

جایگاه جراحی در درمان آکرومگالی

دکتر محمد صفائی* - دکتر حمید بهزادنیا* - پروفیسور ردلف فال بوش**

*استادیار جراحی مغز و اعصاب-دانشگاه علوم پزشکی گیلان

**رئیس بخش جراحی اعصاب دانشگاه - ارلانگن - نورنبرگ آلمان

چکیده

مقدمه: آکرومگالی پدیده ناشی از افزایش ترشح هورمون رشد به وسیله آدنوم های هیپوفیز می باشد گاه مواردی از اکتوپیک آکرومگالی بدنبال تومورهای دیگر مثل سرطان ریه، پانکراس، کولون و... گزارش شده است. هدف: مقاله حاضر تعیین بهترین روش درمان در بیماران مبتلا با توجه به لزوم درمان سریع بود. روش کار: در این بررسی ۲۶۴۰ بیمار طی سال های ۱۹۸۲ الی ۱۹۹۹ از نظر درصد بهبودی مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج: در مطالعه فوق ۲۴۴۰ مورد از طریق اسفنوئید، ۲۰۰ مورد از طریق جمجمه و ۸۵ مورد از طریق عمل توأم جراحی شدند. عوامل مؤثر در درمان جراحی طی سه جدول در مقاله آمده است. نتیجه گیری: با توجه به پاسخ درمانی مناسب و نیز شانس بهبودی بالا در درمان بیماران آکرومگالی با جراحی و نیز مقایسه آن با رادیوتراپی و درمان طبی و در نظر گرفتن میزان بهبودی و عوارض ناشی از درمان های اخیر، جراحی به عنوان بهترین درمان در بیماران آکرومگالی پیشنهاد می شود.

کلید واژه ها: آکرومگالی - جراحی / آکرومگالی - درمان / پرتودرمانی

مقدمه

در کتابهای تاریخی و باستانی آکرومگالی و نیز ژینگاتیسم به کرات ذکر شده است و توصیف های متعددی از این بیماران آمده است، اما اولین توصیف علمی این بیماری به عنوان بیماری با منشأ هیپوفیز توسط پیر ماری در سال ۱۸۸۶ بیان شده است (۱). آکرومگالی ناشی از افزایش ترشح هورمون رشد (G-H) از غده هیپوفیز بوده و عوارض قلبی - عروقی مثل (بیماریهای کرونر - قلبی - آریتمی - افزایش فشار خون) و نیز متابولیک (مثل دیابت) بطور بارزی موجب کاهش طول عمر بیماران می شود. لذا تشخیص و درمان مناسب و فوری را پس از تشخیص بیماری اجتناب ناپذیر می نماید. میزان شیوع بیماری ۵۸ در میلیون و بروز ۳/۳ در

میلیون برای این بیماری بیان شده است کوشینگ در سال ۱۹۰۹ اولین عمل جراحی ترانس اسفنوئید را در بیماران انجام داد (۲) اما به علت کمبود امکانات و نیز عوارض بالا تا مدتها این روش جراحی کنار گذاشته شد تا اینکه طی سالهای اخیر و با بکار بردن وسایل جدید و میکروسکوپ در اعمال جراحی مغزی توسط ژرالد ژیوت و ژولیس هاردی مجدداً عمل جراحی از طریق اسفنوئید بعنوان اقدام ارجح برای کنترل و درمان آدنوم های هیپوفیز بکار گرفته شد (۳ و ۴) و در حال حاضر ما نیز در بیش از ۹۰ درصد از بیمارانمان از این روش استفاده می نمائیم. هدف از مقاله حاضر تعیین بهترین روش درمان در این بیماران با توجه به لزوم درمان سریع می باشد.

مواد و روش ها

تعداد نمونه های مورد بررسی ۲۶۴۰ و سال آن ۱۹۸۲-۱۹۹۹ میلادی و تشخیص بیماری بر اساس یافته های کلینیکی و پاراکلینیکی بوده است.

نشانه های اصلی برای فعال بودن بیماری از لحاظ آندوکرینولوژی عبارتند از:

الف - GH > 5ng/ml

ب - عدم مهار هورمون رشد با تست تحمل گلوکز: (۱۰۰g قند) و رسیدن به کمتر از ۱-۲ ng/ml

ج - افزایش سطح I.L.G.F

طبقه بندی های متعددی برای بررسی رشد و انتشار آدنوم های هیپوفیز وجود دارد اما یکی از ساده ترین آنها تقسیم بندی جراحان هیپوفیز اروپا (E.P.S) و به صورت ذیل می باشد.

S۱ انتشار تومور به سوپراسلا بدون علائم کیسماتیک

S۲ انتشار تومور به سوپراسلا همراه با علائم کیسماتیک

S۳ انتشار تومور به سوپراسلا با انسداد فورامن مونرو

پس از اینکه بر اساس یافته های کلینیکی و پاراکلینیکی به تشخیص رسیدیم جهت ارزیابی درمان پروسه های ذیل مورد استفاده قرار می گرفت:

۱- ارزیابی رادیولوژیک :

- گرافی جمجمه، که در آن وضعیت و شکل سلا (sella)، سینوس اسفنوئید، انحراف سپتوم، اثر هورمون رشد بر روی تشکیل استخوان (رشد بیش از حد گونه تیغه بالای چشم، افزایش ضخامت جمجمه بزرگ شدن سینوس پیشانی و...) بررسی گردید. در این افراد کدورت سینوس ها خصوصاً سینوس

گونه (ماگزیلاری) را باید در نظر داشت که ناشی از هیپوپلازی و افزایش ضخامت موکوس می باشد نه ناشی از سینوزیت باید در نظر داشت .

- MRI، که در مقایسه با C.T خصوصاً در نشان دادن حجم تومور، وجود نکروز، رشد و توسعه تومور به اطراف سلا و نیز سینوس کاورنوس و ارزیابی وضعیت شریان کاروتید مفید تر است و اغلب نیاز به آنژیوگرافی را مرتفع می سازد، برای تشخیص استفاده گردید .

۲- ارزیابی آندوکرینولوژی:

برای ارزیابی قسمت قدامی (غددی) هیپوفیز از تستهای تحریکی تزریق (۰/۲۵mg ACTH؛ ۰/۲۵mg TRH) و نیز ۰/۱ mg GNRH بطور روتین استفاده نموده و پس از آن اقدام به اندازه گیری سطح هورمونهای قبل و سی دقیقه پس از تزریق گردید. (پرولاکتین - هورمون رشد TSH-LH-FSH - و نیز T3 و T4) این نکته مهم را بایستی در نظر داشت که بر خلاف پرولاکتین ما بین اندازه تومور و سطح هورمون همیشه ارتباط مستقیم وجود نداشته و گاه با غده کوچک G.H بالا و یا بالعکس نیز دیده می شود؛

۳- ارزیابی افتالمولوژیک: در تمام بیماران به

صورت اورژانس به بررسی حدت بینایی (V.A) و نیز میدان بینایی (V.F) پرداخته شد؛ در بیماران با درگیری کیاسما اختلال بینایی بصورت اختلال دو طرفه تمپورال در V.F بود که این اختلال برای آدنومهای هیپوفیز تیبیکال است؛ وجود فرمهای غیر معمول اختلال بینایی نمایانگر تهاجم تومور به ساختمانهای سوپر اسلا است علاوه بر آن عدم هماهنگی بین توده خیلی بزرگ توام با اختلال کم

شنی (hour glass) که به وسیله دیافراگم سلا کوچک محدود شده است.

ج - تومور با تهاجم و یا شک به پاره نمودن دیافراگم سلا که در اینجا اغلب اندازه بزرگ با اختلال کم بینایی می‌باشد.

اما در تومورهائی که بطور قرینه به فضای سوپراسلا رشد یافته‌اند و دیافراگم سلا سالم است حتی علی‌رغم سایز بزرگ تومور قادر به عمل جراحی و تخلیه کامل تومور از طریق اسفنوئید می‌باشیم.

در مواردی که شک درباره پاتولوژی واقعی تومور داریم (مثلاً منژیوم ...). مواردی وجود داشته که جراح اجباراً بایستی از طریق اسفنوئید اقدام به عمل نماید که شامل: تومور با رشد و تخریب کف سلا، میکروآدنوما، تومور همراه با ترشح مایع مغزی نخاعی از بینی

مواردی نیز وجود داشته که اعمال جراحی از طریق بینی ممنوع بوده و تنها از طریق جمجمه بایستی اقدام به عمل جراحی نمود که شامل: عفونت بینی و سینوسهای پارانازال، تومورهای مهاجم که توسعه به فضای سوپراسلا یافته و فاقد کپسول هستند.

در مواردی که نیاز به درمان توام است؛ ابتدا از طریق بینی و ۲-۱ هفته بعد از طریق جمجمه اقدام به عمل گردید؛ ولی در مواردی که نیاز به عمل جراحی ابتدا از طریق جمجمه اجتناب ناپذیر باشد (نظیر آپوپلکسی) عمل جراحی ثانویه از طریق اسفنوئید ۶-۴ ماه بعد انجام گردید تا عوارض عمل جراحی و نیز لیک مایع مغزی نخاعی به حداقل برسد.

بحث و نتیجه گیری

از هنگام تشخیص و توصیف آکرومگالی تاکنون

بینائی نیز نمایانگر پاره شدن دیافراگم سلا و تهاجم تومور است؛ و گاه نیز در جریان بیماری کیاسماتیک بدون ارتباط با تومور ثانویه به عوارض بیماری (فشار خون - دیابت ...) است.

نتایج

نتایج این بررسی که بر روی ۲۶۴۰ بیمار عمل شده (از دسامبر ۱۹۸۲ تا ژوئن ۱۹۹۹) انجام گرفته در جدول شماره ۱ ارایه شده است.

جدول (۱): اعمال جراحی در آدنومهای هیپوفیز در دانشگاه ارلانگن - نورنبرگ از ۱ دسامبر ۱۹۸۲ تا ۳۰ ژوئن ۱۹۹۹ (تعداد ۲۶۴۰)

نوع تومور	عمل از طریق اسفنوئید	عمل از طریق جمجمه	عمل توام
غیر مترشح	۹۴۱	۱۵۲	۶۵
پرولاکتیوها	۵۰۱	۱۸	۶
آدنومهای سوماتوتروف	۶۰۲	۲۲	۱۴
آدنومهای کورتیکوتروف	—	—	—
بیماری کوشینگ	۳۴۷	۲	—
سندرم نلسون	۳۰	۴	—
آدنومهای تیروتروف	۱۹	۲	—
جمع کل	۲۴۴۰	۲۰۰	۸۵

به طور کلی چنانچه در جدول فوق نیز نشان داده شده در بیش از ۹۰ درصد بیماران قادر به انجام عمل جراحی از طریق اسفنوئید بوده‌ایم و تنها در موارد زیر از روش داخل جمجمه‌ای و یا درمان توام (ترانس اسفنوئید و ترانس کرانیال) استفاده شده است.

الف - توموربا رشد بارز به قدام (حفره قدامی جمجمه) یا به لترال و خلف در جمجمه و حفره خلفی ب - تومور با توسعه سوپراسلا و نمای ساعت

متعددی را تا کنون جهت استفاده از دارو در درمان آدنومهای هیپوفیز و آکرومگالی بعمل آورده‌اند؛ دو گروه از شناخته‌ترین و متداول‌ترین این داروها عبارتند از:

- آگونیستهای دوپامین: بیش از ۳۰ سال قبل بروموکریپتین در درمان بیماران با آکرومگالی بکار گرفته شده است. این دارو باعث کاهش ترشح هورمون رشد (تا ۶۰-۵۰٪) و بهبود کلینیکی (در ۵۰٪) از بیماران شده ولی نرمال شدن سطح هورمون در کمتر از ۱۰٪ و کاهش اندازه تومور نیز حتی کمتر است (۵ و ۶) علاوه بر آن بیماران بر خلاف پرولاکتینوما نیاز به سطح بالاتری از دارو (۶۰-۴۰ mg) یا حتی بیشتر رادارند (۷).

سایر داروها نیز نظیر Cabergoline (۸) و Quinagolide (۹) نیز بکار گرفته شده‌اند که نتایج بهتری در مقایسه با بروموکریپتین داشته اما برای درمان ناکافی می‌باشد.

آنالوگهای سوماتواستاتین: در این گروه بیشتر آنالوگهای اکتاپیتیدی Octreotide به عنوان اولین دارو بکار گرفته شده‌اند مصرف این دارو باعث می‌شود که سطح G.H (حدود ۸۰٪) و I.L.G.H (حدود ۶۰٪) کاهش یافته و حتی در حدود ۱۳ بیماران سطح نرمال این هورمون را می‌یابند؛ علائم کلینیکی در ۸۷-۵۵٪ و کاهش سایز تومور در ۵۰-۴۰٪ بیماران را نیز داریم (۱۰ و ۱۱). دوز دارو ۵۰-۱۰۰ ug/8h از طریق زیرپوستی می‌باشد؛ سردرد، تهوع و استفراغ، اسهال، اختلال در جذب چربی از عوارض شایع دارو بوده و اغلب علائم ظرف ۱۴-۱۰ روز از بین می‌روند (۱۲).

در مصرف بیش از یکماه انسیدانس سنگ کیسه صفرا (در ۳۰-۲۰٪) بیماران را داریم اگر چه

تلاش‌های متعددی در جهت درمان بیماران صورت گرفته که خصوصاً در طی دهه‌های اخیر این تلاش چشم‌گیر تر و بارزتر است. پیشرفتهای دارویی و تکنولوژیک درمان‌های متعددی را جهت این بیماران پیشنهاد نموده که به شرح زیر می‌باشد.

۱) رادیوتراپی:

یکی از درمانهای پیشنهادی در بیماران بوده که روشهای متعددی توصیه شده:

- روش معمول و استفاده از اشعه خارجی (با دوز ۵۰ GY یا ۵۰۰۰ راد)

- رادیو سرجری استرو تاکتیک

- کاشتن یتیریم ۹۰ (Yttrium 90)

- استفاده از ذرات سنگین Heavy Particle

بطور کلی پروسه در موارد ذیل بکار می‌رود:

- عدم درمان با جراحی

- بعد از عمل مجدد و نیز عود تومور

- در آدنومهایی که با تهاجم وسیع هستند

- بیماران با ریسک بالا برای عمل جراحی (سن

بالای ۷۰ سال - بیماری شدید قلبی ریوی و یا

سایر بیماریهای سیستمیک شدید)

سرعت آهسته کاهش هورمون رشد که گاه نیاز به

۱-۲ سال زمان داشته و نیز شانس بالای اختلال

در فعالیت هیپوفیز و نیز عوارض ناشی از

رادیاسیون مانند از دست دادن بینائی ایجاد

تومورهای ثانویه به رادیاسیون، نکروز نسج مغزی

... از محدودیتهای استفاده وسیع از این درمان بوده

و در حال حاضر بطور روتین از این روش بجز در

موارد فوق استفاده نمی‌شود.

۲- درمان طبی:

گروه وسیعی از نویسندگان و محققان: بررسیهای

انجام شده فاکتورهای مؤثر در درمان این بررسی‌ها در جدول شماره ۲ آمده است
نتیجه حاصله در ۵۹۶ بیمار که در مطالعه حاضر تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند در جدول شماره ۳ آمده است.

عمل جراحی در حال حاضر در تومورهای خیلی بزرگ همراه با تهاجم به دورای مجاور و سطح بالای هورمون رشد درمان طبی قبل از بکار می‌رود که در گذشته از بروموکریپتین و در حال حاضر از Octerotide استفاده می‌شود.

میزان کلی مرگ و میر عمل جراحی ما خیلی پایین (حدود ۰/۵٪) و (عوارض ۰/۱٪) (مننژیت و CSF Leak) می‌باشد.

با توجه به پاسخ درمانی مناسب و نیز شانس بهبودی بالا در درمان بیماران آکرومگالی با جراحی و نیز مقایسه آن با رادیوتراپی و درمان طبی و در نظر گرفتن میزان بهبودی و عوارض ناشی از درمانهای اخیر، جراحی بعنوان بهترین درمان در بیماران آکرومگالی پیشنهاد می‌شود.

اغلب بیماران بدون علامت هستند؛ تزریق مکرر و دردناک، عوارض دارویی، قیمت بالا، استفاده طولانی مدت و نیز عدم پاسخ مناسب درمانی در مقایسه با جراحی از علل محدودیت استفاده رایج این دارو می‌باشد در حال حاضر بیشتر دارو در موارد ذیل بکار گرفته می‌شود:

- در زمانی که منتظر بهبود تاخیری علائم ناشی از درمان رادیاسیون می‌باشیم

- قبل از عمل جراحی در آدنومهای مهاجم یا خیلی بزرگ همراه با سطح بالای هورمون رشد.

گروهی بعنوان اولین درمان در بیماران با ریسک بالا (سن بالای ۷۰ سال - بیماریهای سیستمیک و قلبی عروقی پیشرفته) توصیه می‌نمایند.

۳) درمان جراحی

برخلاف درمانهای فوق الذکر که جنبه تسکینی (Palliative) دارند جراحی نقش درمانی (Curative) دارد.

در بررسیهای متعددی که روی بیماران مبتلا به آکرومگالی که تحت عمل جراحی قرار گرفتند

جدول شماره ۲- عوامل مؤثر در درمان جراحی آکرومگالی در بررسی‌ها

عوامل مؤثر	سطح قبلی هورمون رشد			اندازه تومور	
	<1-ng/lit	<40 ng/lit	>40 ng/lit	میکروآدنوما	داخل سلا / رشد تومور به خارج سلا
درصد بهبودی	۸۳	۷۵	۲۵	۸۳	۵۲ / ۱۸

جدول شماره ۳- عوامل مؤثر در درمان جراحی آکرومگالی در مکالمه حاضر

عوامل مؤثر	سطح قبلی هورمون رشد					اندازه تومور					
	۱۰	۱۰-۳۰	۳۰-۵۰	۵۰-۱۰۰	۱۰۰-۲۰۰	۲۰۰	میکروآدنوما	داخل سلا	S1	S2	S3
درصد بهبودی	۷۳	۵۷	۵۱	۴۶	۳۵	۲۵	۸۳	۸۷	۷۰	۴۸	۲۰

منابع

1. Marie p. Sur Deux Cas Dacromegalia Rev. Med 1985:6:297 - 333
2. Cushing H. Partial Hypophysectomy For Acromegaly. Ann Sury 1909: 50: 1002.
3. Balagura?, Derome P, Guiot G. Acromegaly: Analysis of 132 Case treated Surgically. NeuroSurgery 1981: 8: 413.
4. Hardy J. Trans Sphenoidal Microsurgery of the normal and Pathological Pituitary. Clinical Neurosurgery 1969.16: 185.
5. Chiodini PG, Liuzzia , Botellal, et al. Clinical Endocrinology metabolism 1975: 40: 705.
6. Ran H. Althoff PH. Schmidt K, Usadel KH. Acta Endocrinology 1992: 126: 247.
7. Besser GM, Wassjah, Thorner MO. Bromocryptine in the Medical Management of Acromegalia New York 1980: 191 - 198
8. Cesario F. Borretta, G. Combined Cabergoline and Recombinaut Human. J Pediatric Endocrinology Metabolism 1997: 10: 231 – 2.
9. Chiodini PG, Attanasio R, et al. CV205 - 502 in acromegalia. Acta Endocrine 1993: 128:389 – 393.
10. Lamberts SWJ. N England Journal Med 1985: 313: 1576.
11. Vance ML, Harris AG. Arch Intern Med 1991: 151: 1573.
12. Lambert SWJ. the Role of Somatostatin in the Regulation Of Ant. Pit Hormone Secrition Endocrine Rev 1998: 9: 417 - 436.

Surgery in Acromegaly

Safae M, Behzadnia H, Falboosh R.

Abstract

Introduction: Acromegaly usually caused by increases Growth Hormone (G.H) secretion Pituitary adenoma. Sometimes Atopic acromegaly reported after tumors such as lung, pancreas and colon cancers.

Objective: The aim of this article was to determine the best method of treatment in these patients.

Methods: In this article 2640 patients who underwent surgery between 1982-1999 were studied.

Results: 2440 patients operated transsphenoid, 200 transcranial and 85 with mixed method.

Conclusion: Regarding to suitable response and better chance of treat with surgery in comparison with Radiotherapy and the range of healing and complications of recent management, surgery recommended as the best management for acromegaly.

Key words: Acromegaly- Surgery/ Acromegaly- Therapy/ Radiotherapy.

جدول (۱): اعمال جراحی در آدنومهای هیپوفیز در دانشگاه ارلانگن - نورنبرگ از ۱ دسامبر ۱۹۸۲ تا ۳۰ ژوئن ۱۹۹۹ (تعداد ۲۶۴۰)

عمل توام	عمل از طریق جمجمه	عمل از طریق اسفنوئید	نوع تومور
۶۵	۱۵۲	۹۴۱	غیر مترشحه
۶	۱۸	۵۰۱	پرولاکتیوها
۱۴	۲۲	۶۰۲	آدنومهای سوماتوتروف
—	—	—	آدنومهای کورتیکوتروف
—	۲	۳۴۷	بیماری کوشینگ
—	۴	۳۰	سندرم نلسون
—	۲	۱۹	آدنومهای تیروتروف
۸۵	۲۰۰	۲۴۴۰	جمع کل

جدول شماره ۲- عوامل مؤثر در درمان جراحی آکرومگالی در بررسی ها

اندازه تومور			سطح قبلی هورمون رشد			عوامل مؤثر
رشد تومور به خارج سلا	داخل سلا	میکروآدنوما	>40 ng/lit	<40 ng/lit	<1-ng/lit	
۱۸	۵۲	۸۳	۲۵	۷۵	۸۳	درصد بهبودی

جدول شماره ۳- عوامل مؤثر در درمان جراحی آکرومگالی در مکالمه حاضر

اندازه تومور					سطح قبلی هورمون رشد						عوامل مؤثر
S3	S2	S1	داخل سلا	میکروآدنوما	۲۰۰	۱۰۰-۲۰۰	۵۰-۱۰۰	۳۰-۵۰	۱۰-۳۰	۱۰	
۲۰	۴۸	۷۰	۸۷	۸۳	۲۵	۳۵	۴۶	۵۱	۵۷	۷۳	درصد بهبودی