت تومر سفت بوده در قسمت خلفی گردن تظاهر می‌نماید که در رادیوگرافی ، مناطق کالسیفیه بصورت نقطه چین می‌باشد .

گاهی علائم مربوط به متاستاز مثل بزرگی کبد - که در شیر خواران کوچک بیشتر است - آدنوپاتی گردنی یا زیر بغل ، اگزوفتالمی ، تب و درد استخوانی - که در اثر فراگیری (متاستاز) استخوانی ایجاد میشود - شیوع دارد .

آنهائی که کمتر تمایز دارند بالنفوسار کوم
اشتباه میشود .

یافته‌های آزمایشگاهی:

آمنی ، ترومبوسیتوپنی ثانویه بعلت ابتلاء مغز استخوان
می‌باشد . در اندازه‌گیری ، وانیل ماندلیک اسید VMA
معمولا بالا می‌رود .

سیستاتینین ادرار ، در ۵۰٪ موارد نوروبلاستوم وجود
دارد که بویژه در مواقعی که وانیل ماندلیک اسید طبیعی است کمک
شایانی به تشخیص می‌نماید .

درمان :

درموارد خوش‌خیم بایستی تومور را برداشت و سپس بیمار را
باداروهای سیتواستاتیک درمان نمود .

درسال اول عمر که این بیماری سیر سریع دارد ، فقط
درمان رادیوتراپی آنهم منحصرأ رادیوتراپی کبد ، با ۸۰۰۰
(Rad) می‌باشد ؛ چه درغیر این صورت مرگ‌های نامعلوم
ناگهانی اتفاق خواهد افتاد .

درمواردیکه این بیماری سیر کند دارد ، پس از برداشتن
تومور رادیوتراپی موضعی (۳۰۰۰-۲۵۰۰ Rad) و درمان
سیتواستاتیک ، بهترین روش درمانی است . داروهای سیتواستاتیک
که در درمان این بیماری توصیه میشوند عبارتنداز : آندوکسان-
وین کریسین و ناتولان (۸۹۵۹۴) .

علائم اولیه آن در بعضی از موارد بعلت ترشح کاتکولامین‌ها
و متابولیت آنها یعنی VMA (وانیل ماندلیک اسید) ایجاد
میشود که تا بلوی بالینی آن بصورت : فشارخون ، تاکیکاردی ،
تعریق و رنگ پریدگی می‌باشد (۵) .

شایعترین محل متاستاز ، استخوانها و کبد میباشد .
فراگیری استخوانی معمولا دوطرفه متقارن و بیایکطرفه میباشد .
علائم رادیولوژی مناطق ، انهدام استخوانی ، پرولیمفاسیون
استخوان جدید شبیه تومر Ewing و بالوسمی در مغز استخوان
ممکن میباشد . سلولهای تومر ال بدون علائم رادیوگرافی نیز
دیده می‌شود .

آسبب شناسی :

تومر ابتدا دارای غلافی بوده ولی بتدریج در نسوج مجاور
نفوذ میکند . درمواردی که از سورنال یاسمپاتیک مجاور شروع
شود ، آئورت ، ورید اجوف تحتانی ، حالب و پایه کلیه را احاطه
میکند که در نتیجه داشتن تومر را مشکل می‌کند (۱۲) .
مناطق خونریزی و نکروز و لکه‌های ریز کلسیم غالباً
وجود دارد .

بافت شناسی :

درجات مختلف تمایز بطرف سلولهای گانگلیونی بالغ ،
یا درموارد کمتر ، بطرف کروماتین مشاهده میشود .

REFERENCES

- 1) Chatten, J.: Familial Neuroblastoma. Report of a Kindred with multiple disorders including neuroblastomas in Four siblings New England Journal of medicine, 277, 1230.
- 2) Dodge, H.J. (1945). Neuroblastoma of adrenal medulla in sibilings. Rocky Mountain Medical Journal, 42, 35.
- 3) Dailly, R. Cl. Fessard, C. Morin, C. Roudil, P. Ensel Deux observation de sympathoblastome revele par une compression medullaire chez le tres jeune enfant, AF.P., Nr. 7, Sept. 1973.
- 4) Evansa treatment of Neuroblastoma, 30, 1565, 1972.
- 5) Fanconi G.: Neuroblastoma Sympathicum, Lehrbuch d. Kinderheilkunde, Seite 395, Band 9, 1972.
- 6) Fessard Cl., C. Morin, C. Roudil, P. Ensel, J.-Ch. Clement et R. Dailly, Compression Medullaire Par Sympathoblastoma chez le tres Jeune Enfant. A Propos de deux Observation.
- 7) Hardy, P.C. (1972): Familial Neuroblastoma, Journal of Pediatrics 80, 74.
- 8) Pinkeld & Others Survival of Children treated with combination chemotherapy, J. Pediat. 73-228. 1968.
- 9) Rubin, P.: Cancer of the Urogenital tract. (Wilms Tumor and Neuroblastoma, Jama 205: 135, 1968.
- 10) Nelson, Textbook: Tumor of the adrenal, Page 619-1620 u. 1621, 1975, Ninth Edition.
- 11) Thurman W.: Current Concepts in the Management of Neuroblastoma Page 175, Year Book 1969.
- 12) Zimmermann, J. (1951), Ganglioneuroblastome als erbliche Systemerkrankung d. Sympaticus. Beiträge zur pathologischen Anatomie u. zur Allegemeine Pathologie.