

# فئوکروموسیتوم دوطرفه با تظاهر اولیه غیر معمول در یک کودک: گزارش مورد بسیار نادر

دکتر محمدرضا عزیزی اصل (M.D)<sup>۱</sup> - \*دکتر شاهین کوه منایی (M.D)<sup>۱</sup> - دکتر بهرام دربندی (M.D)<sup>۱</sup> - سیده فاطمه میربازغ (M.Sc.)<sup>۲</sup>

\*نویسنده مسئول: رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، بیمارستان ۱۷ شهریور

پست الکترونیک: koohmana@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۸۹/۱۲/۴ تاریخ پذیرش: ۹۰/۵/۱۵

## چکیده

مقدمه: فئوکروموسیتوم تومور بسیار نادر تولیدکننده کاتکولامین با منشا سلول‌های کرومافینی مدولای آدرنال یا بافت‌های پاراگانگلیونی خارج آدرنال است که تظاهر متعدد و متنوعی دارد. تنها ۱۰ درصد فئوکروموسیتوم‌ها در کودکان روی می‌دهند و میزان بروز آن ۱ در هر ۱۰۰۰۰۰ کودک (Patients-year) می‌باشد. ممکن است کاملاً بی‌علامت یا با علائمی همچون سردرد، گیجی، تپش قلب، فشار خون بالا و تعریق بیش از حد باشد. فئوکروموسیتوم دوطرفه - بخصوص در کودکان - پدیده‌ای نادر و اغلب خانوادگی است، اما موارد غیر خانوادگی نیز دارد. تشخیص فئوکروموسیتوم دوطرفه از زوله، وابسته به ردعلل ارثی فئوکروموسیتوم شامل سندرم‌هایی مثل نئوپلازی اندوکراین متعدد نوع دو (MEN II Multiple Endocrine Neoplasia-Type II)، بیماری ون هپیل لیندو (VHL Von-Hippel-Lindau)، نوروفیبروماتوزیس نوع یک (Neurofibromatosis Type I (NFI))، توپروس اسکروزیس (Tuberous (TS) Sclerosis و استورج وبر Sturge Weber است.

معرفی مورد: بیمار پسر ۱۲ ساله‌ای بود که با علائم مشکوک غیر معمول شامل ضعف، گیجی و تعریق از یک سال پیش از آن مراجعه کرده بود و تا پیش از آن هیچ‌گونه مشکل یا بیماری نداشت. در سیر بیماری سردردهای دوره‌ای بدون همراهی فشارخون بالا نیز داشت. آزمایش‌ها نشانگر سرعت سدیماناسیون اریتروسیته (Erythrocyte (ESR) Sedimentation Rate ۱۰۰ بود. درسونوگرافی و اسکن کلیه، هیدرونفروز و اتساع سیستم یلوکالیس دیده شد. ادرار ۲۴ ساعته حاوی مقدار افزایش یافته متابولیت‌های کاتکولامین بود. سی‌تی‌اسکن شکم توده‌های توپر با افزایش جذب حاجب در هر دو غده آدرنال نشان داد با اسکن 131-I-Meta-Iodo-Benzyl- MIBG Guanidine تایید شد. پس از آدرنالکتومی دوطرفه تشخیص فئوکروموسیتوم در آسیب‌شناسی و رنگ‌آمیزی IHC (Immuno-Histo-Chemistry) تایید شد. نتیجه‌گیری: به‌رغم آن که اغلب فئوکروموسیتوماها تظاهر معمول دارند، اما ممکن است همانند بیمار ما با علائم و نشانه‌های غیر معمول (آمعومول) مراجعه کنند. بنابراین، باید فئوکروموسیتوما را در کودکان دارای سابقه فامیلی این بیماری، فشارخون بالا یا سایر شکایات‌های معمول و همچنین بیماران دارای تظاهر غیر معمول آن مدنظر داشت.

## کلید واژه‌ها: افزایش تعریق / فئوکروموسیتوم / کودکان

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیستم شماره ۸۰، صفحات: ۹۸-۹۲

## مقدمه

فئوکروموسیتوم تومور بسیار نادر مترشح‌کننده کاتکولامین است که از سلول‌های کرومافینی سیستم سمپاتوآدرنال منشا می‌گیرد (۱). این تومور ناشایع که در سال ۱۹۰۵ شناخته شد، دارای بروز اثبات شده جراحی بین ۰/۸ تا ۱/۷ درصد بوده و تنها ۵ تا ۱۰ درصد آن به‌صورت دوطرفه در کودکان دیده می‌شود (۲۰ درصد در طرفه در بالغان). این بیماری در تمام نژادها وجود دارد، اما در نژاد آفریقایی آمریکایی کمتر شایع است (۲). علت نامگذاری آن، تغییر رنگ تیره سطح مقطع این تومور در مقابل دیکرومات بوده است (۳). این تومور به‌رغم نادر بودن، شایع‌ترین تومور اندوکراین در کودکان محسوب می‌شود (۴).

فئوکروموسیتوم تومور بسیار نادر مترشح‌کننده کاتکولامین است که از سلول‌های کرومافینی سیستم سمپاتوآدرنال منشا می‌گیرد (۱). این تومور ناشایع که در سال ۱۹۰۵ شناخته شد، دارای بروز اثبات شده جراحی بین ۰/۸ تا ۱/۷ درصد بوده و تنها ۵ تا ۱۰ درصد آن به‌صورت دوطرفه در کودکان دیده می‌شود (۲۰ درصد در طرفه در بالغان). این بیماری در تمام نژادها وجود دارد، اما در نژاد آفریقایی آمریکایی کمتر شایع است (۲). علت نامگذاری آن، تغییر رنگ تیره سطح مقطع این تومور در مقابل دیکرومات بوده است (۳). این تومور به‌رغم نادر بودن، شایع‌ترین تومور اندوکراین در کودکان محسوب می‌شود (۴).

گرگرفتگی، افزایش فشارخون، تعریق بیش از حد، تهوع و استفراغ است (۴). البته برخی تریاد کلاسیک بالینی سردرد، تعریق و تپش قلب را برای تشخیص فئوکروموسیتوما در کودکان تعریف کرده‌اند که تنها در ۲۰ تا ۴۰ درصد بیماران دیده می‌شود، اما از حساسیت و ویژگی بالایی تشخیصی برخوردار است (۵).

شایع‌ترین علامت آن در کودکان سردرد است که همراه با تعریق در دو سوم موارد دیده می‌شود. تهوع و استفراغ در نیمی از بیماران وجود دارد و در ۸۰ تا ۹۰ درصد کودکان مبتلا، در زمان تشخیص، فشار خون پایدار (Sustained Hypertension) تشخیص داده می‌شود. قابل توجه آن که ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران مبتلا بی‌علامت یا دارای علائم

کدام از این روش‌ها عیب‌ها و حسن‌هایی دارد. در برخی مطالعات اندازه تومور و شدت علائم بالینی با سطح کاتکولامین‌ها ارتباط مستقیم داشته‌است (۹). البته آزمایش‌هایی همچون آزمون تحریکی با گلوکاگون یا نمونه‌گیری ورید آدرنال از نظر کاتکولامین‌ها نیز وجود دارند که ارزش تشخیصی ناکافی و عوارض جانبی دارد (۱۰ و ۱۱). در مراحل بعدی براساس نتایج آزمایش‌ها خصوصاً در صورت زمینه ارثی یا سابقه فامیلی، برای تشخیص دقیق و تصمیم‌گیری درباره نحوه درمان، سونوگرافی، سی‌تی‌اسکن شکم، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) (با حساسیت ۹۰ تا ۱۰۰ درصد) (۱۲) لازم و بسیار کمک‌کننده است. گاه در صورت نیاز سیتی‌گرافی MIBG (با ویژگی ۹۵ تا ۱۰۰ درصد و حساسیت قابل قبول) بخصوص برای تشخیص تومورهای زیر اسانتی‌متر خارج آدرنال، افتراق فئوکروموسیتوما از سایر ضایعات شکمی (نقطه ضعف MRI)، بررسی پاراگانگلیوم‌های متعدد مولتی فوکال، کشف شواهد بدخیمی و متاستاز (به دلیل جذب بیشتر MIBG) (۱۳) و تایید تشخیص با حساسیت و ویژگی بالا مد نظر قرار می‌گیرد (۱۴ و ۱۵). سایر روش‌های تشخیصی شامل اسکن اکترونتاید و توموگرافی ارسال پوزیترون با فلورودوزوکسی گلوکز (FDG-PET) Fluoro- Deoxy-Glucose-Positron-Emission-Tomography است. اگرچه در مطالعاتی بر برتری روش FDG-PET تاکید شده (۱۶) اما در اکثر موارد، ترکیبی از MRI و اسکن MIBG راهنمای ما در تشخیص بیماری هستند (۱۵ و ۱۷).

**معرفی بیمار:** بیمار پسر ۱۲ سال و ۷ ماهه‌ای با شکایت اولیه سرگیجه، ضعف و خستگی، تعریق (بیشتر شبانه) و احساس گرگرفتگی از یک سال قبل بود. علائم وی از ۲ ماه قبل از مراجعه تشدید شده بود به طوری که اظهار می‌داشت "انگار خون در رگ‌هایش می‌جوشد". بیمار اخیراً گاهی دچار سردردهای دوره‌ای در ناحیه اکسی پیتال می‌شد. کودک تا ۱ سال قبل هیچ‌گونه بیماری خاصی نداشت. اشتها و خواب وی مناسب بود، کاهش وزن نداشت و شرح‌حالی از پرنوشی یا پر ادراری هم نمی‌داد. در مراجعه پزشکی یک سال اخیر هیچ‌گونه فشارخون بالا یا مشکل دیگری در معاینه وی بدست نیامده بود.

غیرمعمول هستند. این تومور عامل حدود ۱ درصد موارد فشارخون بالادر کودکان است (۴).

پرفشاری خون پایدار در ۶۰ تا ۹۰٪ کودکان دچار فئوکروموسیتوما گزارش شد، در حالی که این آمار در بزرگسالان ۵۰٪ است. پرفشاری خون حمله‌ای و پیشرفت فشارخون وضعیتی برخلاف پیشینه پرفشاری خون پایدار می‌تواند سرنخ‌های مهمی در تشخیص فئوکروموسیتوما باشد هرچند که وجود پرفشاری خون اجباری نیست و ۱۰ تا ۳۰ درصد مبتلایان فشارخون طبیعی دارند (۴).

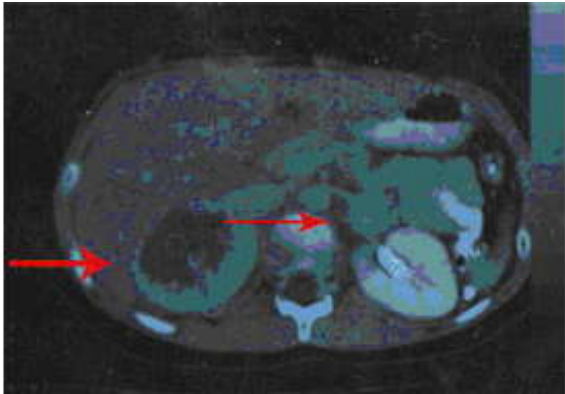
به فئوکروموسیتوما، تومور ۹۰ درصد اطلاق می‌شود زیرا ۹۰ درصد در غده آدرنال، ۹۰ درصد خوش‌خیم، ۹۰ درصد تک‌گیر (اسپورادیک) و ۹۰ درصد یک طرفه هستند. البته این آمار در کودکان کمی متفاوت است به گونه‌ای که ۷۰ درصد موارد یک طرفه و ۷۰ درصد محدود به آدرنال و ارتباط آن با سندرم‌های خانوادگی بیشتر بوده و موارد تک‌گیر کمتر یافت می‌شوند (۶).

جهش در پنج ژن مسئول فئوکروموسیتوماهای خانوادگی و در حدود ۲۵ درصد موارد تک‌گیر نیز یافت می‌شود. برخی از این جهش‌ها عبارتند از: جهش پروتوانکوژن (Rearranged RET (During Transfection که موجب بروز MEN تیپ ۲، جهش‌های ژن VHL موجب سندرم VHL (با بروز ۴۶ درصد فئوکروموسیتوما) دو طرفه در اعضای خانواده بیماران دارای این دو سندرم) ژن نوروفیبروماتوز تیپ یک (NF I) با بروز فئوکروموسیتوما در ۵ درصد موارد

ژن‌های جدید شناخته شده شامل ژن‌های کدکننده زیر واحد D و C و B سوکسینات دهیدروژناز (SDHB و SDHC و SDHD) هستند که با فئوکروموسیتوما خانوادگی و بروز بالای بدخیمی همراهند (۷ و ۸). البته ژن‌های جدیدی همچون SDHAF2 (تثبیت‌کننده سوکسینات دهیدروژناز)، PHD2 (کدکننده پرولیل هیدروکسیلاز)، و KIF1Bbeta (القاکننده آپوپتوز) نیز در دست بررسی هستند (۸).

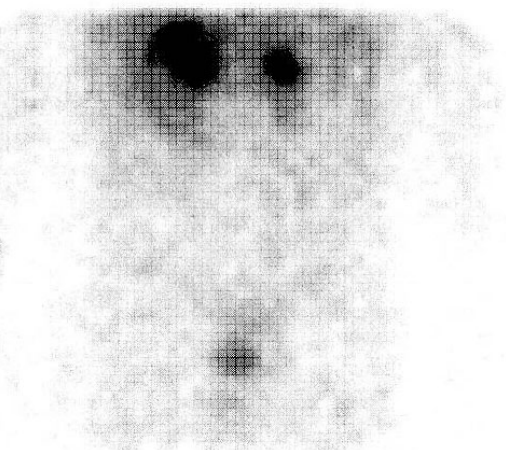
اولین گام تشخیصی این بیماری پس از شک بالینی، سنجش متابولیت‌های کاتکولامین‌ها در ادرار و پلاسما (از جمله متانفرین و نورمتانفرین) در ادرار (و پلاسما) است (۴) که هر

سانتی متر در آدرنال چپ بدون مركز نكروزه دیده می شد. تجمع مایع پلور یا آسیت وجود نداشت. هیچ گونه نكته غیرطبیعی شامل توده یا بزرگی غیرطبیعی در كبد و مجاری صفراوی، پانكراس، طحال، کلیه ها، غده های لنفاوی شکمی، مثانه و احشا لگن گزارش نشد (تصویر ۱).



تصویر ۱: سی تی اسکن شکمی: توده آدرنال راست (پیکان پهن) - توده آدرنال چپ (پیکان باریک)

با تشخیص توده دوطرفه آدرنال با شك قوی به فئوكروموسیتوم و برای رد احتمال متاستاز دوطرفه، سییتی گرافی MIBG (متایدوبنزیل گوانیدین) انجام شد كه برداشت دوطرفه در ناحیه آدرنالها بخصوص سمت راست، موید وجود توده دوطرفه در غده های آدرنال بود (تصویر ۲).



تصویر ۲: سییتی گرافی MIBG نمایانگر جذب دوطرفه -131 MIBG در هر دو غده آدرنال خصوصا درست است.

بیمار با این تشخیص مورد جراحی برداشتن دوطرفه تومورها قرار گرفت و نمونه ها برای بررسی آسیب شناسی و ایمونوهیستوشیمی (IHC) به آزمایشگاه فرستاده شد. در

هیچ گونه شكایت دیگری از تپش قلب، دردشکم، تهوع و استفراغ، حمله تشنج، کاهش هوشیاری، درد قفسه سینه، تنگی نفس، مشکل بینایی و سایر علائم مرتبط با فشار خون بالا، زردی، اتساع شکم، برافروختگی، بثورات پوستی، اسهال، بیبوست یا دیگر مشکلات گوارشی را ذكر نمی کرد. همچنین، سابقه ای از مشکل کلیه، قلبی - ریوی، گوارشی - كبدی، عصبی - رفتاری، چشمی یا هماتولوژی وجود نداشت. در سابقه فامیلی، فشارخون بالا، بیماری های ارثی، مشکل نورولوژی، بدخیمی یا سایر بیماری های مرتبط وجود نداشت. در ابتدای بستری، برای بررسی بیشتر مشکل بیمار، آزمایش های اولیه درخواست شد كه یافته های قابل توجه در آنها  $ESR=100$  و  $CRP=2+$  بود.

رادیوگرافی ساده شکم طبیعی گزارش شد. در سونوگرافی کلیه ها و مجاری ادراری، اتساع سیستم پیلوکالیس دوطرفه دیده شد (هیدرونفروز گرید ۱ تا ۲). در اسکن کلیه باتکنسیوم ۹۹ یا  $Diethylene\ triamine\ pentaacetic\ DTPA$  (acid) نیز سیستم پیلوکالیس کلیه ها متسع بودند اما هر دو کلیه پرفیوژن، کارکرد و تخلیه خوبی داشتند. در ادرار ۲۴ ساعته افزایش در متابولیت های کاتکولامینی وجود داشت (جدول ۱).

جدول ۱: نتایج ادرار ۲۴ ساعته در زمان تشخیص

تست	نتیجه	واحد	مقادیر مرجع طبیعی
VMA ادرار (وانیلیل مندلیک اسید)	۲۲/۳	میلی گرم در ۲۴ ساعت	۰/۵ - ۲
متانفرین ادرار	۶۲	میکروگرم در ۲۴ ساعت	کمتر از ۳۵۰
نورمتانفرین ادرار	۴۷۵۲	میکروگرم در ۲۴ ساعت	کمتر از ۶۰۰
حجم ادرار: ۱۰۰۰ سی سی در ۲۴ ساعت			

در سی تی اسکن شکمی، توده جامد با تشدید جذب ماده حاجب (Enhanced) به قطر حدود ۶ سانتی متر در آدرنال راست با نكروز و حالت کیستی در مركز آن بدون رسوب كلسیم، همچنین، توده مشابه کوچک تری به قطر حدود ۳

در هفته‌های پس از جراحی، بیمار از نظر علائم، آزمایش‌های الکترولیتی، هماتولوژی و متابولیت‌های کاتکولامینی ادرار پی‌گیری مکرر و نزدیک شد، که همگی نشانگر بهبود واضح علائم و شکایت‌ها، کاهش واضح ESR و CRP و متابولیت‌های کاتکولامینی در ادرار بود.

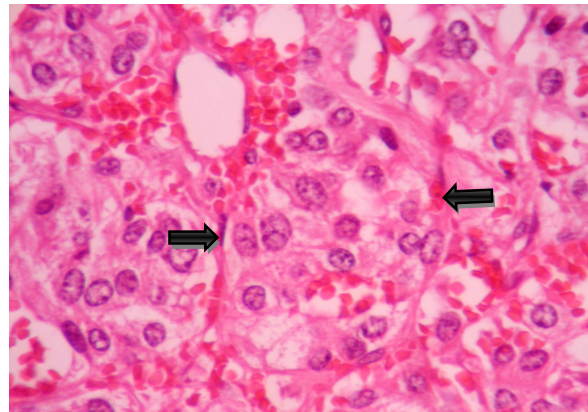
جدول ۳: نتایج آزمایش‌های پیگیری ۱ ماه پس از عمل جراحی

مقادیر مرجع	واحد	نتیجه	آزمون
۰/۵ - ۲	میلی‌گرم در ۲۴ ساعت	۱۰	وانیلین مندلایک اسید ادرار (VMA)
کمتر از ۳۵۰	میکروگرم در ۲۴ ساعت	۸۵/۴	متانفرین ادرار
کمتر از ۶۰۰	میکروگرم در ۲۴ ساعت	۲۴۴	نورمتانفرین ادرار
حجم ادرار: ۲۱۳۰ سی سی در ۲۴ ساعت			

### بحث و نتیجه‌گیری

میانگین سن کودکان مبتلا به فئوکروموسیتوما در زمان تشخیص، ۱۱ سال و نسبت ابتلای مذکر به مونث ۲ به ۱ است (۲۳-۱۸ و ۶). بیشتر تظاهر این بیماری ثانویه به افزایش کاتکولامین‌های خون است (۴). همچنین، سایز تومور و شدت علائم بالینی آن وابسته به میزان کاتکولامین‌هاست (۹). این بیماری در کودکان بیش از بالغان با نشانه‌های مرتبط با افزایش فشارخون تظاهر می‌کند و فشارخون پایدار نیز در کودکان بیش از بالغان دیده می‌شود (۴). فئوکروموسیتوما در ۱ درصد کودکان دچار فشارخون یافت می‌شود و باید پس از رد علل شایع‌تر مورد توجه قرار گیرد (۲۳-۲۵). البته هیپوتانسیون ارتوستاتیک، هیپرتانسیون حمله‌ای، هیپرتانسیون پایدار و معکوس شدن ریتم سیرکادین فشارخون، همگی در جریان این بیماری گزارش شده‌اند (۴ و ۲۶). تپش قلب، سردرد، تعریق بیش از حد و رنگ پریدگی از نتایج شناخته شده کاتکولامین اضافی بوده و باید شک به وجود فئوکروموسیتوما را برانگیزند (۴). علائمی مانند تعریق زیاد، تهوع و استفراغ، کاهش وزن، پلی‌وری و پلی‌دیپسی و تاری دید (Blurred Vision) در کودکان شایع‌تر از بالغان است (۴). همچنین، اضطراب و علائم رفتاری نیز تظاهرات اولیه این تومور در برخی بیماران است. سایر تظاهر شامل یبوست،

ماکروسکوپی، توده سمت راست کپسولدار، کروی و به ابعاد ۴/۵×۶×۶ سانتی‌متر و سطح مقطع زرد غیریکنواخت با نواحی نکروزه و وزن ۱۰۰ گرم بود. توده سمت چپ کپسولدار و بیضی شکل به ابعاد ۱/۸×۲×۲/۸ سانتی‌متر، سطح مقطع زرد غیریکنواخت با نواحی نکروزه و وزن ۱۰ گرم بود. مقاطع میکروسکوپی نمایانگر بافت نئوپلازی با سلول‌های ائوزینوفیل گرانولر چند وجهی حد واسط با الگوی آلوئولی بود که در بعضی قسمت‌های Zellballen داشت. بخش‌های حجیمی از نکروز و خونریزی بخصوص در آدرنال راست مشهود بود. هیپرکرومازی و پلی‌مورفیسم هسته‌ای نیز به صورت موضعی دیده می‌شد و مناطق حاوی چربی قهوه‌ای در اطراف توده وجود داشت (تصویر ۳).



تصویر ۳: نمای Zellballen در مقطع تهیه شده از آدرنال راست

با توجه به انطباق نمای آسیب‌شناسی با فئوکروموسیتوما، آسیب‌شناس توصیه به بررسی ایمونوهیستوشیمی (IHC) با نشانگرهای خاص کرد (جدول ۲)، که نتایج آنها نیز به نفع تشخیص فئوکروموسیتوما بود.

جدول ۲: نشانگرهای ایمونوهیستوشیمی توده‌های آدرنال

نتیجه	تست
قویا مثبت در سلول‌های تومورال	کروم گرانتین
قویا مثبت در سلول‌های تومورال	سیناپتوفیزین
قویا مثبت در سلول‌های تومورال	انولاز اختصاصی نورون (NSE)
مختصراً مثبت در سلول‌های تومورال	ویمنتین
مثبت در سلول‌های داربستی (Sustentacular)	پروتئین S100
منفی در سلول‌های تومورال	سیتوکراتین (CK)
مثبت در کمتر از ۱ درصد سلول‌ها	پروتئین Ki67

مانند فشارخون بالا، شکایات گوارشی، گرگرفتگی و علائم معمول دیگر بروز کند.

این تومور اگرچه نادر است اما در بیماران زیر حتما باید به فکر آن بود و بررسی‌های لازم را انجام داد:

۱. تریاد سردرد دوره‌ای، تعریق بیش از حد (دیافورزیس) و تاکی‌کاردی با یا بدون فشارخون بالا

۲. سابقه فامیلی فتوکروموسیتوما، VHL یا MEN II

۳. الگوی بالینی منطبق بر MEN II، VHL یا سندرم پاراگانگلیوما- فتوکروموسیتوما

۴. جهش شناخته شده رده ژرم سل در ژن مسبب فتوکروموسیتوما در بیمار یا خانواده وی (شامل RET، VHL و...)

۵. تومور نامشخص آدرنال

۶. فشارخون بالای غیرقابل توجیه و با پاسخ ضعیف به درمان‌های استاندارد

۷. فشارخون بالا و تاکی‌کاردی واضح در پاسخ به بیهوشی عمومی، جراحی، یا داروی شناخته شده مسبب حمله در بیماران دچار فتوکروموسیتوما (۲۹ و)

بدیهی است توجه خاص به کودکان دارای علائم کلاسیک یا معمول بیماری، ارزیابی بالینی، بیوشیمی و تصویربرداری‌های لازم بویژه در بیماران دارای سابقه فامیلی یا علائم منطبق بر سندرم‌های ژنتیکی خانوادگی مرتبط، می‌تواند کمک شایانی در تشخیص، درمان و غربالگری افراد خانواده برای تشخیص موارد خانوادگی و اسپورادیک فتوکروموسیتوما باشد.

**تشکر و قدردانی:** از استاد ارجمند جناب آقای دکتر هادی حاجی زاده فلاح استادیار پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی گیلان بابت کمک‌ها و راهنمایی‌های بی‌دریغ ایشان، آقای دکتر خالق‌جو دستیار محترم کودکان و سرکارخانم شیرمحمدی به دلیل همکاری ایشان در این تحقیق کمال تشکر و سپاس را دارم.

گرگرفتگی، تب، وزوز گوش (Tinnitus)، اختلال تکلم (Dysarthria)، لرزش، تنگی نفس، گیجی (Dizziness)، خستگی (Exhaustion) و حمله‌های تشنجی است (۲۷).

فتوکروموسیتومای بدخیم در کودکان بسیار نادر است (۰/۰۲ به ازای هر ۱ میلیون کودک) (۲۸) و می‌تواند علائم موضعی ایجاد کند (۴). رویکردهای جدید، درک بیوشیمی، پاتوفیزیولوژی، ژنتیک و تصویربرداری، راهبردهای قبلی تشخیصی این تومور را دگرگون کرده‌اند. در کودکان نسبت به بالغان، فتوکروموسیتوماها اکثراً خانوادگی، خارج آدرنال، دوطرفه و چندکانونی هستند (۴).

اندازه‌گیری میزان ادراری متانفرین‌ها به صورت جدا از هم، به‌عنوان آزمایش‌های تشخیصی بیوشیمی خط اول با حساسیت و ویژگی قابل قبول، در بیمار ما انجام شد، که به علت بالابودن آنها، سی‌تی‌اسکن شکم و سپس سینتی‌گرافی MIBG صورت گرفت، که به دلیل نتایج منطبق با تشخیص، بیمار برای اکسیژون (برداشت) جراحی ارجاع و نمونه جهت آسیب‌شناسی و مطالعه ایمونوهیستوشیمی ارسال و منجر به تایید نهایی تشخیص شد.

دسترسی به آزمایش‌های ژنتیک در این بیمار مقدور نبود اما هیچ‌گونه سابقه فامیلی از این بیماری یا علائم سندرم‌های خانوادگی مرتبط با آن در بیمار یا خانواده وی یافت نشد.

در تمامی مراحل تشخیصی و درمانی، هیچ‌گاه فشارخون بالا از بیمار ثبت نشد و علائمی همچون پلی‌اور، پلی‌دیپسی، ترمور یا تشنج، علائم رفتاری عصبی، مشکلات بینایی، تهوع و استفراغ، اسهال یا یبوست، تنگی نفس، تپش قلب، گرگرفتگی و علائم پوستی دیده نشد.

هدف از معرفی این بیمار، بیان این نکته بود که فتوکروموسیتوما در کودکان می‌تواند در موارد نادر با علائم غیرمعمول همچون ضعف و خستگی یا گیجی و بدون علائمی

## منابع

1. Chernausk S, Eng C. Pheochromocytoma and the Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes. In: Mark A, Sperling MD. Pediatric Endocrinology. 3rd Edition. Philadelphia; Elsevier, 2008: 512-29.
2. Bissada N, Safwat A, Seyam R, Sobhi S, Hanash K, Jackson R. Pheochromocytoma in Children and

- Adolescents: A Clinical Spectrum. Journal of Pediatric Surgery 2008; 43: 540-43.
3. Hoormozdi M, Bahramian B. A Case Report of Histologic Malignant Pheochromocytoma. The Journal of Iran University of Medical Sciences 2004; 10(35):463-468. [Text in Persian]

4. Havekes B, Romijin J, Eisenhofer R, Adams K, Pacak K. Update on Pediatrics Pheochromocytoma. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:943-950.
5. Subramaniam R. Pheochromocytoma- Current Concepts in Diagnosis and Management. *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 2011; 1: 104-110.
6. Baykan A, Narin N, Kendirci M, Akcakus M, Küçükaydın M, Patýrođlu T. Pheochromocytoma Presenting with Polydipsia and Polyuria in a Child. *Erciyes Medical Journal* 2005; 27(3):128-131.
7. Nederveen F, Gaal J, Favier J, Korpershoek E, Oldenburg R, Bruyn E, et al. An Immunohistochemical Procedure to Detect Patients with Paraganglioma and Pheochromocytoma with Germline SDHB, SDHC, or SDHD Gene Mutations: a Retrospective and Prospective Analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 764-771.
8. Opocher G, Schiavi F. Genetics of Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 24: 943-956.
9. Guerrero M, Schreinemakers J, Vriens M, Suh I, Hwang J, Shen W, et al. Clinical Spectrum of Pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2009; 209:727-732.
10. Lenders J, Pacak K, Huynh T, Sharabi Y, Mannelli M, Bratslavsky G, et al. Low Sensitivity of Glucagon Provocative Testing for Diagnosis of Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(1):238-245.
11. Freel M, Stanson A, Thompson G, Grant C, Farley D, Richards M. et al. Adrenal Venous Sampling for Catecholamines: A Normal Value Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(3):1328-1332.
12. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent Advances in Genetics, Diagnosis, Localization, and Treatment of Pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001; 134:315-329.
13. Pacak K, Ilias I, Adams KT, Eisenhofer G. Biochemical Diagnosis, Localization and Management of Pheochromocytoma: Focus on Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 in Relation to other Hereditary Syndromes and Sporadic Forms of the Tumour. *J Intern Med* 2005; 257:60-68.
14. Nielsen JT, Nielsen BV, Rehling M. Location of Adrenal Medullary Pheochromocytoma by I-123 Metaiodobenzylguanidine SPECT. *Clin Nucl Med* 1996; 21:695-699.
15. Van der Harst E, De Herder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts SW, et al. [(123)I]metaiodobenzylguanidine and [(111)In]octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:685-693.
16. Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, et al. Superiority of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to other Functional Imaging Techniques in The Evaluation of Metastatic SDHB-Associated Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2262-2269.
17. Ilias I, Pacak K. Current Approaches and Recommended Algorithm for the Diagnostic Localization of Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:479-491.
18. Kaufman BH, Telander RL, Van Heerden JA, Zimmerman D, Sheps SG, Dawson B. Pheochromocytoma In The Pediatric age group: Current status. *J Pediatr Surg* 1983; 18: 879-884.
19. Patocs A, Karadi E, Toth M, Varga I, Szucs N, Balogh K, Et Al. Clinical And Biochemical Features Of Sporadic And Hereditary Pheochromocytomas: An Analysis Of 41 Cases Investigated In A Single Endocrine Centre. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13(5):403-409.
20. Kendirci M. Çocuklarda Endokrin Hipertansiyon. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtođlu S, *Pediatric Endokrinoloji*. 1st Edition. Ankara: Oksoloji Derneđi Yayınları; 2003: 699-711.
21. Ciftci AO, Tanyel FC, Senocak ME, Buyukpamukcu N. Pheochromocytoma in Children. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 447-452.
22. Ross JH. Pheochromocytoma. Special Considerations in Children. *Urol Clin North Am* 2000; 27:393-402.
23. Beltsevich DG, Kuznetsov NS, Kazaryan AM, Lysenko MA. Pheochromocytoma Surgery: Epidemiologic Peculiarities in Children. *World J Surg* 2004; 28:592-596.
24. Ein SH, Shandling B, Wesson D, Filler R. Recurrent Pheochromocytomas in Children. *J Pediatr Surg* 1990; 25:1063-1065.
25. Caty MG, Coran AG, Geagen M, Thompson NW. Current Diagnosis and Treatment of Pheochromocytoma in Children. Experience with 22 Consecutive Tumors in 14 Patients. *Arch Surg* 1990; 125:978-981.
26. Zelinka T, Pacak K, Widimsky J Jr. Characteristics Of Blood Pressure in Pheochromocytoma. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1073:86-93.
27. Isles CG, Johnson JK. Pheochromocytoma And Diabetes Mellitus: further evidence that alpha 2 receptors inhibit insulin release in man. *Clin Endocrinol* 1983; 18: 37-41.
28. Armstrong R, Sridhar M, Greenhalgh KL, Howell L, Jones C, Landes C, et al. Pheochromocytoma in Children. *Arch Dis Child* 2008; 93: 899-904.
29. Bravo E. Pheochromocytoma: New Concepts for Future Trends; *Kidney Int* 1991; 40(3):544.

## Bilateral Pheochromocytoma in a Child with Atypical Primary Presentation; A Very Rare Case

Azizi Asl M.R.(M.D)<sup>1</sup> - \*Koochmanaei Sh.(M.D)<sup>1</sup> - Darbandi B.(M.D)<sup>1</sup> - Mirbazegh S.F.(M.Sc)<sup>2</sup>

\*Corresponding Address: 17 Shahrivar Hospital, Gilan University of Medical Sciences, Rasht, IRAN

E- mail: Koochmana@yahoo.com

Received: 3/Feb/2011 Accepted: 6/Aug/2011

### Abstract

**Introduction:** Pheochromocytoma is a rare catecholamine-producing tumor that arises from chromaffin cells of the adrenal medulla or extra-adrenal paraganglionic tissues, and has different and variant presentations. Only 10% of pheochromocytomas occur in children with an incidence of approximately 1 case per 100,000 patient-years. It may be completely asymptomatic, or present with symptoms and signs such as headache, dizziness, palpitation, diaphoresis or hyperhydrosis, and hypertension. Bilateral pheochromocytoma - specially in children-is very rare and almost familial, but it has few sporadic cases. The diagnosis of isolated bilateral pheochromocytoma depends on ruling out of congenital etiologies such as type 2 Multiple Endocrine Neoplasia (MENII), Von Hippel Lindau disease (VHL), type 1 Neurofibromatosis (NF I), Tuberous Sclerosis (TS), and Sturge Weber.

**Case Report:** The patient was a 12 year old boy who was referred with unusual suspicious symptoms of pheochromocytoma (weakness, dizziness, and hyperhydrosis) since the last year. During the disease, he had episodic headaches without hypertension. He had not any problem or disease until one year before. Hematologic exam revealed an elevated Erythrocyte Sedimentation Rate. In renal sonography and scan, we had hydroureter and pyelocaliceal dilatation. The collected 24hour urine contained elevated load of catecholamine metabolites. Abdominal CT showed solid enhanced tumors in both adrenals, confirmed by MIBG scan. The patient was treated with bilateral adrenalectomy and diagnosis was confirmed by pathology and IHC staining.

**Conclusion:** Although most pheochromocytomas have typical presentations, they may present with unusual symptoms and signs like the present case. So we should consider pheochromocytoma in patients with familial history of the disease, patients with typical symptoms or hypertension, and also patients with unusual presentations.

**Key words:** Child/ Hyperhydrosis/ Pheochromocytoma

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 80, Pages: 92-98