

سندرمهای هورمونی پارانئوپلازیک *

پروفسور H. Bricaire

ترجمه: دکتر امیرحسین عدل **

هم که همراه با بعضی سرطانها مشاهده میشوند بررسی خواهد شد.

I - پرکاری پارانئوپلازیک قشر غدد فوق کلیوی:
این سندرم بدو دلیل باید در درجه اول اهمیت قرار گیرد:

اولین گزارش آن در سال ۱۹۲۸ توسط Brown منتشر شد. در حال حاضر شایعترین اختلال پارانئوپلازیک را تشکیل میدهد بطوریکه تعداد موارد آن تا سال ۱۹۶۲ به ۹۲ و در حال حاضر بیشتر از ۲۰۰ مورد بوده و هنوز هم بطور تعجب آوری در حال تکثیر است. آنچه که توجه این وفور را مشکل میسازد اینست که تمام موارد آن دارای ظواهر بالینی نیست. باین دلیل مراجعه به گزارشهای آسیب شناسی ۱۰۱۲ کالبد شکافی اموات سرطانی نشان میدهد که هیپرپلازی قشر غدد فوق کلیوی تقریباً در شش درصد آنها وجود داشته است. بعکس در شش الی ده درصد کالبد شکافی بیماران که به سندرم کوشینگ مبتلا بوده اند سرطانهای احشائی دیده شده است. بنابراین هنگام بررسی اتیولوژی یک سندرم کوشینگ جستجوی یک سرطان واقع در خارج محور هیپوفیز - قشر غدد فوق کلیوی باید جداً در مدنظر باشد.

الف - تومورهای اولیه:

۱- تومورهای دستگاه تنفس (تقریباً در ۴۰ درصد موارد) که غالباً سرطانهای تکامل یافته (Differencies) تومورهای (کارسینوئید) و یا بالاخره سرطان با سلولهای ب شکل دانه جو (Oatcell یا Grain d'avoine) میباشند. چون این نوع سرطانها از سایر سرطانهای برنشی - ریوی شیوع کمتری دارند این نکته فوق العاده حائز اهمیت است.

سندرم پارانئوپلازیک فصل بسیار مهم و جدیدی است که از نظر استنتاج فیزیوپاتولوژیک، تئوری و عملی حائز اهمیت بسیار زیاد بوده و طی سالهای اخیر به فصل بیماریهای غدد مترشحه داخلی افزوده شده است.

چهل سال قبل حتی نامی از این سندرم برده نمیشد و در واقع قدیمی ترین نمونه آن فقط پانزده سال قبل شناخته شده و موضوع گزارش M. Linquette و J. Leprat به سی و پنجمین کنگره فرانسوی پزشکی بوده است.

تعریف و حدود سندرم:

علت سندرم هورمونی پارانئوپلازیک، که گاهی فقط جنبه بیولوژیک دارد و در طی پیشرفت یک سرطان مشاهده میشود، ترشح مقادیر بیش از حد هورمونهای مشابه هورمونهای طبیعی بدن می باشد.

صفت مشخص و اساسی دیگر این سندرم این است که منشاء ترشح و تغییرات هورمونی و سرطانهای مشتق از بافتی است که جزو بافتی هورمون ساز نیستند و چنانچه بتوان تومور را با موفقیت برداشت سندرم نیز از بین میرود.

علیرغم شرایط دقیق فوق تحدید حدود کامل این سندرم میسر نیست و سندرمهای زیر جزو آن بشمار نخواهد آمد.

سندرم کارسینوئید، سندرم زولینگر الیسون و کمبود قند خون بعلت تومورهای خارج لوزالمعده. بعکس سندرمهای زیر بدون هیچ تردیدی جزو سندرم پارانئوپلازیک محسوب خواهد شد:

پرکاری قشر غدد فوق کلیوی، پرکاری تیروئید، سندرم ترشح بیجای هورمون ضد ادراری شوارتز بارتز، بلوغهای زودرس و هیپرکلسمی های پارانئوپلازیک. بالاخره رشد بیجای پستانها (Gynecomasties)

۲- تومورهای تیموس :

(تقریباً ۲۰ درصد) از سرطانهای غده (Glandulaires) و از سرطان باسلولهای اپی تلیال کوچک بدون شرکت بافت لنفوئید تشکیل میشوند . در حقیقت ممکن است تعدادی از این سرطانها انتشار یا متاستازیک سرطان برنشی - ریوی باشند .

۳- تومورهای لوزالمعده :

(۱۲ تا ۱۵ درصد) که آدنوکارسینوم یا کارسینومهای جزایر لانگرهانس میباشد . در یکی از مواردی که ما بررسی کردیم توموریک Nesodioblastome بدخیم با تکامل لانگرهانسی نسبی بود .

(Nesodioblastome malina a differenciation partielle)

۴- بین سایر تومورها :

(۲۰ تا ۳۰ درصد) تقریباً تمام سرطانهای احشائی مشاهده شده اند . دستگاه گوارش ، دستگاه عصبی ، تخمدان ، تیروئید ، کلیه ، بیضه ، پروستات ، پستان ، زهدان (رحم) ، (نای) فصبته الریه ، عقده های سمپاتیک و غدد پاروتید .

نکته جالب اینکه حتی اگر نخواهیم تومورهائی را که از نظر بافت شناسی خوش خیم هستند جزو این خانواده بحساب آوریم مواردی از پرکاری قشر غدد فوق کلیوی توام با آدنوم پارا تیروئید تومورهای تخمدان و مخصوصاً فئوکروموسیتوم مشاهده شده است . از طرف دیگر اشکال تشخیص افتراقی بین تومورهای خوش خیم و بدخیم براساس صفات بافت شناسی برهیچکس پوشیده نیست .

ب - مشخصات سندرم پرکاری قشر غدد فوق کلیوی :

۱- مشخصات بالینی :

چندین نکته جالب باید یادآوری شود :

سن متوسط بین ۴۰ و ۵۰ سال یعنی کمی بیش از سن بیماران مبتلا به کوشینگ بوده و برعکس بطور کاملاً مشخص اگر بعضی تومورها را در نظر بگیریم ، بسیار کم است . باین معنی که در مورد سرطان برنشیمی از بیماران کمتر از پنجاه سال و در سرطان لوزالمعده بیش از ۵۰ درصد بیماران کمتر از ۴۰ سال داشته اند .

از نظر شیوع بین زن و مرد نیز وضع تعجب آور است چون بیش از نیمی از بیماران را زنان تشکیل میدهند و اکثر سرطانهای لوزالمعده و لااقل ثلث سرطانهای برنشیمی نزد این گروه دیده شده اند . یکی از مواد سرطان لوزالمعده توام با پرکاری قشر غدد فوق کلیوی که بوسیله Sayle گزارش داده شد ، دخترتری ۱۵ ساله بوده است .

علائم بیماری :

همان علائم کوشینگ و معمولاً شدید بوده و مخصوصاً با دیابت ، آتروفی شدید عضلات و ناتوانی عضلانی (Myasthenie) توام میگردد و غالباً اختلالات روانی و گاهی آشفتگی های اختصاصی نیز مانند ورم اندام تحتانی و مخصوصاً ازدیاد رنگین دانه های پوست در تمام سطح بدن باید جلب توجه کند .

بیماری سریعاً بسوی مرگ پیشرفت میکند و مخصوصاً روی سرعت فوق العاده پیشرفت تکیه شده است . باین معنی که وقتی سندرم هورمونی و توموری باهم توام شود عمر متوسط بیماران از ۳۳ روز تا سه سال تجاوز نخواهد کرد (حد متوسط ۹ ماه) . باید گفته شود که پیشرفت ، حتی وقتی هم که تا بلوی پرکاری قشر غدد فوق کلیوی کامل نباشد بهمان اندازه سریع میباشد . برعکس در بعضی موارد پیشرفت آهسته تری مشاهده شده است .

۲- سندرم بیولوژیک غالباً بسیار مشخص است باین معنی که اختلالات هورمونی و خونی بسیار واضح میباشد و Alott و Skelton و Bagshaw مخصوصاً این نکته را تأکید کرده اند .

کمیبود پتاسیم خون نه تنها شدیدتر بلکه شایعتر از بیماری کوشینگ معمولی است . در این اختلال تقریباً مقدار پتاسیم ثابت خون معمولاً کمتر از سه میلی اکی والان در لیتر میباشد .

الکالوز که با آشفتگی فوق توام میگردد و ذخیره قلیائی خون معمولاً بیش از سی میلی اکی والان در لیتر است .

اختلالات الکترولیتی نیز معمولاً بسیار شدید میباشد . ۱۷ ستواستروئیدها معمولاً بیش از ۳۰ میلی گرم بوده و به ۵۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت نیز بالغ گردیده ولی در چند مورد ازدیاد باین شدت نبوده است .

کورتیکوئیدهای ادرار نیز بسیار زیاد و در اکثر موارد بین ۲۰ و صد میلی گرم در ۲۴ ساعت بوده و تا ۱۳۴ میلی گرم نیز دیده شده است .

مقدار کورتیکوئیدهای پلازما نیز خیلی زیاد میشود و تا بیش از یکصد گاما درصد هم مشاهده شده و بدون نوسانات طبیعی شبانه روزی بوده است .

مقدار A.C.T.H. خون نیز در چند مورد زیاد بوده . نتیجه تحریک قشر غدد فوق کلیوی بکمک A.C.T.H. متغیر و ترشح استروئیدها تقریباً هرگز قابل مهار شدن نبوده است .

از جهات دیگر دفع مواد بینا بینی (Metabolites intermediaire) پیشقراولان کورتیزول تریول و تتراهیدرو و در اوبسرواسیون های متعدد گزارش داده شده است ، بدون آنکه معنی این مشاهدات روشن شده باشد . مسئله ارتباط بین کمیبود پتاسیم و اختلالات

بکمک اطلاعات آماری نقش متاستاز در غدد فوق کلیوی که در ۱/۳ موارد دیده شده‌اند، رد میشود و همین مدارک علیه متاستازهای کبدی رای میدهد. بعکس نقش فعالیت هورمونی خود تومور که قبلاً براساس تعداد زیادی دلایل غیرمستقیم محتمل بنظر میرسید. امروزه بطور غیرقابل انکاری باثبات رسیده است. امکان تولید گلوکورتیکوئیدها توسط تومور بدلائل بیوشیمیکی و آناتومیکی بطور قطعی رد شده است.

برعکس ترشح ماده با فعالیت محرك قشر غدد فوق کلیوی که مستقیماً این غدد را تحریک کند کراراً در داخل تومورهای برونش، تیموس، لوزالمعده، پاروتید، مری و یا متاستازهای آنها کاملاً باثبات رسیده است و Liddle همکارانش روی شباهت واضح این ماده با ACTH هیپوفیزی از نظر بیولوژیک، فیزیوشیمیکی و ایمن‌شناسی تکیه کرده و باین ترتیب مسئله یکسان بودن هویت این ماده پلی‌پپتیدی با ACTH که مقدارش در پلاسما در بعضی از اوبسرواسیون‌ها زیاد بوده در حالیکه در هیپوفیز بیمارانیکه بعلت این بیماری مرده‌اند ناچیز بوده‌است، مطرح میگردد. یک نکته نسبتاً جالب توجه اینست که از بعضی از سرطانهای ریه ماده هورمونی استخراج شده که بدون توانائی ازدیاد ترشح غدد فوق کلیوی فقط توانسته وزن آنها را ثابت نگهداشته و یا زیاد کند.

این پدیده میتواند هیپرتروفی قشر غدد فوق کلیوی بدون ازدیاد فعالیت هورمونی را که ترد بعضی از بیماران مبتلی به سرطان ریه مشاهده شده توجیه کند. از طرف دیگر برخی از تومورها علاوه بر ماده محرك قشر غدد فوق کلیوی محتوی موادیگری با فعالیت هورمونی مانند انسولین در یک سرطان لوزالمعده و یا محرك رنگین دانه بوده‌اند و با این ترتیب میتوان شیوع ازدیاد رنگین دانه‌های پوست را که با سندرم کوشینگ پارانئوپلازیک توام میشود و همچنین امکان از بین رفتن آنرا پس از برداشتن تومور توجیه کرد.

Upton و Amaturda در سال ۱۹۷۱ در یک سرطان برونش و یک سرطان لوزالمعده که فاقد ACTH بود، ماده با فعالیت ماده آزادکننده ACTH کشف کردند. این پدیده ممکن است علت بجا ماندن تمجب‌آور جواب مثبت به Metyrapone در چند مورد پرکاری قشر غدد فوق کلیوی پارانئوپلازیک را روشن کند.

۵ - کوششهای درمانی

تنها درمان منطقی سندرم پرکاری پارانئوپلازیک قشر غدد فوق کلیوی برداشتن تومور اولیه میباشد که متأسفانه جز در موارد استثنائی مقدور نبوده است. مادریک مورد چنین درمانی پرکاری قشر غدد فوق کلیوی و افزایش رنگین دانه‌های پوست را بهمدت دو سال بحال سکون و آرامش درآورده است.

استروئیدی مطرح شده است و چون ترشح آلدوسترون جز در دو مورد طبیعی بوده محققین بسیاری پس از Christy و Laragh ترشح بیش از حد کورتیکوئیدها را مسؤل آن دانسته‌اند ولی نمیتوان نقش احتمالی متابولیت های غیرطبیعی یا پیشقراولان استروئیدی و حتی یک عامل دافع پتاسیم را که مستقیماً توسط تومور تهیه میشود نادیده گرفت. ۳- بررسی آناتومیکی نیز مدارک پرارزشی جهت درک روابطی که بین تومور و پرکاری قشر غدد فوق کلیوی وجود دارد در اختیار میگذارد.

۴- قشر غدد فوق کلیوی ممکن است مکان یک یا چند متاستاز تومور اصلی باشد. اما این تجاوز در بیش از ۱/۳ گزارشات آناتومیکی ذکر نشده است و ظاهراً شاهد یک پیشرفت برق‌آسای سندرمی است که تظاهراتش بیشتر از نوع بیولوژیک میباشد. اما در اکثر موارد فقط هیپرپلازی دو طرفه گاهی توام باورم که در هر بیماری کوشینگ دیده میشود بچشم میخورد و بالاخره در چند مورد قشر غدد فوق کلیوی طبیعی بوده‌است.

۵- هیپوفیز در این سندرم تا حدودی خارج از مدار است و در آن معمولاً تنها نکته غیرعادی وجود سلولهای Crooke و ندرتاً وجود یک متاستاز و استثنائاً یک آدنوم بازوفیل میباشد.

ج - ترتیب پیدایش سندرم توموری و هورمونی :

تمام احتمالات وجود دارد. گاهی هردو سندرم باهم ظاهر میشود. غالباً پرکاری قشر غدد فوق کلیوی قبل از سندرم توموری پیدا شده و جلب توجه مینماید و سرطان چند ماه بعد خواه بعلت علائم مخصوص خودش و خواه طی جستجوی سیستماتیک که خود زائیده مشاهده صفات مخصوص و مشخص سندرم هورمونی و بالینی است و یا بالاخره بدون انتظار قبلی طی کالبد شکافی کشف میگردد.

بعکس و تقریباً در ۲۰ درصد موارد واکنش هورمونی و خونی طی پیشرفت یک سرطان احشائی گاهی بطور ناگهانی بعلت انتشار متاستازی و زمانی بی‌سروصدا و بالاخره بعضی اوقات بصورت یک اختلال بیولوژیک خالص بواسطه یک بررسی سیستماتیک شناخته میشود.

د - روابط فیزیوپاتولوژیک بین دو سندرم :

۱- از بعضی از تئوریها فقط از نظر جنبه تاریخی آنها نام برده میشود و از آن جمله است: توام شدن تصادفی و یا تأثیر افزایش ترشح هورمونی روی پیشرفت سرطان.

۲- در واقع پرکاری قشر غدد فوق کلیوی جنبه واکنشی داشته و باین ترتیب وارد چهارچوب تظاهرات پارانئوپلازیک میگردد و در این صورت مسئله رابطه بین تومور و سندرم کوشینگ مطرح میگردد.

تردیدی نیست که موارد پرکاری تیروئید زنان مبتلا به آنژیورک و یا Choriocarcinome را که اساساً بصورت بیولوژیک و گاهی هم کینییک تظاهر میکند باید از گروههای فوق جدا کرد. (Odell و همکاران Kocic و همکاران Mann و همکاران)

ب - پرکاری تیروئید و صفات اختصاصی آن :

در مقایسه با شیوع بیماری باز دو ، پرکاری تیروئید توام با بیماریهای بدخیم شایع نیست ولی با این احوال نبایستی نادیده گرفته شود بخصوص اگر آنرا از نظر بالینی و اتیولوژیکی بررسی کنیم .

۱ - مشخصات اتیولوژیک :

اولین نکته جالب اینست که در حدود نیمی از موارد آن نزد مردان مشاهده میشود در حالیکه در پرکاری معمولی تیروئید نود درصد بیماران را زنان تشکیل میدهند . دومین نکته که بازم جالبتر است موضوع سن بیماران میباشد چون تقریباً تمام مردان مبتلا بآن از بیجاها سال بیشتر داشته و زنان نیز از مرحله تولید مثل خواه بخود - خود خواه بعلت یائسگی طبیعی و یا برداشتن تخمدان گذاشته اند . باین ترتیب تناقض با بیماری باز دو که بیشتر در مراحل بلوغ و سنین بعد از آن تا یائسگی دیده میشود ، بسیار جالب است .

۲ - مشخصات علامتی و پیشرفت بیماری :

علامت شناسی هیپر تیروئیدی پارائتوپلازیک معمولاً ساده و خیلی شماتیک است از نظر کینییک تقریباً همیشه بصورت یک تابوئی پرکاری تیروئید خاص تجلی میکند . باین معنی که لاغری غالباً شدید است و علت آنرا نیز باسانی میتوان دریافت چون در تولید آن دو عات شرکت دارد و بی اشتهائی جای پر خوری بیماری کلاسیک را میگیرد . ضعف عضلانی که غالباً با اتروفی عضلات توأم است نیز شدید می باشد . سایر علائم پرکاری تیروئید مانند تند نبض ، عطش ، فراراز گرما ، اسهال ، لرزش و عصبانیت معمولاً ملایم تر است .

از نظر بیولوژیک :

متابولیسم بازال تحت بیهوشی عمومی زیادتر و زمان رفلکس آشیل کوتاهتر از طبیعی بوده و ذخیره ید رادیواکتیو بطور واضحی افزایش می یابد و ممکن است یک زاویه فرار (Angle de fuite) وجود داشته باشد و در مواردیکه ید وابسته به پروتئین خون اندازه گیری شده مقدار آن نیز بیش از طبیعی بوده و بالاخره امتحان Werner نیز با اثبات غیر ممکن بودن مهار کردن برداشت ید رادیواکتیو بکمک تری یدوتیروئین تشخیص پرکاری تیروئید را مسجل کرده است .

دراکثر موارد چاره اجباری و منحصر بفرد ، در غیاب امکان درمان مستقیم تومور ، کاستن فعالیت هورمون سازی و در نتیجه تقبیل ترشح بیش از حد کورتیزول میباشد . اعمال نفوذ در این زمینه بکمک

Alphafluorohydrocortisone مشکل است . بعکس

استفاده از موادی با قدرت ضد کورتیزونی مخصوص Op, DDD در برخی موارد با نتایج جالبی توام بوده است . اما درباره برداشتن کامل یا قسمتی از غدد فوق کلیوی که با موفقیت توام بوده باید توجه شود که قبل از التجا بچنین درمان جسورانه باید در نظر داشت که بیمار بیک تومور غیر قابل درمان احشائی مبتلا میباشد .

ب - پرکاری پارائتوپلازیک تیروئید :

بمرا تیب دیرتر شناخته شده چون با تفاق پروفوسور لوسین دوژن برای اولین بار آنرا در سال ۱۹۵۶ بررسی کردیم و پس از آن سربعاً گزارشات متعددی از فرانسه ، بلژیک و طی چند سال اخیر از کشورهای انگلوساکسون منتشر شد بطوریکه امروزه چندین مورد آن شناخته شده و بکمک آنها میتوان وضع بالینی ، بیولوژیک و نحوه پیشرفت سندرم را بررسی کرد .

الف - انواع تومورهای بدخیم :

از همه شایعتر تومورهای دستگاه گوارش یا غدد وابسته بآنتست :

سرطان روده بزرگ ، سرطان معده و حتی سرطان لوزالمعده .

در مقام دوم سرطانهای برنش قرار دارند که در موارد بررسی شده بازم از نوع سرطان با سلولهای کوچک بوده اند . در مقام سوم بیماریهای بدخیم خون مانند لوکوزهای حاد یا مزمن ، بیماری هوجکین ، میلوم ، ماکرو گلوبولینمی والدنستورم قرار میگیرد .

و اما سرطان تیروئید که موضوع تجسبات

Laroche, Joly, Bricaire و همکاران و Pieron

و همکاران ، J. Tourniaire, P. Guinet بوده مسائل بسیار مخصوصی مطرح مینماید . ابتدا باید تمام سرطانهای ابتدائی یا متاستازی تیروئید را که در آنها بافت سرطانی خود منشاء ترشح بیش از حد هورمون است از چهارچوب سندرمهای پارائتوپلازیک خارج کرده و فقط آن گروه را قبول کنیم که در آنها بکمک رادیوایزوتوپ ثابت شود که مبداء پرکاری بافت سالم تیروئید است نه بافت سرطانی که غالباً بصورت یک لکه سرد روی سنتی گرافی ها دیده میشود .

از نظر آسیب شناسی بافت متغیر و از نوع

Papillaire یا Acinotrabeculaire یا مخلوط بوده است . بالاخره کانونهای سرطانی دیگری ممکن است دست اندر کار باشند مانند پروستات ، پستان رحم و بیضه .

تومور بهبودی یافته . بالاخره و مخصوصاً اثبات وجود مقادیر زیاد ماده شبیه به TSH در داخل يك تومور ریه از نوع غیر جنینی یعنی يك سرطان اپی درموئید در غیاب سندرم بالینی و بیولوژیک پرکاری تیروئید .

— درمان :

يك نکته باید تأکید شود و آن اینستکه از تشخیص بیماریهای بدخیم که بعضی پرکاری های تیروئید را بدنبال دارد نبایستی غافل شد . بخصوص که این اجتماع ممکن است نحوه درمان را کاملاً تغییر دهد . بطور مسلم سرطان مسئول باید بوسائل معمولی مخصوصاً جراحی ، وقتی کانون احشائی قابلیت چنین درمانی را داشته باشد ، بکلی نابود شود چون این راه در ضمن بهترین طریق تشخیص اتیولوژیک است . ولی باید دانست که حتی در مواردی که چنین درمانی میسر بوده پرکاری تیروئید همیشه بهبودی نیافته است .

ولی نحوه درمان پرکاری تیروئید بیشتر قابل تعمق است . از بررسی نتایج بالینی و Evolutives چنین بنظر میرسد که بهتر است از هر نوع درمان اساسی شدید خودداری شده و این سندرم را تدریجاً کنترل نمایند . استفاده از داروهای ضد تیروئید ترکیبی در اینجا روش انتخابی بهتری است که نه تنها پرکاری تیروئید را کاملاً کنترل میکند بلکه از پیدایش نارسائی تیروئید جلوگیری مینماید . چون پدیده اخیر کراراً پیشرفت سرطان را تسریع کرده است . بنظر میرسد بهتر باشد که تیروئید تا حد پرکار بماند ولو آنکه مجبور شویم آثار قلبی آنرا بکمک گوانتدین و پروپرانولول کنترل کنیم .

III. سندرم شوآرتز بارتر : Schwarts-Bartter,

سندرم بعلت ترشح ناهنجار هورمون ADH

بعد از اولین گزارش شوآرتز و بارتر در سال ۱۹۵۷ تعداد زیادی از موارد این سندرم مشاهده شده . هر چند تقریباً همیشه سرطان اولیه برنشی و مرکب از سلولهای کوچک ودر يك مورد از نوع استوانه‌ای Cylindrique بوده است ، در موارد نادرتر سرطانهای خارج برنشی نیز با این سندرم توأم شده‌اند . در این سندرم کمبود سدیم خون و احتباس آب ، هیپرتونی ادرار و دفع کلیوی سدیم علیرغم سلامت کلیه و قشر غدد فوق کلیوی مشاهده میشود .

در فرانسه سندرم ترشح بیجای هورمون ضد ادراری مورد بررسی عمیق M. Linquette و همکاران و خودما قرار گرفته است .

آنچه که به تشخیص کمک میکند :

شیوع واقعی این سندرم مسلماً بیش از آنستکه بنظر میرسد و علت اینکه مدت‌ها ناشناخته مانده ، معمولی بودن

برعکس نکته جالب اینکه علائم چشمی و گواتر غالباً غایب است و رشد گواتر ممکن است ناچیز باشد و علائم هیپوتونی مراکز دیانسفالیک نیز غالباً مشاهده نمیشود . مشاهده تابلوی بالینی بازودی کلاسیک با علائم دیانسفالو-هیپوفیزی بسیار نادر است .

ترتیب پیدایش علائم :

در بعضی موارد بیماری بدخیم مثلاً سرطان پستان قبل از پرکاری تیروئید ظاهر میشود . در اکثر موارد ابتدا پرکاری تیروئید جلب توجه کرده و در این صورت بررسی سیستماتیک بیماری که سنش از ۵۰ سال گذشته و بیک پرکاری خالص تیروئید دچار است سبب يك سرطان احشائی که تا آنموقع مخفی مانده است میگردد . بالاخره درپاره‌ای از موارد تومور بخودی خود چند ماه وحتی يك الی دو سال پس از اولین تظاهرات هورمونی وغالباً بفاصله بسیار نزدیک پس از درمان اساسی بخصوص جراحی پرکاری تیروئید ظاهر میشود .

از نظر پاتوژنی تئوریهای متعددی پیشنهاد شده است :

۱ — توأم شدن تصادفی دوسندرم : اما در این نظریه بسن بیمار صفات بسیار مشخص پرکاری تیروئید که بموازات يك بیماری بدخیم جریان می‌یابد ، توجهی نشده است .
— بر حسب يك تئوری دیگر پرکاری تیروئید پیشرفت بیماری بدخیم را نزد افرادی که بعلت نشان بان تمایل داشته باشند تحریک میکند اما در اینجا نیز توجه اینکه پرکاری تیروئید تقریباً هرگز بصورت دیانسفالیک در نمیآید مشکل است . از طرف دیگر مطالعات مهم آماری Finley B Ogardus, Loeser برعکس بیشتر بنفع نقش مضر نارسائی تیروئید در قبال برخی سرطانها ، مخصوصاً پستان رأی میدهد . امروز نظریه ثانوی بودن پرکاری تیروئید بسرطان همانند پرکاری قشر غدد فوق کلیوی بیش از پیش مورد قبول قرار میگیرد . اما در مورد زنجیره رابط بین دوسندرم نظریه مصرف بیش از حد اکسیژن بوسیله بافت سرطانی که خود بیک پرکاری تیروئید واکنشی منجر میشود پیش کشیده شد ولی تمایل اکثریت بسوی ترشح مستقیم موادی با فعالیت هورمونی با قدرت TSH یا LATS میباشد . بنفع این نظریه مشاهدات زیر یکی پس از دیگری ثبت شده است .

مشاهدات Odell و همکارانش در کوریوکارسینوم توأم با علائم بیولوژیک پرکاری تیروئید که بوسیله بررسی-های جدیدتر Cock و همکاران نزد شش زن مبتلی بحاملگی انگورکی (Mole Hydatiforme) که از نظر بیولوژیک قبل و بعد از تخلیه آن صورت گرفته . سپس مطالعات Steig Bigel و همکاران در مورد ترانوم توأم با متاستاز بیضه و پرکاری تیروئید مسلم از نظر کلینیک و بیولوژیک توأم با مقادیر زیاد TSH در خون که با درمان مؤثر شیمیائی

داروهائی است که میتواند $Cf H_2 O$ را در سندرم شوارتز بارتر مثبت نماید . اما این پدیده منحصر باین سندرم نبوده و در تمام احوالیکه بجلوگیری از ترشح ادرار (Antidiurese) منجر میشود نیز مثبت است و بنابراین نمیتواند یک وسیله تشخیص باشد . برعکس میتوان از آن برای درمان استفاده کرد ، چون برخلاف داروهای مدر از خانواده سولفامید و جیوه ازدیاد دفع سدیم و کمبود سدیم در خون و احتباس آبرآ تشدید نمیکند.

مسائل فیزیوپاتولوژیک :

ازدیاد تولید Vasopressine یا ماده شبیه به آن دو پدیده را توجه می کند .
احتباس آب که علامت آن رقیق شدن خون (کمبود سدیم خون و کمبود غلظت خون) میباشد و کاهش غلظت مایع خارج سلول خود سبب ازدیاد مایعات داخل سلولی و مسمومیت با آب شده و اختلالات روانی و گوارشی را پدید می آورد .

— سندرم کاهش ادرار (Antidiurese) توأم با ناتوانی تولید ادراری که نسبت به پلاسما رقیق تر باشد .

اما شرط لازم تولید سندرم شوارتز بارتر ازدیاد ترشح ماده شبیه به Vasopressine است که ضمن دائمی بودن غیر قابل مهار شدن و بیجا نیز باشد چون علیرغم کمبود سدیم ادامه مییابد و بطور تجربی میتوان آنرا نزد افراد سالم با تزریق مکرر Pitressine و آب بوجود آورد (تجربه Bartter, Leaf) بنظر میرسد که علت اختلالات تعادل سدیم آشفتهگیهای متابولیک سم آب باشد که مدارک بیولوژیک جمع آوری شده تحت شرایط ورود متغیر آب و نمک به بدن بآن دلالت میکند . چون ورود سدیم حتی بمقادیر زیاد تاوقتی از ورود آب به بدن کاسته نشود، نمیتواند کمبود سدیم را جبران کند . برعکس چنانچه سدیم بمقادیر مختلف مصرف شود ولی ورود آب به بدن محدود گردد، سدیم خون زیاد ، دفع کلیوی آن کم شده و $Cf H_2 O$ مثبت میگردد . باین ترتیب محدود کردن ورود آب به بدن بهترین راه درمان سندرم شوارتز بارتر است و تنها مسئله اجرای آن میباشد و در این مورد باید خاطر نشان کرد که لازمست در این سندرم یک اختلال مراکز تشنگی نیز وجود داشته باشد چون در غیر اینصورت کمبود سدیم باید خود تشنگی را کاهش دهد . در مورد استفاده از هورمونهای احتباس کننده آب و نمک باید گفته شود که اثر آنها متغیر است و این پدیده با در نظر گرفتن اینکه ترشح آلدوسترون غالباً در این سندرم طبیعی است بخوبی قابل درک میباشد .

منشاء ترشح مقادیر بیش از Vasopressine که بکمک اندازه گیری در خون و ادرار باثبات رسیده است یک کانون توموری Ectopique میباشد . این نظریه بکمک بررسی های جدید Utiger ثابت شده . چون این

علائمی است که بیمار را نزد پزشک هدایت میکند . غالباً تظاهرات تنفسی وابسته بسرطان اولین علائم است و گاهی علائم گوارشی و از این اختصاصی تر علائم روانی است که باید جلب توجه کند مخصوصاً از این نظر که چه اولین علائم باشد و چه نباشد در ۷۵ درصد موارد وجود دارد . بنابراین توأم شدن آنها با یک سرطان برونش در غیاب مناستاز امروزه باید تشخیص ترشح بیجای هورمون ضد ادراری را بخاطر آورده موجب جستجوی کمبود سدیم خون شود که از نظر بیولوژیک مهمترین علامت بوده و طی اولین امتحان کشف میگردد .

کمبود غلظت خون (Hyperosmolarité) ازدیاد غلظت ادرار (Hyperosmolarité) را بدنبال دارد بطوریکه Clearance آب آزاد ($Cf H_2 O$) در هر وضع ورود آب به بدن منفی است و شاهد آن امتحان Dynamique زیر میباشد . زیاد کردن آب بدن بکمک تجویز ۱۵ میلی لیتر آب برای هر کیلو وزن بدن موجب دفع مقادیر بسیار کم ادرار با یک غلظت ۱۰۱۵ خواهد شد .

$$Cf H_2 O = V. Urinaire-c. Osmolaire$$

$$= V \left(1 - \frac{U}{P} \right)$$

که در این فرمول :

$$U = \text{Osmolarite ادرار}$$

$$P = \text{Osmolarite کل پلاسما}$$

میباشد .

بدیهی است که بیمار باید از نظر کبدی و غدد فوق کلیوی سالم باشد چون هر کاهش جریان خون گلو مرفولی از ترشح ادرار جلوگیری میکند .

امتحان اتانول (پنجاه گرم اتانول باضافه ازدیاد آب بدن : تحت این شرایط نیز Clearance آب آزاد بدن مثبت نمیشود و این نشاندهنده مهار نشدن ترشح ماده ضد ادراری توسط اتانول است که مهار کننده فارماکولوژیک هورمون ضد ادراری (ADH) میباشد . این امتحان به تشخیص کمک زیادی میکند .

بالاخره از راههای بیولوژیک و بطریق جدید ایمنی ایزوتوپی (Utiger) با اندازه گیری Vasopressine میتوان تشخیص را مسجل کرد .

اما راجع به امتحان محدود کردن ورود آب به بدن بمدت طولانی باید گفت که تا حدی کمبود سدیم و ازدیاد دفع ادراری آنرا تصحیح میکند و در ضمن یک طریقه درمانی نیز میباشد .

روی اثر اسیداتاکری نیک تکیه زیاد شده است . این ماده میتواند Gradient Corticopapillaire غلظت و مخصوصاً غلظت (Hypertonie) قسمت مرکزی کلیه (Medulla) را خنثی کند . این داروی مدر که دفع آب را حتی در حضور Vasopressine نیز زیاد میکند، یکی از آنها

از نظر بیولوژیک مقدار کلسیم خون بین ۱۱۰ و ۲۲۵ میلی‌گرم و در دوسوم موارد بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم در لیتر بوده است .

مقدار فسفر خون بین ۱۶ و ۵۵ میلی‌گرم در لیتر و در دوسوم موارد کمتر از ۳۰ میلی‌گرم بوده است .

دفع کلسیم از راه کلیه معمولاً شدید و جذب فسفات کاهش می‌یابد .

ج - پیشرفت :

در غیاب درمان بیماران معمولاً طی چند هفته یا چند ماه تلف میشوند و ازدیاد کلسیم خون نقش تسریع‌کننده واضحی در پیشرفت سرطان دارد و خود غالباً بصورت حاد درآمده و در چند هفته بیمار را به مرگ شیمیائی (Mort Chimique) میکشد .

د - پاتوژنی :

مکانیسم تولید هیپرکلسمی توأم با سرطان در غیاب متاستازهای استخوانی تا این اواخر مجهول و تئوریهای متعددی برای توجیه آن پیشنهاد شده بود .

قانع‌کننده‌ترین دلیل بوجود ارتباطی بین هیپرکلسمی و سرطان را جراحی ارائه داد چون در یک سوم موارد که توسل بآن میسر بوده کلسیم خون در دوران پس از عمل طبیعی شده و ازدیاد مجدد آن همیشه با عود سرطان یا رشد متاستازهای آن موازی بوده است .

مشاهده مکرر افزایش کلسیم و کاهش فسفر خون و پاکاهش جذب فسفر فوراً ازدیاد تولید هورمون پاراتیروئید را بخاطر می‌آورد که مستقیماً با تومور مرتبط است. نظریه تولید یک هورمون محرک غدد پاراتیروئید بوسیله تومور بهیچوجه قابل دفاع نیست چون در اکثر موارد بررسی شده این غدد طبیعی و یا دچار آتروفی بوده‌اند و باین ترتیب بلافاصله احتمال ترشح خود هورمون پاراتیروئید از تومور بخاطر می‌رسد . اما اولین جستجوهای آن بکمک راههای بیولوژیک منفی بود تا اینکه در سال ۱۹۴۶ Tashjian و همکارانش در شش مورد از دوازده مورد بررسی شده (سه سرطان کلیه یک سرطان لوزالمعده یک سرطان برنش و یک تومور روده بزرگ) موفق بکشف یک آنتی ژن شدند که در واکنشهای ایمن شناسی علیه سرم ضد هورمون پاراتیروئید گاو مانند هورمون پاراتیروئید رفتار میکرد در حالیکه بررسی عصاره بافتهای غیر توموری و با تومورهای بدون هیپرکلسمی نتایج منفی داشت . مسئله‌ای که هنوز حل نشده علت منفی بودن واکنشهای ایمن شناسی در موارد مشابه بوده است . آیا امکان دارد که طبق پیشنهاد Gordon و همکارانش در این موارد ماده‌ای شبیه ویتامین D تولید گردد ؟

ه - مسائل تشخیصی :

دو نوع مسئله ممکن است مطرح شود . در مرحله اول است سرطان ناشناخته بوده و مسئله

محقق توانست با استفاده از طریق ایمنی - ایزوتوپی و Arginine Vasopressine علامت‌گذاری شده آنرا بصورت فعالیت قابل اندازه‌گیری در داخل یک سرطان ریه نشان دهد .

فقط یک مسئله هنوز حل نشده و آنهم مدانیسم واقعی دفع بیش از حد سدیم است که برای توجیه آن چندین تئوری یکی پس از دیگری پیشنهاد و سپس رد شده است . این تئوریها عبارتست از اثر دافع سدیم خود Vasopressine کاهش ترشح آلدوسترون تحت تأثیر افزایش حجم خون و بالاخره کاهش پالایش گلوامرولی . ترشح یک ماده مخصوص دافع سدیم از تومور که بوسیله Mornex پیشنهاد شده هنوز اثبات نرسیده است . فعلاً بهترین راه توجیه این پدیده کاهش جذب سدیم در لوله‌های نزدیک نفرون است . باین معنی که ازدیاد حاد مایع خارج‌سلولی از جذب سدیم در این لوله‌ها جلوگیری میکند و این عمل غیرغم پالایش گلوامرولی طبیعی صورت میگیرد و در این احوال یک مکانیسم تنظیم‌کننده گردش خون داخل کلیوی میتواند دخالت کند .

ه - هیپرکلسمی‌های پاراتیروپلازیک :

هرگاه یک هیپرکلسمی ویک سرطان توأم وجود داشته باشند و بررسی‌های بیولوژیک رادیولوژیک و کالبد شکافی هیچ‌کانون متاستاز استخوانی را پیدا نکند منطقی است که هیپرکلسمی را پاراتیروپلازیک بدانیم . از سال ۱۹۵۶ تعداد این اوبسرواسیون سریعاً روبه ازدیاد است بطوریکه Rosenberg در سال ۱۹۶۴ بیست و هشت مورد آنرا جمع‌آوری کرده بود و یک بررسی انتشارات پزشکی توسط خانم Cabau و همکارانش تعداد آنها را در سال ۱۹۶۸ به ۱۴۵۴ رسانید . مردان بیش از زنان بآن دچار میشوند (سه پنجم موارد) و حداکثر شیوع آن بین سنین ۴۰ تا ۵۴ سالگی است .

الف - محل تومور :

کلیه وزیه بیش از سایر اعضاء در این مورد مسئولند و تعداد تومور در آنها بطور محسوسی بایکدیگر مساویست (یک چهارم موارد برای هر عضو) اما علاوه بر این تومورها رحم لوزالمعده ، تخمدان ، مثانه ، کبد نیز ، بدون آنکه سایر اعضاء را که بطور استثنائی بآن دچار میشوند ذکر کنیم ، میتوانند منشاء تومور باشند .

ب - علائم :

علائم بالینی که جلب توجه میکند غالباً علائم ازدیاد کلسیم خون مانند ضعف عمومی عضلانی ، تهوع و استفراغ ، لاغری ، پرنوشی و ادرار زیاد ، اختلالات هوش و حواس و خواب‌آلودگی میباشد که ممکن است باغما منجر شود . در موارد دیگر علائم تومور مانند هموپتیزی و سرفه در سرطان ریه و تب و هماتوری در سرطان کلیه جلب نظر میکند .

جدید تشدید اختلالات کلیوی میباشد . بعکس استفاده از فسفات دوسود تقویت شده با پتاسم (Bethune, Chakmakjian) بصدرت تزریقی و یا بهتر فسفات دیسودیک تزریقی و یا بصورت Potion غالباً اجازه میدهد که این مرحله مشکل را پشت سر بگذاریم بدون آنکه دچار مخاطرات زیادی گردیم . امروزه محلولی بکار میرود که در آن فسفات Mono ammonique ، فسفات Mono Potassique و گلیسروفسفات منگنز وجود داشته و تجویز آن از راه دهان با رسانیدن دو گرم فسفر در روز به بدن بسیار موثر است .

۷ — بلوغهای زودرس پاراتیروپلازیک :

این سندرم تا بحال فقط با سرطانهای اولیه کبد و در تمام موارد نزد پسر بچه‌های بین یک و ۸ سال مشاهده شده است .

تقریباً ده مورد آن گزارش شده و در اکثر قریب باتفاق آنها در امتحان بیضه یک هیپرپلازی سلولهای Leydig مشاهده شده است و باین ترتیب ثابت شده که این بیماران بیک بلوغ زودرس واقعی دچار بوده‌اند و علت تولید آن ازدیاد ترشح هورمونهای مردساز از بقایای جنینی قشر غدد فوق کلیوی در کبد نبوده است . بررسی های بیولوژیک هم در اکثر گزارشات بنوبه خود دال بر تحریک سلولهای Leydig بوسیله یک هورمون گونادوتروپیک کوریونی بوده است .

در ارتباط مستقیم بین این سرطانهای کبد و زودرسی بلوغ جنسی در قبال دلائل زیر تردیدی باقی نمی‌ماند : وجود فعالیت محرك غدد جنسی در داخل تومور که در اکثر موارد ثابت شده و سقوط دفع هورمونهای یک پسر بچه پس از درمانهای موفقیت آمیز تومور او بکمک شیمی درمانی .

VI — رشد بیجای پستانها و سرطان برنشی — ریوی :

توام شدن این دو سندرم از مدتها قبل جلب توجه کرده .

از نظر بالینی Baryety و Coury قبلا توام شدن تقریباً همیشگی یک Arthropathie Distale و رشد بیجای پستانها را مشاهده کرده و شصت و پنج اوبسرواسیون این سندرم اختلال انتهای اندامها و ژینکوماستی را جمع‌آوری کرده بودند .

واکش پستانی در این سندرم ملایم است و بطور جالب توجهی چند روز پس از درمان جراحی یا رادیو تراپی تومور از بین میرود . نوع بافت شناسی تومور از طرف دیگر متغیر است .

آیا پاتورنی این موارد اجازه میدهد که آنها را بدون هیچ نوع احتیاطی جزو واکنشهای هورمونی بعضی از سرطانها قرار دهیم ؟ با آنچه که فعلاً میدانیم جواب مثبت باین سؤال مجاز نیست بطور قطع نقش پرکاری اتوزینوفیلی هیپوفیز و مخصوصاً غیر طبیعی بودن استروئیدهای جنسی طی اختلالات انتهای اندامها (Dysacromelies) وابسته بیک سرطان ریه

تشخیص یک هیپرکسمی که بصورت حاد پیشرفت میکند مطرح میگردد تشخیص سندرم بورت ، مسمومیت با ویتامین D سارکوئیدوز و میلوم را میتوان باسانی رد کرد چون داستان کلینیکی وسایر علائم آنها وجود ندارد و بالاخره پس از جستجوهای بیحاصل مناسناز های استخوانی بکمک رادیو — گرافی‌های متعدد مسئله تشخیص پرکاری اولیه پاراتیروئید مطرح میگردد که حل آن در غیاب سنگ کلیه و علائم Osteite Fibrokystique و آدنوم قابل لمس در گردن آسان نیست .

هیچیک از امتحانات تشخیص دهنده یعنی کاهش جذب فسفر در لوله‌های کلیه که در هر دو مورد دیده شده و جواب بدرمان با کورتیکوئیدها که در هر دو نوع متغیر بوده است کمکی بحل مسئله نمیکند . باین دلیل تعدادی از هیپرکسمی‌های پاراتیروپلازیک حاد بالاخره به بررسی جراحی گردن منجر شده که مبادا یک آدنوم پاراتیروئید ناشناخته بماند .

در مرحله دوم مسئله یک سرطان که باستخوانها مناسناز داده است مطرح میشود باین ترتیب که آیا میتوان یک هیپرکسمی شدید را منحصرأ نتیجه Osteolyse دانست ؟

در بسیاری از موارد میتوان تردید داشت مخصوصاً اگر شدت انتشار مناسنازها آنقدر نباشد که بتواند شدت هیپرکسمی را نوجیه کند یا در مواردیکه اختلالات تعادل فسفر و کلسیم مخصوصاً کمبود فسفر خون و کاهش جذب فسفر از لوله‌های کلیه فعالیت هورمون پاراتیروئیدرا بخاطر آورد و یا وقتیکه درمانهای ضد توموری با جلوگیری از پیشرفت آن کلسیم خون را تقلیل دهد . منظور داشتن چنین پدیده‌هایی در چهارچوب سندرم پاراتیروپلازیک هنوز مورد بحث بسیار است .

و — درمان :

بدیهی است که تنها درمانیکه بمدت طولانی مؤثر باشد ، بشرط ممکن بودن ، از بین بردن تومور احشائی قبل از انتشار مناسنازهای آنست . این درمان تا بحال در یک سوم موارد میسر بوده است ولی باید باممکن شدن تشخیص زودرس بازم بر تعداد آنها افزوده شود . معذالک حتی در چنین مواردی باید ازدیاد کلسیم خون و مضار مستقیم آن قبل از عمل جراحی بطور موقتی کاسته شود .

در موارد دیگری ناشناخته بودن سرطان اولیه سبب جستجوی بیحاصل یک آدنوم پاراتیروئید در گردن میگردد و سپس اجباراً باید بیک درمان تسکینی (Palliatif) متوسل شد .

EDTA Disodique و یا شلانورهای دیگر مانند سترات سدیم اثری بسیار موقتی دارد و از طرف دیگر توسل بآنها چنانچه برای مدت نسبتاً طولانی باشد توأم با مخاطرات

لااقل بصورت یاری کننده (Favorisant) یادآوری شده است .

کاهش مقدار ۱۷ ستوستروئیدها ، تقلیل رابطه هورمونهای مردساز به زنساز ، ازدیاد دفع کلیوی هورمونهای زنساز دیده شده و مخصوصاً بررسیها و مشاهدات جالب توجه Rosen و Fusco در سال ۱۹۶۶ که بوسیله سایر مشاهدات تقویت شده بطور قطع در این مسئله تغییراتی خواهد داد . در تعداد زیادی از سرطانهای برنشی با متاستازهای متعدد توام با رشد بیجای پستانها نه تنها ازدیاد هورمونهای محرک غدد جنسی در ادرار بلکه يك کاهش همین هورمونها در هیپوفیز و مخصوصاً فعالیت شدید گونادوتروپیک در داخل تومور مشاهده شده . با این احوال هنوز برخی از مشاهدات قابل توجیه نبوده و ناراحت کننده میباشد . مثلاً از بین رفتن ژینکوماستی پس از قطع عصب پنوموگاستریک همانطرف . آیا این پدیده نمی تواند بمعنی ازدیاد حساسیت گیرنده های Neurosympathique پستان باشد ؟

رشد بیجای بیشتر پستان همطرف با ضایعه ربوی نیز چنین احتمالی را بخاطر میآورد . اما درباره واکنش هیپوفیز - غدد جنسی که قبلاً در تومورهای بدخیم مدیاستن (کوریو ایبی تلیوم ،

(Dysembryomes Heteroblastiques Degenerés

چه بصورت يك سندرم Feminisation با آتروفی بیضه توام با ژینکوماستی یا يك Prolanurie ساده دیده شده چه میتوان گفت ؟

اطلاعات بیولوژیک در این اوبسرواسیون ها که تعدادی از آنها قدیمی است بسیار ابتدائی میباشد .

نتیجه :

بررسی سندرم هورمونی پارانتوپلازیک افقهای جدیدی روی روابط تومور - میزبان باز میکند که تا این اواخر هنوز ناشناخته بود و امروزه میتوان کوشید بیلابنی از آنچه که میدانیم و نمی دانیم تهیه نمود .

(۱) نوعی همبستگی دریافت شناسی تومورهای مسئول وجود دارد و این اولین نکته جالب است . در عین حال شامل بعضی سرطانهای لوزالمعده ، برنش و تیموس میباشد که از سلولهای اپیتلیال کوچک تشکیل شده اند . این پدیده نسبت بفرمول معمولی فعالیت اعضای مبتلی عادی نمیشد .

(۲) ساختمان پلی پپتیدی موادیکه پیدا شده : در داخل این تومورها دونوع فعالیت هورمونی دیده شده : بعضی از این مواد مشابه هورمون پاراتیروئید ، هورمون ضد ادراری (Vasopressine) اثر بافتی یا سوخت و ساز مستقیمی دارد در حالیکه مواد گروه دوم که شبیه ACTH و TSH است روی غدد هدف مربوطه اثری شبیه به هورمونهای هیپوفیزی مشابه دارد .

چندین ماده دارای فعالیت هورمونی توأمآ در داخل يك تومور مشاهده شده و این پدیده نشاندهنده توانائی بسیار مخصوص این سرطانها است که میتوانند مانند غدد مترشحه داخلی رفتار کنند .

لیست مواد مترشحه از این تومورها هنوز باز است و مثلاً غیر ممکن نیست که کمبود کلسیمی که طی پیشرفت بعضی از تومورها مشاهده میشود بعلا ترشح بیش از حد تیروکالسمی تونین باشد . بهمین ترتیب امکان ترشح بیش از حد هورمون مولد برجستگی چشمها در يك اوبسرواسیون مربوط به تومور بیضه در نظر گرفته شده است (A. S. Mann).

(۳) مکانسیم واقعی این انحرافات فعالیت بعضی از سرطانها هنوز کاملاً مجهول است . شاید واقعاً بعضی سلولهای سرطانی بتوانند هورمون ترشح کنند . گواه این احتمال کشف دانه های ترشحي بظاهر هورمونی بکمک میکروسکوپ الکترونی در داخل سرطانهای متشکل از سلولهای کوچک میباشد . (Pariente و همکاران) ولی يك تئوری که توسط Hunger پیشنهاد شده نیز جلب توجه مینماید . بنا به این نظریه هورمون های پلی پپتیدی که بعضی از سلولهای بدخیم از تجزیه آنها بعلا نقص آنزیمی عاجزند در این سلولها ذخیره میشود و باین ترتیب میتوان علت وجود يك ماده با فعالیت هورمونی را در داخل بعضی تومورها ، قبل از آنکه بعلا رشد سریع یا نکروز بافت آن بداخل خون ریخته شود ، توجیه کرد .