

هیپر پاراتیر وئیدیسیم ازلویه در ایران گزارش نه مورد

مجله نظام پزشکی
سال چهارم، شماره ۵، صفحه ۴۲۹، ۱۳۵۴

دکتر سید حسین میرمجلسی * دکتر کاظم کر باسیان **

تظاهرات ماهیچه‌ای - عصبی، پوستی، مفصلی و حتی قلبی - عروقی
نیز گزارش شده است.

در بسیاری از بیماران تظاهرات بالینی هیپر پاراتیر وئیدیسیم اولیه
خفیف و غیر مشخص است. برخی از این بیماران بعنوان مبتلایان
به بیماری‌های فونکسیونل برای مدت‌های دراز تحت درمان قرار
میگیرند.

از طرف دیگر کشف اتفاقی هیپر کلسیمی در بعضی افراد، میتواند
تنها نشانه وجود این بیماری در آنها باشد. بنابراین هر چند علائم
و نشانه‌های کلاسیک هیپر پاراتیر وئیدیسیم اولیه در بسیاری از بیماران
وجود دارد شکل خفیف و حتی از نظر بالینی آرام این بیماری
همواره باید مد نظر پزشکان باشد تا تشخیص و درمان قطعی بیماری
اسکان پذیر گردد.

در این مورد لازم است یادآور شویم که اگر درمان در مراحل
پیش رفته بیماری انجام گیرد بعضی از تظاهرات پاتولوژیک هیپر-
پاراتیر وئیدیسیم اولیه از قبیل ضایعات کلیوی، حتی پس از برداشتن
غده مؤوف میتوانند به پیشرفت خود ادامه دهند. این نکته بخوبی
اهمیت تشخیص زودرس هیپر پاراتیر وئیدیسیم اولیه را محرز میگرداند.

تظاهرات بالینی هیپر پاراتیر وئیدیسیم اولیه معمولاً بصورت درگیری
کلیه یا استخوان‌ها ظاهر میشود. در این مورد لازم است یادآور
شود که مطابق آمار محققین آمریکائی، کلیه‌ها در ۶۰ تا ۷۵
درصد از موارد، وجود ضایعات را نشان میدهند و حال آنکه
مطابق همین آمار درگیری بالینی استخوان در ۱۰ تا ۲۵ درصد
موارد دیده شده است (۱). نکته جالب اینکه در کشورهای غربی

هیپر پاراتیر وئیدیسیم اولیه بیماری نسبتاً نادری است که بعلت ترشح
مفرط هورمون غده پاراتیر وئید بوجود میآید. ضایعه شایع، معمولاً
آدنوم یکتای یکی از غدد پاراتیر وئید است. بندرت آدنوم‌های
متعدد، هیپر پلازی و یا تومور بدخیم غده پاراتیر وئید میتواند علت
بروز تظاهرات بالینی این بیماری باشد (۱).

پاراتیر وئید، اولین بار در سال ۱۸۸۰ بوسیله ساندستروم (Sand-
strom) در انسان کشف شد (۲) و هورمون پاراتیر وئید نیز در
سال ۱۹۲۳ بوسیله هانسون (Hanson) و در سال ۱۹۲۵ بوسیله
کولپ (Collip) بدست آمد (۳). هر چند علائم بیماری هیپر-
پاراتیر وئیدیسیم اولیه احتمالاً از اوایل قرن هیجدهم میلادی مورد
بحث و گفتگوی متخصصان بوده است اما در سال ۱۸۹۱ میلادی
بود که فون رکلینگ هاوزن (Von Recklinghausen) بیماری
استخوانی اوستئیت فیبروزا سیستیکا (Osteitis Fibrosa cystica)
را شرح داد (۴). ولی او نیز متوجه ارتباط بین این بیماری
استخوانی و ضایعات غده پاراتیر وئید نشد. در سال ۱۹۰۴ آسکانازی
(Askanazi) برای اولین بار بدرستی این رابطه را تشخیص داد و
اولین جراحی موفقیت آمیز بر روی آدنوم پاراتیر وئید در سال
۱۹۲۶ بوسیله ماندل (Mandi) انجام گرفت.

ترشح فوق‌العاده هورمون پاراتیر وئید در هیپر پاراتیر وئیدیسیم سبب
بروز ناراحتی‌هایی در اعضاء مختلف بدن میشود که از نظر بالینی
بر حسب شدت وضعف - درگیری اعضاء بخصوص، میتواند به‌صورت
گونگوننی تظاهر کند. اعضائی که بیش از همه در این بیماری
درگیر میشوند عبارتند از: استخوان‌ها، کلیه و جهاز هاضمه.

* دانشکده پزشکی داریوش کبیر - دانشگاه تهران.

** بیمارستان فیروزگر - تهران.

از نظر بالینی بغیر از دردناک بودن و محدودیت حرکات مفاصل ران و شانه و دردناک بودن دنده‌های طرف راست نکته قابل ذکر نبود.

نتایج آزمایشگاهی (جدول شماره یک)

راد یوگرافی - در اکثر استخوان‌ها، استئوپروز عمومی وجود داشت. شکستگی پاتولوژیک دنده هفتم طرف راست دیده شد. جذب زیر پریوستی (Sub Periosteal Resorption) استخوان‌های انگشتان دست بملاوه فقدان لامینا دورای (Lamina Dura) آرواره نشان داده شد. بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفت و یک آدنوم پاراتیروئید برداشته شد.

از نظر آسیب شناسی آدنوم از سلولهای اصلی (Chief Cells) تشکیل شده است

مورد دوم

خانم ک - م، ۴۴ ساله، بعلت درد اندام‌های تحتانی خصوصاً ران طرف راست بملاوه ضعف و خستگی مفرط پاها مراجعه و بستری شده است. از ۳ ماه پیش بعلت تشدید درد پای راست، برای راه رفتن احتیاج به کمک پیدا کرده است. بیمار از دفع زیاد ادرار نیز شکایت داشت

از پنج سال قبل نیز ناراحتی‌های گوارشی بیمار را رنج میداده که با تشخیص زخم انتری عشر درمان‌هایی میکرده است. فعلاً بیمار از این نظر شکایتی ندارد.

از نظر بالینی - دردناک بودن و محدودیت حرکات مفاصل زانو و ران و دردناک بودن سطح خلفی ران‌ها مشاهده شده است.

نتایج آزمایشگاهی (جدول شماره یک)

راد یوگرافی - استئوپروز عمومی استخوانها، جذب زیر پریوستی و ضایعات کیستیک (Cystic Lesions) استخوان‌های انگشتان دست و استخوان‌های ران را نشان داد. بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفت و یک آدنوم پاراتیروئید برداشته شد.

از نظر آسیب شناسی این آدنوم از سلولهای اصلی و نیز کمی سلولهای روشن اکسی فیل (Chief cells and Clear Oxyphil cells) تشکیل شده است.

باقت برداری استخوان تی بیای چپ ضایعات مشخص بیماری فون رکلینگ‌هاوزن را نشان داد.

مورد سوم

خانم ا - ر، ۵۵ ساله، بعلت درد استخوان‌های پا مراجعه کرده است. مدت بیماری ۷ ماه میباشد. دردهای پا متناوب بوده اخیراً از درد دست‌ها و پهلو نیز شکایت دارد.

در آغاز قرن حاضر هیپر پاراتیروئیدسم بیشتر بصورت درگیری استخوان‌ها مظاهر میشود ولی از چند سال پیش باین طرف بیشتر بیماران مبتلا به هیپر پاراتیروئیدسم اولیه از ناراحتی‌های کلیوی شکایت داشته‌اند. علت تقلیل نسبی تظاهرات استخوانی این بیماران در کشورهای غربی که گاهی برای سالیان دراز از این بیماری رنج میبرند، دقیقاً مشخص نیست. برخی از محققین افزایش مصرف غذاهای سرشار از کلسیم از قبیل شیر و لبنیات را در این مورد مؤثر میدانند. بعبارت دیگر غنای نسبی کلسیم بدن این بیماران سبب میشود که با وجود افزایش ترشح هورمون پاراتیروئید، تغییرات استخوان‌ها بصورت شدت کمی که قبلاً دیده میشد پیدا نشود. درباره شیوع و نوع تظاهرات بالینی هیپر پاراتیروئیدسم اولیه در ایران آمار دقیقی در دست نیست و باید در نظر گرفتن این نکته که این بیماری اگر به موقع تشخیص داده شود بصورت قابل درمان است. شایسته است تحقیقات لازم در مورد بیماران که دارای ناراحتی‌های خاصی که یادآورنده وجود این بیماری در آنها است انجام گیرد.

در این مقاله ما نمورد بیماری هیپر پاراتیروئیدسم اولیه را که در طول ۹ سال اخیر در مرکز پزشکی فیروزگر دیده شده است شرح میدهم. منظور از تدوین این مقاله، اولاً جلب توجه خوانندگان بوجود این بیماری در ایران است ثانیاً تذکر این مطلب که همه این بیماران از ناراحتی‌های استخوانی شکایت داشتند و در حقیقت این ناراحتی‌ها سبب اصلی مراجعه ایشان به بیمارستان بوده است. بنابراین باید در نظر گرفتن اینکه موارد دیده شده در این بیمارستان ممکن است لزوماً معرف نوع بالینی هیپر پاراتیروئیدسم اولیه شایع در ایران نباشد، وجود ضایعات استخوانی در همه این بیماران این سؤال را مطرح میسازد که نوع بالینی شایع هیپر پاراتیروئیدسم در ایران چیست و آیا وضع این بیماری در ایران در زمان حاضر قابل مقایسه با وضعی نیست که در اوائل این قرن در کشورهای غربی مشاهده شده است. ثالثاً سعی شده که علت درگیری چشم گیر استخوانها در این بیماران جستجو و توجیه شود

خلاصه شرح حال نه مورد از بیماری هیپر پاراتیروئیدسم اولیه که در بیمارستان فیروزگر دیده شده‌اند:

مورد اول

خانم ک - ر، ۳۵ ساله، بعلت دردهای شدید استخوان‌های ران، مفاصل لگن، شانه و دنده‌های سمت راست مراجعه کرده است. مدت بیماری ۲ سال میباشد. درد دائمی بوده شبها شدیدتر میشده، سابقه بیماری مهمی را در گذشته ذکر نمیکند. نه بار حامله شده و سه بار در ماه‌های سوم و پنجم و هفتم سقط کرده است. هر ۶ بچهاش را خودش شیر داده است.

۵ سال قبل بعلت زخم اثنی عشر و سنگ کیسه صفرا تحت عمل جراحی قرار گرفته و عمل جراحی شامل Subtotal Gastric Resection و بیلروت ۲ و کله سیستکتومی بوده است. بیمار در بیمارستان از ناراحتی گوارشی شکایت نداشت ولی از سردرد و کمی اشتهای شاکمی بود.

۵ بار حامله شده و یکبار سقط کرده است. آخرین زایمان یازده ماه پیش از تاریخ مراجعه به بیمارستان بوده است و فعلاً به بچه اش شیر میدهد. معاینه بالینی - بیماری را نشان میداد که اندکی وزن کم کرده بود. پای راست مخصوصاً از مفصل زانو به بالا بسیار دردناک بوده و قادر به حرکت نبوده است. نتایج آزمایشگاهی (جدول شماره یک).

رادیوگرافی: استئوپروز عمومی استخوان‌ها، جذب زیرپرئوستی استخوان‌های انگشتان دست و شکستگی پاتولوژیک استخوان ران را نشان داد.

بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفت و یک آدنوم پاراتیروئید مشاهده گردید که برداشته شد. در آسیب شناسی آدنوم سلول‌های شفاف (Chief cells) را نشان داد، قطر آدنوم $3/5 \times 2/5 \times 1/5$ سانتی متر بود، شکستگی استخوان پا با کشش و گچ گیری درمان شد.

مورد ششم

خانم م - ح، ۴۰ ساله، بعلت دردهای استخوانی و مفصلی و بی-حرکتی کامل مراجعه کرده است. از ۲/۵ سال قبل دچار دردهای کمبری - پشٹی بوده است و در همان موقع وجود برآمدگی‌هایی را در سطح قدامی ساق پای راست احساس میکرد. از یک سال قبل کاهلا بی حرکت شده بود.

توده موجود در ساق پای راست سفت و در لمس کاملاً محسوس و گرم بوده پای چپ نیز در حرکت دردناک بود. بیمار دچار سیفوز شدید نیز بود و از کمی اشتها و بی‌بوست شکایت داشت. بیمار دارای ۴ فرزند است که بزرگترین آنها ۱۲ ساله میباشد، ۳ فرزندش در سن ۶ ماهگی، ۲ سالگی و ۳ سالگی فوت کرده‌اند. یکبار سقط کرده است.

از نظر بالینی - بیمار فقط قادر به نشستن بود. ولی خوابیدن یا حرکت دیگر برایش مقدور نبود. برخی دندان‌ها افتاده بودند، در پای یکی از دندان‌های طرف چپ تومور کوچکی دیده میشد. نتایج آزمایشگاهی (جدول شماره یک).

رادیوگرافی: استئوپروز عمومی و تغییرات ویژه هیپرپاراتا - تیروئیدسم در جمجمه، قفسه صدری، فقرات کمبری، استخوان‌های ران و ساق انگشتان دست و فك تحتانی مشاهده گردید.

مفاصل ظاهراً گاهی دچار تورم میشده است.

در سابقه شخصی نکته قابل ذکر این نداشتن است در ۹ سالگی شوهر کرده و ۴ بار سقط کرده است.

اخیراً دچار بی‌اشتهایی شده است ولی ناراحتی گوارشی دیگری را ذکر نمیکند. از نظر بالینی، جز دردناک بودن استخوان‌های پا نکته قابل توجهی وجود نداشت.

نتایج آزمایشگاهی (جدول شماره یک)

رادیوگرافی: استئوپروز عمومی استخوان‌ها و جذب انتهای دیستال استخوان‌های ترقوه را نشان داد، به‌لاوه در قسمت فوقانی تی بیای راست و ثلث میانی تی بیای چپ استئوکلستومهای بقطر 4×8 سانتی متر دیده شد. جذب زیرپرئوستی استخوان‌های انگشتان دست نیز مشاهده گردید. بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفت و آدنوم پاراتیروئید که در نسج شناسی از سلول‌های اصلی و شفاف درست شده بود برداشته شد. قطر این آدنوم ۴ سانتی متر بود.

مورد چهارم

خانم ف - ق، ۴۰ ساله، از سه سال پیش پس از آخرین زایمان دردهای استخوان، مفاصل زانو، شانه و ران شروع شده است. ۱۰ روز پس از آخرین زایمان دردی در زانوها احساس میکند. این درد ادامه پیدا میکند و مفاصل دیگر از جمله ران را نیز درگیر میکند. بعلت شدت درد، از سه ماه قبل مجبور میشد که از حرکت و فعالیت صرف نظر کند. ضمناً بیمار از ترش کردن غذا و تکرر ادرار نیز شکایت دارد در سابقه شخصی نکته قابل ذکر این نداشت. بیمار ۷ بار حامله شده است.

از نظر بالینی - غیر از بزرگی بودن مختصر غده تیروئید و دردناکی و محدود بودن حرکات مفاصل زانو و ران نکته قابل توجهی بچشم نمینجورد.

نتایج آزمایشگاهی (جدول شماره یک)

رادیوگرافی: استئوپروز عمومی - شکستگی پاتولوژیک قسمت تحتانی استخوان کوبیتوس راست و جذب زیرپرئوستی استخوان‌های دست را نشان میداد. مفاصل شانه و سر استخوان بازو دکلسیفیه بود و منظره کیستیک داشت.

متأسفانه بیمار با عمل جراحی موافقت نکرد.

مورد پنجم

خانم ا - ح، ۲۸ ساله، بعلت درد ران و زانوی راست که از یکسال قبل شروع شده، مراجعه کرده است. این درد بتدریج شدت پیدا کرده و از سه ماه قبل بیمار مجبور شده با کمک دیگران و یا با استفاده از عصا راه برود.

بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفت و یک آدنوم پاراتیر وئید بقطر $15 \times 15 \times 26$ میلی متر برداشته شد.

مورد نهم

خانم ع - غ - ا - ۶۰ ساله، بعلت درد پاها مراجعه کرده است، مدت بیماری ۹ ماه بوده است. درد ابتدا از ران شروع شده پس از مدتی به کشاله ران و پس از آن به کمر انتشار پیدا کرده است و بالاخره پس از چندی مفصل ران هر دو طرف مبتلا شده، در این هنگام قدرت حرکت از بیمار سلب گردیده و چهارماه قبل نیز دردی در مفصل شانه متعاقب بلند کردن بچه‌های از زمین احساس کرده که هنوز هم باقی است.

بیمار دارای یک فرزند است ولی چندین سقط نیز داشته است که تعداد آنرا درست نمیداند.

از نظر بالینی - نکته مثبت دردناک بودن مفصل ران در دو طرف بود، بطوریکه بیمار قادر به حرکت نبود. شانه راست نیز در - طح خلفی دردناک بود.

نتایج آزمایشگاهی (جدول شماره یک)

راد یوگرافی: استخوان‌ها تغییرات ویژه هیپر پاراتیر وئیدیسم را نشان میداد. خوردگی متعددی که در بعضی نقاط، تصویر کیست بخود گرفته بودند، مخصوصاً در نقاط زیر مشاهده شد:

سر استخوان هومروس، شاخه استخوان پویس و تنه استخوان ران، در استخوان ایسکمون راست و زائده تروکانتر کوچک ران شکستگی احتمالا پاتولوژیک دیده میشد.

استخوان‌ها بشدت دکالسیفیه شده بود و در بعضی نقاط ضایعات کیستیک و خوردگی استخوانی دیده میشد. این بیمار با عمل جراحی موافقت نکرد.

بحث

چنانکه می بینیم هر نه تن از بیماران مبتلا به هیپر پاراتیر وئیدیسم اولیه که در طول نه سال اخیر در بیمارستان فیروزگر مشاهده شده‌اند از جنس مؤنث بوده و سن آنها بین ۲۸ و ۶۳ سال بوده است. سن متوسط این بیماران ۴۶ سال میباشد. بدون استثناء این بیماران از دردهای استخوانی شدید شکایت داشته‌اند. مدت بیماری در آنها از چند ماه تا ۷ سال و معمولاً کمتر از سه سال بوده است. دردهای استخوانی گاهی چنان شدید بوده که مانع حرکت بیماران می شده است. در دو مورد بر جستگی‌های واحد یا متعدد در طول استخوان‌ها ظاهر شده بود و گاهی شکستگی‌های پاتولوژیک سبب سلب حرکت بیماران میشده است.

از تومور تی بیای راست ولته بافت برداری بعمل آمد که منظره خاص بیماری فونر کلین هوزن را نشان میداد. (Osteitis Fibrosa cystica with Superimposed brown tumor) بیمار در حین بررسی دچار خونریزی گوارشی شد و فوت نمود. متأسفانه اتوپسی انجام نشد.

مورد هفتم

خانم ا - ش - ۴۹ ساله، بعلت درد هر دو پا مراجعه کرده است. بیماری ۷ سال قبل شروع شده است که در آن موقع دچار شکستگی لگن شده بود. چهار سال قبل بدنبال سقوط مجدد دچار شکستگی ساق پای چپ میگردد، بیمار دوبار حامله شده است.

از نظر بالینی: در - اقی پای راست یک انحناء بعلت شکستگی قدیمی وجود داشت. حرکات مفصل زانوها دردناک بود و بیمار باین لحاظ قادر ب حرکت نبود.

نتایج آزمایشگاهی (جدول شماره یک)

در موقع جراحی یک آدنوم پاراتیر وئید برداشته شد.

مورد هشتم

خانم س - ا - ع - ۶۳ ساله، بعلت وجود برجستگی‌های دردناک در استخوان‌های مختلف بدن مراجعه نموده و بستری شده است. مدت بیماری دو سال بوده است و در اوایل بیماری، ابتداء در قسمت تحتانی داخلی بازوی چپ برجستگی دردناکی بوجود آمده که کم کم بزرگ شده و پس از آن برجستگی‌هایی در استخوان‌های مختلف مثل ساق پای چپ، بند اول انگشت میانی دست چپ، بازوی راست و دنده‌های طرف چپ نیز پیدا شده است. برجستگی‌ها ابتدا دردناک بوده ولی پس از مدتی درد از بین میرفته است.

در سابقه شخصی ۵ سال قبل بعلت دردهای استخوانی و باتشخیص رماتیسم در یکی از بیمارستانهای شهر بستری شده است. بیمار دارای شش فرزند است و دوبار سابقه سقط دارد.

از نظر بالینی - در نقاط مذکور در فوق برجستگی‌هایی دیده میشد که دردناک بودند، معاینه و لمس تیر وئید بزرگی مختصر لوب چپ این غده را نشان میداد.

نتایج آزمایشگاهی (جدول شماره یک)

راد یوگرافی: استخوان‌ها پوروتیک و دکالسیفیه بودند. ضایعات کیستیک در استخوان‌های جمجمه، ساق، بازو، ساعد و انگشتان دست‌ها وجود داشت. ضایعات کیستیک در استخوان هومروس بقدری زیاد بود که باعث اتساع و خمیدگی استخوان شده بود. در بند اول انگشت نیز اتساع فوق العاده شدیدی وجود داشت بطوریکه کورتکس استخوان نازک شده بود و به زحمت دیده میشد. فقرات کمری فوق العاده دکالسیفیه و پوروتیک بودند.

| آسیب شناسی | بیماری دیگر دستگاهها | رادزوگرافی | یافته های آزمایشگاهی | | | مدت بیماری | شکایت بیمار | جنس | سن | نام بیمار |
|--------------------------------|----------------------------------|------------|-------------------------|-----------|------------------------|------------|---|-----|----|-----------|
| | | | کلسیم در ادرار میلی گرم | کلسیم سرم | فسفات تارتار کالین سرم | | | | | |
| Chief cell Adenoma | - | (***)+ | ۳۶۵ | ۲۳ (ک-آ*) | ۱/۲ | ۱۱ سال | درد استخوان های شانه، ران و دنده های راست | زن | ۲۵ | ک-ر |
| Chief and clear cells adenoma | زخم اثنی عشر | + | - | ۶۴ (ک-آ) | ۲ | چند ماه | درد اندام های تحتانی | زن | ۴۴ | ک-م |
| Chief and clear cells adenoma | - | + | ۲۳۵ | ۲۴ (ک-آ) | ۲/۳ | ۷ ماه | درد استخوان پا مادودتها و پهلو | زن | ۵۵ | آ-ر |
| بیمار با عمل جراحی موافقت نکرد | قرش کردن تکرار ادرار | + | ۴۳۰ | ۹۸ (ک-آ) | ۱/۶ | ۳ سال | درد استخوان ها و مفاصل زانو ، شانه و ران | زن | ۴۰ | ف-ق |
| Chief cell adenoma | زخم اثنی عشر، جراحی صده پیلروت ۲ | + | ۳۷۳ | ۱۲ (ک-آ) | ۲ | ۱ سال | درد ران و زانوی راست | زن | ۲۸ | ا-ج |
| آئوسپی انجام نشد | خونریزی گوارشی | + | - | ۴۸ (ک-آ) | ۲/۱ | ۲/۵ سال | درد های استخوانی مختلف، برجستگی در ساق پای راست | زن | ۴۰ | ح-۴ |
| Chief cell adenoma | - | انجام نشد | ۴۳۱ | ۹ (ک-آ) | ۱/۵ | ۷ سال | درد پا و شکستگی استخوان استخوان | زن | ۴۹ | ا-ش |
| بیماری فونرک لینگ هوزن | - | + | ۳۲۱ | ۸۶ (ک-آ) | ۱/۹۵ | ۲ سال | برجستگی های متعدد استخوان | زن | ۶۳ | م-ا-ع |
| Chief cell adenoma | - | - | - | ۶۵ (ک-آ) | ۳ | ۹ ماه | درد پاها و ران و کمرد و عدم توانایی به حرکت | زن | ۶۰ | ع-خ-ا |

(*) کینگ آرمسترانگ King - Armstrang (طبیعی ۱۴-۴)
 (***) بی لاری Bessy Lawry (طبیعی ۹-۲/۸-۱)
 (***) تصاویر رادیو گرافیک مشخصه هیپرتایروئیدسم موجود بود.

استخوانی انجام گرفت تغییرات ویژه بیماری فون رکلینگ هوزن مشاهده گردید.

در همه بیماران پس از انجام عمل جراحی، مقدار کلسیم خون به حد طبیعی بازگشت. در هیچ کدام پی گیری طولانی از نظر تحول ضایعات استخوانی انجام نشد. ولی عدم مراجعه مجدد تمامی بیماران در طی سالیانی که از عمل جراحی گذشته است شاید این نکته را برساند که ناراحتی های استخوانی آنها پس از عمل چندان شدید و زمین گیر کننده نبوده است.

برای اینکه زمینه بحث در مورد این بیماران واضح تر باشد بطور اختصار توضیحاتی در مورد علائم بالینی بیماری هیپر پاراتیر وئیدیسیم که در منابع مختلف ذکر شده است میدهم و آنگاه به مقایسه تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی بیماران خود میپردازیم

بیماری هیپر پاراتیر وئیدیسیم بیشتر در زنان دیده شده است و بیش از سه چهارم از بیماران از جنس مؤنث میباشند (۵). این بیماری معمولاً دردهای سوم و چهارم زندگی انسان ظاهر میشود (۱). چنانکه در مقدمه گفته شد دستگاه هائیکه بیش از همه در هیپر پارا- تیر وئیدیسیم اولیه در گیر میباشند عبارتند از: کلیه، استخوانها و دستگاه گوارش. در زیر مختصری درباره تظاهرات بالینی این بیماری بحث میکنیم.

ضایعات کلیوی (۱)

این ضایعات در نتیجه رسوب کلسیم در لوله های کلیوی و یا بعلت پیدایش سنگ های مکرر در لگنچه و سایر قسمت های مجاری حاصل میشود. در نتیجه دو نوع ضایعه کلیوی در هیپر پاراتیر وئیدیسیم اولیه میتوان پیدا کرد که اولی نفر و کالسینوز (Nephrocalcinosis) و دومی سنگ های کلیوی (Nephrolithiasis) میباشد. نکته جالب توجه این است که این دو ضایعه بندرت همزمان در یک بیمار وجود دارد.

از نظر بالینی گاهی بیمار هیچ گونه شکایت کلیوی ندارد و گاهی ممکن است از ادرار زیاد شکایت کند. گاهی بعلت رسوب کلسیم در لوله های کلیوی اختلال کار قسمت لوله ای کلیه میتواند سبب پیدایش قند و یا اسیدهای آمینه در ادرار و یا Renal tubular acidosis شود. در مراحل پیشرفته تر، تقلیل فیلتراسیون گلومرولی، سبب احتباس اوره و سایر مواد سمی و بنا بر این ظهور علائم اورمی میشود. وجود سنگ در مجاری ادراری میتواند موجب ایجاد کولیک های متعدد کلیوی گردد. با پیدایش انسداد مجاری کلیوی و عفونت های ادراری مکرر، از بین رفتن نسج کلیه، سریع تر انجام میگردد و علائم اورمی زودتر پدیدار میگردد. باید متذکر شویم که ناراسائی کلیوی حاصل از هیپر پاراتیر وئیدیسیم اولیه میتواند سبب

چهار بیمار از ناراحتی های گوارشی که با احتمال قوی بعلت زخم معده و یا اثنی عشر بوده است شکایت داشتند. در یک مورد شدت بیماری سبب شد که بیمار تحت عمل جراحی قرار گیرد. در موردی دیگر خونریزی شدید دستگاه گوارش سبب مرگ بیمار گردید. در مورد اخیر متأسفانه اتوپسی انجام نشد و بنا بر این تشخیص قطعی ضایعه مربوط ممکن نگردید. در تمام هشت موردی که تحقیقات رادیولوژیک استخوانها در آنها انجام شد ضایعات مشخصه هیپر- پاراتیر وئیدیسیم در استخوانها نمایان بود. مخصوصاً در این مورد جذب زیر پر یوستی استخوانهای انگشتان دست قابل ذکر است. در هیچیک از بیماران (جز در مورد بیماری که دچار خونریزی دستگاه گوارش گردید) کم خونی وجود نداشت. آزمون های مربوط به کار کلیه ها - مقدار پروتئین خون و سایر آزمون های معمولی طبیعی بودند. همه این بیماران تغییرات ویژه هیپر پاراتیر وئیدیسیم از نقطه نظر کلسیم و فسفر خون، یعنی بالا بودن کلسیم خون و پائین بودن فسفر خون را نشان دادند. بالاترین رقم کلسیم در این بیماران ۱۶ میلی گرم و پائین ترین رقم فسفر خون ۱/۲ میلی گرم درصد بوده است ولی بطور کلی حدود کلسیم خون پائین تر از ۱۳ میلی گرم درصد و فسفر خون بالاتر از ۱/۵ میلی گرم درصد بوده است. حد متوسط کلسیم خون در این گروه ۱۲/۷۵ و حد متوسط فسفر خون ۲ میلی گرم میباشد. نکته جالب توجه وجود یک بیمار است که در آن کلسیم خون فقط در حد بالای طبیعی بوده است. رویهم رفته همه بیماران دارای فسفر خون کمتر از حد طبیعی بوده اند. اندازه گیری کلسیم ۲۴ ساعته ادرار نیز در همه موارد وجود دفع فراوان کلسیم را از راه ادرار در این بیماران نشان داده است. هر چند که در موقع اندازه گیری کلسیم ادرار، این بیماران تحت رژیم غذایی استاندارد از نظر محتوی کلسیم و فسفر نبوده اند، مع هذا مقدار روزانه کلسیم ادرار در همه بالاتر از ۳۲۰ میلی گرم در روز بوده است. نکته دیگر در این گروه افزایش فسفاتاز الکالن سرم در همه بیماران بوده است.

نکته بسیار جالب در این دسته بیماران فقدان ناراحتی های مربوط به مجاری ادراری است که نه از نظر سابقه و نه از نظر آزمایش های رادیولوژیک که در چند مورد انجام شده بود علائمی دال بر وجود سنگ های مجاری ادراری بدست نیامد. بعلاوه در هیچ موردی، نشانه ای از وجود پانکراتیت، فشار خون بالا، نقرس و شبه نقرس و سایر بیماریهاییکه با هیپر پاراتیر وئیدیسیم اولیه گزارش شده است ظاهر نبود (۱). جز در سه مورد که تحت عمل جراحی برای برداشتن آدنوم پاراتیر وئید قرار گرفتند، تمام بیماران دیگر دارای یک آدنوم بودند و تقریباً در همه، نوع سلولهای تشکیل دهنده آدنوم از سلولهای اصلی (Chief cell) بوده است در مواردی که بافت برداری

دارد. از بیماریهای گوارشی که بیشتر از همه با هیپرپاراتیروئیدسم اولیه دیده شده است زخم اثنی عشر و پانکراتیت را نام میبریم. رابطه بین وجود زخم اثنی عشر و هیپرپاراتیروئیدسم اولیه برای اولین بار در سال ۱۹۴۶ گزارش شده است (۷). از آن بعد تحقیقات فراوان وجود این رابطه را با اثبات رساند. ارقامی که در مورد شیوع بیماری زخم اثنی عشر در هیپرپاراتیروئیدسم اولیه وجود دارد نشان میدهد که بطور متوسط $۲/۱۴\%$ از بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدسم اولیه، دارای زخم اثنی عشر قابل اثبات بوسیله رادیولوژی میباشد. اگر زخم های اثنی عشری که بطور بالینی در این بیماران تشخیص داده شده است را نیز در نظر بگیریم برقم ۳۰% نزدیک میشود. حال آنکه مطابق این تحقیقات که در آمریکا انجام شده حداکثر شیوع بیماری زخم اثنی عشر در افراد معمولی از $۲/۵\%$ (در مردان $۳/۸\%$ و در زنان ۱%) تجاوز نمیکند. بنابراین شیوع بیماری زخم اثنی عشر در هیپرپاراتیروئیدسم اولیه پنج و شاید ده بار بیشتر از افراد معمولی میباشد.

مکانیسم تولید زخم اثنی عشر در هیپرپاراتیروئیدسم اولیه کاملاً روشن نیست اگر با تزریق املاح کلسیم، کلسیم خون را بالا بریم ترشح اسید و پepsin و حجم شیره معده افزایش پیدا میکند. ظاهراً این افزایش بدلیل افزایش ترشح گاسترین بوسیله هیپرکلسیمی صورت میپذیرد. در یک سوم بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدسم، ترشح پایه ای اسید معده (Basal acid Secretion) از افراد معمولی بیشتر است. از طرف دیگر بالا رفتن کلسیم خون در بیماران مبتلا به زخم اثنی عشر بیشتر از افراد معمولی سبب بالا رفتن حجم و اسیدشیره معده و میزان گاسترین خون میشود. از این جهت امکان دارد که مکانیسم ایجاد زخم اثنی عشر در هیپرپاراتیروئیدسم اولیه بالا بودن ترشح اسیدی معده در این بیماران باشد. البته در بعضی از بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدسم اولیه تومورهای ترشح کننده گاسترین نیز ممکن است وجود داشته باشد که باعث ایجاد قرح های اثنی عشر شود. عده کمی از این بیماران به گروه آدنو-ماتوز متعدد فامیلی (Familial Multiple Endocrine Adenomatosis) متعلق میباشد. موارد فراوانی از پانکراتیت همراه با هیپرپاراتیروئیدسم اولیه گزارش شده است. علل مختلفی برای توجیه رابطه بین پانکراتیت و هیپرپاراتیروئیدسم اولیه بیان شده است که در حال حاضر مورد قبول همه محققین در این مسأله نیست. چنانکه ذکر شد وجود همزمان عوارضی که به پوست، دستگاه قلبی-عروقی، سیستم ماهیچه ای-عصبی و مفاصل مربوط میشود نیز در هیپرپاراتیروئیدسم اولیه گزارش شده است که بعلمت اجتناب از طول کلام از ذکر آنها صرف نظر میشود. همینقدر باید متذکر شد که آرتریتها، نقرس، بالا بودن اسید اوریک خون و بالاخره وجود نقرس کاذب (Pseudo-Gout) در هیپرپاراتیروئیدسم اولیه گزارش شده است (۱).

شود که میزان کلسیم خون بحد طبیعی و یا پائین تر از طبیعی و میزان فسفر خون به حد طبیعی و یا بالاتر تغییر پیدا کند و بنابراین علائم آزمایشگاهی هیپرپاراتیروئیدسم مسخ شوند. چنانکه گفته شد امروزه در ممالک غربی هیپرپاراتیروئیدسم اولیه بیشتر بصورت بیماریهای کلیوی تظاهر میکند.

ضایعات استخوانی (۱):

ضایعات مشخصه استخوانی هیپرپاراتیروئیدسم اولیه همان بیماری فون رکلینگ هوزن یا استئیت فیبروز استیسیکا است. هر چند که فقط ۱۰ تا ۲۵% درصد از بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدسم دارای تظاهرات استخوانی خاص بیماری فون رکلینگ هوزن هستند، معهدا تحقیقات دقیق نشان میدهد که تغییر و تبدیل استخوانی (Bone turnover) در این بیماران بدون استثنا چندین برابر افراد معمولی میباشد. چنانکه گفته شد امروزه در کشورهای غربی تظاهرات بالینی بیماری فون رکلینگ هوزن در هیپرپاراتیروئیدسم نسبتاً نادر است.

از نظر بالینی دردهای منتشر استخوانی (بدون تغییرات خاص رادیولوژیک استخوانها) شکایت عمده بیماران میباشد. ولی اگر دمنرالیزاسیون استخوانها منجر به شکستگی و تغییر شکل آنها شود آنوقت درد شدید و اغلب موضعی میگردد. پرتونگاری استخوانی، معمولاً دمنرالیزاسیون، استئوپروز، ضایعات کیستیک، شکستگیها و تغییر شکل استخوانها را نشان میدهد. لازم است متذکر شویم که ضایعات کیستیک در هیپرپاراتیروئیدسم اولیه شامل دو نوع کیستهای استخوانی و تومورهای قهوه ای رنگ (Brown-tumors) میباشد که از نظر رادیولوژیک تصاویرهای مشابهی ایجاد میکنند. معهدا از نظر آسیب شناسی این دو نوع ضایعه کاملاً مجزا از یکدیگر میباشد. کیستهای استخوانی حفره های مملو از مایع و پوشیده از بافت فیبروز هستند. این کیستها معمولاً موضع زیر پر یوستی دارند و در پرتونگاری استخوانهای انگشتان دست، تصاویرهای مشخصی را پدیدار میسازند. تومورهای قهوه ای رنگ از نوع استخوانی دکالسیفیه و حاوی عناصر عروقی و سلولی (مخصوصاً استئوپلاستها و استئو کلاستها) میباشد.

بعد از درمان جراحی، تصاویرهای رادیولوژیک تومورهای قهوه ای رنگ بعلمت کالسیفیه شدن استخوان ناپدید میشوند ولی تصاویر مربوط به کیستهای استخوانی باقی میماند.

ضایعات دستگاه گوارش (۲):

در اغلب بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدسم اولیه، اختلالات گوارشی از قبیل کمی اشتها، تهوع، استفراغ، یبوست و دردهای شکم وجود

چنانکه از مطالعه شرح حال مختصر بیماران ما در بیمارستان فیروزگر بخوبی پیدا است لااقل در بسیاری از موارد شکایت از ناراحتی‌ها و دردهای استخوانی باید اولین خطای باشد که توجه ما را به امکان وجود بیماری هیپر پاراتیروئیدسم جلب کند. هر چند در بعضی از بیماران شکایات مربوط به دستگاه گوارش وجود داشته و حتی یکی از بیماران تحت عمل جراحی برای درمان زخم اثنی عشر قرار گرفته بود ولی در همه این موارد فقط با اندازه گیری میزان کلسیم و فسفر خون بوده که تشخیص بیماری هیپر پاراتیروئیدسم میسر گردیده است. نکته قابل توجه عدم وجود تظاهرات بالینی کلیوی در این بیماران است. سئوالی که پس از مطالعه موارد فوق مطرح میشود اینست که آیا نوع بالینی شایع هیپر پاراتیروئیدسم در ایران معمولاً با درگیری‌های استخوانی همراه است؟

اگر موارد دیده شده در بیمارستان فیروزگر معرف نوع بالینی شایع هیپر پاراتیروئیدسم در ایران باشد لازم است ببینیم چرا این نوع بیماری باید در ایران دیده شود. چنانکه گفته شد در سالهای اخیر در کشورهای غربی مخصوصاً در ایالات متحده بیماران مبتلا به هیپر پاراتیروئیدسم اولیه معمولاً با ناراحتی‌های کلیوی به پزشک مراجعه میکنند. نسبت بیمارانیکه در آنها ناراحتی‌های استخوانی غالب باشد کمتر است و این تصویر بر خلاف آنچه چیزی است که در ابتدای قرن در آنجا شایع بوده است. محققان مختلف به این نکته تکیه کرده‌اند که بدلیل استعمال غذاهای سرشار از کلسیم، امکان تغییرات واضح استخوانی در این بیماران کمتر شده است. در بیماران ما تاریخچه دقیقی از مقدار مصرف روزانه کلسیم، فسفر و سایر املاح و موارد دیگر گرفته نشده بود.

ظاهراً کمبود واضح غذایی در هیچ کدام از این بیماران وجود نداشت. در همه آنها مقدار پروتئین و آلبومین خون طبیعی بود. هیچ کدام علائم سوء جذب و سوء تغذیه واضحی را دارا نبودند. آنچه قابل توجه است اینست که این بیماران، زنانی بوده‌اند که همه آنها بدون استثنا چندین بار حامله شده‌اند و نوزادان خود را برای بیش از یکسال شیر داده‌اند. با در نظر گرفتن اینکه مصرف شیر و لبنیات در ایران نسبتاً کم است و این بیماران مقدار زیادی کلسیم در دوران حاملگی و شیر دادن نوزاد خود از دست داده‌اند بنظر ما با احتمال زیاد کمبود نسبتاً فاحشی از نظر کلسیم در این بیماران باید موجود بوده باشد. ظهور پاراتیروئیدسم و کمبود احتمالی کلسیم و فسفر شاید در این بیماران سبب شده که اثر تخریبی هورمون پاراتیروئیدسم بسرعت و شدت بیشتری ظاهر شود و در بسیاری علائم واضح و کلاسیک بیماری فونر کلیتیک هوزن پدیدار گردد.

از نظر آزمایشگاهی تغییر اساسی در این بیماران بالا بودن کلسیم خون و پائین بودن فسفر خون میباشد. بالا بودن کلسیم خون گاهی چندان اندک است که فقط تکرار اندازه گیری در زمان‌های مختلف میتواند وجود آن را ثابت کند. بندرت مواردی از هیپر پارا-تیروئیدسم اولیه حتی با تظاهرات شدید استخوانی و میزان طبیعی کلسیم خون گزارش شده است. میزان فسفر خون گاهی طبیعی است. افزایش دفع ۲۴ ساعت کلسیم ادرار در بسیاری از موارد دیده شده است. اخیراً بالا بودن کلر خون (به میزان بالاتر از ۱۰۲ میلی اکیوالان در لیتر) و پائین بودن بیکربنات خون، بعنوان نشانه‌ای که در هنگام وجود هیپر کلسیمی میتواند ما را بیشتر به تشخیص هیپر پاراتیروئیدسم اولیه راهنمایی کند شرح داده شده است (۸). بالا بودن فسفاتاز آلکالین خون فقط در موقع درگیری منتشر استخوان‌ها دیده میشود (۱).

آزمون‌های مخصوصی که برای ارزیابی کارگردد پاراتیروئید ابداع شده است در مواقع خاصی میتواند از نظر تشخیص کمک کند. از تست‌هاییکه مخصوصاً اخیراً مورد استفاده قرار گرفته است باید اندازه گیری میزان هورمون پاراتیروئید را در خون نام ببریم، هر چند روش‌های اندازه گیری فعلادرمراکز بخصوصی مورد استفاده است ولی امکان دارد استعمال آن در آینده نزدیکی از طرف سایر مراکز نیز عملی گردد (۱). بالاخره با پیداشدن رابطه بین هورمون پاراتیروئید و Cyclic AMP اندازه گیری Cyclic AMP ادرار نیز در تشخیص این بیماری بتوان آزمایش جدیدی پیشنهاد شده است (۹).

برای تعیین محل غددیکه هورمون زیاد ترشح میکنند از آنزیم-گرافی سلکتیو، اسکانینگ غدد پاراتیروئید بوسیله (Se - Methi - onine) رادیو آکتیو و اندازه گیری میزان هورمون در سیاه رگهای غدد پاراتیروئید باویا بدون مالیدن شدید غدد مزبور استفاده شده است (۱۰).

با در نظر گرفتن پیشرفت‌های تکنیکی در اندازه گیری هورمون پاراتیروئید و ابداع روش‌های حاضر برای پیدا کردن محل غده یا غددی که بیش از حد این هورمون را ترشح میکنند امید می‌رود که تشخیص این بیماری در آینده نزدیکی بطور دقیق تری انجام گیرد. در شرایط فعلی لااقل در ایران توجه داشتن بامکان وجود بیماری و استفاده از آزمایش‌های معمولی کلسیم و فسفر خون و مطالعه رادیولوژیک استخوان‌ها و کلیه‌ها در بیشتر اوقات ما را به تشخیص صحیح راهنمایی خواهد کرد.

REFERENCES :

- 1- Potts, J. T. Jr., Deftos, L. J.; in P. K. Bondy, L. E. Rosenberg: *Duncan's Diseases of Metabolism. Disorders of Parathyroid function.* 1969. W. B. Saunders Company, Philadelphia. 6th Ed Vol. II. P.P. 999 - 1016.
- 2- Idem. P. P. 949.
- 3- Collip J. B.: The extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. *J. Biol. Chem.* 63: 395 - 438, 1925.
- 4- Bernstein D. S., Thorn. G W., in Wintrobe et al.: *Harrison's Principles of Internal Medicine. Diseases of the parathyroid glands.* 1972. McGraw-Hill Book Company. New York. 6th Ed. P.P. 471.
- 5- Idem. P.P. 471.
- 6- Barreras, R. F.: Calcium and Gastric Secretion. *Gastroenterology* 64: 1168 - 1184, 1973.
- 7- Rogers, M. M. Parathyroid adenoma and Hypertrophy of the parathyroid glands. *JAMA* 130: 22 - 28, 1946
- 8- Editorial: Plasma Chloride levels in Hyperparathyroidism, *Brit. Med. J.* 2:444- 445, 1971.
- 9- Murad, F. Pak, C. Y. C.: Urinary Excretion of Adenosine 3.5- Monophosphate and Guanosine 3.5. Monophosphate. *N. Engl. J. Med.* 286: 1381 - 1387, 1972.
- 10- Raisz L.G.: The Diagnosis of Hyperparathyroidism. (Or What to Do Until the Immunoassay Comes) *N. Engl. J. Med.* 285: 1006-1010, 1971.