هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه در ایران
گزارش نه مورد

دکتر سیدحسین میرمجلسی* دکتر کاظم کرباسیان **

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

هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه بیماری نسبتاً نادری است که بعلت‌ترشح مفرط‌هورمون غدد‌پاراتیروئید بوجودمیآید. ضایعه شایع، معمولا آدنوم یکتای یکی از غدد پاراتیروئید است . بندرت آدنوم‌های متعدد، هیپرپلازی ویا تومور بدخیم غدد پاراتیروئید میتواند علت بروز تظاهرات بالینی این بیماری باشد(۱).

پاراتیروئید، اولین‌بار درسال ۱۸۸۰ بوسیله ساندستروم (Sande-strom) در انسان‌کشف شد (۲) و هورمون پاراتیروئید نیز در سال ۱۹۲۳ بوسیله‌هانسون (Hanson) و درسال ۱۹۲۵ بوسیله کولیپ (Collip) بدست آمد (۳). هرچند علائم بیماری هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه احتمالا از اوایل قرن هیجدهم میلادی مورد بحث وگفتگوی متخصصان بوده است اما در سال ۱۸۹۱ میلادی بود که فون‌رکلینگ هاوزن (Von Recklinghausen) بیماری استخوانی‌اوستئیت‌فیبروزاسیستیکا (Osteitis Fibrosa cystica) را شرح داد (۴). ولی او نیز متوجه ارتباط بین این بیماری استخوانی‌وضایعات غده پاراتیروئید نشد. درسال ۱۹۰۴ آسکانازی (Askanazi) برای اولین‌بار بدرستی این‌رابطه را تشخیص داد و اولین جراحی موفقیت آمیز برروی آدنوم پاراتیروئید در سال ۱۹۲۶ بوسیله ماندل (Mandl) انجام گرفت.

ترشح فوق‌العاده هورمون‌پاراتیروئید در هیپرپاراتیروئیدیسم سبب بروز ناراحتی‌هائی دراعضاء مختلف بدن میشودکه از نظر بالینی برحسب شدت وضعف ـ درگیری اعضاء بخصوص، میتواند به‌صور گوناگونی تظاهر کند . اعضائی‌که بیش از همه در این بیماری درگیر میشوند عبارتند از : استخوان‌ها ، کلیه و جهاز هاضمه . تظاهرات‌ماهیچه‌ای ـ عصبی، پوستی، مفصلی‌وحتی قلبی ـ عروقی نیز گزارش شده است.

در بسیاری از بیماران تظاهرات بالینی هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه خفیف و غیرمشخص است . برخی از این بیماران بعنوان مبتلایان به بیماری‌های فونکسیونل برای مدت‌های درازتحت درمان قرار میگیرند.

از طرف دیگر کشف اتفاقی هیپرکلسیمی دربعضی افراد، میتواند تنها نشانه وجود این‌بیماری درآنها باشد. بنابراین هرچند علائم ونشانه‌های کلاسیك هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه‌دربسیاری ازبیماران وجود دارد شکل خفیف و حتی از نظر بالینی آرام این بیماری همواره باید مد نظرپزشکان باشد تاتشخیص ودرمان قطعی‌بیماری اسکان پذیر گردد.

در این مورد لازم است یادآور شویم که اگر درمان در مراحل پیش رفته بیماری انجام‌گیرد بعضی ازتظاهرات پاتولوژیك هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه ازقبیل ضایعات‌کلیوی، حتی پس‌ازبرداشتن غدد مؤوف میتوانند به‌پیشرفت خود ادامه دهند. این نکته بخوبی اهمیت‌تشخیص‌زودرس‌هیپرپاراتیروئیدیسم‌اولیه‌را محرزمیگرداند.

تظاهرات بالینی هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه معمولا بصورت‌درگیری 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 درکشورهای غربی

* دانشکده پزشکی داریوش کبیر ـ دانشگاه تهران.
** بیمارستان فیروزگر ـ تهران.

در آغاز قرن حاضر هیپرپاراتیروئیدیسم بیشتر بصورت درگیری استخوان‌ها متظاهر میشد ولی ازچند سال پیش باین طرف بیشتر بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه از ناراحتی‌های کلیوی شکایت داشته‌اند . علت تقلیل نسبی تظاهرات استخوانی این بیماران درکشورهای غربی که گاهی برای سالیان دراز از این بیماری رنج میبرند، دقیقاً مشخص نیست. برخی ازمحققین 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 باوجود افزایش ترشح هورمون پاراتیروئید، تغییرات استخوان‌ها بسرعت وشدتی که قبلا دیده میشد پیدا نشود. درباره شیوع ونوع تظاهرات بالینی هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه در ایران آمار دقیقی دردست نیست وبادرنظر گرفتن این نکته که این بیماری اگر بموقع تشخیص داده شود بسهولت و بطور قطع قابل درمان است، شایسته‌است تحقیقات لازم درمورد بیمارانی که دارای ناراحتی‌های خاصی که یادآورنده وجود این بیماری درآنها است انجام گیرد.

دراین مقاله ما نه‌مورد بیماری هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه راکه در طول ۹ سال اخیر درمرکز پزشکی فیروزگر دیده شده‌است شرح میدهیم. منظور از تدوین این مقاله، اولا جلب توجه‌خوانندگان بوجود این بیماری درایران است ثانیاً تذکر این مطلب که همه این بیماران از ناراحتی‌های استخوانی شکایت داشتند ودرحقیقت این ناراحتی‌ها سبب اصلی مراجعه ایشان به بیمارستان بوده‌است. بنابراین بادرنظر گرفتن اینکه موارد دیده شده دراین بیمارستان ممکن‌است لزوماً معرف نوع بالینی هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه شایع در ایران نباشد ، وجود ضایعات استخوانی در همه این بیماران این سئوال را مطرح میسازد که نوع بالینی شایع هیپرپاراتیروئیدیسم درایران چیست وآیا وضع این بیماری در ایران در زمان حاضر قابل مقایسه با وضعی نیست که در اوائل این قرن درکشورهای غربی مشاهده شده است. ثالثاً سعی شده که علت درگیری چشمگیر استخوانها دراین بیماران جستجو و توجیه شود

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

مورد اول

خانم ک ـ ر، ۳۵ ساله، بعلت دردهای شدید استخوان‌های ران ، مفاصل لگن، شانه ودنده‌های سمت راست مراجعه کرده‌است. مدت بیماری ۲ سال میباشد. درد دائمی بوده شبها شدیدتر میشده، سابقه بیماری مهمی را درگذشته ذکر نمیکند.

نه‌بار حامله شده و سه‌بار درماه‌های سوم و پنجم وهفتم سقط کرده است. هر ۶ بچه‌اش را خودش شیر داده است.

از نظر بالینی بغیر از دردناك بودن و محدودیت حرکات مفاصل ران وشانه ودردناك بودن دنده‌های طرف راست نکته قابل‌ذکری نداشت.

نتایج آزمایشگاهی (جدول شماره یك)

رادیوگرافی- دراکثراستخوان‌ها، استئوپروزعمومی‌وجودداشت. شکستگی پاتولوژیك دنده هفتم طرف راست دیده شد. جذب زیر پریوستی (Sub Periostal Resorption) استخوانهای‌انگشتان دست بعلاوه‌فقدان لامینادورای (Lamina Dura) آرواره نشان داده‌شد. بیمارتحت عمل‌جراحی‌قرارگرفت ویك‌آدنوم پاراتیروئید برداشته شد.

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

مورد دوم

خانم گ ـ م، ۴۴ ساله، بعلت درد اندام‌های تحتانی‌خصوصاً ران طرف راست بعلاوه ضعف و خستگی مفرط پاها مراجعه و بستری شده است. از ۳ ماه پیش بعلت تشدید درد پای راست، برای راه رفتن احتیاج به‌کمك پیداکرده است . بیمار از دفع زیاد ادرار نیز شکایت داشت

از پنج سال قبل نیز ناراحتی‌های گوارشی بیمار را رنج میداده که با تشخیص زخم اثنی‌عشر درمانهائی میکرده‌است . فعلاً بیمار از این نظر شکایتی ندارد.

از نظر بالینی- دردناك بودن ومحدودیت حرکات مفاصل زانو و ران و دردناك بودن سطح خلفی ران‌ها مشاهده شده‌است.

نتایج آزمایشگاهی (جدول شماره یك)

رادیوگرافی- استئوپروزعمومی استخوانها، جذب زیرپریوستی و ضایعات کیستیك (Cystic Lesions) استخوان‌های انگشتان دست و استخوان‌های ران را نشان داد. بیمار تحت عمل جراحی قرارگرفت و یك آدنوم پاراتیروئید برداشته شد.

ازنظر آسیب شناسی‌این آدنوم ازسلولهای اصلی‌ونیز کمی‌سلولهای روشن اکسی فیل (Chief cells and Clear Oxyphil cells) تشکیل شده است.

بافت‌برداری استخوان تی‌بیای چپ ضایعات مشخص بیماری فون رکلینگ‌هاوزن را نشان داد.

مورد سوم

خانم ا ـ 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.

مفاصل ظاهراً گاهی دچار تورم میشده است.
در سابقه شخصی نکته قابل‌ذکری نداشته است در ۹ سالگی‌شوهر کرده و ۴ بار سقط کرده است.
اخیراً دچار بی‌اشتهائی شده است ولی ناراحتی گوارشی دیگری را ذکر نمیکند. از نظر بالینی، جز دردناك بودن استخوان‌های پا نکته قابل توجهی وجود نداشت.
نتایج آزمایشگاهی (جدول شماره یك)

رادیوگرافی : استئوپروز عمومی استخوان‌ها و جذب انتهای دیستال استخوان‌های ترقوه را نشان داد، بعلاوه درقسمت فوقانی تی بیای راست و ثلث میانی تی‌بیای چپ استوکلاستومهائی بقطر ۸و۴سانتی‌متر دیده‌شد. جذب زیرپریوستی‌استخوان‌های‌انگشتان دست نیز مشاهده گردید. بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفت و آدنوم پاراتیروئیدکه در نسج شناسی از سلولهای اصلی و شفاف درست شده بود برداشته شد. قطر این آدنوم ۴ سانتی‌متر بود.

مورد چهارم

خانم ف ـ ق، ۴۰ ساله، از سه سال پیش پس‌از آخرین زایمان دردهای استخوان، مفاصل زانو، شانه و ران شروع شده است. ۱۰ روز پس‌از آخرین زایمان دردی در زانوها احساس میکند. این درد ادامه پیدامیکند ومفاصل دیگر ازجمله ران‌را نیزدرگیر میکند. بعلت شدت درد، ازسه ماه قبل مجبورمیشودکه ازحرکت وفعالیت صرفنظر کند. ضمناً بیمارازترش‌کردن غذا وتکرر ادرار نیز شکایت دارد در سابقه شخصی نکته قابل ذکری ندارد. بیمار ۷ بار حامله شده است.
از نظر بالینی ـ غیرازبزرگ بودن مختصر غده تیروئید ودردناکی ومحدود بودن حرکات مفاصل زانو وران نکته قابل توجهی‌بچشم نمیخورد.
نتایج آزمایشگاهی (جدول شماره یك)

رادیوگرافی : استئوپروز عمومی ـ شکستگی پاتولوژیك قسمت تحتانی‌استخوان کوبیتوس‌راست وجذب‌زیرپریوستی‌استخوان‌های دست را نشان میداد. مفاصل شانه و سراستخوان بازو دکلسیفیه بود و منظره کیستیك داشت.
متأسفانه بیمار با عمل جراحی موافقت نکرد

مورد پنجم

خانم ا ـ ح، ۲۸ساله، بعلت درد ران وزانوی راست که‌ازیکسال قبل شروع شده، مراجعه‌کرده است. این درد بتدریج شدت پیدا کرده و از سه ماه قبل بیمار مجبور شده باکمك دیگران و یا با استفاده ازعصا راه برود.
۵ سال قبل بعلت زخم اثنی عشر و سنگ کیسه صفرا تحت عمل جراحی قرارگرفته و عمل‌جراحی شامل Subtotal Gastric-Resection و بیلروت ۲ وکله سیستکتومی بوده است. بیمار در بیمارستان از ناراحتی گوارشی شکایت نداشت ولی از سردرد وکمی اشتها شاکی بود.
۵ بارحامله شده ویکبار سقط کرده‌است. آخرین زایمان یازده‌ماه پیش‌ازتاریخ‌مراجعه‌به بیمارستان بوده‌است وفعلا به‌بچه‌اش‌شیرمیدهد.
معاینه بالینی ـ بیماری‌را نشان‌میدادکه اندکی وزن‌کم‌کرده‌بود. پای‌راست مخصوصاً ازمفصل زانو به‌بالا بسیار دردناك بوده وقادر به حرکت نبوده‌است.
نتایج آزمایشگاهی (جدول شماره یك).
رادیوگرافی : استئوپروزعمومی‌استخوان‌ها، جذب زیرپریوستی استخوان‌های انگشتان دست وشکستگی پاتولوژیك استخوان ران را نشان داد.
بیمارتحت عمل‌جراحی‌قرارگرفت و یك‌آدنوم پاراتیروئیدمشاهده گردیدکه برداشته شد. درآسیب شناسی آدنوم سلول‌های شفاف (Chief cells) را نشان داد، قطرآدنوم ۱/۵ × ۲/۵ × ۳/۵ سانتی‌متر بود، شکستگی‌استخوان پا باکشش‌وگچ‌گیری درمان‌شد.

مورد ششم

خانم م ـ ح، ۴۰ ساله، بعلت دردهای استخوانی ومفصلی و بی‌حرکتی‌کامل مراجعه‌کرده است. از ۲/۵ سال قبل دچاردردهای کمری ـ پشتی بوده‌است و در همان موقع وجود برآمدگی‌هائی را در سطح قدامی ساق پای راست احساس میکرده است. از یك سال قبل‌کاملا بی‌حرکت شده بود.
توده موجود در ساق پای راست سفت و در لمس‌کاملا محسوس و گرم‌بوده پای چپ نیز درحرکت دردناك بود. بیمار دچارسیفوز شدید نیز بود و ازکمی اشتها و یبوست شکایت داشت. بیماردارای ۴ فرزند است‌که بزرگترین آنها ۱۲ ساله میباشد، ۳ فرزندش درسنین ۶ ماهگی، ۲سالگی و۳سالگی فوت‌کرده‌اند. یکبارسقط کرده است.
ازنظر بالینی ـ بیمار فقط قادر به نشستن بود. ولی خوابیدن یا حرکت دیگر برایش مقدور نبود. برخی دندان‌ها افتاده بودند، در پای یکی ازدندان‌های طرف چپ تومورکوچکی دیده میشد.
نتایج آزمایشگاهی (جدول شماره یك).
رادیوگرافی : استئوپروز عمومی و تغییرات ویژه هیپرپارا ـ تیروئیدیسم در جمجمه، قفسه صدری، فقرات‌کمری، استخوان‌های ران و ساق انگشتان دست و فك تحتانی مشاهده گردید.

ازتومور تی‌بیای راست ولثه بافت‌برداری‌بعمل‌آمدکه منظره‌خاص بیماری فون‌رکلین هوزن را نشان میداد . (Osteitis Fibrosa cystica with Superimposed brown tumor) بیمار در حین بررسی دچار خونریزی گوارشی شد وفوت نمود. متأسفانه اتوپسی انجام نشد.

مورد هفتم

خانم ا_ش، ۴۹ ساله، بعلت درد هردوپامراجعه کرده‌است. بیماری ازهسال قبل شروع شده است که درآن موقع دچار شکستگی لگن شده بود. چهارسال قبل بدنبال سقوط مجدد دچار شکستگی ساق پای چپ میگردد، بیمار دوبار حامله شده است.

از نظر بالینی: در ساق پای راست یك انحناء بعلت شکستگی قدیمی وجود داشت. حرکات مفصل زانوها دردناك بود و بیماربااین لحاظ قادر بحرکت نبود.

نتایج آزمایشگاهی (جدول شماره یك)

در موقع جراحی یك آدنوم پاراتیروئید برداشته شد.

مورد هشتم

خانم س_ا_ع ، ۶۳ ساله، بعلت وجود برجستگی‌های دردناك در استخوان‌های مختلف‌بدن مراجعه نموده وبستری شده‌است. مدت بیماری دوسال‌بوده‌است ودراوایل‌بیماری، ابتداء درقسمت تحتانی داخلی‌بازوی چپ برجستگی دردناکی‌بوجودآمده که کم‌کم‌بزرگ شده وپس‌ازآن برجستگی‌هائی در استخوان‌های مختلف مثل ساق پای چپ ، بند اول انگشت میانی دست چپ ، بازوی راست و دنده‌های طرف‌چپ نیز پیدا شده‌است. برجستگی‌ها ابتدا دردناك بوده ولی پس‌ازمدتی درد از بین میرفته است.

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

از نظر بالینی_ درنقاط مذکور درفوق برجستگی‌هائی دیده میشد که دردناك بودند. معاینه ولمس تیروئید بزرگی مختصرلوب چپ این غده را نشان میداد .

نتایج آزمایشگاهی (جدول شماره یك)

رادیوگرافی : استخوان‌ها پوروتیك و دکالسیفیه بودند. ضایعات کیستیك در استخوان‌های جمجمه، ساق، بازو ، ساعد و انگشتان دست‌ها وجودداشت. ضایعات کیستیك دراستخوان هومروس بقدری زیاد بودکه باعث اتساع و خمیدگی استخوان شده بود. در بند اول انگشت نیز اتساع فوق‌العاده شدیدی وجود داشت بطوریکه کورتکس استخوان نازك شده‌بود و به‌زحمت دیده میشد. فقرات کمری فوق‌العاده دکالسیفیه و پوروتیك بودند .

بیمار تحت عمل‌جراحی قرارگرفت و یك آدنوم پاراتیروئیدبقطر ۱۴ × ۱۵ × ۲۶ میلی‌متر برداشته شد.

مورد نهم

خانم ع _ غ _ ا ، ۶۰ ساله، بعلت درد پاها مراجعه‌کرده است، مدت بیماری ۹ ماه بوده است. درد ابتدا از ران شروع شده پس از مدتی به کشاله ران و پس از آن به‌کمر انتشار پیداکرده‌است وبالاخره پس ازچندی مفصل ران هر دو طرف مبتلا شده، دراین هنگام قدرت‌حرکت‌ازبیمار سلب گردیده وچهارماه قبل نیزدردی درمفصل شانه متعاقب بلندکردن بچه‌ای از زمین احساس‌کرده‌که هنوز هم باقی‌است.

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

از نظر بالینی_ نکته مثبت دردناك بودن مفصل ران در دو طرف بود، بطوریکه بیمار قادر به‌حرکت نبود. شانه راست نیزدر_طح خلفی دردناك بود.

نتایج‌آزمایشگاهی(جدول شماره یك)

رادیوگرافی : استخوان‌ها تغییرات ویژه هیپرپاراتیروئیدیسم را نشان میداد . خوردگی متعددیکه در بعضی نقاط ، تصویرکیست بخودگرفته بودند. مخصوصاً در نقاط زیر مشاهده شد :

سر استخوان هومروس ، شاخه استخوان پوبیس و تنه استخوان ران، در استخوان ایسکیون راست و زایده‌ترو کانتر کوچك ران شکستگی احتمالا پاتولوژیك دیده میشد.

استخوان‌ها بشدت دکالسیفیه شده بود و در بعضی نقاط ضایعات کیستیك وخوردگی‌استخوانی دیده‌میشد. این‌بیمار باعمل‌جراحی موافقت نکرد.

بحث

چنانکه می‌بینیم هر نه تن ازبیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه‌که درطول نه‌سال اخیر دربیمارستان فیروزگرمشاهده شده‌اند ازجنس مؤنث بوده وسن‌آنها بین ۲۸ و ۶۳ سال بوده است. سن متوسط این بیماران ۴۶ سال میباشد. بدون استثناء این بیماران ازدردهای استخوانی شدید شکایت داشته‌اند. مدت‌بیماری درآنها ازچند ماه تا ۷ سال و معمولا کمتراز سه‌سال بوده است. دردهای استخوانی گاهی‌چنان شدید بوده‌که مانع حرکت بیماران‌می‌شده است. دردومورد برجستگی‌های واحد یامتعدد درطول استخوان‌ها ظاهر شده بود وگاهی شکستگی‌های‌پاتولوژیك سبب سلب‌حرکت بیماران میشده است .

نام بیمار	سن	جنس	شکایت بیمار	مدت بیماری	یافته‌های آزمایشگاهی: کلسیم سرم میلی‌گرم درصد	فسفر سرم میلی‌گرم	فسفاتاز آلکالین سرم واحد درصد	کلسیم ۲۴ ساعته در ادرار میلی‌گرم	رادیوگرافی	بیماری دیگر دستگاه‌ها	آسیب‌شناسی
ك_ر	۳۵	زن	درد استخوان‌های شانه، ران و دنده‌های راست	۲ سال	۱۱	۱/۲	۲۳ ك_آ (*)	۳۶۵	+(***)	–	Chief cell Adenoma
ك_م	۴۴	زن	درد اندام‌های تحتانی	چند ماه	۱۶	۲	۶۴ ك_آ	–	+	زخم اثنی عشر	Chief and clear cells adenoma
آ_ر	۵۵	زن	درد استخوان پاها و دست‌ها و پهلو	۷ ماه	۱۲/۸	۲/۳	۲۴ ك_آ	۲۳۵	+	–	Chief and clear cells adenoma
ف_ق	۴۰	زن	درد استخوان‌ها و مفاصل زانو ، شانه و ران	۳ سال	۱۲	۱/۶	۹۸ ك_آ	۴۳۰	+	ترش کردن ـ تکرر ادرار	بیمار باعمل جراحی موافقت نکرد
ا_ج	۲۸	زن	درد ران وزانوی راست	۱ سال	۱۲	۲	۱۲ ب_ل(**)	۳۷۳	+	زخم اثنی‌عشر، جراحی معده بیلروت ۲	Chief cell adenoma
م_ح	۴۰	زن	دردهای استخوانی مختلف، برجستگی درساق پای راست	۲/۵ سال	۱۳	۲/۱	۴۸ ك_آ	–	+	خونریزی گوارشی	اتوپسی انجام نشد
ا_ش	۴۹	زن	درد پا وشکستگی استخوان	۷ سال	۱۳	۱/۵	۹ ب_ل	۴۳۱	انجام نشد	–	Chief celladenoma بیوپسی برآمدگی استخوانی ولئه
س_ا_ع	۶۳	زن	برجستگی‌های متعدد استخوان	۲ سال	۱۱/۶	۱/۹۵	۸۶	۳۲۱	+	–	بیماری فون‌رك‌لینگ‌هوزن Chief cell adenoma
ع_غ_ا	۶۰	زن	دردپاها وران‌وکمر و عدم توانائی به‌حرکت	۹ ماه	۱۳/۳	۳	۶۵ ك_آ	–	–	–	بیمار با عمل جراحی موافقت نکرد

(*) کینگ آرمسترانگ King - Armstrang (طبیعی ۱۴–۴)

(**) بسی‌لاری Bessy Lawry (طبیعی ۲/۹–۱/۸)

(***) تصاویر رادیو گرافیك مشخصه هیپر پاراتیروئیدیسم موجود بود .

چهار بیمار از ناراحتی‌های گوارشی که باحتمال قوی بعلت زخم معده و یا اثنی‌عشر بوده است شکایت داشتند . در یك مورد شدت بیماری سبب شدکه بیمار تحت عمل‌جراحی قرار گیرد. درموردی دیگر خونریزی شدید دستگاه گوارش سبب مرگ بیمار گردید . درمورد اخیر متأسفانه اتوپسی انجام نشد وبنابراین تشخیص‌قطعی ضایعه مربوط ممکن نگردید . در تمام هشت موردی که تحقیقات رادیولوژیك استخوانها در آنها انجام شد ضایعات مشخصه هیپرپاراتیروئیدیسم در استخوانها نمایان بود. مخصوصاً در این مورد جذب زیرپریوستی‌استخوانهای‌انگشتان دست قابل‌ذکراست. در هیچیك‌ازبیماران (جز درمورد بیماری‌که دچارخونریزی دستگاه گوارش گردید) کم‌خونی‌وجود نداشت. آزمون‌های مربوط به‌کار کلیه‌ها ـ مقدار پروتئین خون وسایرآزمون‌های معمولی طبیعی بودند. همه این‌بیماران تغییرات ویژه هیپرپاراتیروئیدیسم‌ازنقطه نظر کلسیم وفسفر خون، یعنی بالا بودن‌کلسیم خون و پائین‌بودن فسفرخون‌را نشان دادند. بالاترین رقم‌کلسیم دراین بیماران ۱۶ میلی‌گرم و پائین‌ترین رقم فسفر خون ۱/۲ میلیگرم درصد بوده است ولی بطورکلی حدودکلسیم خون پائین‌تر از ۱۳ میلی‌گرم درصد و فسفر خون بالاتر از ۱/۵ میلی‌گرم درصد بوده است . حد متوسط‌کلسیم خون دراین‌گروه ۱۲/۷۵ وحد متوسط فسفر خون ۲ میلی‌گرم میباشد. نکته جالب‌توجه وجود یك بیماراست که در آن‌کلسیم خون فقط درحد بالای طبیعی بوده است. رویهم رفته همه بیماران دارای فسفر خون‌کمتر از حد طبیعی بوده‌اند. اندازه‌گیری‌کلسیم ۲۴ ساعته ادرار نیز در همه موارد وجود دفع فراوان‌کلسیم را از راه ادرار در این بیماران نشان داده است . هرچندکه درموقع اندازه‌گیری‌کلسیم ادرار، این‌بیماران‌تحت‌رژیم غذائی استاندارد از نظر محتوی کلسیم و فسفر نبوده‌اند، معهذا مقدار روزانه‌کلسیم ادرار درهمه بالاتراز ۳۲۰ میلی‌گرم درروز بوده است. نکته دیگر در این‌گروه افزایش فسفاتاز الکالن سرم در همه بیماران بوده است.

نکته بسیارجالب دراین دسته بیماران فقدان ناراحتی‌های مربوط به‌مجاری ادراری‌است‌که نه ازنظر سابقه و نه ازنظرآزمایش‌های رادیولوژیك‌که درچند مورد انجام شده بود علائمی دال بروجود سنگ‌های مجاری ادراری بدست نیامد. بعلاوه در هیچ موردی ، نشانه‌ای ازوجود پانکراتیت، فشارخون بالا، نقرس و شبه‌نقرس وسایر بیماریهائیکه با هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه گزارش شده‌است ظاهر نبود (۱) . جز در سه موردکه تحت عمل جراحی برای برداشتن‌آدنوم‌پاراتیروئید قرارنگرفتند، تمام بیماران دیگردارای یك‌آدنوم‌بودند وتقریباًدرهمه، نوع سلولهای‌تشکیل‌دهنده‌آدنوم از سلولهای‌اصلی(Chief cell) بوده‌است درمواردی‌که بافت‌برداری استخوانی انجام گرفت تغییرات‌ویژه بیماری فون رکلینگ هوزن مشاهده گردید .

درهمه بیماران پس‌ازانجام عمل‌جراحی، مقدارکلسیم خون به‌حد طبیعی بازگشت . در هیچ‌کدام پی‌گیری طولانی از نظر تحول ضایعات استخوانی انجام نشد . ولی عدم مراجعه مجدد تمامی بیماران درطی سالیانی‌که از عمل جراحی گذشته است شاید این نکته‌را برساندکه ناراحتی‌های استخوانی‌آنها پس‌از عمل چندان شدید و زمین‌گیرکننده نبوده است.

برای اینکه زمینهٔ بحث درمورد این بیماران واضح‌تر باشد بطور اختصار توضیحاتی درمورد علائم بالینی‌بیماری هیپرپاراتیروئیدیسم که در منابع مختلف ذکر شده است میدهیم و آنگاه به مقایسه تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی بیماران خود میپردازیم

بیماری هیپرپاراتیروئیدیسم بیشتر در زنان دیده شده‌است وبیش‌از سه چهارم از بیماران از جنس مؤنث میباشند (۵) . این بیماری معمولا دردهه‌های سوم وچهارم زندگی انسان ظاهر میشود (۱). چنانکه در مقدمه گفته شد دستگاه‌هائیکه بیش‌از همه درهیپرپاراتیروئیدیسم اولیه درگیر میباشند عبارتند از: کلیه، استخوان‌ها و دستگاه گوارش . در زیر مختصری درباره تظاهرات بالینی این بیماری بحث میکنیم.

ضایعات کلیوی (۱)

این ضایعات درنتیجه رسوب‌کلسیم درلوله‌های کلیوی و یا بعلت پیدایش‌سنگ‌های مکرر درلگنچه وسایر قسمت‌های مجاری‌حاصل میشود. درنتیجه دونوع ضایعه‌کلیوی درهیپرپاراتیروئیدیسم اولیه میتوان پیدا کردکه اولی نفروکالسینوز (Nephrocalcinosis) و دومی سنگهای‌کلیوی (Nephrolithiasis) میباشد. نکته‌جالب توجه این‌است‌که این‌دوضایعه بندرت همزمان دریك بیمار وجود دارد.

از نظر بالینی گاهی بیمار هیچ‌گونه شکایت‌کلیوی ندارد و گاهی ممکن است ازادرار زیاد شکایت‌کند. گاهی بعلت رسوب‌کلسیم در لوله‌های‌کلیوی اختلال‌کار قسمت‌لوله‌ای‌کلیه میتواند سبب‌پیدایش قند ویا اسیدهای آمینه در ادرار ویا Renal tubular acidosis شود. در مراحل پیشرفته‌تر، تقلیل فیلتراسیون‌گلومرولی ، سبب احتباس اوره و سایر مواد سمی و بنا براین ظهور علائم اورمی میشود . وجود سنگ در مجاری ادراری میتواند موجب ایجاد کولیك‌های متعددکلیوی گردد. با پیدایش انسداد مجاری‌کلیوی و عفونت‌های‌ادراری مکرر، ازبین رفتن‌نسج‌کلیه، سریع‌ترانجام میگیرد وعلائم اورمی زودترپدیدار میگردد. باید متذکر شویم‌که نارسائی‌کلیوی حاصل از هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه میتواند سبب

شود که میزان کلسیم خون بحد طبیعی ویا پائین‌تر از طبیعی ومیزان فسفر خون به‌حد طبیعی ویا بالاتر تغییر پیدا کند و بنابراین علائم آزمایشگاهی هیپرپاراتیروئیدیسم مسخ شوند.

چنانکه گفته شد امروزه در ممالک غربی هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه بیشتر بصورت بیماریهای کلیوی تظاهر میکند.

ضایعات استخوانی(۱) :

ضایعات مشخصه استخوانی هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه همان بیماری فون رکلینگ هوزن یا استئیت فیبروزاسیستیکا است . هرچند که فقط ۱۰ تا ۲۵ درصد از بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم دارای تظاهرات استخوانی خاص بیماری فون رکلینگ هوزن هستند ، معهذا 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 فون‌رکلینگ هوزن درهیپرپاراتیروئیدیسم نسبتاً نادر است.

از نظر بالینی دردهای منتشر استخوانی (بدون تغییرات خاص رادیولوژیك استخوان‌ها) شکایت عمده بیماران میباشد. ولی اگر دمینرالیزاسیون استخوان‌ها منجر به شکستگی و تغییر شکل آنها شود آنوقت درد شدید و اغلب موضعی میگردد . پرتونگاری استخوانی، معمولاً دمینرالیزاسیون، استئوپروز، ضایعات کیستیك، شکستگی‌ها و تغییر شکل استخوان‌ها را نشان میدهد . لازم است متذکر شویم که ضایعات کیستیك درهیپرپاراتیروئیدیسم اولیه شامل دونوع کیست‌های استخوانی وتومورهای قهوه‌ای رنگ (Brown-tumors) میباشند که از نظر رادیولوژیك تصویرهای مشابهی ایجاد میکنند. معهذا از نظر آسیب شناسی این دونوع ضایعه کاملا مجزا از یکدیگر میباشند. کیست‌های استخوانی حفره‌های مملو از مایع و پوشیده از بافت فیبروز هستند. این کیست‌ها معمولاً موضع زیرپریوستی دارند ودرپرتونگاری استخوان‌های انگشتان دست، تصویرهای مشخصی‌را پدیدار میسازند. تومورهای قهوه‌ای رنگ ازنسج استخوانی دکالسیفیه و حاوی عناصر عروقی وسلولی (مخصوصاً استئوپلاست‌ها و استئوکلاست‌ها) میباشند .

بعداز درمان جراحی، تصویرهای رادیولوژیك تومورهای قهوه‌ای رنگ بعلت کالسیفیه‌شدن استخوان ناپدید میشوند ولی تصویر مربوط به کیست‌های استخوانی باقی میماند.

ضایعات دستگاه گوارش(۶)

دراغلب بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه، اختلالات گوارشی از قبیل کمی‌اشتها، تهوع، استفراغ، یبوست ودردهای شکم وجود دارد. ازبیماریهای گوارشی که بیشتر ازهمه با هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه دیده شده است زخم اثنی‌عشر و پانکراتیت را نام میبریم . رابطهٔ بین وجود زخم اثنی عشر و هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه برای اولین بار در سال ۱۹۴۶ گزارش شده است (۷). از آن ببعد تحقیقات فراوان وجود این رابطه را باثبات رساند. ارقامی که در مورد شیوع بیماری زخم اثنی عشر در هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه وجود دارد نشان میدهد که بطورمتوسط ۱۴/۲٪ ازبیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم‌اولیه، دارای‌زخم اثنی‌عشر قابل‌اثبات بوسیله‌رادیولوژی میباشند. اگر زخم‌های اثنی‌عشری که‌بطوربالینی دراین بیماران تشخیص داده شده‌است را نیز در نظر بگیریم برقم ۳۰٪ نزدیك میشویم. حال آنکه مطابق این تحقیقات که درامریکا انجام شده حداکثر شیوع بیماری زخم اثنی‌عشر درافراد معمولی از ۲/۵ ٪ (در مردان ۳/۸٪ و در زنان ۱٪) تجاوز نمیکند. بنابراین شیوع بیماری‌زخم اثنی‌عشر درهیپرپاراتیروئیدیسم اولیه پنج و شاید ده بار بیشتر از افراد معمولی میباشد.

مکانیسم‌تولیدزخم‌اثنی‌عشر درهیپرپاراتیروئیدیسم‌اولیه‌کاملا روشن نیست اگر باتزریق املاح کلسیم، کلسیم خون‌را بالا بریم ترشح اسیدوپپسین و حجم شیره معده افزایش پیدا میکند . ظاهراً این افزایش بدلیل‌افزایش ترشح گاسترین‌بوسیله هیپرکلسیمی‌صورت میپذیرد. در یك سوم بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم، ترشح پایه‌ای اسید معده (Basal acid Secretion) از افراد معمولی بیشتر است. ازطرف دیگر بالا رفتن کلسیم خون دربیماران مبتلا به زخم اثنی عشر بیشتر از افراد معمولی سبب بالا رفتن حجم و اسیدشیره معده ومیزان گاسترین‌خون میشود. ازاین جهت امکان داردکه مکانیسم ایجاد زخم اثنی‌عشر درهیپرپاراتیروئیدیسم اولیه بالا بودن ترشح اسیدی معده در این بیماران باشد. البته دربعضی از بیماران مبتلا به هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه تومورهای ترشح کننده گاسترین نیز ممکن است وجود داشته باشد که باعث ایجاد قرحه‌های اثنی‌عشرشود. عده کمی ازاین بیماران به‌گروه آدنوماتوز متعدد فامیلی (Familial Multiple Endocrine Adenomatosis) متعلق میباشند. مواردفراوانی ازپانکراتیت‌همراه با هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه گزارش شده‌است. علل مختلفی‌برای توجیه رابطه بین پانکراتیت وهیپرپاراتیروئیدیسم اولیه بیان شده است که درحال‌حاضرمورد قبول همه محققین دراین مسأله نیست.

چنانکه ذکر شد وجود همزمان عوارضی که به پوست ، دستگاه قلبی- عروقی ، سیستم ماهیچه‌ای - عصبی ومفاصل مربوط میشود نیزدرهیپرپاراتیروئیدیسم اولیه گزارش شده‌است که بعلت اجتناب از طول کلام از ذکر آنها صرفنظر میشود. همینقدر باید متذکر شد که آرتریت‌ها ، نقرس، بالابودن اسیداوریك خون و بالاخره وجود نقرس کاذب (Pseudo - Gout) در هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه گزارش شده است(۱).

ازنظر آزمایشگاهی تغییر اساسی دراین بیماران بالا بودن کلسیم خون وپائین بودن فسفرخون میباشد. بالا بودن کلسیم‌خون گاهی چندان اندك است که فقط تکراراندازه گیری درزمان‌های‌مختلف میتواند وجود آن را ثابت کند . بندرت مواردی از هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه‌حتی باتظاهرات شدید استخوانی ومیزان‌طبیعی کلسیم خون گزارش‌شده‌است. میزان فسفرخون گاهی‌طبیعی‌است. افزایش دفع ۲۴ساعت کلسیم ادرار در بسیاری از موارد دیده شده است . اخیراً بالا بودن‌کلر خون (به‌میزان بالاتر از ۱۰۲ میلی اکیوالان درلیتر) وپائین بودن بیکربنات خون، بعنوان نشانه‌ای که در هنگام وجود هیپرکلسیمی میتواند ما را بیشتر به‌تشخیص هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه راهنمائی کند شرح داده شده است(۸). بالا بودن فسفاتاز آلکالن خون فقط در موقع درگیری منتشر استخوان‌ها دیده میشود(۱).

آزمون‌های مخصوصی که برای ارزیابی‌کارغدد پاراتیروئید ابداع شده است در مواقع خاصی میتواند از نظر تشخیص کمك کند. از تست‌هائیکه مخصوصاً اخیراً مورداستفاده قرارگرفته است باید اندازه گیری میزان هورمون پاراتیروئید را درخون نام ببریم ، هرچند روش‌های‌اندازه گیری فعلادرمراکز بخصوصی‌مورداستفاده است ولی امکان دارد استعمال آن درآینده نزدیکی ازطرف سایر مراکز نیزعملی گردد(۱). بالاخره باپیداشدن رابطه‌بین‌هورمون پاراتیروئید و Cyclic AMP اندازه گیری Cyclic AMP ادرار نیز درتشخیص این‌بیماری بعنوان آزمایش جدیدی پیشنهاد شده است (۹).

برای تعیین محل غددیکه هورمون زیاد ترشح میکنند از آنژیوگرافی‌سلکتیو، اسکانینگ غدد پاراتیروئید بوسیله Se - Methionine) رادیو آکتیو و اندازه گیری میزان هورمون در سیاه رگهای‌غددپاراتیروئید باویا بدون مالیدن‌شدید غدد مزبوراستفاده شده است (۱۰) .

با درنظر گرفتن پیشرفت‌های تکنیکی در اندازه گیری هورمون پاراتیروئید وابداع روش‌های حاضربرای پیداکردن محل غده یا غددی‌که بیش ازحد این هورمون را ترشح میکنند امید میرودکه تشخیص این‌بیماری درآینده نزدیکی بطور دقیق‌تری انجام گیرد. درشرایط فعلی لااقل درایران توجه داشتن بامکان وجود بیماری و استفاده از آزمایش‌های معمولی کلسیم و فسفر خون و مطالعه رادیولوژیك استخوان‌ها وکلیه‌ها دربیشتر اوقات مارا به‌تشخیص صحیح راهنمائی خواهد کرد.

چنانکه از مطالعهٔ شرح حال مختصر بیماران ما در بیمارستان فیروزگر بخوبی پیدا است لااقل در بسیاری از موارد شکایت از ناراحتی‌ها و دردهای استخوانی باید اولین اخطاری باشدکه توجه مارا به امکان وجود بیماری هیپرپاراتیروئیدیسم جلب کند. هرچند دربعضی ازبیماران شکایات‌مربوط بدستگاه گوارش وجود داشته وحتی یکی ازبیماران تحت عمل جراحی برای درمان‌زخم اثنی‌عشرقرارگرفته‌بود ولی درهمه این‌موارد فقط بااندازه گیری میزان کلسیم وفسفرخون‌بوده‌که‌تشخیص‌بیماری هیپرپاراتیروئیدیسم میسر گردیده است. نکته قابل توجه عدم وجود تظاهرات بالینی کلیوی دراین بیماران است. سئوالی‌که پس‌از مطالعه موارد فوق مطرح میشود اینستکه آیا نوع بالینی شایع هیپرپاراتیروئیدیسم درایران معمولا با درگیری‌های استخوانی همراه است؟

اگر موارد دیده شده در بیمارستان فیروزگر معرف نوع بالینی شایع هیپرپاراتیروئیدیسم درایران باشد لازم‌است ببینیم چرا این نوع بیماری باید درایران دیده شود. چنانکه گفته شد درسالهای اخیر درکشورهای غربی مخصوصاً در ایالات متحده بیماران مبتلا به‌هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه معمولا بانارا‌حتی‌های‌کلیوی به‌پزشك مراجعه میکنند. نسبت‌بیمارانیکه درآنها ناراحتی‌های استخوانی غالب‌باشدکمتراست واین‌تصوربرخلاف‌آنچیزی‌است‌که درابتدای قرن در آنجا شایع بوده‌است . محققان مختلف به این‌نکته تکیه کرده‌اندکه بدلیل‌استعمال غذاهای‌سرشار ازکلسیم، امکان‌تغییرات واضح استخوانی در این بیماران‌کمتر شده است. در بیماران ما تاریخچه دقیقی ازمقدار مصرف روزانه‌کلسیم، فسفر و سایراملاح و موارد دیگر گرفته نشده بود.

ظاهراً کمبود واضح غذائی در هیچ‌کدام از این بیماران وجود نداشت. درهمه آنها مقدار پروتئین و آلبومین خون طبیعی بود. هیچ‌کدام علائم سوء جذب و سوء تغذیه واضحی را دارا نبودند. آنچه قابل توجه است اینستکه این بیماران ، زنانی بوده‌اند که همه آنها بدون استثنا چندین‌بار حامله شده‌اند و نوزادان خودرا برای بیش‌از یکسال شیر داده‌اند . با درنظرگرفتن اینکه مصرف شیر و لبنیات در ایران نسبتاً کم است و این بیماران مقدارزیادی کلسیم در دوران حاملگی و شیردادن نوزاد خود از دست داده‌اند بنظر ما باحتمال زیاد کمبود نسبتاً فاحشی از نظرکلسیم در این بیماران باید موجود بوده باشد . ظهور پاراتیروئیدیسم وکمبود احتمالی‌کلسیم وفسفرشاید دراین بیماران‌سبب‌شده‌که اثرتخریبی هورمون پاراتیروئیدیسم بسرعت و شدت بیشتری ظاهر شود و در بسیاری علائم واضح وکلاسیك بیماری فون‌رکلینگ هوزن‌پدیدار گردد.

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. McGrow-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.