

أورام القواتم ،
والمستقتمات ، وأورام
الكبة

والمتلازمات المرتبطة بها

أورام الغدد الصماء المتعددة نوع 2 ،

متلازمة فون هيل لينداو ،

الورم العصبي الليفي نوع 1 ، متلازمة ورم

المستقتمات نوع 1-4

كُتِبَ لِلْمَرْضَى وَأَسْرَهُم

الأستاذ الدكتور الطبيب هارتموت بيتر هيرمان نيومان ، فرايبورغ ، ألمانيا

نوفمبر 2012

ترجمة طبعة اللغة العربية

الأستاذ الدكتور وعدالله شريف الملاعبد

الدكتور شريف وعدالله شريف الملاعبد
الدكتور ياسر وعدالله شريف الملاعبد
الدكتور عمر وعدالله شريف الملاعبد

عناوين العمل والبريد الإلكتروني للأطباء الذين
قاموا بالترجمة
وإعداد نسخة اللغة العربية

1. أ. د. وعدالله شريف الملاعبد

طبيب أستاذي أول، قسم الكيمياء الحيوية السريرية، دائرة الأمراض وطب المختبرات، المستشفى
السلطاني، ص ب 1331، السيب 111، مسقط، سلطنة عُمان.

Prof Dr Waad–Allah Sharef Al–Mula Abed *MBChB MSc FRCPath*

Dept of Clinical Biochemistry, Directorate of Pathology and Laboratory
Medicine, Royal Hospital, PO Box 1331, Seeb 111, Muscat, Sultanate of
Oman; email: drsharef@live.com

2. د. شريف وعدالله شريف الملاعبد

طبيب أختصاص، قسم طب الأطفال، مستشفى جامعة السلطان قابوس، ص ب 38، الخوض
123، مسقط، سلطنة عُمان.

Dr Sharef Waadallah Sharef Al–Mulaabed *MD DCH MRCPCH(UK)*

Dept of Child Health, Sultan Qaboos University Hospital, PO Box 38,
AlKhod 123, Muscat, Sultanate of Oman; email: drsharefw@gmail.com

3. د. ياسر وعدالله شريف الملاعبد

طبيب أختصاص، قسم الطب الباطني، مستشفى جامعة السلطان قابوس، ص ب 35، الخوض
123، مسقط، سلطنة عُمان.

Dr Yasser Waad–Allah Sharef Al–Mula Abed *MBChB MRCP MRCP(UK)*

Dept of Internal Medicine, Sultan Qaboos University Hospital, PO Box 38,
AlKhod 123, Muscat, Sultanate of Oman; email: mulaabed@yahoo.com

4. د. عمر وعدالله شريف الملاعبد

طبيب أختصاص، قسم جراحة المسالك البولية، مستشفى جامعة السلطان قابوس، ص ب 38،
الخوض 123، مسقط، سلطنة عُمان.

Dr Omar Waad–Allah Sharef Al–Mula Abed *MBChB MRCS*

Dept of Urology, Sultan Qaboos University Hospital, PO Box 38, AlKhod
123, Muscat, Sultanate of Oman; email: dr_omar_mosul@yahoo.com

كلمة شكر من أسرة الترجمة الى اللغة العربية

كان من دواعي سرورنا تلبية دعوة الأستاذ الدكتور هارتموت نيومان لنا ومن خلال الحرص العلمي والمهني المتبادل في الحقول التشخيصية والعلاجية والوقائية في أورام القوائم والمستقتات وأورام الكبة والمتلازمات والأمراض ذات العلاقة بها بترجمة هذا الكتيب الى اللغة العربية (بعد أن تم ترجمة النسخة الاصلية باللغة الألمانية الى اللغات الإنجليزية، الفرنسية، الإسبانية، التركية، الهولندية، المجرية، والبرتغالية) لما للغة العربية من قيمة أصيلة معهود لها في التاريخ العربي والإسلامي إضافة الى كونها اللغة الأساسية المشهود لها عالميا ويتكلمها مئات الملايين من الناس في مختلف بقاع العالم. لقد تم تواصل الأستاذ الدكتور هارتموت نيومان معنا بخصوص ترجمة الكتيب خلال زيارته في فبراير 2012 الى المستشفى السلطاني ومستشفى جامعة السلطان قابوس في مسقط بسلطنة عُمان ضمن التعاون المهني في التشخيص الجزيئي الجيني للمرضى المصابين بأمراض القوائم وأورام المستقتات المُشخصين في هذه المستشفيات المرجعية. من أجل ذلك قمنا وضمن تخصصاتنا الطبية المختلفة بمراجعة دقيقة وعميقة لجميع الفصول والأشكال والجداول والمراجع المختلفة لترجمتها الى اللغة العربية. إن هذه النسخة العربية ستشارك في تثقيف وتوجيه القاريء الكريم مريضا كان أم طبيبا بالأسس العلمية المختلفة لهذه الأورام والأمراض والمتلازمات مما سيساعد في التثقيف و التوجيه العلمي الصحيح للقاريء ضمن أحدث الأدلة والبراهين العلمية المعمول بها عالميا فيما يخص هذه الأمراض من مُسببات وعلامات وتشخيص وعلاج ومتابعة ووقاية وجداول بالطفرات الوراثية إضافة الى سرد المراجع والمنشورات العلمية التي بالأمكان الاستعانة بها والرجوع اليها في المجالات العلمية والمواقع الإلكترونية عند الحاجة الى توسيع وتعميق المعرفة والدراية في الحقول ذات العلاقة. يتضمن الكتيب العديد من المعلومات المستمدة من المرضى أنفسهم من خلال الأسئلة والاستفسارات الموجهة اليهم عن خبرتهم مع هذه الأمراض إضافة الى الطرق والاساليب المتبعة في التشخيص والعلاج في المراكز التخصصية وخاصة المستشفى والمختبر التخصصي في فرايبورغ بألمانيا، متمنين أن تحقق هذه الطبعة الأهداف المنشودة للوصول الى أفضل السبل في تشخيص وعلاج هذه الأمراض.

مسقط ، سلطنة عُمان

التبرعات والهبات

نود إعلام القراء الكرام أن هذا الكُتيب عن ورم القواتم وورم جُنَيْب العقدة العصبية وورم الكبة والاضطرابات و الأمراض والمتلازمات ذات الصلة مُتاح لجميع القراء مجاناً. كان في نيتنا عند إعداد هذه الكُتيبات (باللغات المختلفة) هو توفير أفضل المعلومات للمرضى وعوائلهم الذين يعانون من هذه الأمراض والمتلازمات، وينبغي لهذه المعلومات أن تكون متاحة في اللغة الأصلية للمرضى. لذلك بدأ وحرص المؤلف البروفسور هارتموت نيومان على الإتصال والتنسيق مع الخبراء والأختصاصيين في مختلف دول العالم من أجل ترجمة الكُتيب من النسخة الأصلية باللغة الألمانية الى عدد من اللغات ومنها اللغة الإنجليزية و العربية إضافة الى اللغات الأخرى لتعميم الفائدة الطبية والعلمية الى جميع القراء من المرضى والأطباء والعاملين في القطاعات الطبية والصحية علماً أن جميع هذه الترجمات متاحة الآن أيضاً على الشبكة العنكبوتية الدولية (الانترنت).

نبتغي في هذه الترجمات مرة أخرى إيصال أفضل المعلومات للمرضى إضافة أيضاً الى الأطباء في الاختصاصات الطبية المختلفة وخاصة الاختصاصيين في مجالات الطب الباطني، طب الغدد الصماء، جراحة الغدد الصماء، طب الأنف والأذن والحنجرة، الهندسة الوراثية، وغيرها من الاختصاصات .

تم إعداد وإنجاز العمل وإكمال هذا الكُتيب بمشاركة العديد من المرضى الذين ساعدوا بالإجابة على الكثير من الاسئلة التي ساهمت بتزويد الكُتيب بالكثير من المعلومات إضافة الى مشاركتهم وغيرهم بالتبرعات. وسنكون سعداء لتلقي التبرعات والهبات، ويمكن أن يتم ذلك مباشرة إلى مركز رعاية المرضى، ولكن الأفضل أن يكون الاسهام من المرافق الوطنية أو الدولية التي تهدف الى توفير الرعاية الأفضل لهؤلاء المرضى، علماً أن الحساب المصرفي للتبرعات هو:

الأستاذ الدكتور هارتموت نيومان ، دويتشه بنك ، فرايبورغ ، ألمانيا

Prof. Dr. Hartmut Neumann Deutsche Bank, Freiburg, Germany

IBAN: DE27 680 700 300 264 710 500

BIC: DEUT DE 6F XXX

نقترح الاتصال بالبروفيسور هارتموت نيومان لغرض التبرع على البريد الالكتروني التالي :

hartmut.neumann@uniklinik-freiburg.de

شكر وتقدير من الأستاذ الدكتور هارتموت نيومان ،
فرايبورغ ، ألمانيا

مؤلف الطبعة الرئيسية (باللغة الألمانية)

يهدف هذا الكُتيب إلى إعطاء معلومات وافية عن أورام القوائم والمستقدمات والكبة والأورام ذات العلاقة بها وانتدابهم إلى الأشكال الموروثة. نشأت فكرة كتابة الكُتيب من رغبات مرضانا وعلى خلفية سنوات العمل السريرية والعلمية والمنشورات العلمية المتعددة التي تغطي هذا الموضوع المعقد من جوانبه المختلفة. يستند هذا الكُتيب على نتائج التعاون مع العديد من الزملاء في فرايبورغ / المانيا وخارجها. وأود أن أعتنم هذه الفرصة لأشكر الجميع على اللقاءات التي لا تحصى، الشخصية منها أو تلك التي تمت عن طريق البريد الإلكتروني، والتي كانت مرتبطة بتاريخ عائلي معين أو مشروع علمي. فيما يخص النسخة الألمانية الأصلية والتي تم اعتمادها للترجمة الى اللغات الاخرى أود أن أشكر جميع الزملاء العاملين بمختبرنا في فرايبورغ بألمانيا والعديد من الزملاء في التخصصات المختلفة الأخرى في فرايبورغ المذكورين على الصفحة الخاصة بالباحثين الذين ساهموا بمراجعة الكُتيب والمتضمنة للعديد من الأفكار المضافة. إضافة الى ما تقدم فقد تم استخدام بعض النتائج من المنشورات العلمية المنشورة لي منفردا أو مع الآخرين والتي تم تنسيقها في الأجزاء ذات العلاقة في هذا الكُتيب، علما انه تم سرد هذه المنشورات في صفحة المصادر العلمية من هذا الكُتيب.

المحتويات	الصفحة
1. نصائح وإرشادات للقراء	7-6
2. معايير الخبرة والجودة لمراكز علاج أورام القواتم والمستشفيات والكبة	8
3. ماهو ورم القواتم ؟ ورم المستشفيات ؟ ورم الكبة ؟	13-9
4. مدى خطورة ورم القواتم	18-14
5. علامات وأعراض ورم القواتم وورم المستشفيات	21-19
6. العلامات والفحوصات المختبرية التشخيصية (الكيمياء الحيوية)	27-22
7. التصوير	36-28
8. العلاج قبل الجراحة	38-37
9. العلاج الجراحي لأورام القواتم من الغدة الكظرية	47-39
10. العلاج الجراحي لأورام الكبة	50-48
11. الخصائص النسيجية (الأنسجة)	55-51
12. العناية بعد العملية الجراحية	58-56
13. أورام القواتم الخبيثة وأورام الكبة الخبيثة	63-59
14. التحليلات الجزيئية الجينية	81-64
15. ورم الغدد الصماء المتعدد النوع 2	87-82
16. متلازمة (مرض) فون هيل لينداو وورم القواتم	90-88
17. الورم العصبي الليفي النوع 1 و ورم القواتم	93-91
18. متلازمة ورم المستشفيات النوع 1 ، 2 ، 3 ، 4 .	106-94
19. حالات أستيئاتية (ورم القواتم في الحمل والطفولة و الشباب)	109-107
20. الجينات المرشحات الجديدة لورم القواتم الوراثية	110
21. الطفرات الوراثية ، جداول الطفرات ، والشفرة الوراثية	121-111
22. جداول الطفرات ، مركز الأورام ، فرايبورغ ، ألمانيا	131-122
23. مراجع مختارة	157-132

1. نصائح وإرشادات للقراء

هذا الكتيب عن أورام القواتم والمستقنمات والكبة والأمراض والمتلازمات المرتبطة بها (أورام الغدد الصماء المتعددة نوع 2 ومرض فون هيل لينداو والورم العصبي الليفي نوع 1 و متلازمة ورم المستقنمات نوع 1) يوفر أحدث المعلومات للمرضى والقراء استنادا إلى أعلى معايير الرعاية الطبية المتوفرة عالميا في هذا المضمار. من المهم أن ندرك وجهات النظر والمعلومات المختلفة من العديد من القراء للمعلومات الواردة في هذا الدليل والكتيب. على سبيل المثال قد يكون المريض في مرحلة اشتباه وجود الورم حيث تكون احتمالية وجود الورم هي من بين أمور أخرى يجب أن تؤخذ بنظر الاعتبار ضمن التشخيص المقارن أو المسببات للأعراض والعلامات، أو قد يكون لدى المريض ورم قد تم تشخيصه لكن لم تتم إزالته أو علاجه، أو أن يكون المريض قد تمت إزالة الورم منه جراحيا والمريض في عملية متابعة علاج طويلة الأجل. قد يكون هناك قراء آخرين أيضا يرمون الحصول على معلومات عن دور الاختبارات الجينية الوراثية ودور الجينات المرشحة لهذه الأورام أو الأهمية السريرية لنتائج اختبارات الطفرات والشفرة الوراثية. لتغطية هذه الأهداف تم جمع أقصى المعلومات لتوفير ما يحتاجه المرضى والقراء الكرام في كتيب واحد والذي نعتقده من الناحية العملية أجدر من تجزئة المعلومات في الكتيب إلى عدة كتيبات منفصلة قد يصعب على المرضى والقراء متابعتها، ولهذا ربما سيلاحظ القارئ وجود بعض التداخل والتكرار في سرد وتدوين المعلومات في هذا الكتيب. لذلك أيضا سعينا لتوفير تلك المعلومات للقارئ مع دليل المريض بأسلوب واسع ومركّز عن أورام القواتم، والمستقنمات، والكبة، وغيرها من الأمراض والمتلازمات المرتبطة بها علما أن كل قسم من أقسام الكتيب يحتوي على تعليق على المسائل الرئيسية والأجوبة لها .

يستند هذا الكتيب على سنوات طويلة من الخبرة للمؤلف الأستاذ الدكتور هارتمان نيومان في العيادة التخصصية لعلاج المرضى المصابين بهذه الأورام والمتلازمات إضافة إلى الخبرة التشخيصية والعلاجية والبحث العلمي في الجوانب الوراثية والجزيئية السريرية لهذه الأمراض في فرايبورغ ، ألمانيا والتي تم نشر العديد من المؤلفات والمقالات العلمية في الكتب والمجلات العلمية الرصينة عالميا في مجالات الطب

والجراحة وتخصصاتها الدقيقة ذات العلاقة بهذه الأورام بكل جوانبها. تم أيضا تضمين العديد من الأشكال والرسوم والأرقام لتوضيح نتائج التصوير الشعاعي بتقنياتها المختلفة والفحوصات المختبرية والمفاهيم الرئيسية المتعلقة بتفسيراتها . بذلنا أيضا قصارى جهدنا لاستخدام اللغة المبسطة للقارئ لجميع المعلومات والتفسيرات. وختاما فنحن ممتنون للغاية للحصول على الاقتراحات المختلفة للقراء في سبيل تحسين هذا الكُتيب وإضافة هذه الاقتراحات في الإصدارات المحدثة من هذا الكُتيب في المستقبل.

2. معايير الخبرة والجودة لمراكز علاج أورام

القواتم والمستقتمات والكبة

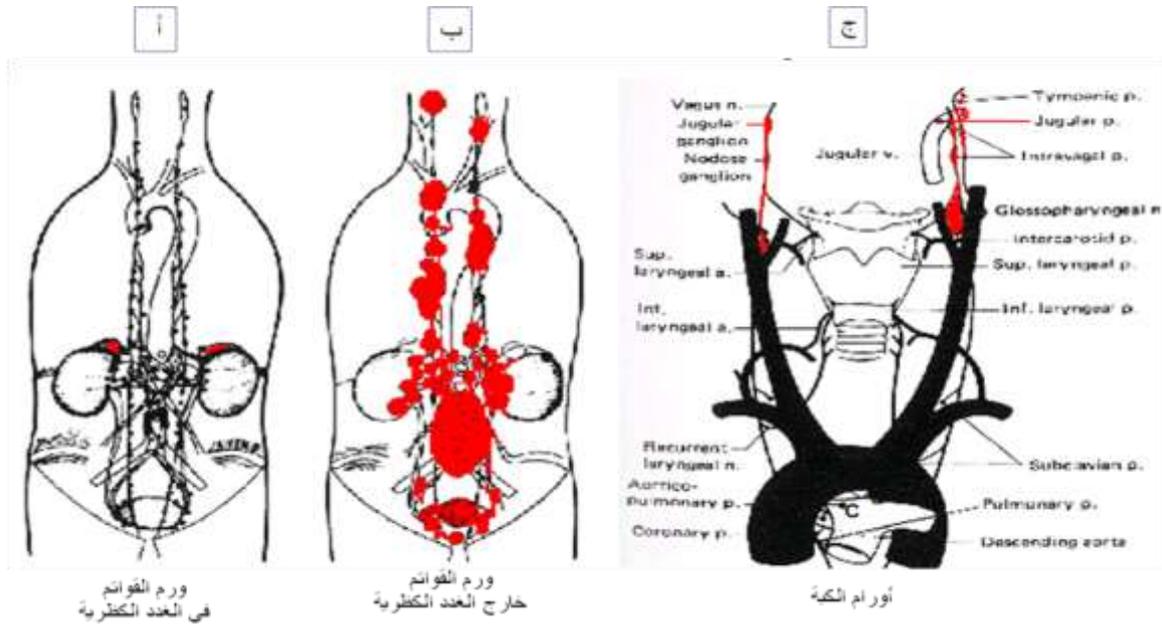
ينبغي أن يعامل المرضى الذين يعانون من ورم القواتم وورم المستقتمات في المراكز الطبية ذات الخبرة الخاصة في هذا المجال، ومن الضروري توفير المعرفة المقدمة كتلك المتوفرة في هذا الكتيب في هذه المراكز. إن هذه الأمراض نادرة الحدوث، وعدد المرضى الذين يتم تشخيص هذه الحالات سنويا لديهم ليس عاليا جدا ، حيث يتم تشخيص ما لا يقل عن 10 مرضى بورم القواتم سنويا، علما أنه حتى بعض المراكز الطبية الكبيرة قد لا تصل إلى هذا الرقم الذي يتعلق بالمرض. يجب أيضا الأخذ بنظر الاعتبار الاختلاف بين الأطباء الذين يقومون بتشخيص وعلاج هذه الأورام والتعامل مع المرضى المصابين وعوائلهم، علما أيضا أن بعض المرضى قد يكون لديهم خبرة غير مرضية في بعض الأحيان. يجب أن تكون الفحوص الطبية الوقائية تكاملية وأن تشمل على التشخيص الجزيئي والمشاورات. هذه الأساليب الحديثة للتحليل تتطلب مختبرات متخصصة إضافة إلى التشاور الوراثي، والدعم السريري كجزء من الطب الوقائي. سوف نرحب ونحرص بالتأكيد على أن يتم التعامل مع المرضى في هذه المراكز المتخصصة وفقا لهذه المبادئ التوجيهية والأرشادات الطبية الحديثة، وسوف نستقبل المرضى عن كل طيب خاطر عند قدومهم من الأماكن البعيدة إلى هذه المراكز، وسنقدم المعالجة الكافية للمرضى الذين يعانون من أورام الغدد الصماء والأمراض والمتلازمات ذات العلاقة في مراكزنا الطبية المتكاملة التخصصات ذات الرعاية الهادفة من أجل المستقبل.

3. ما هو ورم القواتم؟ ورم المستقتمات ؟ ورم الكبة؟

يُنظم الجهاز العصبي مجموعة متنوعة من العمليات والوظائف في الجسم البشري، والعديد من هذه العمليات هي تلقائية لتنظيم الوظائف الفسلجية على سبيل المثال معدل ضربات القلب، وضغط الدم، ومستويات الأوكسجين في الدم، والرقم الهيدروجيني (حموضة الدم)، ومعايير التنفس، وإمدادات الدم إلى الأعضاء، وتنظيم درجة حرارة الجسم، والهضم. لدى الجسم البشري شبكة وظيفية تنظيمية واسعة خاصة تدعى "النظام العصبي اللاإرادي" أو "المستقتمات" (الشكل 1) . الغدد الكظرية (إثنان في الجسم)، وبضمنها الجزء الأساسي للغدد الكظرية (وتسمى "النخاع" أو "لب الكظر") هي أكبر المستقتمات في الجسم، وهي تقريبا $3 \times 3 \times 1$ سم في الحجم وتقع فوق الكلى. تتكون الغدة الكظرية من النواة (اللب أو النخاع) واللحاء المحيطة بها. يسمى الورم المستمد من النخاع الكظري بـ (ورم القواتم) (الشكل 1 ، 2) حيث تنشأ من الخلايا أليفة الكروم الموجودة غالبا في لب الكظر وأحيانا من العقد العصبية الودية خارج الكظر، ويفرز هذا الورم كميات كبيرة من الهرمونات الكاتيكولامينية. تقع المستقتمات في العديد من المواقع المختلفة في الجسم، وخاصة في الصدر والبطن، وفي كثير من الأحيان على مقربة من الشرايين الكبيرة. تسمى الأورام التي تنمو في هذه المستقتمات الموجودة خارج الغدد الكظرية بـ (ورم القواتم خارج الكظر) ، (الشكل 3).

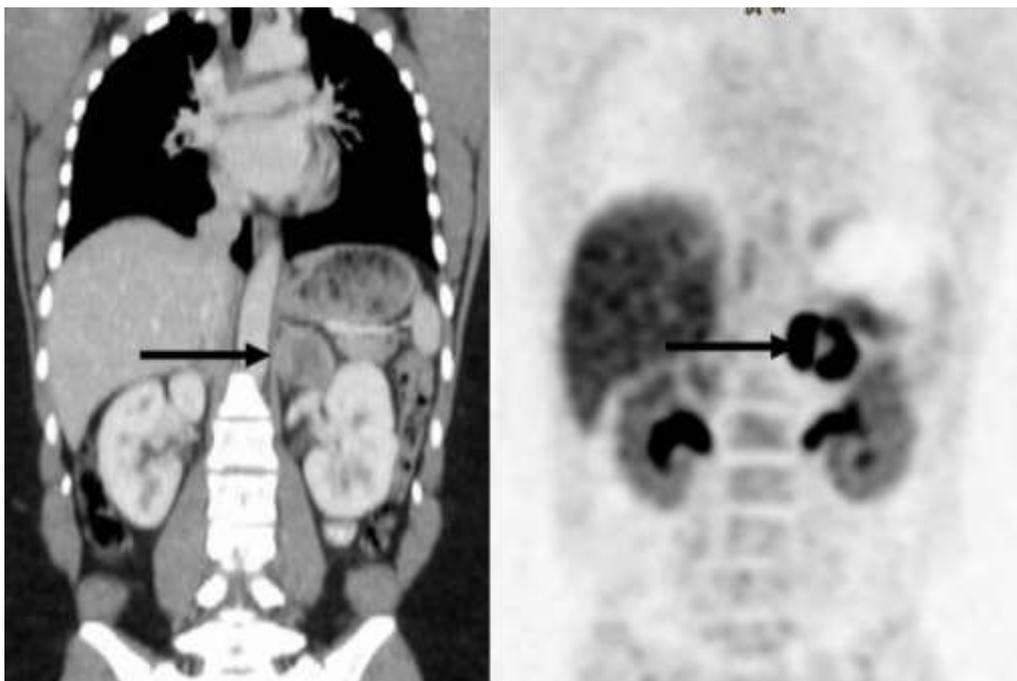
أورام القواتم (الشكل 2-4) في الغالب هي أورام حميدة ولا تنتشر الى خارج مواقعها. تنتج هذه الأورام كميات أكثر من الطبيعي من هرمونات الأدرينالين (أو إيبينفرين) والنورادرينالين (أو نورإيبينفرين)، ويتم إنتاج هذه الهرمونات كلا من الغدد الكظرية وغيرها من المستقتمات المنتشرة بالجسم والتي تعتبر مهمة لوظائفها الفسلجية. يمكن التحري والكشف عن هذه الهرمونات ونتاجها الأيضي من الميتانيفرين والنورميتانيفرين وحامض الفانيليل في الدم والبول. أعراض وعلامات ورم القواتم هي إلى حد كبير ناتجة عن ارتفاع مستويات هذه الهرمونات في الدم. والأعراض هي متعددة الجوانب و تؤثر على الجهاز القلبي الوعائي على وجه الخصوص. يعتبر ارتفاع ضغط الدم هو العلامة الأكثر شيوعا ويكون عادة بشكل

نوبات شديدة أو بشكل مستمر ويمكن أن يكون الارتفاع الهائل في ضغط الدم في الحالات القصوى مهدد للحياة ، وقد يؤدي إلى فشل القلب ونزيف المخ (السكتة الدماغية).

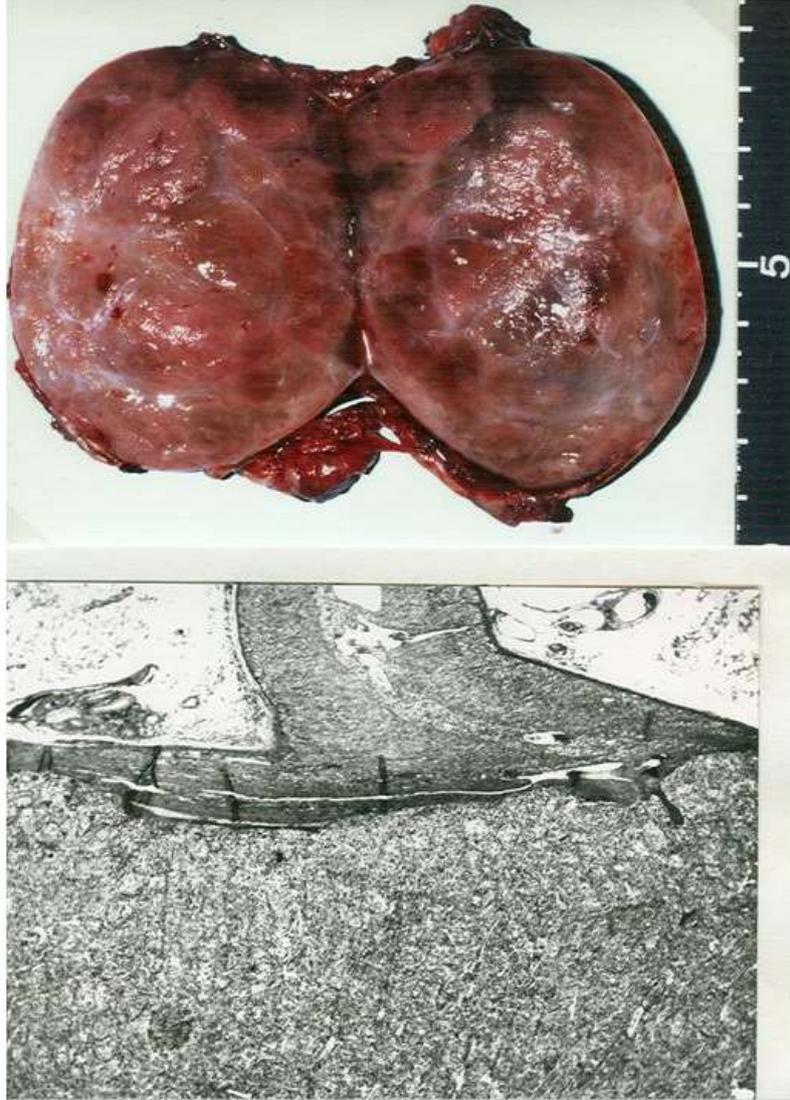


الشكل 1: نظام جُنَيْب العقد العصبية ومواقع ورم القواتم في الغدة الكظرية (اليسار)، ورم القواتم خارج الكظرية (الوسط)، وأورام الكبة (اليمين). وصفت مواقع الأورام لورم القواتم وورم الكبة باللون الأحمر.

(أ) و (ب) مستلة من : مانجر و جيفورد ، مجلة إرتفاع ضغط الدم السريرية J Clin Hypertens 2002 ؛ مجلد 4: ص 62-72 (بإذن من د. مانجر وجيفورد). (ج) مستلة من : كلينر س س ، كريملي ب م : أورام المستقدمات خارج الكظرية، أطلس علم أمراض الأورام، سلسلة 2، كراسة 9، واشنطن، معهد القوات المسلحة لعلم الأمراض AFIP ، 1974.



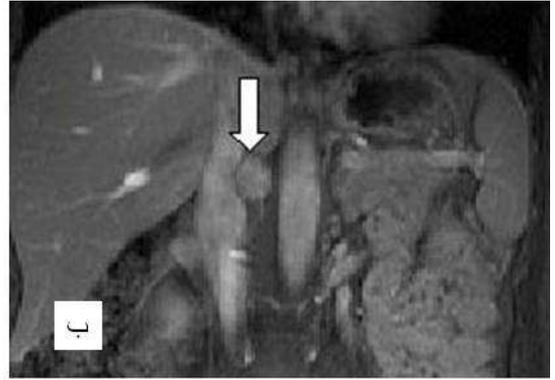
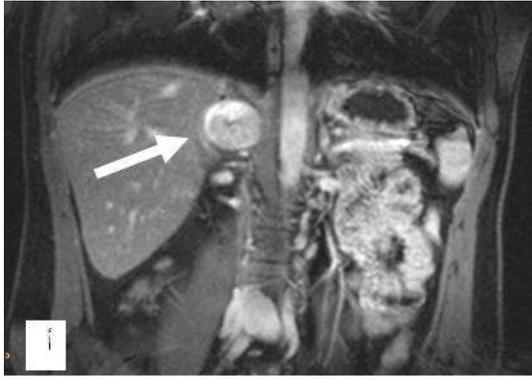
الشكل 2: ورم القواتم للغدة الكظرية اليسرى (المنظر الأمامي). التصوير بالأشعة المقطعية للصدر والبطن والحوض مع الكاشف (اليسار). PET-DOPA [F^{18}] لمناطق الجسم ذاتها (اليمين). الورم من الغدة الكظرية اليسرى والكبد والكلى مع زيادة الكاشف في الحوض الكلوي مقارنة بالنشاط الخلفي الظاهر.



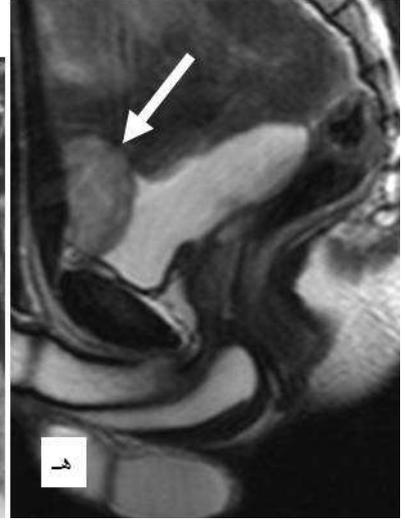
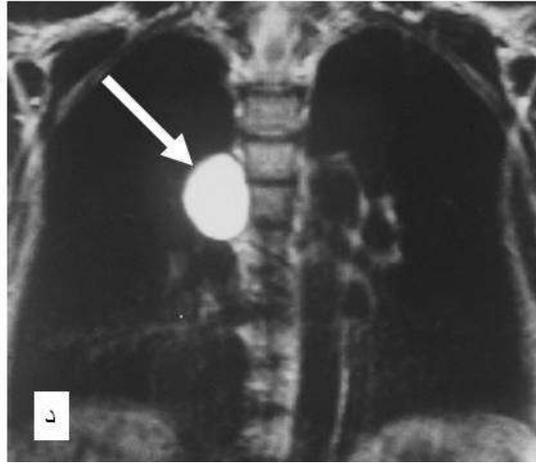
الشكل 3: ورم القواتم (7 سم في القطر) في الغدة الكظرية. الأعلى: مقطوعة الورم، وقطع في الوسط. الأسفل: قسم نسيجي. تقع أنسجة الورم في الـ 3/2 من الصورة، أعلاه الأنسجة الطبيعية للغدة الكظرية وتحيط بها الأنسجة الدهنية الخفيفة (اليسار واليمين).

أورام القواتم هي أورام نادرة. قد تظهر هذه الأورام في أكثر من شخص بالعائلة (عائلية) أو تظهر في أشخاص لا يوجد لديهم سجل عائلي بوجود المرض (غير عائلية). أغلبية أورام القواتم (ما يقرب من 90%) تنشأ في الغدد الكظرية، أما أورام القواتم خارج الكظر فتتسأ أساساً خارج الغدد الكظرية على مقربة من الغدد الكظرية أو على طول الشرايين الكبيرة القريبة من الغدد الكظرية أو في منطقة الصدر وتدعى

(ورم القواتم الصدري) وهي نادرة جدا. تحدث أورام القواتم في كلا الجنسين على حد سواء علما أن العمر النموذجي عند تشخيص المرض هو ما بين 30 إلى 50 سنة.



ورم القواتم في الغدة الكظرية



الشكل 4: ورم القواتم و أورام الكبة في الصور الإشعاعية:

أعلى اليسار: ورم القواتم الغدة الكظرية من اليمين (السهم). التصوير بالرنين المغناطيسي (المنظر الأمامي). أعلى اليمين: ورم القواتم خارج الكظر (السهم). التصوير بالرنين المغناطيسي (المنظر الأمامي). أسفل اليسار: ورم الكبة من الكبة الوداجي (السهم). تصوير الأوعية: (المنظر الأمامي): الأوعية الدموية الكبيرة القادمة من الشريان الأورطي الذاهب إلى الذراع ومنطقة الرقبة والرأس مرئية في الجزء السفلي، على الجانب الأيمن يقع ورم مستدير مع إمدادات وافرة من الدم. منتصف الأسفل: ورم القواتم من القفص الصدري (السهم). التصوير بالرنين المغناطيسي، والعرض الجانبي. يقع الورم المستدير في نهاية الجزء السفلي من القفص الصدري أمام العمود الفقري. أسفل اليسار: ورم القواتم من المثانة (السهم). التصوير بالرنين المغناطيسي، والعرض الجانبي. المثانة مليئة بالكاشف المرئي وراء الورم.

(أ) من نيومان ه ب ، وآخرون. طب العيون Ophthalmologe 2007؛ مجلد 104: ص 119-126 (بإذن من المؤلف والناشر). (د) من بندر ب ي ، وآخرون . مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأبيض J Clin Endocrinol Metab . 1997 ؛ (بإذن من الناشر) (للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع).

أورام الكبة (الشكل 3 ، 4) هي أورام تنشأ من مستقدمات في قاعدة الجمجمة والرقبة. تتم تسمية هذه المستقدمات حسب مواقع تواجدها: الكبة السباتية، الوداجية، الطبلية، أو المبهمية، وتسمى هذه الأورام السرطانية ب : الكبة السباتية، الوداجية، الطبلية، الخ، علما أنه لم يتم تسمية أورام القواتم والكبة تسمية

واضحة المعالم. في هذا الكُتيب تستخدم التسمية الشائعة المستخدمة من قبل معظم الأطباء. التسميات الصادرة عن منظمة الصحة العالمية قد تختلف قليلا عن التسميات المستخدمة في هذا المنشور. يدعى ورم القواتم إستنادا الى النمط الذي تكتسبه الخلايا عند صبغها بالصبغة الخاصة بها حيث عند تلطيخها بملح الكروم تكتسب شكلا ولونا قاتما متميزا (قاتم = المظهر، مع بقع الصبغي = الكروم ، ورم خلوي = نمو خلايا غير طبيعية). يقتصر إستخدام مصطلح ورم القواتم للأورام في الغدد الكظرية حسب منظمة الصحة العالمية. في هذا الكُتيب لم يستخدم هذا التحديد بالتعريف وإنما توسع التعريف لشمول أورام القواتم في الغدد الكظرية وخارجها، حيث أن الأطباء يستخدمون مصطلح ورم القواتم ليس فقط من خلال الموقع التشريحي والنسجي للورم (الميزات والخصائص المجهرية التي تظهر بالفحص المجهرى)، ولكن أيضا مع العلامات والأعراض المصاحبة مثل ارتفاع ضغط الدم، والنبض السريع، التعرق، والصداع. هذه الأعراض تنطبق أيضا على ورم القواتم خارج الغدة الكظرية والتي تسمى بأورام خارج الكظر مثل ورم القواتم في البطن، الصدر، أو ورم القواتم في المثانة البولية.

أورام المستقدمات تشير إلى الأورام التي تصيب المستقدمات ويمكن استخدامها لجميع أورام جهاز المستقدمات. تحد منظمة الصحة العالمية مصطلح المستقدمات لجميع الأورام خارج الغدة الكظرية. وفقا لهذا التصنيف فان أورام الكبة أيضا تشمل ضمن أورام المستقدمات. تفسر التسميات أيضا مواقع الورم مثل مستقدمات الصدر والرأس والرقبة.

يتكون نظام المستقدمات من الجهاز العصبي السمبثاوي (الودي) و الباراسمبثاوي (الجارالودي) ذات الوظائف الفسلجية المختلفة والمتعاكسة. في بعض الأحيان يتم استخدام الخصائص المكتسبة عند تلطيخ وصبغة الأنسجة لتصنيف الأورام: الأورام المتعاطفة = أليف للكروم ؛ الغير المتعاطفة = غير أليف للكروم. تفرز أورام الجهاز العصبي السمبثاوي (الودي) مستويات عالية من الأدرينالين والنورأدرينالين والتي تؤدي الى أعراض سريرية خاصة وتدعى هذه الأورام أيضا باورام المستقدمات الأفرزية (أو الوظيفية) ، أما أورام الجهاز العصبي الباراسمبثاوي (مثل أورام قاعدة الجمجمة والعنق، والصدر) فعادة تكون غير افرزية وتسمى (أورام المستقدمات اللا أفرزية).

4. مدى خطورة ورم القواتم؟

قبل أن نَصِفَ مخاطر ورم القواتم بالتفصيل نود أن نوضح مسار المرض. للعديد من المرضى المصابين بورم القواتم تاريخ طويل من المرض قبل إخضاعهم للعلاج الجراحي. عادة ما يعرض هؤلاء المرضى على أطباء الرعاية الصحية الأولية بسبب بعض الأعراض الشائعة مثل آلام البطن الذي ربما يبدأ في سن الشباب نسبيا. تكون الأعراض عادة غير محددة، أي أنها ربما لا تؤد مباشرة إلى تشخيص وجود ورم في الغدد الكظرية المصحوب بإفراز هرمونات التوتر. تشتمل الأعراض على الشعور بالضييق، ألم في الصدر، والتعرق المفرط. وربما تجرى لهؤلاء المرضى فحوصات الموجات فوق الصوتية من دون ظهور علامات تشخيصية للمرض.

للعديد من المرضى يكون ضغط الدم طبيعيا أو مرتفعا ولكن لا يوجه اهتماما خاصا به وربما تتم معالجته بأدوية معالجة ارتفاع ضغط الدم (مثل مانع بيتا الأدرينالية وغيرها). إذا استمرت الأعراض فعادة ما يشار إلى المرضى باستشارة طبيب القلب وربما يجرى للمرضى فحص تخطيط ضربات القلب (ECG) في حالة الراحة وكذلك خلال إجراء الجهد ، وربما يخضع بعض المرضى الى تصوير الأوعية التاجية وفي معظم الحالات لا يتم الكشف عن أي تشوهات في القلب. بعض المرضى يحالون إلى الأطباء النفسيين حيث أن العديد منهم يعانون من القلق نتيجة زيادة إفراز هورمونات الأدرينالين والنورأدرينالين. ربما بعض المرضى يخضعون الى المزيد من الفحوصات أو يُعرضون على أطباء آخرين في الرعاية الثانوية أو حتى الثالثة للحصول على رأي ثان للاستعاضة عن طبيب الرعاية الأولية لإعادة تقييم وإعادة النظر في التشخيص الأصلي. يخضع بعض المرضى الذين بدأت العناية بهم من قبل أطباء الرعاية الأولية أو الأطباء المتخصصين ، الى فحوص الموجات فوق الصوتية أو التصوير بالأشعة المقطعية أو التصوير بالرنين المغناطيسي التي أدت إلى الكشف عن الورم. وأخيرا ، يجرى للمرضى مزيج من اختبارات الدم والبول للكشف الكمي عن الكاتيكولامينات التي تشتمل على الأدرينالين والنورأدرينالين وناتجها الأيضي من الميتانيفرين والنورميتانفرين وكذلك الكشف عن الورم عن طريق فحص الموجات فوق الصوتية، أو التصوير

المقطعي أو التصوير بالرنين المغناطيسي التي تؤدي إلى التشخيص. عند إتضح التشخيص أو تمحور الشكوك القوية تجاهه، تتغير فجأة تقييم وتوصية الأطباء. عندها يتم إبلاغ المرضى عن وجود ورم خطير، حيث يحالوا إلى المستشفيات، ويتم اعدادهم لعملية فحوص تشخيصية حيث أن التشخيص يتطلب اهتماما مركزا لاعداد المريض إلى إجراء العملية الجراحية تحت إشراف جراح وطبيب التخدير. يتم خلال العملية الجراحية إزالة الورم من منطقة البطن حيث يُرسل الورم للفحص النسيجي لإيضاح كون الورم حميد من عدمه علما أن غالبية هذه الأورام تكون حميدة. وفي الآونة الأخيرة تم إعطاء المرضى تقييما لدرجة تصنيف الورم وفقا لنقاط طومسون (انظر الفصل 10) والذي ربما يضيف أحيانا بعض الالتباس حول طبيعة الورم الحميد ومستقبله الطبي. التوصيات المتاحة للمرضى لمتابعة الرعاية محدودة وإذا ما أُتيحت فهي في العادة تقتصر على قياسات الكاتيكولامينات التي تشتمل على الأدرينالين والنورأدرينالين ونواتجها الأيضي من الميتانيفرين والنورميتانفرين في الدم والبول ، ونادرا ما يذكر شيء عن دور للفحوصات الجينية والوراثية في هذا المجال .

بالإمكان تلخيص المسار النموذجي لورم القواتم ووصف خطر الإصابة بالورم بمايلي:

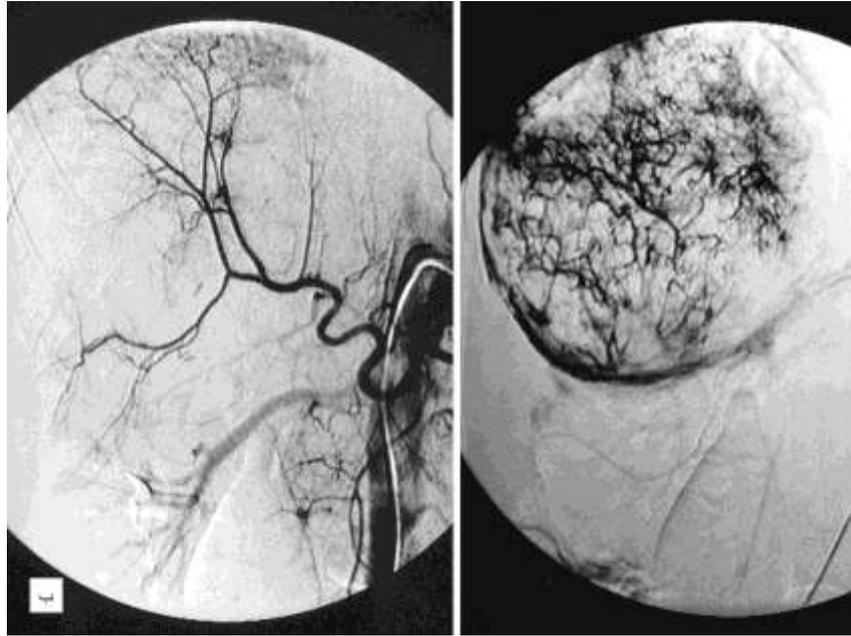
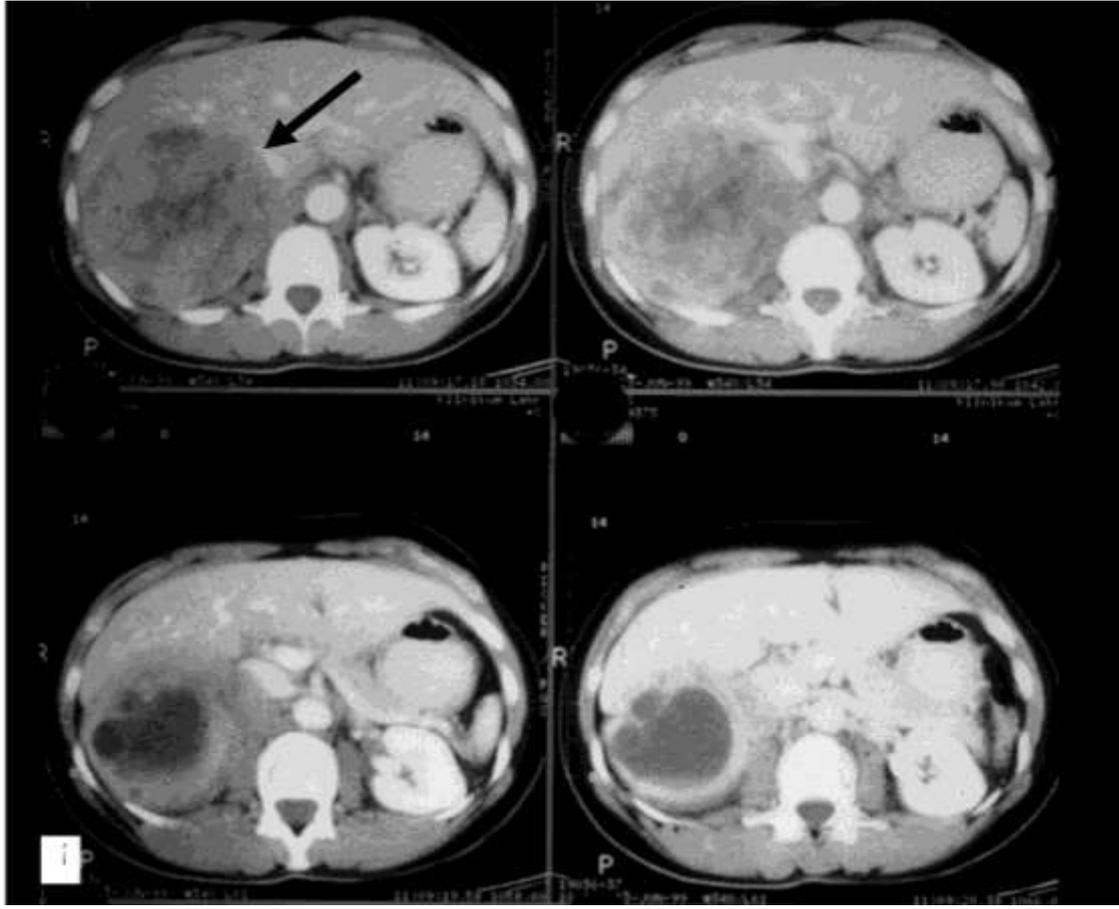
1. تنتج خلايا ورم القواتم كمية كبيرة من هورمونات الإجهاد التي تشتمل على الأدرينالين والنورأدرينالين حيث تفرز هذه الهورمونات في فترات غير منضبطة وغير متوقعة وبكميات مختلفة في مجرى الدم. يؤدي ذلك إلى أعراض زيادة سرعة معدل ضربات القلب، والصداع، والتعرق وكذلك ارتفاع ضغط الدم بصورة عرضية أو دائمة. تزول هذه الأعراض والعلامات السريرية المرتبطة به وبضمنها ارتفاع ضغط الدم بإزالة الورم جراحيا. قد تصيب هذه الأورام في الغالب البالغين الشباب والأصحاء (حسب تجربة السجل الدولي لورم القواتم بفرايبورغ، ألمانيا) حيث يصبح وجود الورم مهددا للحياة وربما بشكل مفاجئ ومع ذلك فإن هذه المضاعفات المهددة للحياة هي حالات نادرة في الوقت الحاضر نظرا للسرعة في التشخيص السريري ومتابعة المرضى بالفحوصات الشعاعية والمختبرية الضرورية لذلك. مع ذلك فإن الحالات المهددة للحياة يسبقها عدة أعراض على مدى فترة طويلة أهمها التغيرات في ضغط الدم، خفقان القلب المتكرر والتعرق

والهبات الساخنة وربما قد ينتج عن ذلك احتمال فشل القلب أو السكتة الدماغية. قد يؤدي الورم أيضا إلى أزمة مفاجئة، على سبيل المثال عندما يخضع المريض المصاب بالمرض الى تدخل جراحي من دون الأخذ بالحسبان احتمالية وجود هذا الورم أو عند ملامسة الورم من قبل الجراح أثناء إجراء العملية الجراحية دون اتخاذ الاحتياطات الدوائية العلاجية حيث يؤدي ذلك إلى انبعاث كميات هائلة من الهرمونات من الورم الى الجسم والذي بدوره يؤدي الى الأعراض المذكورة سابقة بشكل شديد وربما الى صدمة من ارتفاع ضغط الدم الشديد الذي يحتاج الى عناية مركزة لخفضه بالأدوية الفعالة المناسبة الضرورية وربما يحتاج هذا الى التدخل العلاجي من قبل طبيب التخدير أثناء العملية الجراحية أو الجراحة.

2. يتبادر من المرضى سؤال متكرر عن مدى خطورة حقن المادة الملونة في الوريد لفحص الأشعة التشخيصية وللإجابة نود ذكر أن سنوات من الخبرة في إدارة الأشعة في جامعة فرايبورغ بألمانيا أظهرت أن هذا ليس هو الحال ولا توجد تقارير علمية من هذا القبيل للخطورة، وللعلم نود الإشارة أنه حتى فحوصات تلوين الشرايين التاجية للقلب (المسجلة في جامعة فرايبورغ بألمانيا) لم تسبب مثل هذه المضاعفات. ومع ذلك، فإن تصوير الأوعية الدموية للورم (أي فحص يستخدم لتحديد الورم في البطن وأصل الورم) قد يكون مصحوبا ببعض المخاطر (الشكل 5).

3. ينبغي قبل الجراحة أن يستقر مستوى ضغط الدم (انظر الفصل 7) . وينبغي أن تستخدم أدوية (مانع ألفا) لهذا الغرض. أما أدوية (مانع بيتا) فيجب فقط أن تستخدم في ورم القواتم عند وجود تسارع بضربات القلب وعادة يتم إعطاء المريض أدوية (مانع ألفا) بالفعل. هذا وقد أظهرت التجارب أن استخدام مانع بيتا قبل استخدام مانع ألفا على ما يبدو أقل خطورة من عدم استخدامها.

4. خلال فترة الحمل تزداد بشكل كبير مخاطر حدوث أزمة مفاجئة بسبب تضخم المشيمة وحركات الجنين وتأثيراتها على الورم (انظر الفصل 18).



الشكل 5: ورم ليفي للرحم في أعلى البطن الأيمن (أ): الأشعة المقطعية مع كاشف التباين "الصبغة الملونة" لدى مريضة بدون علامات وبدون إرتفاع ضغط الدم تم إكتشافه أثناء التصنيف العام قبل الجراحة. خلال تصوير الأوعية الدموية (ب: اليسار: الكبد والغدة الكظرية، اليمين: الورم). يقع الورم في التشعب من موقع ينظر في الصورة اليسرى (الأوسط أعلى اليسار)، حدث صدمة هائلة مع ارتفاع ضغط الدم وإرتفاع شديد في مستوى الأدرينالين في البول إلى 4648 ملغ/يوم (المستوى الطبيعي المرجعي: أقل من 20 ملغ/يوم) والنورادرينالين إلى 22893 ملغ/يوم (المستوى الطبيعي المرجعي: أقل من 80 ملغ/يوم). تم إزالة الورم بدوثة حدوث آذى أو ضرر دائم.

5. يمكن أن يكون ورم القواتم خبيثا في تقريبا 5% من الحالات ، وسيناقش ورم القواتم الخبيث لاحقا (انظر الفصل 10 و 12).

6. وخلاصة القول وفي ظل الظروف العادية فإن ورم القواتم ليس مهددا للحياة. وعادة يوصى أن يتم إجراء العملية الجراحية في وقت قريب بعد التشخيص. وينصح المرضى أيضا الدخول الى المستشفى عند ظهور الأعراض الحادة في غضون أيام قليلة.

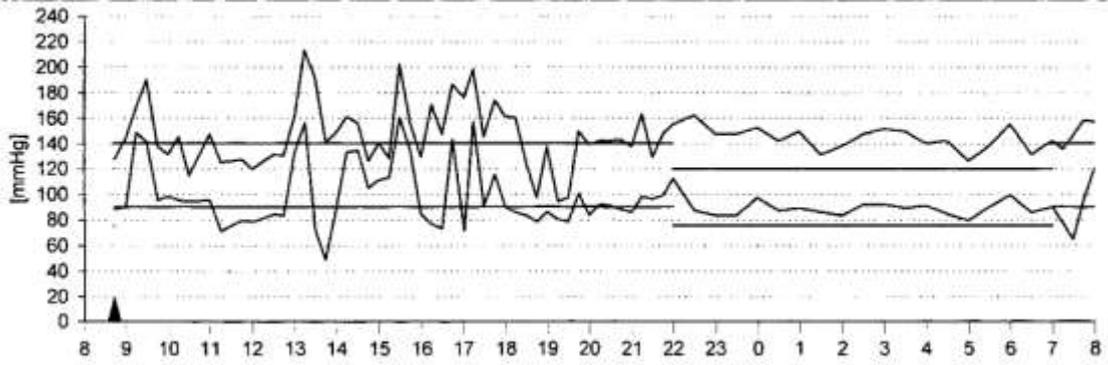
7. هناك أيضا ظروف وحالات خاصة عند مرضى ورم القواتم الذين ليس لديهم أعراض وعلامات سريرية (الذين يتم تشخيصهم من خلال الفحوصات الجينية) الحاملين للناقل عن طفرات في الجينات التالية : RET ، VHL ، SDHA ، SDHB ، SDHC ، SDHD ، TMM127 ، و NF1 MAX (باستثناء المرضى الذين يعانون من الطفرات SDHB حيث هناك احتمالية وجود ورم القواتم الخبيث لديهم على الرغم من ندرته) حيث ينصح هؤلاء الأشخاص بالانتظار حتى ظهور الأعراض السريرية. هذا وينبغي مناقشة المريض مناقشة مستفيضة حول طبيعة ومستقبل مسار المرض ليهم والحاجة للمتابعة على المدى الطويل لتحقيق ذلك .

5. علامات وأعراض ورم القواتم وورم

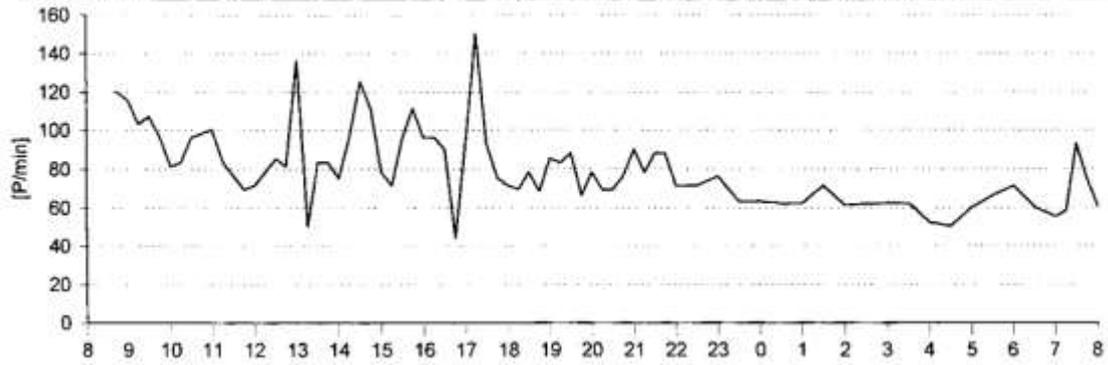
المستقتمات

أورام القواتم: تتميز بالعلامات والأعراض التي تنتج من تأثير الهرمونات المنتجة من أورام الغدد الصماء على الجسم وخاصة على جهاز الدوران. يتحفز القلب بهذه الهرمونات وتتسارع وتقوى ضرباته، حيث يحدث هذا عادة على مراحل وربما بشكل نوبات بين الحين والآخر. يمكن أن يكون نبض القلب سريعاً جداً ليصل إلى أكثر من 200 نبضة بالدقيقة. يمكن أيضاً أن يشعر العديد من المرضى بدقات قلوبهم بصورة غير معتادة لهم سابقاً. وفي الغالب يلجأ المرضى بسبب هذه الأعراض والعلامات إلى أطباء الرعاية الأولية أو أطباء القلب حيث في كثير من الأحيان لا تكون مؤشرة بوضوح إلى الأمراض الرئيسية خلال زيارة الطبيب الذي عادة لا يتمكن من العثور على التشخيص الرئيسي أو سبب أعراض المرض وشكواه. بالنسبة إلى ضغط الدم فهو يكون إما مرتفعاً باستمرار أو مرتفعاً بصورة عرضية بين الحين والآخر بشكل نوبات (الشكل 6). الأعراض النموذجية لنوبات أورام القواتم هي ارتفاع ضغط الدم (فرط التوتر المتقطع) وعلامات أخرى هي الصداع والتعرق المفرط. لدى بعض المرضى تجربة الشعور بالهبات الساخنة من دون أي أسباب حيث تضطربهم إلى تغيير ملابسهم، هذه الهبات الساخنة غير منتظمة للغاية وفي بعض الأحيان يتم الشعور بها مرة واحدة فقط في عدة أسابيع، وفي أحيان أخرى تحدث مرة واحدة أو عدة مرات يومياً. وهناك قائمة طويلة للأعراض الممكنة لورم القواتم منها أيضاً هجمات القلق والذعر والتي غالباً ما تترافق مع شحوب الوجه وتوسع بؤبؤ العين، التعب، وفقدان الوزن، وزيارة الرغبة في التبول، والإسهال، فضلاً عن ارتفاع نسبة السكر في الدم (السكري)، ضربات القلب غير الطبيعية وربما فشل القلب (الجدول 1). تكون الأعراض في مرضى أورام القواتم غير الموروثة غير مختلفة عن أعراض مرضى أورام القواتم الموروثة (أي المرضى الذين لديهم طفرات في الجينات RET ، VHL ، NF1 ، SDHA ، SDHB ، SDHC ، SDHD ، و MAX TMEM127). أورام القواتم في جميع المرضى تتسبب بالأعراض المذكورة أعلاه ولكن لا تشير طبيعة الأعراض هذه إلى موقع معين من الورم.

ضغط الدم (الانقباضي / الانبساطي)



ترددات القلب



الشكل 6: ضغط الدم على مدى الـ 24 ساعة (الانقباضي والانبساطي، المعدل الطبيعي هي الخطوط الأفقية) وتسجيل ترددات القلب. في التسجيل العلوي: يمكن التعرف على زيادة ضغط الدم على المدى القصير المكثف. في التسجيل السفلي: زيادة قصيرة متعددة مرئية لوتيرة نبض القلب.

الجدول 1: الأعراض الشائعة في أورام القواتم.

92 %	الصداع
65 %	الهبات الساخنة/التعرق الشديد
73 %	تسارع ضربات القلب
60 %	نوبات الخوف والقلق
51 %	إهتياج وإثارة
48 %	ألم في الصدر ، البطن ، الحوض
43 %	غثيان ، تقيء
38 %	الأرهاق والتعب
14 %	فقدان بالوزن

يلاحظ أيضا في كثير من الأحيان عند المرضى الذين لا يوجد لديهم أعراض ورم القواتم ولكن خلال الفحوصات الوقائية وخاصة عند وجود تاريخ عائلي من الطفرات الوراثية التي تم ذكرها سابقا وهؤلاء المرضى يكون لديهم عادة ضغط دم طبيعي ولكن قد يلاحظ عند إجراء الفحوصات ارتفاع مستويات الكاتيكولامينات أو ناتجها الأبيضي من الميتانفرين والنورميتانفرين في الدم أو البول.

أورام الكبة : تسبب عدم ارتياح بسبب موقعها ونمو الورم. يمكن تحسس الأورام أو الكبة السباتية عن طريق اليد أو حتى الرؤية بالعين عند الفحص من الخارج (الشكل 7). في بعض الأحيان تنمو هذه الأورام من الداخل حيث ربما تسبب مشاكل حسب موقعها وحجمها مثل مشاكل وصعوبة في البلع. يمكن أيضا لأورام الكبة الطبلية أن تؤدي إلى ضجيج الأذن المتزامن للنبض أو ضعف السمع ، ونظرا لضيق المكان في الأذن فحتى الأورام الصغيرة نسبيا قد تؤدي إلى الأعراض. علما أيضا أن أورام الكبة عادة لا تؤدي إلى ارتفاع في الكاتيكولامينات أو أيضهما من الميتانفرين والنورميتانفرين في الدم أو البول.



الشكل 7: ورم الكبة لـ "ورم الكبة السباتية" اليسرى.

6. العلامات والفحوصات المختبرية التشخيصية (الكيمياء الحيوية)

يتم التأكد من تشخيص ورم القواتم بواسطة الفحوصات المختبرية والتصوير الشعاعي ، ويتم تنفيذ التشخيص المختبري عادة بإجراء الفحص في عينة البول الذي يتم تجميعه لمدة 24 ساعة أو بلازما الدم الذي ازداد استخدامه في السنوات الأخيرة نظرا لتوفر الطرق المختبرية ذات الحساسية والخصوصية العالية في التشخيص إضافة الى سهولة الفحص لانتقاء الحاجة الى إعطاء الادرار المجمع لمدة 24 ساعة ومايسببه من ضيق للمريض أثناء التجميع، علما أن العديد من التوصيات العلمية الحديثة تفضل استخدامات الدم بديلا عن البول في الفحص المختبري.

المستويات الطبيعية (المجال المرجعي) للكاتيكولامينات ونواتجها الأيضية في البول وبلازما الدم

نذكر أدناه المستويات الطبيعية للكاتيكولامينات ونواتج تفاعلاتها في البول وبلازما الدم في الأشخاص الطبيعيين والمستخدممة في مختبرات فرايبورغ بألمانيا علما أن هذه الأرقام المرجعية تتباين من مختبر الى آخر إضافة الى تباين وحدات القياس.

المستويات الطبيعية لقياسات البول المجمع لمدة 24 ساعة (بوحدة النانومول / 24 ساعة) لدى البالغين

نورأدرينالين: أقل من 504 نانومول / 24 ساعة

أدرينالين: أقل من 121 نانومول / 24 ساعة

دوبامين: أقل من 3،2 نانومول / 24 ساعة

ميتانيفرين: 122-1540 نانومول / 24 ساعة

نورميتانيفرين: 874-2846 نانومول / 24 ساعة

المستويات الطبيعية لقياسات البول المجمع لمدة 24 ساعة (بوحدّة المايكروغرام /24 ساعة) لدى البالغين

نورادرينالين: أقل من 85.5 مايكروغرام / 24 ساعة

أدرينالين: أقل من 22 مايكروغرام / 24 ساعة

ميتانيفرين: أقل من 302 مايكروغرام / 24 ساعة

نورميتانيفرين: أقل من 527 مايكروغرام / 24 ساعة

3. ميثوكسي تايرمين : أقل من 434 مايكروغرام / 24 ساعة

المستويات الطبيعية للقياسات في البلازما (بوحدّة النانوغرام / لتر) لدى البالغين

نورادرينالين: أقل من 460 نانوغرام / لتر

أدرينالين: أقل من 90 نانوغرام / لتر

ميتانيفرين: أقل من 70 نانوغرام / لتر

نورميتانيفرين: أقل من 120 نانوغرام / لتر

عندما تكون القياسات بوحدات اخرى فبالامكان اجراء التحويلات التالية :

نورادرينالين: نانوغرام / لتر $\times 0,0059 =$ نانومول / لتر

أدرينالين: نانوغرام / لتر $\times 0,0055 =$ نانومول / لتر

دوبامين: نانوغرام / لتر $\times 0,0065 =$ نانومول / لتر

ميتانيفرين: نانوغرام / لتر $\times 0,0051 =$ نانومول / لتر

نورميتانيفرين: نانوغرام / لتر $\times 0,0054 =$ نانومول / لتر

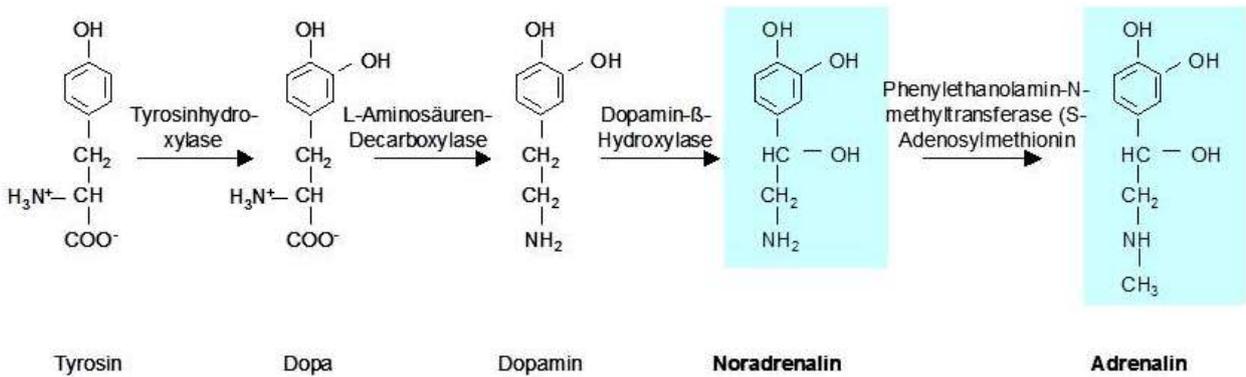
التصنيع و التمثيل (الأبيض) الحيوي للكاتيكلامينات

الهرمونات هي المواد التي تنتجها الغدد وتطلق في مجرى الدم. الكاتيكلامينات هي الهرمونات التي يتم

إنتاجها بشكل رئيسي في الغدد الكظرية ولكن أيضا من قبل خلايا المستنقعات (الجهاز السمبثاوي

العصبي). تشمل الكاتيكولامينات على الأدرينالين والنورادرينالين حيث يتم إفرازهم من هذه الغدد والخلايا العصبية بتأثير القلق والإجهاد. تطلق تسمية الكاتيكولامينات على هذه الهرمونات بسبب التركيب الكيميائي الخاص بها لاحتوائها على الـ "الكاتيكول" (1، 2 - ثنائي هايدروكسي البنزين). ينتج نخاع أو لب الغدد الكظرية أساسا الأدرينالين الذي يعتبر نتاج هذه الخلايا حصرا ولا ينتج من الخلايا الأخرى ، ويتم إنتاج النورادرينالين في الخلايا العصبية لجهاز المستنقعات وإلى حد أقل في نخاع الغدد الكظرية.

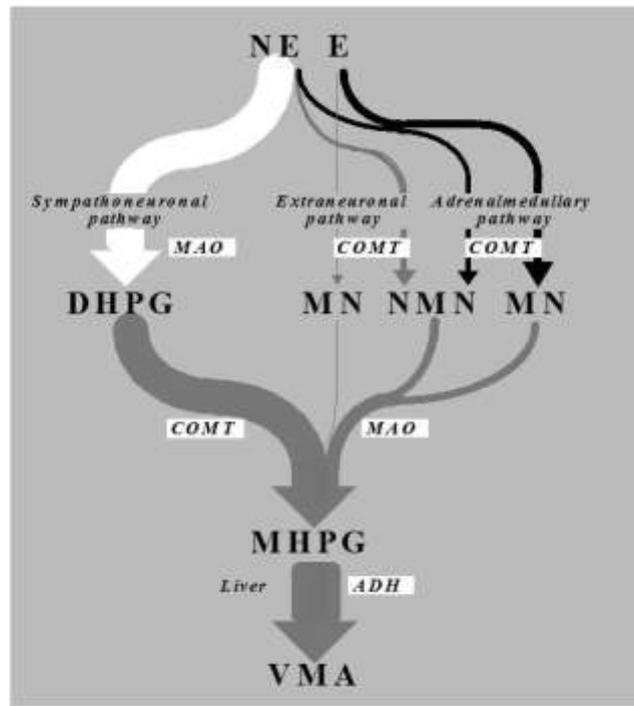
التركيب الحيوي لتصنيع وتمثيل الكاتيكولامينات معقد ويتلخص في الشكل 8. الخطوة الأولى في التركيب الحيوي هو الحامض الأميني التيروسين حيث يتم تحويله إلى دوبا بتأثير من إنزيم التيروسين هايدروكسيلاتيز ومن ثم يتم تحويل دوبا إلى الدوبامين التي يتم تحويلها بعد ذلك إلى النورادرينالين. حتى هذه الخطوة الحيوية من الكاتيكولامينات تتم في نخاع الغدد الكظرية والخلايا العصبية على السواء حيث يتكون النورادرينالين الذي يعتبر الناتج النهائي للكاتيكولامينات في الخلايا العصبية. أما في نخاع الغدد الكظرية حصرا فيتم تحويل النورادرينالين إلى الأدرينالين بتأثير الأنزيم فينايل إيثانول أمين ن ميثايل ترانسفيريز (ناقل أمين الميثايل).



الشكل 8: تصنيع الكاتيكولامينات.

Tyrosine: التيروسين. Tyrosine hydroxylase: إنزيم التيروسين هايدروكسيلاتيز. Dopa: دوبا. L-Dopa Decarboxylase: دوبا ديكاربوكسيلاتيز. Dopamine: الدوبامين. Dopamine-β-Hydroxylase: دوبامين-بيتا-هايدروكسيلاتيز. Noradrenaline: نورادرينالين. Phenylethanolamin-N-methyltransferase (S-Adenosylmethionin): أنزيم فينايل إيثانول أمين ن-ميثايل ترانسفيريز (ناقل أمين الميثايل). Adrenaline: أدرينالين.

تظهر خطوات تمثيل الكاتيكولامينات مع الانزيمات الخاصة بالخطوات في الشكل 9. يتم قياس الكاتيكولامينات ونواتج تفاعلاتها وتمثيلها الأيضي في الدم عن طريق وسائل مختلفة تشمل (HPLC ، LC-MS/MS ، ELISA ، RIA). تعتبر طرق الـ (LC-MS/MS ، HPLC) أفضل وأدق من طرق الـ (RIA ، ELISA). تختلف المستويات الطبيعية للكاتيكولامينات ونتائجها وفقا للطريقة المستخدمة في القياس، وبالتالي فمن المستحسن عند تفسير تركيزات هذه القياسات الاستناد إلى القيم المرجعية المتبعة بالطريقة المعنية في ذلك المختبر الذي تم قياس هذه الهرمونات ونتائجها فيه.



الشكل 9: عمليات التمثيل الأيضي (إفراز وتحلل) للكاتيكولامينات في الغدة الكظرية وخارج الغدة الكظرية. NE: نورإيبينفرين (نورأدرينالين). (ه): إيبينفرين (أدرينالين). Sympathoneuronal: الأعصاب المتعاطفة. Extraneuronal: خارج الخلايا العصبية. Adrenomedullary: لب الكظر. DHPG: 3,4 داي هايدروكسي فينايل كلينول. MN: ميتانيفرين. NMN: نورميتانيفرين. MAO: مونو أمينوأوكسيديس. COMT: الكاتيكولامينات-O-الميثيل ترانسفيراس. MHPG: 3-ميثوكسي، 4-هايدروكسي فينايل جليكول. ADH: نازعة الكحول. Liver: الكبد. VMA: حمض الفانيليل.

هناك أسباب متنوعة لارتفاع قيم الكاتيكولامينات و / أو الميتانيفرين. وبصرف النظر عن بعض المواد الغذائية، والأدوية، والعوامل الذاتية مثل الإجهاد وتأثيرها على مستويات الكاتيكولامينات و الميتانيفرين في البول أو بلازما الدم فإن المستويات قد تكون مرتفعة قليلا أو ما يزيد قليلا على الحد الأعلى من المعدل

الطبيعي (المعروفة باسم 'المنطقة الرمادية') والذي لا يعني بالضرورة أن هناك ورم القواتم خاصة بوجود العديد من العوامل المذكورة أعلاه التي قد تكون مسؤولة عن هذه الارتفاعات الطفيفة. مع ذلك لم يتم تحديد وتعريف المنطقة الرمادية بالضبط ، هناك مثلا للنورأدرينالين منطقة رمادية قد تصل القيمة إلى مرتين (X2) أعلى من المعدل الطبيعي. في هذه الحالات يجب على الطبيب مناقشة المريض حول نوعية الأدوية أو المواد الغذائية التي قد يكون تناولها والتي قد تفسر القياسات المرتفعة حيث من المستحسن تجنبها أو تفاديها إذا كان ذلك ممكنا ومن ثم إعادة الفحص المختبري للبول أو البلازما أو كلاهما وربما في نهاية المطاف التوصية بإجراء اختبار قمع الكلونيدين.

يجب تجنب الأدوية التي قد قد تزيد تراكيز أو تتداخل مع قياس الكاتيكولامينات و / أو الميتانيفرين مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، مثبطات المينوأامين إوكسيديز (MAO)، الميثيل دوبا، والمنشطات إضافة الى تجنب عدد من المواد الغذائية مثل الشاي والموز واللوز ومحتويات الفانيلا. وينبغي التأكد من توجيه المريض وإرشاده عند تجميع البول من جمعه في حاوية تحتوي على حمض الهيدروكلوريك بتركيز (10%) حيث أن الغرض من هذا الحمض هو منع تدهور الكاتيكولامينات والأيضات أثناء جمعه في الوعاء الخاص بذلك، علما أن بعض المختبرات قد لا تقوم بإضافة الحمض إلى الحاويات بعد الآن ولكن تتم الإضافة الحمض الى وعاء البول عند وصول وعاء البول الى المختبر بشرط وصوله من دون تأخير. أما في حالة أخذ عينات الدم لغرض إجراء هذه الفحوص فيحبذ سحب الدم بعد مالا يقل على الـ 20 دقيقة من كون المريض في حالة إستقرار وراحة لتجنب تأثير أي قلق أو خوف على تركيز هذه الهرمونات. بعد سحب الدم يتم إرسال العينة بطريقة يتم التأكد من برود العينة عند نقلها الى المختبر حيث توضع عينة الدم فوراً في وعاء حاوي على الثلج للحفاظ على هذه الهرمونات وتنقل الى المختبر لإجراء الفحوص .

اختبار كبت (أو قمع) الكلونيدين

الكلونيدين دواء يستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم. وهو يحبط أو يحول دون إفراز الأدرينالين والنورادرينالين. يستخدم تأثير الكلونيدين على النورادرينالين بالدم كاختبار للتحقق من وجود ورم القواتم. يتم قياس مستويات النورميتانيفرين في البلازما قبل وبعد 3 ساعات من أخذ المريض لجرعة واحدة من الكلونيدين 300 مايكرو غرام عن طريق الفم. تكون نتيجة الاختبار سلبية ويستبعد وجود ورم القواتم (في حالة انخفاض النورميتانيفرين في بلازما الدم الى المستوى الطبيعي المرجعي). يمكن إجراء اختبار قمع الكلونيدين في العيادة الخارجية، ولكن يجب أخذ الحيطة حيث أن الكلونيدين بعد إعطائه للمريض يسبب إنخفاض في ضغط الدم إضافة الى النعاس الطفيف وعليه ربما يجب للمريض أخذ راحة لمدة 1- 2 ساعة بعد أخذ العقار وتجنب قيادة السيارة خلال هذه الفترة .

7. التصوير

تشتمل طرق التصوير على: الموجات فوق الصوتية (Ultrasound)، التصوير المقطعي (CT)، التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)، أو الطب النووي التشخيصي (مثل MIBG ، Octreoscan ، DOTATATE PET ، PET-DOPA ، PET و FDG). لتشخيص ورم القواتم يمكن الجمع بين طرق الطب النووي التشخيصي مع التصوير المقطعي أو التصوير بالرنين المغناطيسي ، على سبيل المثال الـ (DOPA-PET-CT).

التصوير بالموجات فوق الصوتية (Ultrasound)

الموجات فوق الصوتية هي وسيلة شائعة جدا ومتاحة للمرضى . يتلقى معظم المرضى الذين يشتبه بأصابتهم بورم القواتم فحص الموجات فوق الصوتية للبطن عند مراجعتهم الطبيب بسبب معاناة آلام غير محددة في البطن وخاصة في الجزء الخلفي من البطن الذي قد ينتج عنه انخفاض في حساسية فحص التصوير بالموجات فوق الصوتية. وقد ثبت لدينا في إحدى الدراسات العلمية أن حساسية التشخيص بهذا الفحص هي تقريبا 40% و يمكن أن تكون الحساسية أعلى من ذلك بكثير إذا تم إجراء فحص الموجات فوق الصوتية من قبل أطباء الأشعة ذوي الخبرة والأختصاص.

التصوير المقطعي المحوسب (CT)

تعود تسمية هذه الطريقة للصور الشعاعية على شكل مقاطع للجسم حيث يجري التصوير المقطعي المحوسب بواسطة جهاز التصوير المقطعي المحوسب أو الماسحة المقطعية المحوسبة. تتميز الطريقة بالدقة حيث تعطي صورًا واضحة وبالأماكن إعطاء صور لأماكن من الصعب تصويرها بالتصوير الشعاعي التقليدي. يتم تنفيذ الأشعة المقطعية باستخدام كاشف التباين (الصبغة الملونة). يتعين قياس تركيز الكرياتينين بمصل الدم قبل إجراء الأشعة المقطعية للتأكد من وظيفة الكلى حيث أن وظيفة الكلى قد تتدهور وقد ينتج تلف بالكلية نتيجة استخدام كاشف التباين في المرضى الذين يعانون من قصور الكلى أو

بداياته ، لذا لا ينصح إجراء الأشعة المقطعية إذا كان الكرياتينين بمصل الدم هو فوق 1.5 ملغ / دل (132 مايكرومول / لتر). قد يحفز استخدام كاشف التباين (الصبغة الملونة) أيضا وظيفة الغدة الدرقية مؤديا الى فرط وظيفة الغدة الدرقية وعليه يتعين قياس تركيز الهرمون المنشط للغدة الرقية (TSH) قبل إجراء الاشعة المقطعية. تنتج الأشعة المقطعية المقاطع العرضية (أي عبر أقسام أفقية من الشخص الواقف) من الجسم علما أن درجة الوضوح والدقة هو بحدود الـ 1-2 ملم.

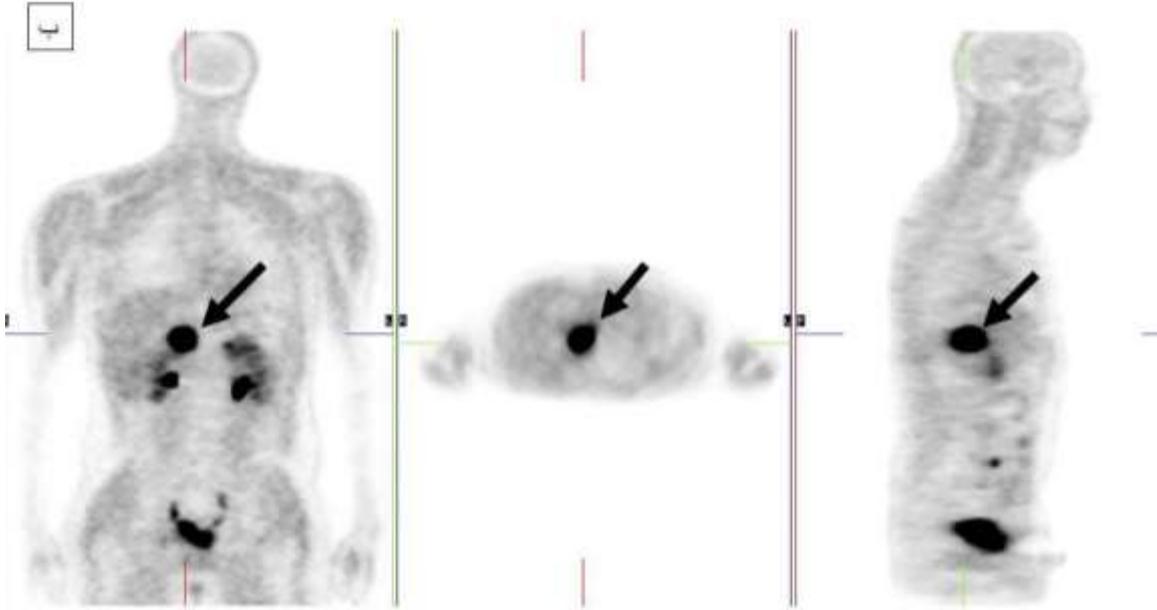
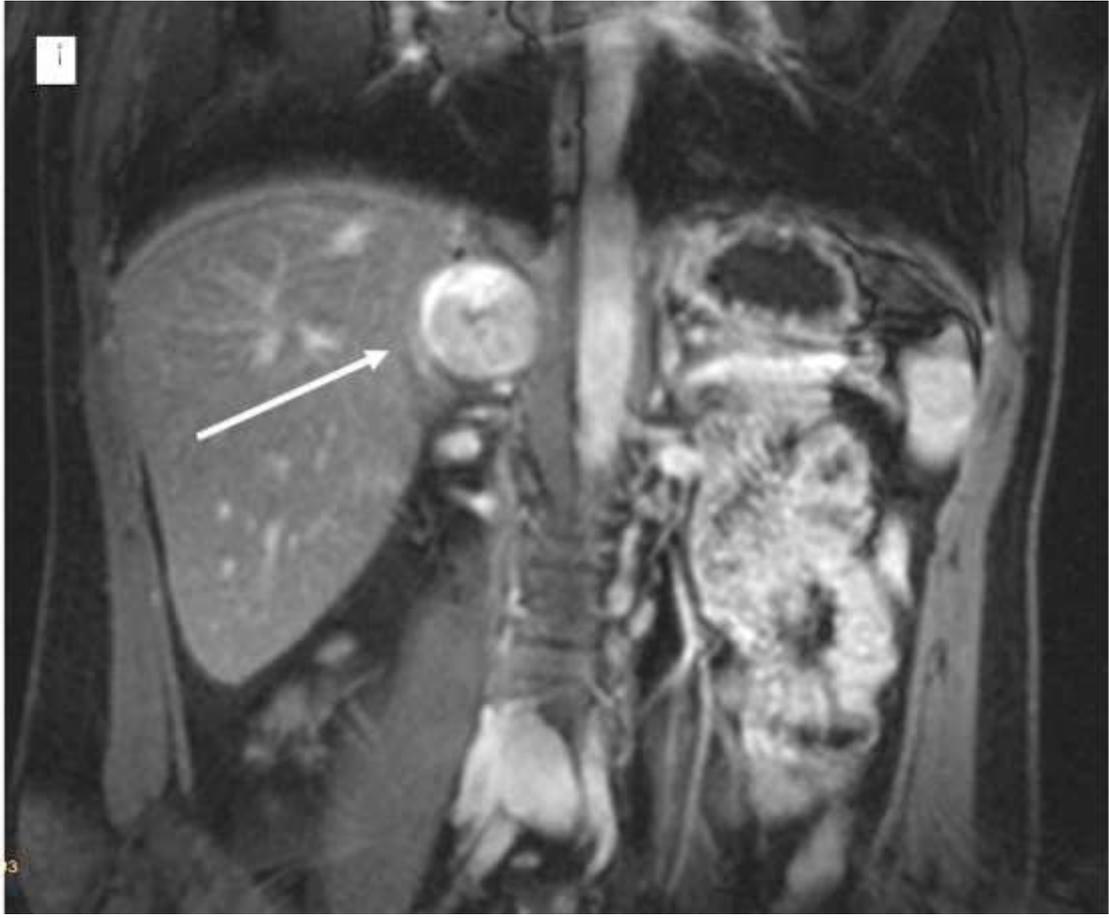
التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) (الشكل 4 آ ، ب ، ج ، د ، هـ ، 10 آ ، 11)

يعتمد التصوير بالرنين المغناطيسي على استخدام المجال المغناطيسي والأشعة الكهرومغناطيسية، يتم أيضا تنفيذ التصوير بالرنين المغناطيسي باستخدام كاشف التباين (الصبغة الملونة) علما أن هناك مخاطر تلف الكلى ولكن بنسبة أقل بالمقارنة مع الكاشف المستخدم بالأشعة المقطعية. لا ينصح بإجراء التصوير بالرنين المغناطيسي إذا كان الكرياتينين في مصل الدم هو فوق 1.5 ملغ / دل (132 مايكرومول / لتر). المساحات الضوئية للتصوير بالرنين المغناطيسي ينتج عنها ضوضاء عالية وصداع وعليه يستحسن وضع سماعات للمريض للوقاية من الضوضاء. في العادة يوضع المريض في غرفة صغيرة محصورة ويستغرق إكمال التصوير بالرنين المغناطيسي بحدود الـ 20-40 دقيقة. هناك عدد قليل من المرضى وبخاصة الأطفال والمرضى الذين يعانون من الخوف من الأماكن المغلقة قد يشعرون بعدم الارتياح أثناء التصوير بالرنين المغناطيسي وفي هذه الحالات يستحسن أن تعطى المسكنات الى هؤلاء الأشخاص قبل التصوير. يعتمد التصوير بالرنين المغناطيسي على بنيات الصور اعتمادا على الاختلافات في خصائص معينة من الأنسجة المختلفة حيث أن كل نسيج له سطوع مختلف ، وهذه الظاهرة تدعى بالتباين حيث ينتج إختلافات (أوقات الاسترخاء T1 و T2). في الـ T2 تظهر زيادة بشدة أو إضاءة الصورة في حالات ورم القواتم وورم المستنقعات. يتم إعطاء الكواشف الى المريض قبل الفحص مباشرة مما يحسن الكثير من الكشف عن الاختلافات الهيكلية الخاصة بالصورة. التصوير بالرنين المغناطيسي ينتج مقاطع مختلفة تشمل

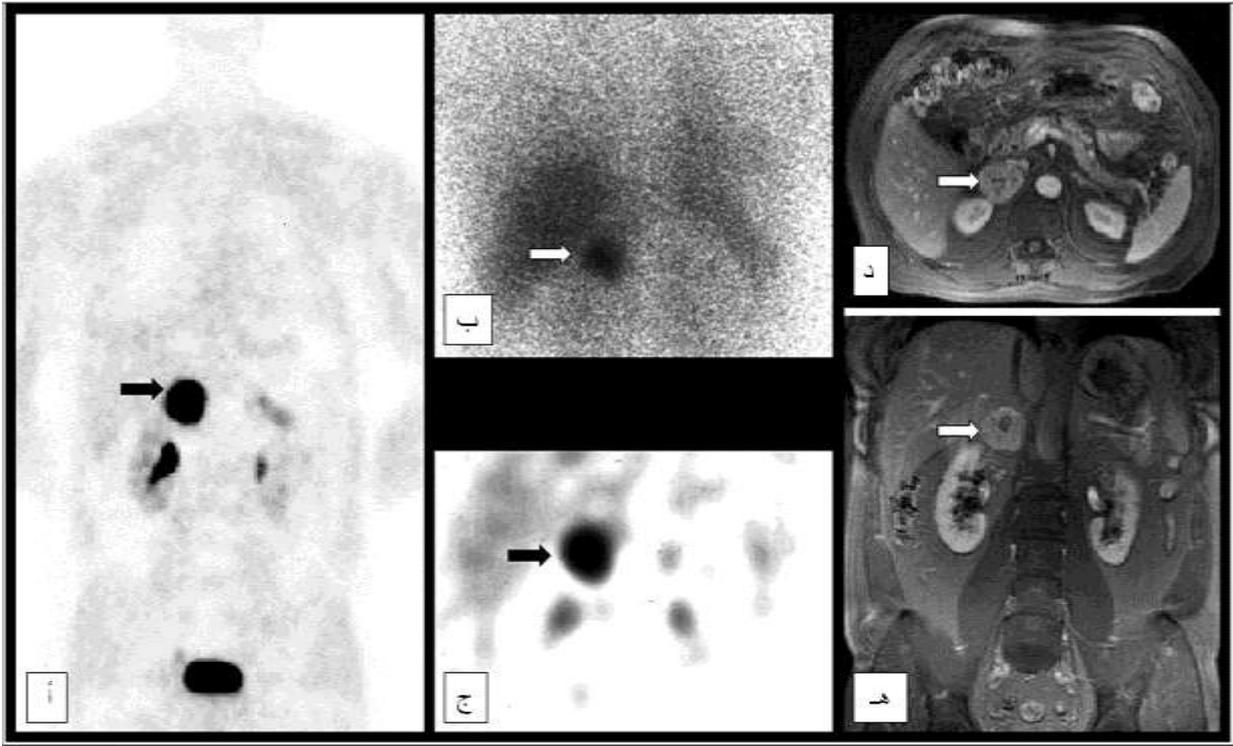
المقاطع العرضية المستعرضة، المقاطع العرضية الأمامية والمقاطع العرضية الجانبية من الجسم. تسمح المقاطع العرضية الأمامية بالتصور الكامل للأورام (بحجم 5 ملم، ورم مرئيا في 8-10 صور) في منطقة البطن الخلفي (ما يسمى بـ "الحيز خلف الصفاق") للجسم حيث يوجد أكثر من 95% من أورام القواتم.

الطب النووي التشخيصي (الأشكال 10، 11، 14)

يستخدم الطب النووي التشخيصي عادة لتأكيد الكشف عن الأورام بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي أو التصوير المقطعي وتأكيد وجود أو أستبعاد أورام القواتم المتعدد (في أكثر من مكان أو عضو بالجسم) وتصوير الخصائص الوظيفية لورم القواتم وورم المستقنات. هناك عدد من المواد المتوفرة للتصوير بطرق الطب النووي وأكثرهم شيوعا بالأستخدام هو الـ (MIBG-¹²³I) أي الـ MIBG المخصب بعنصر اليود المشع [¹²³I] حيث يستخدم لقياس الومضات (أطلاق الشرر)، (الشكل 11). النتائج الإيجابية لهذه الوسيلة التشخيصية تدل عادة على وجود ورم القواتم بالغدة الكظرية أو خارج الغدة الكظرية. في حالة ورم القواتم الخبيث فإن الـ MIBG- [¹²³I] سيسمح بالكشف عن الورم الخبيث ومواقع أنتشار الورم في الأماكن المختلفة من الجسم. قد لا يتم الكشف عن أورام القواتم الصغيرة جدا بسبب الحجم الصغير للورم مقارنة بحساسية التشخيص بهذه الطريقة. يتم إعطاء المرضى البيركلورات عن طريق الفم بمالا يقل عن 30 دقيقة قبل حقن الـ MIBG- [¹²³I] لمنع امتصاص اليود المشع ¹²³I في الغدة الدرقية. يتم تنفيذ التصوير 4 و 24 ساعة بعد الحقن مما يتطلب موعدين للمريض لهذا الغرض. هناك أيضا بعض الأدوية والعقاقير التي تتداخل مع الـ MIBG- [¹²³I] ولذا يستحسن إيقاف إعطاء هذه الأدوية إذا كان ذلك ممكنا وتشمل هذه الأدوية العديد من الأدوية المستعملة في علاج إرتفاع ضغط الدم وأمراض القلب وكذلك مضادات الاكتئاب.



الشكل 10: ورم القواتم الغدة الكظرية اليسرى. (أ): التصوير بالرنين المغناطيسي و (ب): التصوير بالـ $[^{18}\text{F}]\text{-DOPA}$ -PET الذي يصور الورم (الأسهم) في طريقة العرض الأمامية والجانبية. تلاحظ الكلى مع الكاشف القوي المرئي في الحوض الكلوي والمثانة. مستل من نيومان ه ب ، وآخرون . طب العيون Ophthalmologe 2007؛ مجلد 104: ص 119-126 (بإذن من المؤلف والناشر).



الشكل 11: (أ): التصوير لورم القواتم حسب الـ $[F^{18}]$ PET-DOPA ، (ب): مضان الـ MIBG ، (ج): SPECT ، (د): التصوير بالرنين المغناطيسي في العرض الأفقي ، و(هـ): العرض الأمامي. يمكن تقدير النوعية الأفضل للـ $[F^{18}]$ PET-DOPA مقارنة بالـ MIBG و SPECT. مستلة من: هويجيري س، وآخرون. الأشعة Radiology. 2002؛ مجلد 222: ص 507-512. (بإذن من المؤلف والناشر). (للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع).

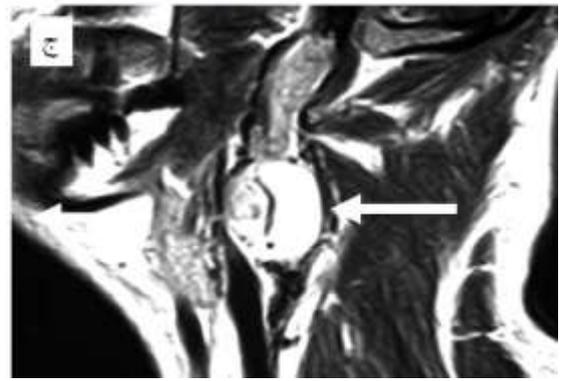
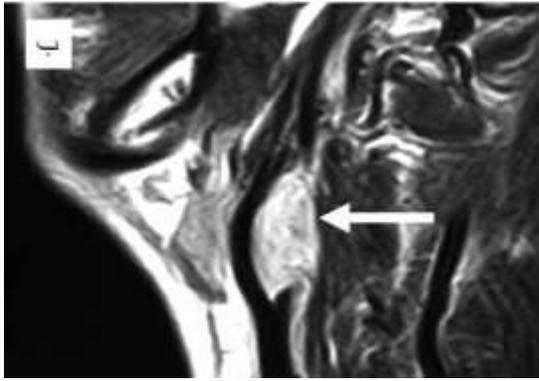
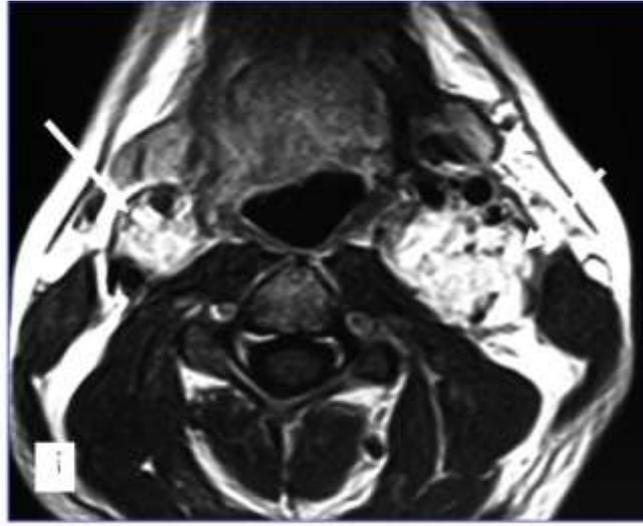
إن الـ $[F^{18}]$ DOPA-PET (الشكل 10 ب ، 11) وكذلك $[F^{18}]$ DOPA-PET/CT تنتج صور أكثر دقة ومتوفرة في المراكز الطبية الكبيرة. مادة الدوبا الأمينية المخصبة ($[F^{18}]$ DOPA) هي من المواد التمهيدية لتكوين هرمونات الأدرينالين والنورأدرينالين التي ينتجها ورم القواتم وهو مدرج في هذه الهرمونات والمخصب. لا يحتاج الفحص الى معالجة الغدة الدرقية وليس من الضروري إعطاء المرضى البيركلورات قبل الفحص. يستغرق الفحص 90 دقيقة من الحقن الى استكمال المسح الضوئي. بالمقارنة مع الـ MIBG المخصب بعنصر اليود المشع $[I^{123}]$ وكذلك الـ $[F^{18}]$ SPECT فإن التصوير بالدوبا الأمينية المخصبة $[F^{18}]$ FDG PET توفر حساسية ودقة أعلى مما يتيح الكشف عن أورام القواتم الصغيرة جداً. الوسائل الأخرى نادرة الأستعمال للطب النووي التشخيصي وتشتمل على الـ $[Ga^{68}]$ Octreoscan و DOTATOC-PET، $[Ga^{68}]$ DOTATATE-PET/CT حيث تستعمل على نطاق محدود جداً

وخاصة في تشخيص ورم القواتم الخبيث (أنظر الفصل 12)، حيث يعتبر الدوبا الأمينية المخصبة [^{18}F] FDG PET ذا دقة عالية في تشخيص هذه الأورام وخاصة لدى المرضى حاملي الطفرة الوراثية SDHB. إن الجمع في إستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي إضافة الى الطب النووي يستخدم خاصة في تصوير أورام القواتم في الصدر وكذلك الحوض. هناك أمثلة لورم القواتم في الجهة الخلفية للصدر (الشكل 18 ، 30)، بجوار القلب (الشكل 19 ، 57 ، 58)، والحوض (الشكل 3 هـ ، 17) .

التصوير لأورام الكبة

يمكن استخدام نفس أساليب التصوير المذكورة أعلاه لتصوير أورام الكبة. بالإضافة إلى ذلك فإن وسائل الـ [^{68}Ga] DOTATATE-PET/CT وكذلك الـ [^{68}Ga] DOTATOC-PET/CT تعطي نتائج جيدة لاستبعاد أورام الكبة المتعددة. إن إستخدام الموجات فوق الصوتية يسمح للكشف عن وجود توسع في منطقة الرقبة. ومع ذلك فإنه من الصعب في بعض الأحيان التمييز بين تضخم العقد اللمفاوية وأورام الكبة. التصوير بالرنين المغناطيسي هو المعيار الأمثل و الأدق حالياً لتصوير أورام الكبة حيث يتم إعطاء كاشف التباين (الصبغة الملونة) عن طريق الوريد. هناك وصف لأورام الكبة السباتية (الشكل 12 و 20)، أورام الكبة الوداجية والطلبية (الشكل 21)، والكبة المهبلية (الشكل 13).

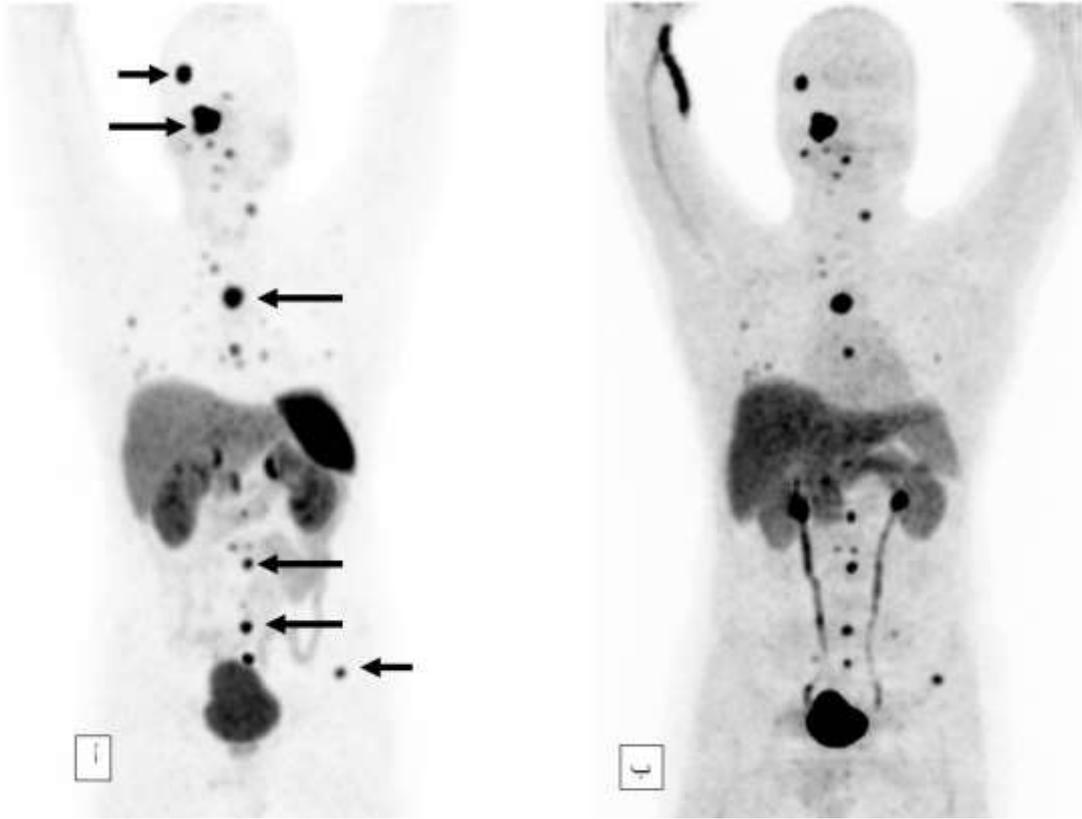
إن التصوير بالطرق المختلفة لتصوير الأورام المختلفة بالـ [^{18}F] DOPA-PET/CT ، [^{68}Ga] DOTATATE-PET/CT ، [^{68}Ga] DOTATOC-PET/CT ، تعطي نتائج متماثلة عند تصوير أورام الكبة. تستغرق هذه الطرق ما بين 90 -120 دقيقة لغرض أتمام التصوير. يتم فحص جسم المريض من الرأس إلى الحوض. هذه الطرق للتصوير (أي PET / CT) هي طرق متفوقة مقارنة بالطرق الأخرى لتصوير الأورام المتعددة أو الورم الخبيث (الشكل 14). تصوير الأوعية بالاشعة المقطعية وكذلك تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي (الشكل 15) هي وسائل إضافية لتشخيص هذه الأورام.



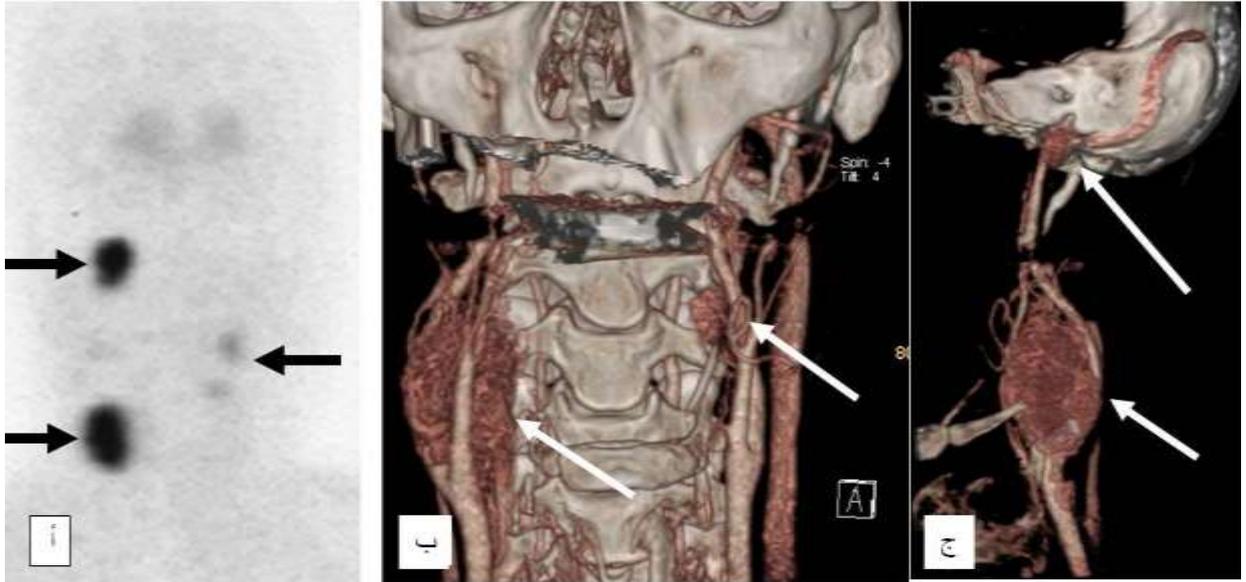
الشكل 12: ورم الكبة السباتية الثنائي ، التصوير بالرنين المغناطيسي في المقطع الأفقي (أ) والجانبى (ب،ج).



الشكل 13: ورم الكبة المبهمي. التصوير بالرنين المغناطيسي (يسار) وتصوير الأوعية (يمين).



الشكل 14: ورم الكبة الخبيث. (أ): PET-DOTATATE [Ga⁶⁸] ، و (ب): PET-DOPA [F¹⁸]. وانبتات الورم (نقاط سوداء مستديرة في الرأس والصدر، وبين الحالب) قابلة للكشف بكلتا الطريقتين على التساوي. يتميز بعض الانبتات كما مؤشر بالأسهم في الصورة اليسرى وتكون متماشية مع تلك الموجودة في الصورة اليمنى .



الشكل 15: التصوير لثلاثة أورام في قاعدة الجمجمة والرأس بواسطة تصوير الأوعية الدموية بالأشعة المقطعية. (أ): [F¹⁸] PET-DOPA (أ) و(ب، ج): تصوير الأوعية الدموية بالأشعة المقطعية - مع أورام الكبة الوداجية (أ و ج) والكبة السباتية الثنائية (أ، ب، ج). مستلة من هويجيري س ، وآخرون .المجلة الأوربية للطب النووي Eur J Nucl Med 2003 . مجلد 30: ص 689-694. (بإذن من المؤلف والناشر). (للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع).

الاعتبارات التنظيمية

إن تعدد الأساليب التشخيصية المختبرية والشعاعية القائمة على قياس مستويات الهرمونات والتصوير قد تثير التساؤلات حول اختيار الطريقة الأفضل التي ينبغي إستخدامها لأغراض التشخيص. إن هذه الطرق التشخيصية المستندة على اختبارات الهرمونات والتصوير هي مكملة لتشخيص ورم القواتم. وتستخدم أساليب الطب النووي للتأكد من التشخيص واستبعاد الأورام المتعددة تمهيدا لإجراء العملية الجراحية. تشمل الاعتبارات التنظيمية أيضا تصنيع وتسليم وإستخدام النويدات المشعة للتخطيط للفحص فضلا عن مدة الاختبارات. إن إستخدام الـ MIBG المخصب بعنصر اليود المشع [^{123}I] يأخذ 24 ساعة في حين أن الـ DOTATATE-PET يستغرق 1 ساعة. علما أن قياسات الكاتيكولامينات قياسات غير متوفرة يوميا.

8. العناية قبل الجراحة

الرعاية قبل الجراحة تشمل التحضيرات مثل فحص صورة (عد) الدم الكامل، إختبارات تخثر الدم، وتخطيط القلب. بالإضافة إلى ذلك، ينبغي تطبيع ضغط الدم لخفضه الى المستوى الطبيعي ، ويجب أن يتم تنفيذ ذلك على مدى طويل من قياسات ضغط الدم. إن لإستخدام حاصرات (مانعات) ألفا دور هام في علاج ضغط الدم لأن هذه الأدوية تحبط وتمنع أعمال الكاتيكلولامينات. مانعات ألفا تمدد الأوعية الدموية، وبالتالي فيجب توخي الحذر لتجنب إنخفاض ضغط الدم الشديد الذي ربما يعرض المريض للخطر عندما يصبح ضغط الدم منخفضا جدا الذي بدوره قد يؤدي الى إنهيار وسقوط الشخص. ينبغي مراقبة وتتبع المرضى عن كثب وخصوصا في بداية العلاج و من المستحسن حث المريض على شرب الكثير من السوائل بحدود اللتر الواحد من السوائل خلال الـ 30-60 دقيقة الاولى وفي وقت لاحق بحدود الثلاثة لترات من السوائل في اليوم الواحد. ينبغي أيضا إعطاء مانعات ألفا في الجرعة الأولى من الفينوكسي بنزامين (الاسم التجاري: دايبينزاليين) بجرعة 10 ملغم ثلاثة مرات في اليوم وزيادة الجرعة تدريجيا إلى 20 ملغ أو 30 ملغ ثلاثة مرات في اليوم وهذا عادة ما يؤدي إلى تطبيع ضغط الدم.

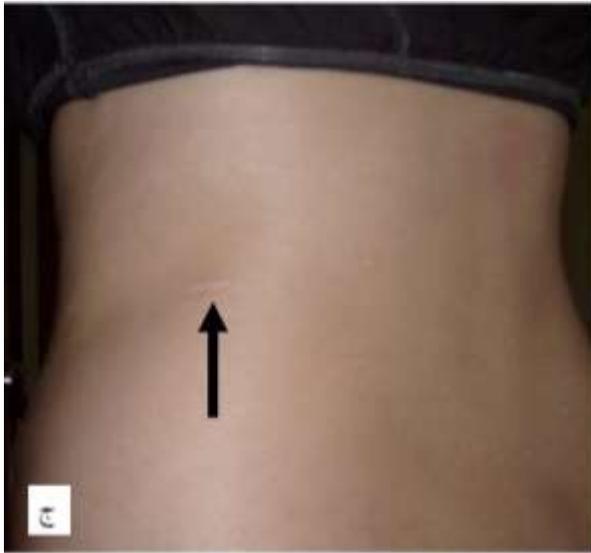
إن التداخل أثناء الفحوصات السريرية أو التصويرية أو الجراحية قد يؤدي إلى الإفراط في إطلاق هرمونات الكاتيكلولامينات من هذه الأورام وخاصة أثناء الجراحة. يستخدم تقليديا لمنع هذه الزيادات عقار الـ فينوكسي بنزامين لمنع الزيادة الحادة في ضغط الدم أثناء الجراحة، ومن المستحسن بدء الدواء أسبوع واحد قبل الجراحة. في حالة وجود نبض سريع ومستدام للقلب فمن المستحسن إضافة مانع بيتا ولكن بعد بدء العلاج بمانعات ألفا. ينبغي أيضا التأكد بأن يكون ضغط الدم طبيعيا على مدار الـ 24 ساعة قبل الجراحة. مع ذلك، لم يتم إثبات التأثير العلاجي الطبي قبل الجراحة الطبية بشكل قاطع، وعليه حتى مع الأدوية (بالجرعات العالية) هناك إمكانية لزيادة ضغط الدم الشديد أثناء الجراحة مما يثير القلق لدى الطبيب الجراح والمخدر المعالج الذي يحرص على تجنب هذه الحالة، ولا توجد إجابات واضحة ما إذا كان ينبغي معالجة

ضغط الدم قبل العملية الجراحية من عدمه علما أن بعض الأطباء يوصون بالعلاج في حين أن آخرين يعترضون على ذلك .

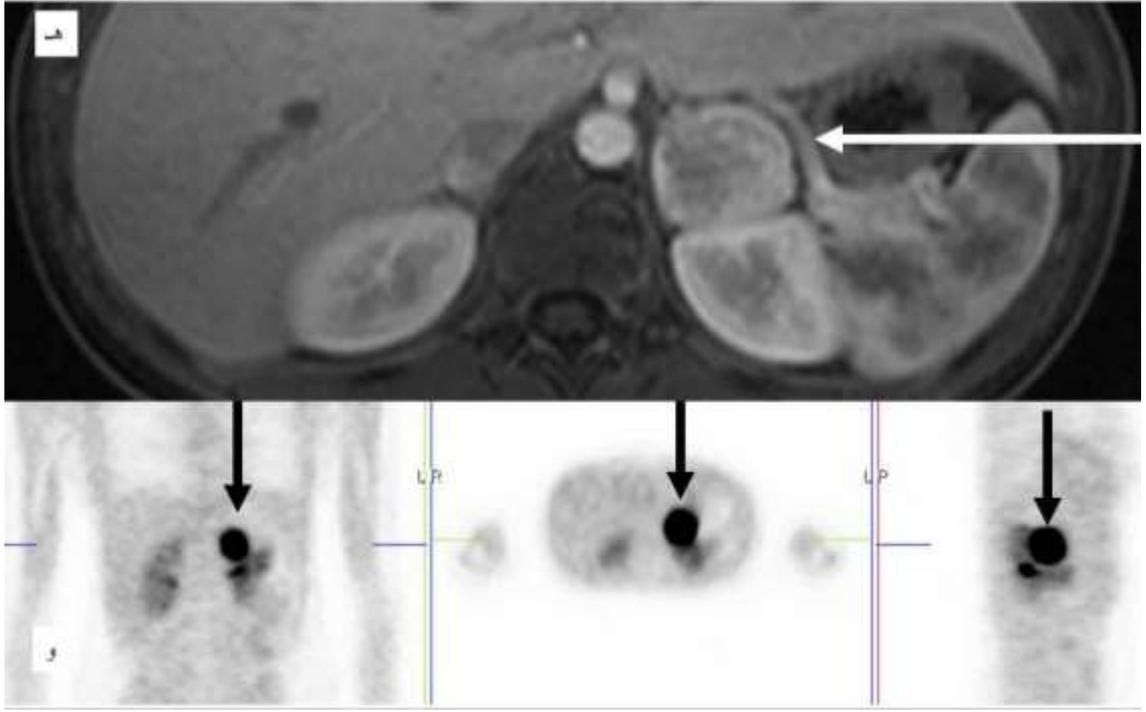
يتم تنفيذ العملية الجراحية تحت التخدير العام. في كثير من الأحيان وقبل الجراحة، يتم إدخال قسطرة في شريان المعصم للسماح بالمراقبة المستمرة لضغط الدم أثناء الجراحة. يتم أيضا إدراج قسطرة ثانية في الوريد المركزي في الرقبة لتنظيم ضغط الدم في حالة حدوث إفراط في إطلاق هرمونات الكاتيكولامينات. يجري استخدام هذه القسطرة من قبل طبيب التخدير عند أولى بوادر ارتفاع في ضغط الدم لحقن الأدوية السريعة والفعالة لمنع حدوث أزمة ضغط الدم. بعد إتمام العملية الجراحية يراقب المريض في وحدات العناية المركزة تحت إشراف ذوي الخبرة والمراقبة اللاحقة للعمليات الجراحية وقد يستغرق ذلك لمدة 2-3 ساعة وبعد ذلك يمكن نقل المرضى إلى وحدات المرضى الداخليين لأتمام المراقبة والعلاج إلا في حالات نادرة التي من الممكن إبقاء المرضى لمدة 24 ساعة في وحدة العناية المركزة.

9. العلاج الجراحي لأورام القواتم من الغدد الكظرية

تغيرت جراحة ورم القواتم بشكل كبير خلال السنوات القليلة الماضية. كان لإدخال الجراحات وتقنياتها علامة فارقة في العلاج الجراحي لورم القواتم (الشكل 16). تقع معظم أورام القواتم في واحدة من الغدد الكظرية أو على مقربة من الغدد الكظرية (الغدة الكظرية خارج خلف الصفاق) ونقطة الدخول هي إما عن طريق البطن (أي بالمنظار) أو من الخلف (أي من الحيز خلف الصفاق). إن استخدام جراحة المنظار يتطلب ممارسة كافية ويجب فقط أن يؤديها الجراحين من ذوي الخبرة المتخصصة في جراحات الغدد الكظرية. من المهم أن نذكر أنه ينبغي استخدام تداخلات جراحات المناظير لأورام القواتم كلها تقريبا (بغض النظر عن الحجم والموقع)، مما يجعل الجراحة المفتوحة من الطرق القديمة التي يندر استخدامها. تعتبر تقنيات الجراحة بالمنظار (الجراحة المنظارية) من الطرق التي ثبت نجاحها حتى بورم القواتم خارج الكظرية. تتم هذه الجراحات في الغدد الكظرية تحت التخدير العام علما أن الانعاش السريع من الجراحة هو الأكثر احتمالا حيث يكون الألم بعد العمل الجراحي محدودا جدا. وبالتالي، فإن تناول السوائل والأطعمة عن طريق الفم والتعبئة الكاملة من الممكن أن تستأنف بعد يوم واحد من الجراحة. إن متوسط الإقامة في المستشفى ليست سوى 3-5 أيام. المضاعفات مثل النزيف والعدوى والألتهاب نادرة جدا. أثبتت التقارير العلمية أن الوقت المستغرق لاستئصال الكظر بالمنظار أقل مقارنة بالعملية الجراحية التقليدية المفتوحة. يتم إجراء الجراحة الكظرية بالمنظار عن طريق عمل 3-5 شقوق صغيرة بالجلد طول كل منها 5-10 مم لغرض إدخال الكاميرا والأدوات الجراحية اللازمة. في حالة وجود صعوبات في العثور على الورم، قد يمكن إدراج الموجات فوق الصوتية بالمنظار أيضا. هذا وقد أدى التقدم بالعمليات الجراحية بالمنظار بإمكانية إزالة واحدة من الأورام بالمنظار بشق (ما يسمى تقنية سارة) حيث يتم بهذا النهج إدراج جميع الأدوات من خلال شق واحد صغير جدا (الشكل 16).



الشكل 16 (أ - د): ندبات بعد الجراحة المفتوحة (أ ، د) وبالمناظر (ب ، ج) من العمليات الجراحية لورم القواتم. (أ): الندبة بعد جراحتين لورم القواتم في الغدد الكظرية. (ب): ندوب بعد الجراحة الثنائية بالمنظار من الخلف. (ج): بعد إزالة حالة بالمنظار لورم القواتم تقع تحت الغدة الكظرية واليسار (نفس المريض كما هو الحال في هـ). (د): بعد 10 سنوات من حالة الجراحة المفتوحة لورم القواتم الثنائية من الغدد الكظرية في الأب.



الشكل 16 (هـ - و): التصوير بالرنين المغناطيسي، (منظر من الأعلى) و $[F^{18}]$ PET-DOPA ، (و): عرض أمامي ، وأعلى ، وجانبي. نفس المريض كما هو الحال في (ج) .

ينبغي أن يتم الاستئصال الجراحي لورم القواتم في الغدة الكظرية مع الحفاظ على وظيفة الكظر القشرية (ما يسمى جراحة الغدة الكظرية أو تجنب أستئصال الكظر الجزئي). هذا يعني أنه ينبغي إزالة الورم دون المساس بأنسجة الغدة الكظرية العادية. هذا النوع من الجراحة للمحافظة على هذه الوظائف هي ذات أهمية كبيرة في المرضى الذين يعانون أورام القواتم الثنائية التي تصيب كلتا الغدتين الكظريتين. وينبغي في مثل هذه الحالة الحفاظ قدر الإمكان على الأنسجة الطبيعية في كلا الجانبين. في الجراحات الكظرية بالمنظار يسهل التمييز بين الأنسجة الطبيعية وورم الغدة الكظرية، وبالتالي فإن الحفاظ على وظيفة الغدة الكظرية هي سهلة نسبياً باستخدام التنظير وخاصة لدى الجراحين ذوي الخبرة. وفي الوقت نفسه فقد تبين أنه في 9 من أصل كل 10 مرضى لديهم ورم القواتم الثنائي لا يمكن المحافظة على وظيفة الغدة الدرقية القشرية بأن يتحقق إنتاج الكورتيزول بمستويات كافية بعد إستئصال الكظر الجزئي. فقط في حالة الأورام الثنائية الكبيرة جداً (على سبيل المثال من 6-8 سم) فإنه قد يكون من المستحيل الحفاظ على وظيفة الغدة الدرقية القشرية. بعد إجراء الجراحة الثنائية، يجب اختبار إطلاق الكورتيزول بتوثيق مستويات الهرمونات

الكظرية عن طريق إجراء اختبار قياس الهرمون المنم لقشر الكظر (ACTH) (انظر متابعة الرعاية، الفصل 11) للتأكد من أن الغدد الكظرية تنتج الكميات الكافية من هرمون الكورتيزول.

الجراحة الثانوية والمتابعة ما بعد الجراحة

الجراحات الثانوية لأورام القواتم المتكررة (أي عودة الورم ثانية) بعد إجراء الجراحة الأولى تشكل تحدياً خاصاً للجراح. إن وجود الندوب في مواقع العملية الأولى والتي تنمو بعد أول عملية جراحية تجعل العملية أو التداخل الجراحي اللاحق أكثر صعوبة. وقد ثبت أن أفضل وسيلة للوصول إلى موقع الورم في العملية الثانية هو التداخل باستخدام المنظار من الخلف (تقنية المنظار من الحيز خلف الصفاق) الذي يسمح بإزالة ورم القواتم بأمان.

الأورام في مرحلة الطفولة

ورم القواتم وأورام الكبة هي نادرة جدا لدى الأطفال. ومع ذلك، فهي تقع في نفس المناطق كما هو الحال في البالغين والمراهقين. إجراء الجراحة هي صعبة للغاية بسبب أحجام المرضى وعليه ينبغي دائما أن تتم الجراحة باستخدام تقنيات المنظار مع أقل تداخل جراحي ممكن.

أورام القواتم خارج الكظر في البطن وأورام المثانة

تقع الغالبية العظمى من أورام الغدة الكظرية الخارجية (خارج الغدة الكظرية) على مقربة من الغدة الكظرية أو الأوعية الكبيرة في البطن وخاصة الشريان الأورطي و / أو الوريد الرئيسي (الوريد الأجوف السفلي) (الأشكال 4 ب و 17 و 51). وتقع أيضا بعض الأورام بين هذه الأوعية الدموية. يعتبر إجراء هذه العمليات الجراحية تحديا للجراح الذي يقرر أي نوع من النهج هو الأفضل والأكثر أمانا (الجراحة بالمنظار أو الفتح الجراحي). من العوامل المؤثرة في إتخاذ هذه القرارات هي حجم الورم، وعدد الأورام (ورم واحد أو أورام متعددة)، أو السلوك البيولوجي للورم. دون شك، فإن العملية الجراحية مع الاستخدام الأدنى للجراحة تقدم نفس المزايا للمرضى الذين يعانون من أورام القواتم خارج الغدة الكظرية مقارنة بأورام القواتم الكظرية مع الحد الأدنى من الألم بعد العمل الجراحي والانتعاش السريع. ولكن حيث أن هذه العمليات نادرة وصعبة حقا فينبغي إجراء العلاج في المراكز التخصصية حيث يتوفر ذوي الخبرة العالية.

ورم القواتم في المثانة البولية نادر جدا (الأشكال 4 ب ، 17). تقليديا يتم إزالة هذه الأورام أثناء الجراحة المفتوحة، حيث يجري استحداث أو قطع حفرة في المثانة لغرض الجراحة، في بعض الحالات قد يكون من الممكن إجراء العملية الجراحية بالمنظار ولكن هذا يجب أن يقتصر على بعض المرضى في حالات خاصة يحددها الجراح المعالج.

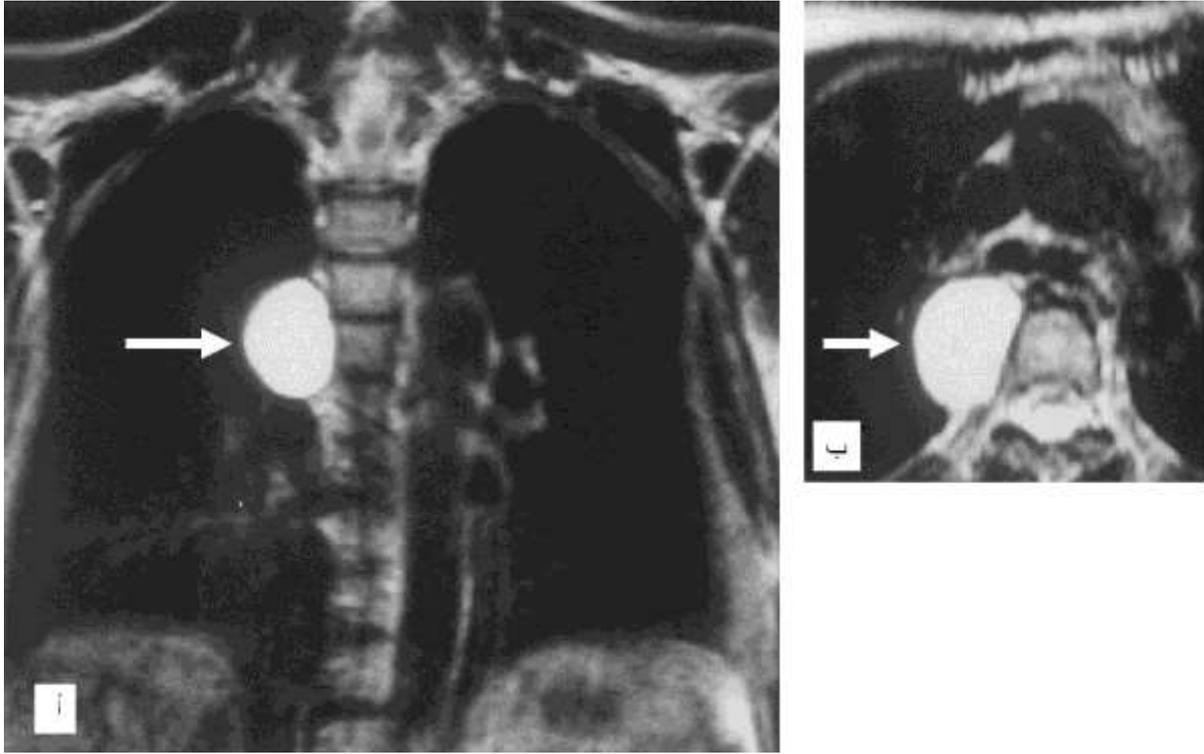


الشكل 17: ورم القواتم في المثانة. الأشعة المقطعية في العرض الأفقي: الأعلى في الصورة يتوافق مع الجبهة وأسفل الصورة إلى الخلف. الورم (الأسهم) تمتد من الجزء الخلفي في المثانة.

أورام القواتم في تجويف الصدر

تقع أورام القواتم في القفص الصدري إما في تجويف الصدر الخلفي في منطقة الجذع (يسمى العطف)، أو على مقربة من القلب (يسمى المنصف). وصفت أمثلة لأورام القواتم في جذع الودي (الأشكال 18، 61) مع تصوير لاستئصال الورم بالقرب من القلب (الشكل 19).

تتم إزالة مثل هذه الأورام في جذع الودي أثناء الجراحة بالمنظار. حيث يتم إجراء التخدير العام والتهوية من رئة واحدة وهو ما يكفي لضمان إمدادات الاوكسجين للمريض أثناء العملية. الرئة الأخرى تُخفق أو تُهوى لتوفير المجال أو الفسحة لإزالة الورم. ثم يتم إدراج المنظار في هذه الفسحة لإزالة الأورام. عندما تتم إزالة الأورام الكبيرة من الجذع الودي فيجب توخي الحذر وتقادي وقوع إصابات في إمدادات الدم من الحبل الشوكي.



الشكل 18: ورم القواتم في القفص الصدري (الأسهم). العرض الأمامي (يسار) والأفقي (يمين). يقع الورم في المنطقة الخلفية من الصدر، في الجانب الأيمن من العمود الفقري في منطقة الجذع الودي. مسئلة من: بندر ب ي، وآخرون. مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأيض J Clin Endocrinol Metab . 1997 ؛ (بإذن من الناشر) (للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع).



الشكل 19: ورم القواتم في القفص الصدري (الأسهم). العرض الأفقي. يقع الورم في المنطقة الأمامية من الصدر (يسمى المنصف) على مقربة من الأوعية الدموية الكبيرة والأعصاب.

يجب إزالة الأورام من المنصف على يد جراح القلب أو جراح الصدر. عادة ما يتم إزالة الأورام الصغيرة من دون مضاعفات. أما في الأورام الكبيرة (الشكل 19)، فلا بد من الحذر لتجنب المخاطر العالية للآثار الجانبية الجديدة والدائمة مثل إصابة الأعصاب علما أن بعض الأورام قد تكون غير قابلة للاستئصال.

علاج أورام القواتم الصامتة

أورام القواتم الصامتة هي الأورام التي يتم تشخيصها باستخدام طرق التصوير ولكن لا تسبب أو تصيب المريض بالأعراض. يتم تحديد هذه الأورام عادة في المرضى الذين يعانون من الطفرات الوراثية التي تشتمل على جينات الـ : RET ، VHL ، SDHB ، و SDHD. يتم عادة تحديد هذه الأورام في هؤلاء المرضى أثناء الفحص السريري لجميع أفراد العائلة (المنتمي إليها المريض الذي تم تشخيص ورم القواتم لديه)، ومتابعة فحص المريض مع ورم القواتم السابقة، أو المرضى الذين يعانون من الأورام ذات الصلة (مثل سرطان لب أو نخاع الغدة الدرقية) التي يتم تحديدها على أنها حاملة للطفرة، على سبيل المثال من الجين RET أن يتم فحص حامله سريريا. حاليا، هناك جدل حول ما إذا كان يجب إزالة هذه الأورام أو عدم إزالتها لدى مثل هؤلاء الأشخاص. يجب أن يتم مراقبة وقياس ضغط الدم لدى هؤلاء الأشخاص لعدة أيام متتالية ومن المستحسن عمل ملف تسجيل ضغط الدم على مدار الـ 24 ساعة مع الأخذ في الاعتبار جميع الجوانب وعدد من الاعتبارات منها:

1. في النساء الشابات من المستحسن إزالة الورم أثناء الحمل بسبب زيادة الضغط المتزايد للرحم وحركات الطفل التي قد تؤدي الى ظهور الأعراض أو حتى أزمة الكاتيكولامينات. وهذا ينطبق على جميع أورام البطن.

2. يمكن لطفرات معينة أن يفضل معها إجراء الجراحة وطفرة أخرى قد يفضل معها تأجيل الجراحة. طفرات الجينات SDHD و RET نادرا ما تؤدي إلى أورام خبيثة وهذا من شأنه أن يدعم الرأي بتأجيل

الجراحة، الطفرات للجين VHL تؤدي أحيانا إلى أورام خبيثة ومع ذلك قد لا يبدو كافيا للتوصية بالجراحة، اما الطفرات للجينات SDHB فقد تؤدي الى الأورام الخبيثة لدى ثلث المرضى وعادة يوصى بإزالة الورم في هؤلاء المرضى.

3. قد تكون مستويات الكاتيكولامينات أو الميتانفرين طبيعية أو مرتفعة. هذا الأخير يؤدي إلى استنتاج مفاده أن الورم يطلق هرمونات في مجرى الدم. ومع ذلك ليس من الواضح ما إذا كان ينبغي التوصية بالعملية الجراحية في المرضى الذين يعانون من ارتفاع مستويات هذه الهرمونات، ومع ذلك فإن معظم الأطباء قد يحدون ويوصون بأجراء الجراحة.

10. العلاج الجراحي لأورام الكبة

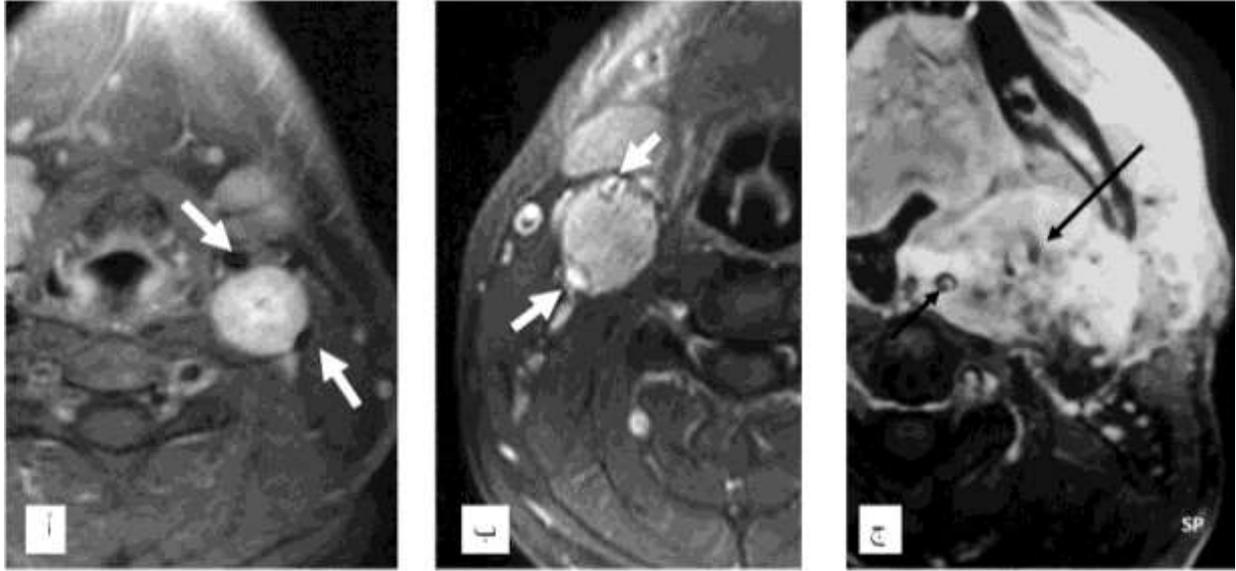
أورام الكبة من أورام الرأس والرقبة (أو أورام جنيب العقدة العصبية للرأس والرقبة) هي مجموعة محددة جيدا. هذه الأورام تبرز بسبب التوسع المكاني للورم، والضغط على تسلل الهياكل المجاورة وعدم وجود أعراض عامة مثل ارتفاع ضغط الدم أو الهبات الساخنة. يتم استخلاص هذه الأورام من الجهاز العصبي الجار ودي (الجار العطوف) وتكون ضعيفة الاستجابة للأصباغ بملطخة النسيجي (غير الكروموكرانين). لا تقدر غالبية أورام جنيب العقدة العصبية من الجهاز العصبي على هذا النحو لأن التعامل معها عادة يتم من قبل الجراحين المتخصصين بالأذن والأنف والحنجرة، وأحيانا من قبل جراحي الأعصاب الوعائية والجملة العصبية.

أورام الكبة السباتية هي الأكثر شيوعا (الأشكال 7 و 12 و 20). وهي تقع على مقربة من الشريان السباتي المشترك والشرابين السباتية المتفرعة الخارجية والداخلية، وكذلك على مقربة من العصب المبهم أيضا والدم الوريدي الكبير للرأس والرقبة. هذه الأورام غنية بالدم ولها العديد من الأوعية الدموية الصغيرة مثل كل أورام جنيب العقدة العصبية (أورام القوائم وأورام الكبة).

هناك تصنيف خاص لأورام الكبة للشريان السباتي الذي سمي على اسم الجراح شامبلن (الشكل 20): شامبلن الصنف الأول (الشكل A20): الأورام القريبة من الأوعية الدموية الكبيرة (الشرابين السباتية الخارجية والداخلية) ؛ شامبلن الصنف الثاني (الشكل B20): الأورام المحيطة بالأوعية الدموية الكبيرة؛ شامبلن الصنف الثالث (الشكل C20): الأورام التي تحتوي على الأوعية الدموية داخل الورم ومحاطة تماما بالورم.

العمليات الجراحية لأورام الكبة السباتية صعبة للغاية نظرا لقربها من الأوعية الدموية الهامة وتسلل العديد من الأوعية الدموية الصغيرة الى الورم. غالبا ما تكون هذه العمليات تقنيا صعبة جدا وتستغرق وقتا طويلا جدا. من جهة، لا ينبغي إتلاف أو تعريض الأوعية الدموية والأعصاب المحيطة للتلطف، ومن ناحية أخرى، يجب إغلاق جميع الأوعية الدموية الواردة والصادرة من الأورام. المضاعفات المعروفة تشمل النزيف

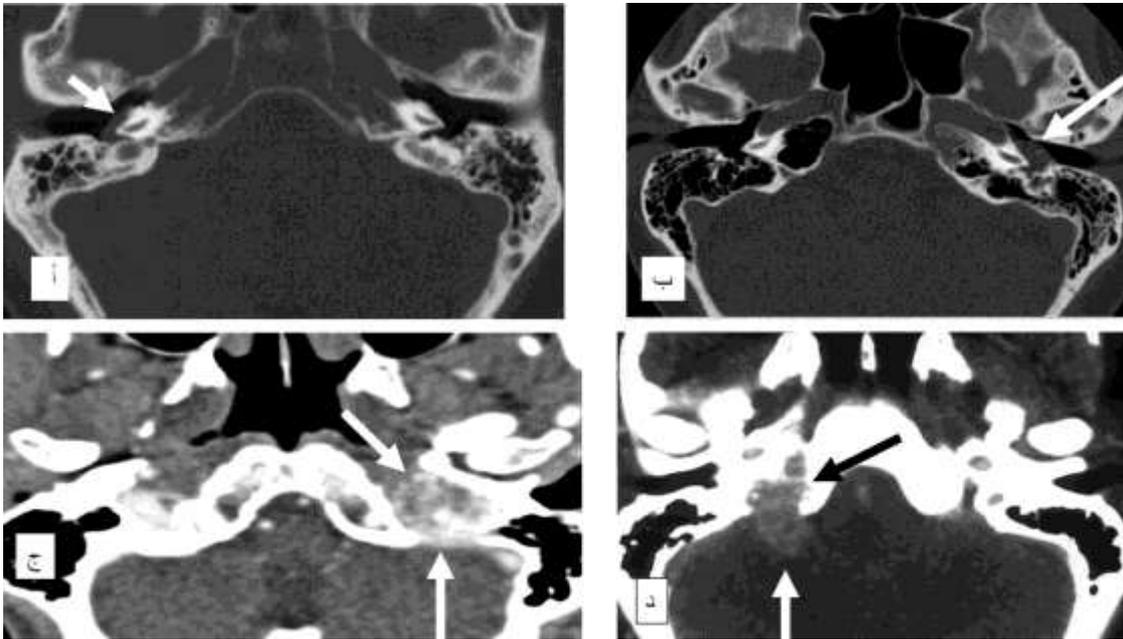
المثير، إصابة الأعصاب القحفية وبخاصة العصب المبهم بالضرر مع الصعوبات اللاحقة للبلع والتهاب الحلق.



الشكل 20: مثال على تصنيف أورام الكبة السباتية حسب تصنيف شامبلن. (أ): في الجانب الأيسر ورم شامبلن الصنف الأول. (ب): في الجانب الأيمن ورم شامبلن الصنف الثاني. (ج): في الجانب الأيسر ورم شامبلن الصنف الثالث. نقطة السهام تشير إلى الأوعية الدموية الكبيرة والشريان السباتي الغائر والظاهر. فهي تقع خارج الورم (أ)، المتاخمة للأورام (ب)، وداخل الأورام (ج). (ج) مستلة من نيومان وآخرون . مجلة إنكلترا الجديدة للطب 2002 New Eng J Med ؛ مجلد 346: ص 1459-1466 ؛ (بإذن من الناشر) (للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع).

أورام الكبة الوداجية والطلبية هي أقل شيوعا (الشكل 21). تقع هذه الأنسجة على مقربة من بعضها ولهذا تسمى أحيانا أورام الوداجي - الطلبي. وتصنف هذه الأورام إلى 4 مراحل (مرحلة A إلى D) وفقا الى جراح الرأس والرقبة والأذن ' فيش'، مع أمثلة لأورام الوداجي - الطلبي لمراحل تعطى عن طريق الأرقام A الى D في (الأشكال 21 A - D). يساعد هذا التصنيف على الاستعداد للجراحة ومقارنة النتائج اللاحقة للعمليات الجراحية. المرضى الذين يعانون من هذه الأورام أحيانا يعانون من طنين الأذن في كل نبض للقلب (طنين نابض) وضعف السمع من الأذن المصابة. تقع الأورام أيضا على مقربة من الشرايين الهامة، والأوردة، والأعصاب (العصب المبهم مثل العصب الوجهي). وإجراء الجراحة لهذه الأورام يشكل تحديا للجراحين. قد يحدث تلف دائم بسبب الورم فضلا على الجراحة .

للإنجازات التي تحققت في مجال علم الوراثة الجزيئي تأثير كبير على علاج أورام الكبة. بالإضافة إلى فهم أفضل لأسباب الأورام الكبة فإن معرفة أن المرضى الذين يعانون من الطفرات في الجينات SDHB ، SDHC ، و SDHD يواجهون مخاطر أكبر لتطور أورام الكبة، والفحوصات الإشعاعية تؤدي إلى الكشف عن هذه الأورام في أعراض المرحلة ما قبل ظهور الأعراض السريرية. ويجب أن يؤخذ في الاعتبار ما إذا كان ينبغي إزالة الأورام في وقت مبكر أو إزالة الأورام بطيئة التقدم في وقت لاحق. وهناك معلومات إضافية عن التشخيص الجيني ومتلازمة أورام المستقدمات (أورام جنيب العقدة العصبية) في الفصل 13.

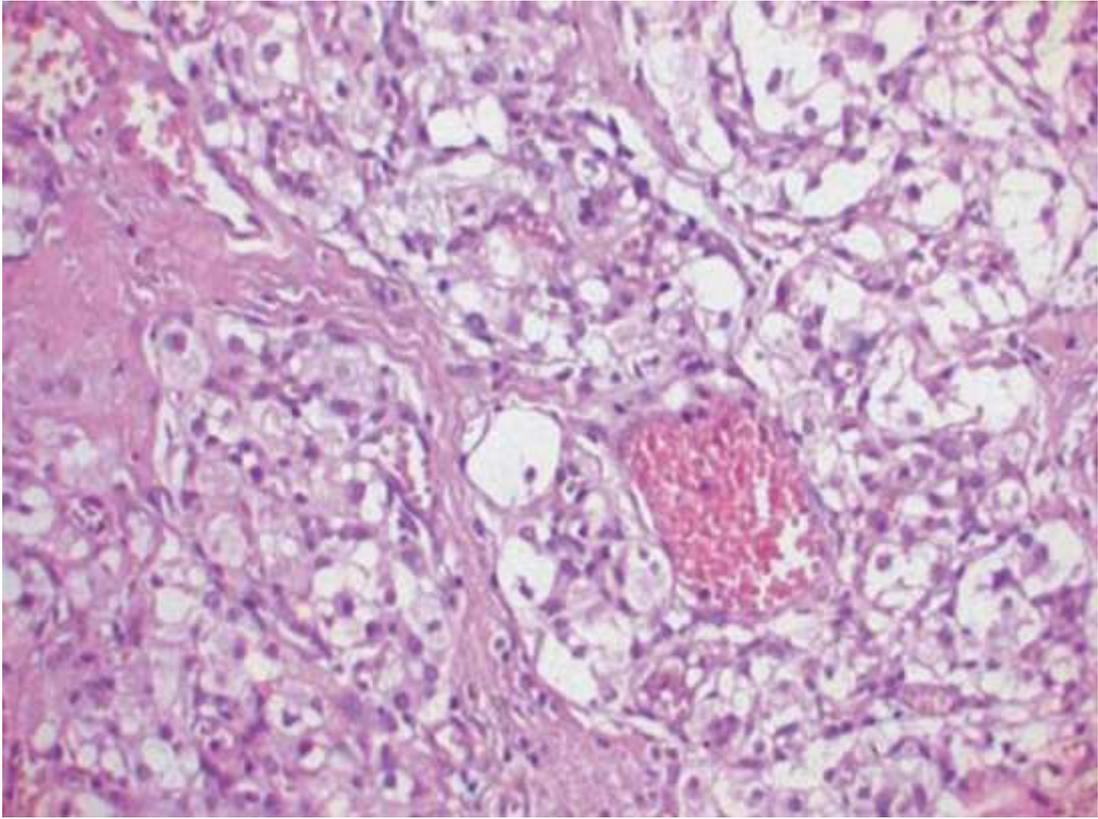


الشكل 21: أورام الكبة في قاعدة الجمجمة في منطقة العظم الصخري. وفقاً لمراحل فيش (المرحلة أ إلى د). أورام المراحل (أ) و (ب) تنشأ من الكبة الطبلية، أورام المراحل (ج) و (د) تنشأ من الكبة الوداجية. (أ): المرحلة فيش A ورم الكبة في الطبلية الحق اليمنى ، الأشعة المقطعية العرض الأفقي في منطقة الأذن الوسطى. (ب): المرحلة فيش B ورم الكبة في الطبلية اليسرى، الأشعة المقطعية العرض الأفقي في منطقة الأذن الوسطى. (ج): المرحلة فيش B ورم الكبة في الوداجية الكبة اليسرى، الأشعة المقطعية العرض الأفقي في منطقة الأذن الوسطى. (د): المرحلة فيش D ورم الكبة في منطقة الوداجية الكبة الحق، الأشعة المقطعية العرض الأفقي في منطقة الأذن الوسطى. مستلة من: أووفرجيلد وآخرون. عيادات Clinics 2012 ؛ مجلد 67: ص (S2) ؛ (بإذن من الناشر) (للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع).

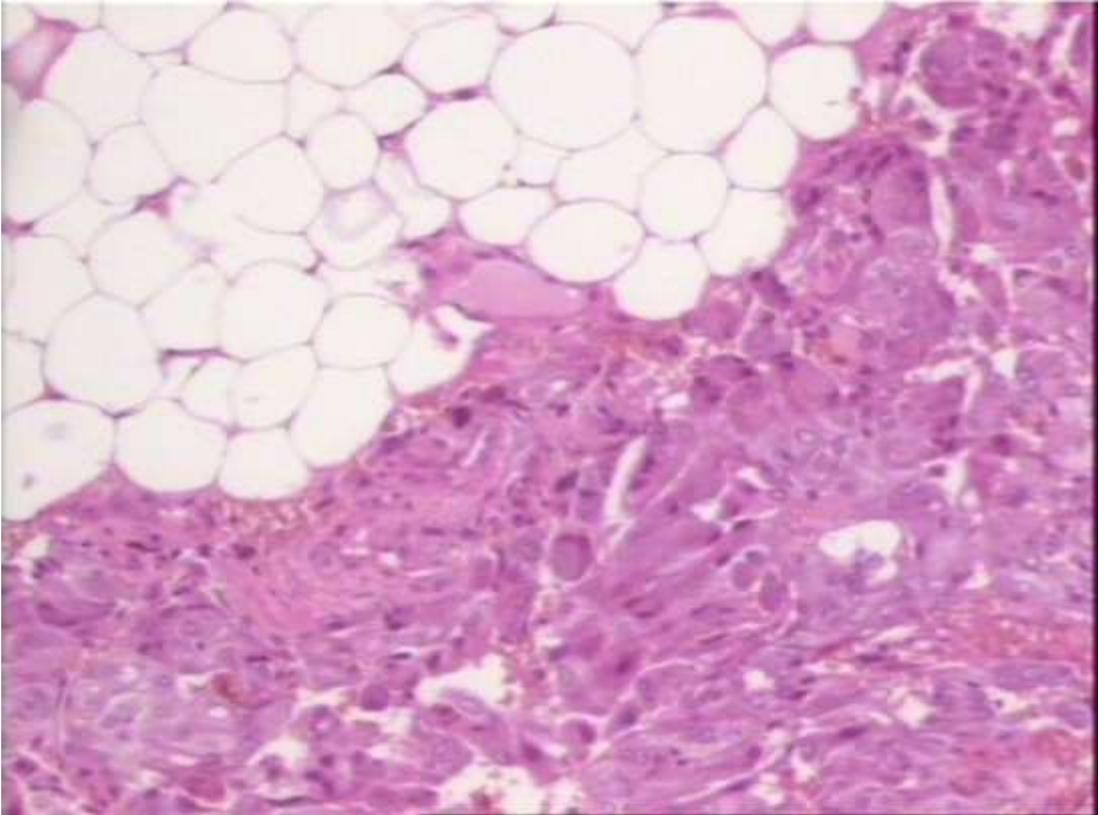
11. الخصائص النسيجية (الأنسجة)

يتكون ورم القواتم وورم المستقنات من الخلايا الرئيسية والخلايا الداعمة هيكليا في ترتيب متداخل من الخلايا (كرات خلوية)، جانب من جوانب الخلايا الرئيسية تكون متعددة الأشكال للغاية، وكثيرا منها بنواة كبيرة بارزة. تتميز هذه الخلايا بتصنيع وتجميع وتخزين الكاتيكولامينات ولكون هذه الخلايا حاوية على الكروموجرانين أ وإفراز المتشابكات العصبية يؤكد أن هذه الخلايا هي خلايا الغدد الصماء وأورامها هي أورام الغدد الصماء. الخلايا المساندة هيكليا هي خلايا نحيلة مع تفرعات شجيرية الأشكال ولها نواة صغيرة. هناك خاصية نموذجية لهذه الأورام كونها غنية بالشعيرات الدموية الصغيرة وفي بعض الأحيان الأوعية الدموية الكبيرة أيضا. قد يحدث في ورم القواتم بعض التغيرات الانتكاسية مثل النخر أو الندبات المصنوعة من النسيج الرابط (الضام).

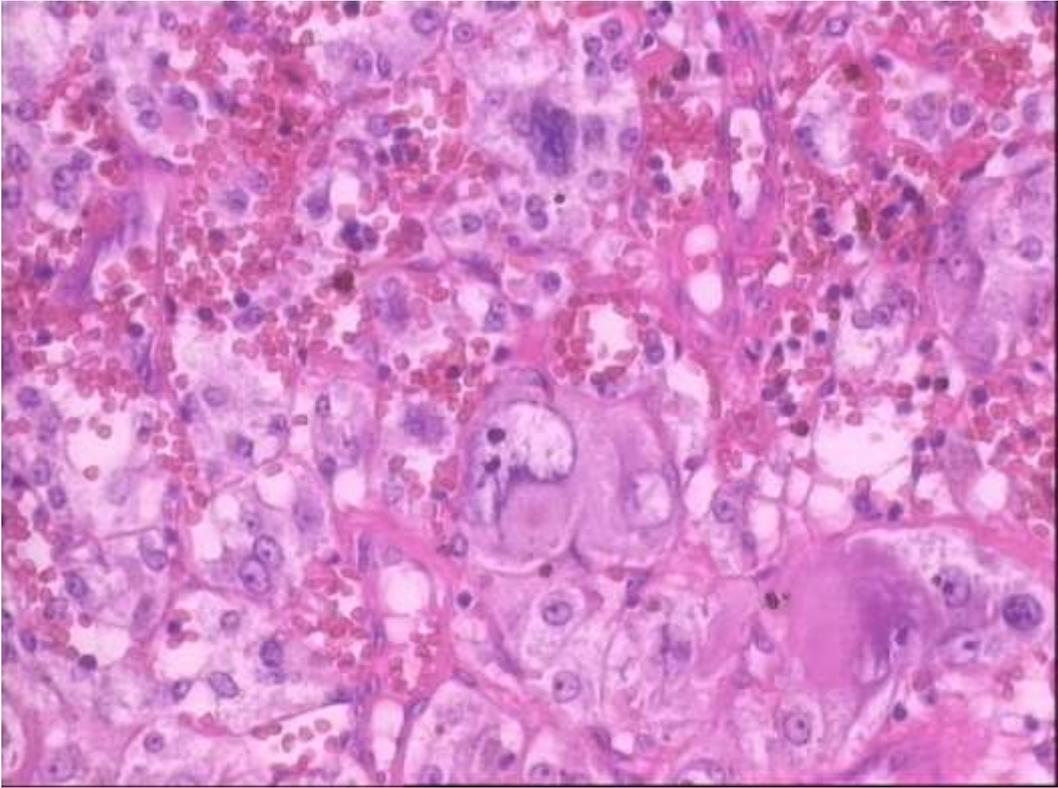
ينمو الورم عادة في تراتيب متداخلة وفي وفرة من الأوعية الدموية (الشكل 22)، وعلى النقيض من معظم الأورام الأخرى فإن التحليل النسيجي لا يكون قادرا على التمييز بين الأورام الحميدة والخبيثة. لا يمكن التصنيف إلا في حالة اكتشاف وجود انبثاث أو انتشار الورم في مواقع أخرى حيث يعتبر آنذاك ورم خبيث. يشتمل انبثاث الورم بانتشاره إلى العقد الليمفاوية أو إلى الأعضاء الأخرى، ومعظمها في الرئتين والكبد والعظام. قد تتغلغل الأورام في الأنسجة الدهنية المحيطة (الشكل 24) ولكن لا يعتبر ذلك بالضرورة مؤشرا لخباثة الورم. وزادت علامات مؤكدة أخرى من زيادة معدل انتشار الورم الخبيث، تعدد الأشكال الخلوية، نوى غير نمطية (الشكل 23)، والغزو في الأوعية الدموية (الشكل 25).



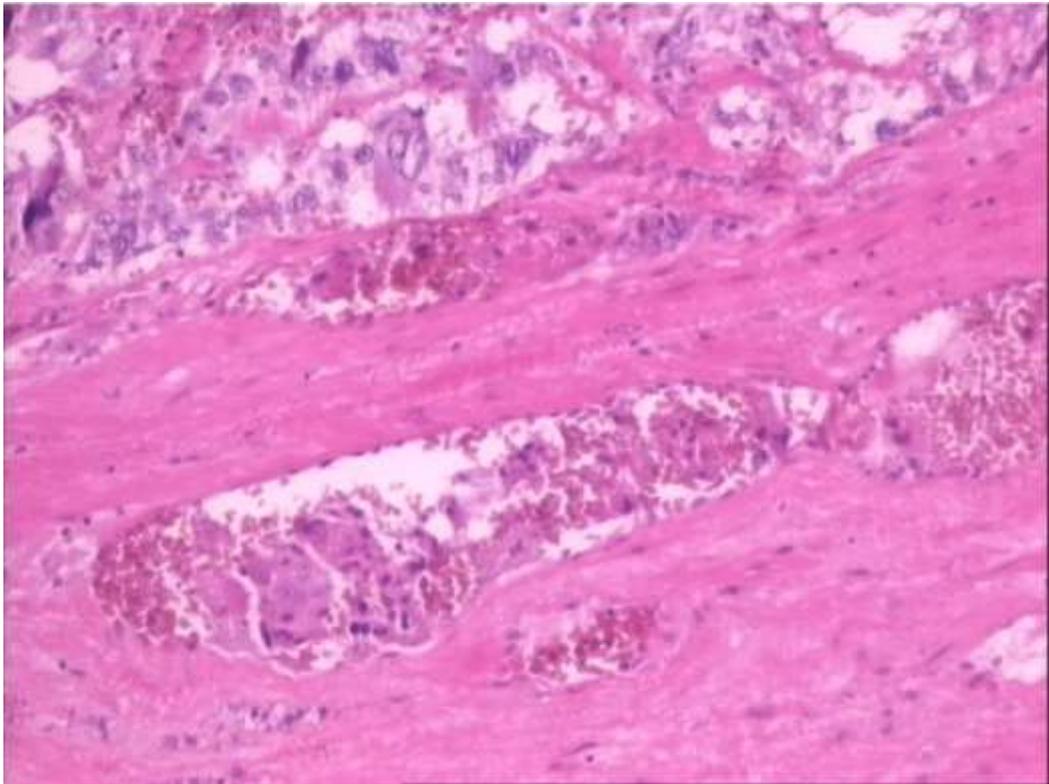
الشكل 22: الخصائص النسيجية لورم القواتم. تشكيلة متداخلة من الورم المرئية في العرض، والمجاورة لأحد الأوعية الدموية الكثيفة مع خلايا الدم الحمراء الكث.



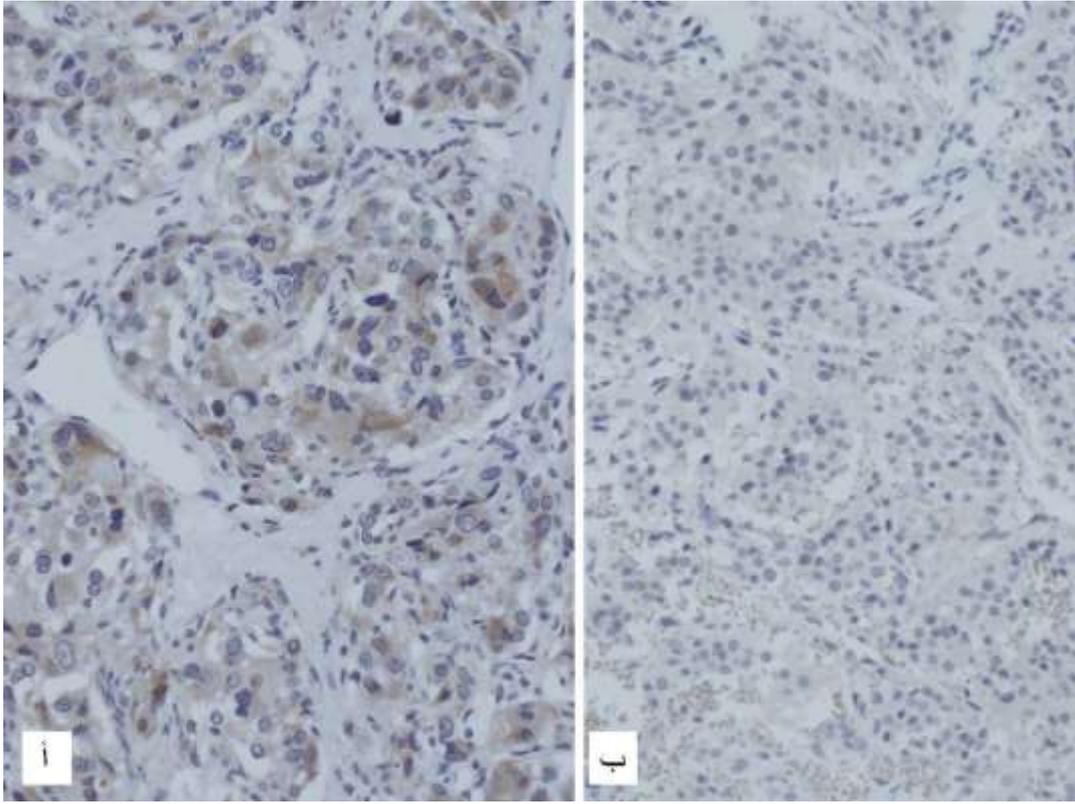
الشكل 23: الخصائص النسيجية لورم القواتم. الأشكال المتنوعة لنوى الخلايا السرطانية ذات الأحجام المختلفة.



الشكل 24: الخصائص النسيجية لورم القواتم. تسلل الأنسجة الدهنية المحيطة (الغزو خارج الغدة الكظرية). غزو الورم (أسفل يمين الصورة) في الأنسجة الدهنية (أعلى يسار الصورة) مرئيا في العرض.



الشكل 25: الخصائص النسيجية لورم القواتم. غزو الورم في الأوعية الدموية. ورم الأنسجة (يسار أعلى الصورة) والجزر الصغيرة للورم جنبا إلى جنب مع خلايا الدم الحمراء في الأوعية الدموية المتضررة.



الشكل 26: الكيمياء النسيجية المناعية لورم القواتم. التلطيح باستخدام الأجسام المضادة لـ SDHB. (أ): تلوّح إيجابي يدل على أن الأجسام المضادة تميز وتحدد البروتين. في هذه الحالة تحدد وجود البروتينات SDHB ، SDHC و SDHD ، وهو الحالة الطبيعية. (ب): تلوّح سلبي يدل على وجود تغيرات في البروتينات المعنية. في العرض إشارة إلى أن هناك احتمالا لطفرة في أحد الجينات SDHB ، SDHC أو SDHD. أوى المريض طفرة السلالة الجينية للجين SDHB. مستلة من: أووفرجيلد وآخرون. عيادات Clinics 2012 ؛ مجلد 67: ص (S2) ؛ (بإذن من الناشر) (للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع).

يتم تنفيذ التحليل النسيجي من قبل طبيب الأمراض والأنسجة حيث يسجل التقرير النسيجي من خلال نظام النقط في بعض الأحيان. الأكثر شيوعا هو نظام تسجيل طومسون (الجدول 2) حيث أن التسجيل يمكن من التنبؤ أو تقدير درجة التنمية الخبيثة المحتملة للأورام. ومع ذلك فإن نظام التسجيل هذا غير مقبول على نطاق واسع. قد يؤدي استخدام نظام التسجيل النسيجي إلى بعض الشكوك في التشخيص لدى بعض المرضى. لذا فإن النظام قد لا يوفر سوى التقريب لدرجة معينة للتمكن من اقتراح المتابعة الكافية للمرضى. قد يؤدي هذا أيضا إلى سوء فهم عندما يشير الجراح إلى الإزالة الكاملة للورم في حين أن تقرير طبيب الأمراض والأنسجة قد لا تكون جازمة، و في حالة الشك ينبغي إيلاء خبرة الجراح وزنا أكبر في القرار النهائي.

الجدول 2: نظام تسجيل الفحص النسيجي لأورام القواتم الحميدة والخبيثة.

(الرقم أقل من 3 يدل على ورم حميد ، الرقم مساوي أو أكثر من 4 يدل على ورم خبيث : المصدر :
ثومبسون . المجلة الأمريكية للأمراض الجراحية . السنة 2002 : المجلد 26 : ص 551-566).

الدرجة	الخصائص
2	النمو منتشر / أعشاش الخلية الكبيرة
2	الانقسام الغير نمطي للخلايا
2	نخر الخلايا
2	الغزو خارج الكظر / الأنبثاث
2	الخلايا عالية الكثافة
1	غزو الأوعية الدموية
2	رتابة الخلية بالصورة
1	غزو محفظة الخلايا
2	مغزل الخلايا
1	تعدد الأشكال النووية العالية
2	الانقسام الفتيلي أكثر من 3 تحت المجهر

الكيمياء النسيجية المناعية

يستند التلطيح النسيجي المناعي على إستخدام الأجسام المضادة للبروتينات. في الأنسجة الروتينية لورم القواتم وورم جنيب العقدة العصبية في كثير من الأحيان يستخدم تلوّيح الكروموجرانين أ و إفراز المتشابكات العصبية لتمييز الأنسجة السرطانية والانسجة المجاورة لها. في السنوات الأخيرة تم إدخال التلطيح المناعي من أجل الحصول على معلومات فيما إذا كانت البروتينات المشفرة بواسطة الجينات المستهدفة تظهر تلوّيح غير طبيعي. إذا أظهر التلوّيح المناعي شكلا غير طبيعيا ، فمن المرجح أن هذا البروتين ناتج عن سوء تنظيم بسبب طفرة. على سبيل المثال: عادة الأجسام المضادة للـ SDHB تدل بوضوح عند ظهور تلوّيح إيجابي على مجمع SDHD-SDHC-SDHB (الشكل A26). إذا لم يكن هناك تلوّيح إيجابي فذلك يدل على وجود طفرة في واحدة من هذه الجينات الثلاثة (الشكل B26). وهذا يسهل في تحديد الجينات التي ينبغي تحليلها والكشف عنها في عينة الدم للمريض المعني. حتى الآن يوجد تلوّيح مناعي نسيجي بالإضافة للبروتينات MEM127 ، SDHA ، MAX ، على الرغم من الحاجة للمزيد من الخبرة لدعم الفائدة العملية في هذا المجال.

12. الرعاية بعد العملية الجراحية

متابعة أورام القواتم وأورام الكبة تهدف إلى:

1. توثيق نجاح العملية الجراحية

2. تحليل المخاطر الإضافية للأورام بواسطة الاختبارات الجينية الجزيئية للطفرات في جينات القابلية (مثل

RET، VHL، SDHA، SDHB، SDHC، SDHD، و MAX TMEM127)

3. مناقشة النتائج النسيجية مع المريض. في الحالات النادرة لورم القواتم الخبيث وورم الكبة فالمستحسن

الشروع في تقييم دور العلاج بالطب النووي أو العلاج الكيميائي وأمكانية البدء بالعلاج.

في ظل الظروف العادية فإن على الجراح إبلاغ المريض الذي تمت إزالة الورم تماما عنده. ولهذا

السبب غالبا ما يكون هناك متابعة للمريض. بعد أتمام العملية الجراحية توقف الأدوية التي أعتاد للمريض

أخذها قبل العملية، ويعتبر المريض قد شفي من المرض كما في اكثر الحالات. ومع ذلك، فإن القلق يراود

معظم المرضى نتيجة كون الورم نادر الحدوث ولذا يستحسن متابعة المريض وينبغي إجراء متابعة من قبل

طبيب متخصص بعلم الغدد الصماء أو طبيب الرعاية الأولية أو طبيب الأذن والأنف والحنجرة في حالة

أورام الكبة.

يجب فحص ضغط الدم عدة مرات، ويجب أيضا تطبيع ضغط الدم بدون دواء. بعد الاستئصال

الكامل للورم فإن هرمونات الكاتيكلامينات و / أو الميثانفرين بالبول أو بلازما الدم تعود الى مستواها

الطبيعي المرجعي. وينبغي تكرار قياسات هذه الهرمونات عدة مرات للتأكد من عودتها الى المستوى

الطبيعي ويجب توثيق إنخفاض هذه الهرمونات إلى المعدل الطبيعي.

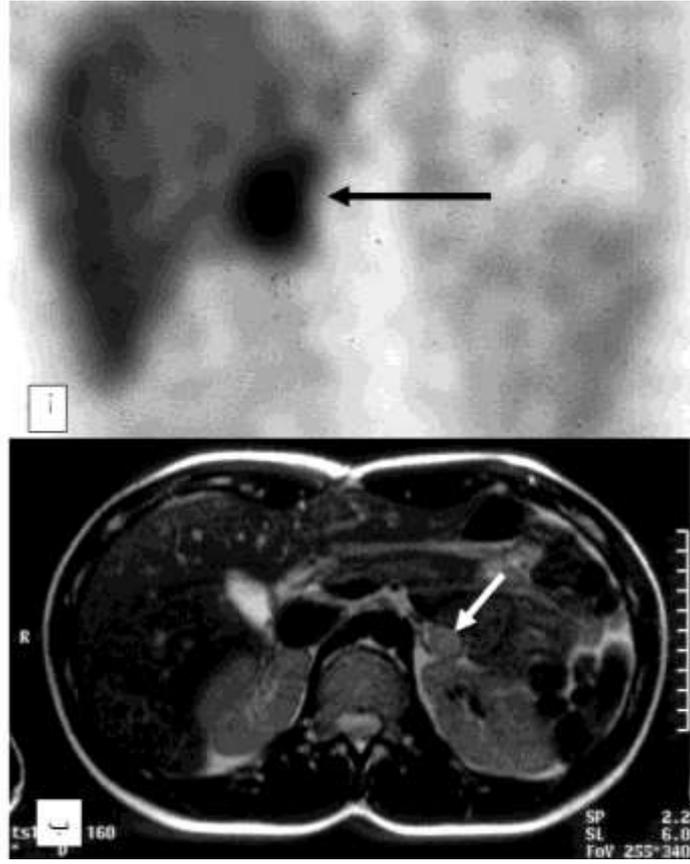
عادة بعد الجراحة لا يوجد حاجة للتصوير لغرض التأكد من إزالة الورم كاملة حيث تراجع ضغط الورم

وتراكيز الهرمونات الى مستوياتها الطبيعية كافية. مع ذلك ففي الحالات الخاصة مثلا عند إجراء جراحة

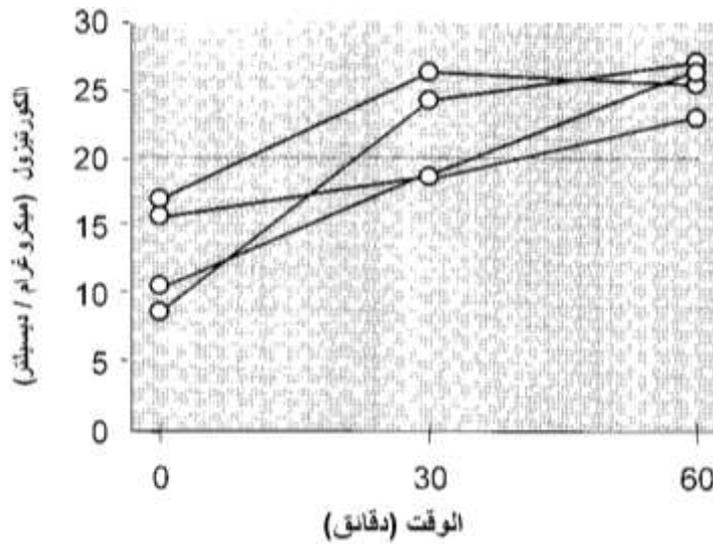
ورم القواتم الثنائي المتواجد في كلتا الغدتين الكظريتين وخاصة بعد إجراء العملية الجراحية في الورم الأول

بالغدة الكظرية الأولى، وكذلك في المرضى الذين يعانون من الأعراض على الرغم من إزالة الورم من الغدة

الكظرية الاولى (الشكل 27). في هذه الحالة لا بد من توثيق مستويات الهرمونات الكظرية عن طريق إجراء اختبار قياس الهرمون المنم لقشر الكظر (ACTH) حتى لو كان المرضى بدون أعراض. بعد إزالة الغدة الكظرية فإن هرمونات نخاع الغدة الكظرية يتم تعويضها عن طريق الجهاز العصبي المستقل وعلى النقيض من ذلك لا يتم تعويض الهرمونات من قشرة الغدة الكظرية. يتحقق اختبار الهرمون المنم لقشر الكظر (ACTH) من الوظيفة العادية لقشرة الغدة الكظرية حيث يتم إعطاء هرمون الـ ACTH للمرضى والتأكد من وجود استجابة بمستويات مرتفعة من هرمون الكورتيزول بالدم الذي يتم قياسه بعد 30 و 60 دقيقة من إعطاء الهرمون. ويمكن إجراء الاختبار في حالة الاستلقاء و الوقوف (الشكل 28). في حالة وجود الطفرات وجينات القابلية، فإن متابعة طويلة للمريض يعتبر أمر ضروري (أنظر الى الفصول الخاصة).



الشكل 27: مريض عمره 17 عاما لديه طفرة VHL. الحالة بعد الإزالة الكاملة للغدة الكظرية اليمنى في الـ 12 سنة من العمر. في عمر الـ 17 عاما تمت إزالة ورم القواتم من الغدة الكظرية اليسرى بالمنظار (السفلي) مع تجنب الأنسجة الكافية للغدة الكظرية. أظهر اختبار التحفيز بالهرمون المنشط لقشر الكظر (ACTH) زيادة في الكورتيزول الطبيعي بعد إعطائه الهرمون .



الشكل 28: مستويات الكورتيزول عند أربعة مرضى بعد إزالة ورم القواتم الثنائي باستخدام جهاز المنظار. القياسات قبل وبعد إعطاء الهرمون المنشط لقشر الكظر (ACTH). من المتوقع زيادة الكورتيزول الى مستوى أعلى من 20 ميكروغرام / ديسيلتر. مع زيادة كبيرة بعد إعطاء الهرمون المنشط لقشر الكظر (ACTH) مما يشير إلى حفظ كافي لوظيفه أنسجة الغدة

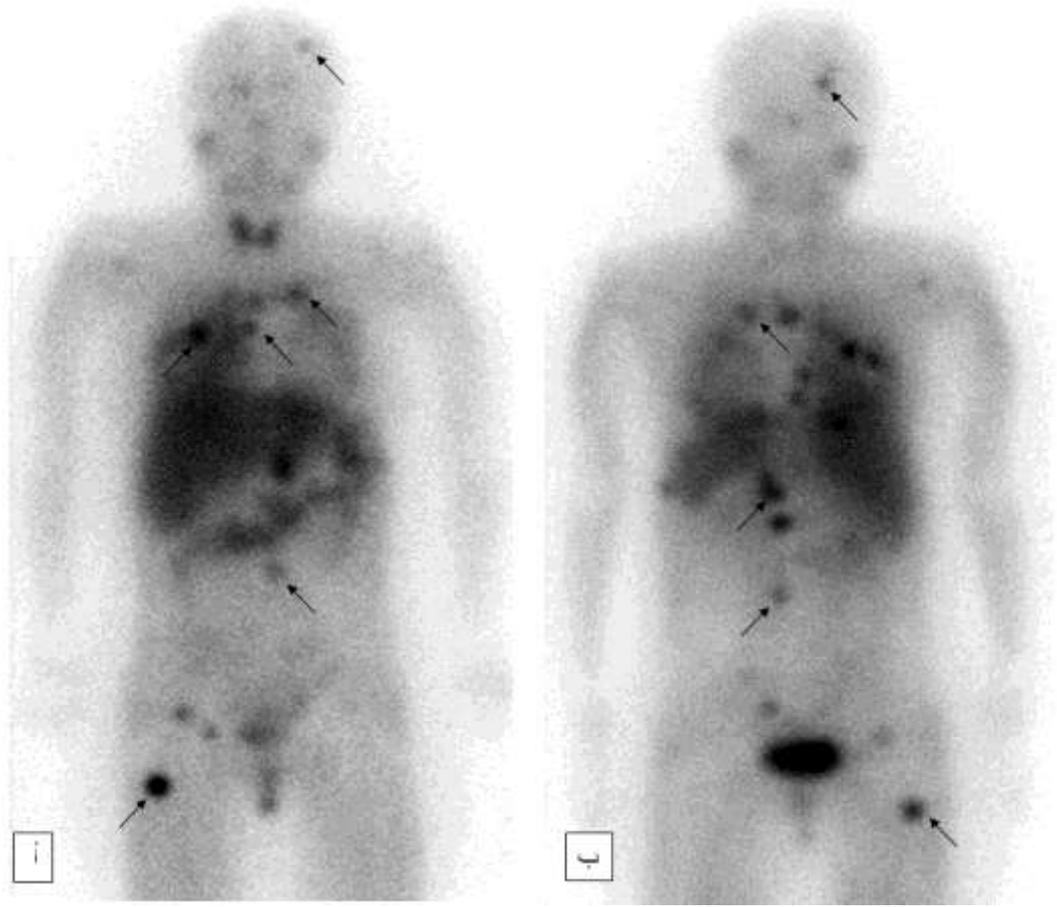
الكظرية. مستل من: نيومان وآخرون. . مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأيض J Clin Endocrinol Metab .
1999 ؛ مجلد 84: العدد 2610-2608. (بإذن من الناشر) (للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع).

13. أورام القواتم الخبيثة وأورام الكبة الخبيثة

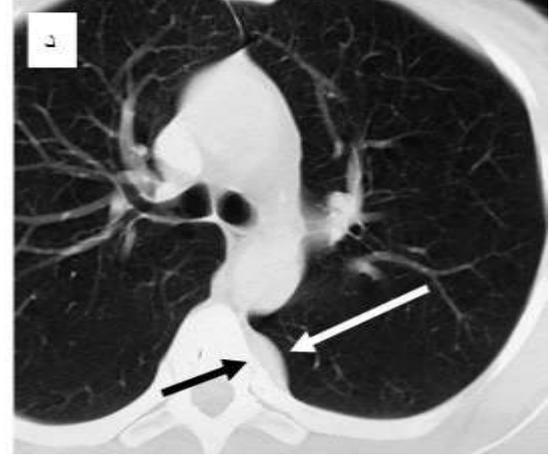
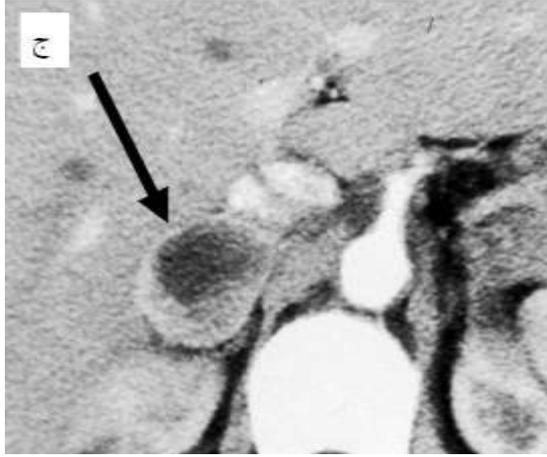
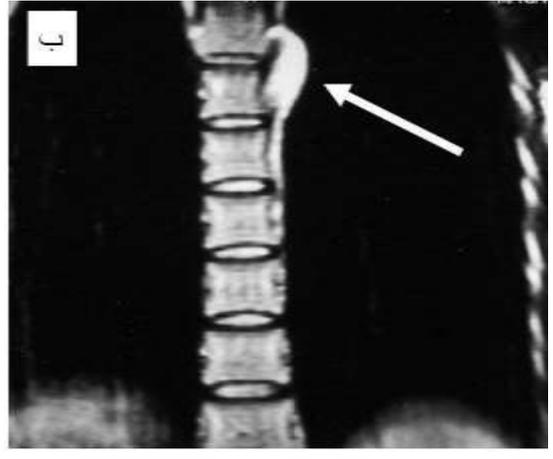
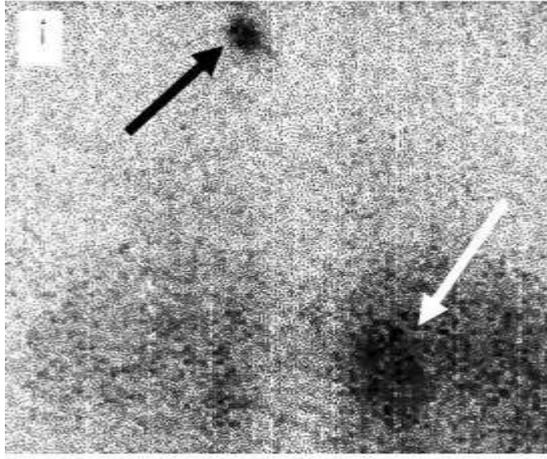
يتم التعامل مع أورام القواتم وأورام الكبة من النوع الخبيث بطريقة مشابهة لأورام القواتم الحميدة. في العادة تكون أورام القواتم حميدة فقط 5-10% من هذه الأورام تكون خبيثة، وتكون أورام الكبة الخبيثة على ما يبدو أكثر ندرة. يتم تشخيص ورم القواتم أو ورم الكبة الخبيث عندما يتم الكشف عن وجود الانبثاث أو الانتشار في الجسم ويتم تأكيده بالفحص النسيجي. اكتشاف المزيد من الانبثاث يتم بواسطة التصوير المقطعي والتصوير بالرنين المغناطيسي والمصحوبة بمستويات الكاتيكولامينات والميتانفرين المرتفعة بالبول أو بلازما الدم. يكون التشخيص أكثر تحديدا باستخدام الـ MIBG المخصب بعنصر اليود المشع [^{123}I] ، أو DOTATATE-PET/CT [^{68}Ga] ، أو DOTATOC [^{68}Ga] FDG [^{18}F] ، DOPA [^{18}F] ، وعادة ما يحدث الانبثاث والانتشار في الغدد الليمفاوية والرئة، والكبد، أو العظام (الشكل 29).

إن وجود ورم القواتم المتعدد خارج الغدد الكظرية، على سبيل المثال في البطن، قد يؤدي الى الاعتقاد بوجود الانبثاث بالعقدة الليمفاوية أو ربما تفسير زائف بوجود الانبثاث الذي هو في الواقع ورم متعدد وقد يؤدي في بعض الأحيان إلى تشخيص كاذب بكون ورم القواتم خبيثا (الشكل 30).

إن تحديد وجود الانبثاث يعطى مؤشرا للعلاج. ومع ذلك، إذا تم إزالة الانبثاث بالعقدة الليمفاوية بإزالة العقد الليمفاوية تماما فبالإمكان الأكتفاء بذلك مع إخضاع مثل هؤلاء المرضى فقط الى متابعة مركزة. تعتبر الجراحة العلاج الأهم ويجب إزالة جميع الانبثاث إذا كان ذلك ممكنا، أما خيارات العلاج الأخرى فربما لها آثار ولكن أقل وربما تخضع لبعض التساؤلات.



الشكل 29: مضان الـ MIBG المخصب بعنصر اليود المشع [^{123}I] لمريض عمره 16 عاما لديه ورم القواتم الخبيثة. الأسهم تشير إلى الانبثاث إلى العظام. (أ): المشهد الأمامي. (ب): المشهد الخلفي. الفحص هو الأساس للعلاج بالجرعة العالية من الـ MIBG المخصب بعنصر اليود المشع [^{123}I].



الشكل 30: خطأ التشخيص لورم القواتم الخبيثة، مضان الـ MIBG المخصب بعنصر اليود المشع $[^{123}\text{I}]$. (أ): الرؤية الخلفية تظهر ورم القواتم داخل الغدة الكظرية (السهم الأبيض). ويظهر الورم نفسه في (ج) باستخدام الأشعة المقطعية (العرض الأعلى). بالإضافة إلى ذلك، يظهر تركيز في تخصيب اليورانيوم في خط الوسط حتى أعلى الصدر في المنطقة باعتبارها ورم خبيث ووجود إنبثاث. ويظهر هذا التخصيب في (ب) و C باستخدام الصور والتصوير بالرنين المغناطيسي (السهم الأسود) في العرض الأمامي (ب) والعرض الأعلى (د) متماشيا مع وجود ورم القواتم خارج الكظرية مع موقع نموذجي في المستقيمة. كانت المريضة (33 عاما) من العمر لديها طفرة الجين SDHD. طفرات الجين SDHD تحدث بشكل متكرر في المرضى الذين يعانون من أورام متعددة. مستلة من باوش ب ، وآخرون. Ann NY Acad Sci . حوليات أكاديمية نيويورك للعلوم 2006 ؛ مجلد 1073 (أغسطس): ص 533-540. (بإذن من الناشر) (للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع).

العلاج بالطب النووي

إن العلاج الإشعاعي بالـ MIBG المخصب بعنصر اليود المشع $[^{123}\text{I}]$ هو استخدام اليود المشع $[^{123}\text{I}]$ المترافق مع الـ MIBG ويستخدم عندما يتم تشخيص الانبثاث حسب مضان $[^{123}\text{I}]$ MIBG. ويستخدم جرعة من 3.7-11.2 جيجا بكريل للعلاج. هناك العديد من العلاجات وعادة ما تكون مطلوبة. ويمكن

تكرار العلاج مرة كل شهرين. هناك فريق معالج في فينيزجيرالد في سان فرانسيسكو يستخدم جرعة أعلى بكثير عند 29.6 جيجا بكريل. يمكن أن تشمل الآثار الجانبية انخفاض حاد في عدد كريات الدم البيضاء وعدد الصفائح الدموية (الصفائح). ولذلك ينبغي عند استعمال هذه الجرعة العالية من الـ MIBG الجمع بين هذا العلاج مع مجموعة من الخلايا الجذعية السابقة.

إن استخدام علاجات الـ [Lu¹⁷⁷] DOTATATE ، DOTATOC [Y⁹⁰] ، أو [Y⁹⁰] DOTATATE هي من الخيارات لعلاج ورم القواتم الخبيثة المصحوبة بالانبات التي تشخصها وتحددها طرق الـ [Ga⁶⁸] DOTATOC ، أو [Ga⁶⁸] PET/CT DOTATATE ، أو مضان مستقبلات السوماتوستاتين (Octreoscan). تستخدم العلاجات بالـ DOTATOC [Y⁹⁰] ، أو [Y⁹⁰] DOTATATE بجرعة قدرها 1.5 جيجا بكريل لكل متر مربع من سطح الجسم أو جرعة ثابتة من 7.4 جيجا بكريل للـ [Lu¹⁷⁷] DOTATATE. يتم عادة إعطاء أربعة معاملات في فترات من شهرين. إن استخدام العلاج بالـ DOTATOC [Y⁹⁰] ، أو DOTATATE [Y⁹⁰] قد يؤدي إلى تلف الكلى ولذا ينبغي إتخاذ التدابير الوقائية لذلك . من الصعب تقييم نسبة نجاح هذا العلاج وفي كثير من الأحيان يتم قياس نسب النجاح من خلال متابعة المريض والتأكد من عدم وجود تطور للمرض.

العلاج الكيميائي

يستخدم العلاج الكيميائي لورم القواتم الخبيث إضافة الى علاج الطب النووي أو يستخدم العلاج الكيميائي إذا كان العلاج بالطب النووي غير ناجحاً. يعطى عادة مزيج من الـ : ، فينكريستين و سيكلوفوسفاميد و داكاريابين (ما يسمى بروتوكول أفيرياخ : CVD) وهو العلاج الكيميائي القياسي لورم القواتم الخبيث. يتم تكرار العلاج الذي يستغرق يوماً لـ 6 مرات على فترات شهر واحد اعتماداً على الاستجابة للعلاج. يتم قياس نجاح العلاج بواسطة انخفاض مستويات الكاتيكولامينات بالبول أو بلازما الدم وكذلك نقصان حجم الورم. ينظر الى الاستجابة الكاملة في 20% من المرضى والاستجابة الجزئية في 45% من المرضى.

في حالة عدم نجاح أو استجابة المريض للعلاج الكيميائي المذكور بالبروتوكول أعلاه فبالإمكان استخدام أدوية علاجية أخرى قد تتجح بالعلاج مثل الـ : فنديسين، أراك، DTIC، بالإضافة إلى CTD، أنثراسيكلين، وتوليفات، فيبيسيد، كاروبلاتين، فنكرستين و سيكلوفوسفاميد، أدرياميسين، أو تيموزولومايد بالإضافة إلى الثاليدوميد. هناك أيضا العلاجات التجريبية وتشمل العلاج بـ HSP-90 ومثبطات الـ hTERT، لوميستين، كابسيتابين، الثاليدوميد، يناليدوميد، أو سونيتينيب، سورافينيب، تيموسيروليمس، بيفاسيزوماب، بمجموعات، علما أن العلاج الأكثر تفضيلا حاليا هو الـ سونيتينيب .

رعاية المرضى المعالجين بالخلايا الجذعية الذاتية

من المستحسن إجراء فصادة الخلايا الجذعية قبل العلاج الكيميائي المجدول أو استخدام جرعة عالية من الـ MIBG. تساعد هذه الطريقة على الحفاظ على الخلايا الجذعية الخاصة (الذاتية) للمريض في حالة وجود انخفاض في أعداد الخلايا المناعية (عدم تنسج) بعد العلاج الكيميائي أو العلاج بالـ MIBG. تستخدم هذه الطريقة خاصة لدى المرضى الذين لديهم انبثاث الخلايا السرطانية الموجودة في نخاع العظام. ومع ذلك، فإن الحفاظ على الخلايا الجذعية عند هؤلاء المرضى صعب جدا. يسبق عادة جمع الخلايا الجذعية التحفيز بالـ G-CSF (نيوبوجين أو كرانوسايت) حيث يتم إعطائه عن طريق حقن يومية (لعدة أيام) تحت الجلد. ويستخدم في الوقت الحاضر في حالات استثنائية لتعبئة الخلايا الجذعية باستخدام سيكلوفوسفاميد.

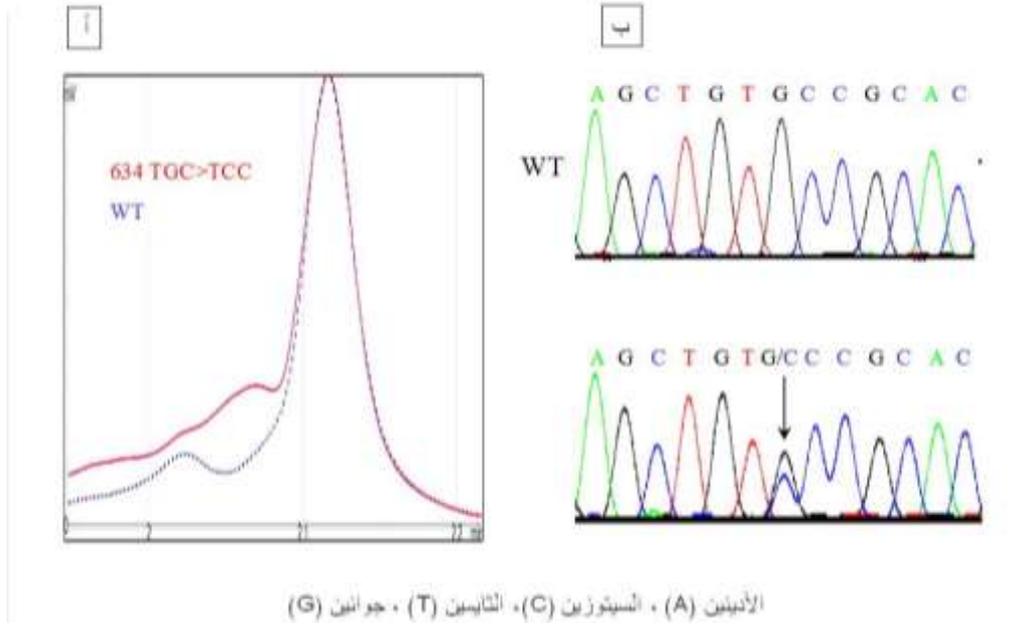
14. التشخيص الجزيئي الجيني

يهدف التشخيص الجزيئي الوراثي الكشف عن الأمراض الوراثية وفي مجال أورام القواتم وأورام الكبة يهدف الكشف عن أورام القواتم وأورام الكبة الموروثة حيث يوفر هذا التشخيص وسيلة للوقاية المناسبة والمتابعة. المرضى الذين يعانون من طفرات معينة لمحددة الناقل يحملون مخاطر أعلى لظهور النتائج السريرية لهذا المرض خاصة اعتمادا على الجين المتحور: عمر ظهور الأورام، موقع الأورام، تعدد الأورام، طبيعة الورم من كونه حميدا أو خبيثا داخل منظومة الجهاز العصبي (أي أورام جنيب العقد العصبية) وخارجه مثل أورام الغدة الدرقية، والجلد، والعين والجهاز العصبي المركزي والكلية والبنكرياس.

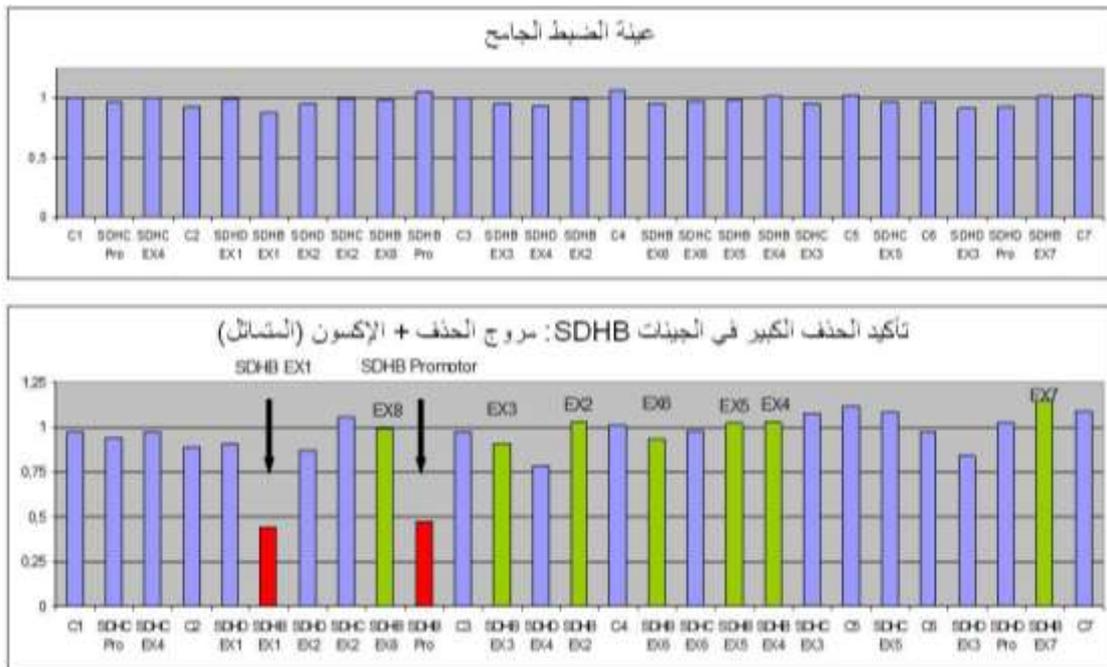
الأمراض "الكلاسيكية" التي تشكل مجموعة مع أورام القواتم وأورام الكبة الموروثة هي: أورام الغدد الصماء المتعددة نوع 2 (MEN 2) ، مرض (أو متلازمة) فون هيبل لينداو (VHL) ، الورم العصبي الليفي نوع 1 (NF 1) ، و متلازمة المستقدمات (جنيب العقد العصبية) (PGL) الأنواع 1-4. تتلخص هذه الأمراض مع خصائص كل منها في الجدول 3، ويرد وصف أكثر تفصيلا في الفصل 14 - 17.

التحليل الجزيئي الوراثي

يستخدم هذا التحليل وسائل ومبادئ مشابهة. تستخدم عينة من الدم لتحليل المادة الوراثية (DNA) اعتمادا على الجينات ذات العلاقة، يتم إثراء جزء واحد أو عدة أجزاء صغيرة داخل منطقة الترميز (الإكسون أو المتماثلة) باستخدام طريقة خاصة تدعى (تفاعل سلسلة البلمرة 'PCR') حيث يتم التحليل الإضافي لتكوين سلسلة متعاقبة من هذه الشظايا. ونظرا لكون الطريقة مكلفة نوعا ما لذا تستخدم أساليب أخرى لتحديد ما إذا كان هذا الجين ذو العلاقة يحتوي على طفرة واحدة أو متعددة الأشكال من عدمه. يتم استخدام طريقة الفصل (الاستبدال الطبيعي لعالية الأداء اللوني السائل 'DHPLC') للحصول على منحنى (اللوني) من النوع العادي (الكروماتوغرام الشخصي) أو النوع الشاذ (الشكل 31). للكشف عن الحذف الكبير في الجين (متماثلة واحدة أو أكثر) تستخدم طرق (متعددة تضخيم التحقيق المعتمدة على الربط 'MLPA') (الشكل 32) أو (تفاعل سلسلة البلمرة 'PCR' الكمي المتعدد الشظايا بالفلورسنت القصيرة 'QMPSF'). وتتلخص جميع الطفرات في الجينات بجدول في الفصل 22.



الشكل 31: الفصل اللوني (بطريقة الـ DHPLC) والتسلسل. (أ): يمكن ملاحظة فرق واضح بين المنحنى الأحمر والمنحنى المنقط العادي. (ب): تسلسل المقابلة مع النتائج الطبيعية (WT = النوع الجامح) في العرض الأعلى والأسفل مع ذروة مزدوجة باللون الأزرق (C = السيتوزين) والأسود (G = جوانين) (السهم). مستلة من: نيومان وآخرون . مجلة إنكلترا الجديدة للطب 2007 New Eng J Med ؛ مجلد 357: ص 1315-1311 ؛ (باذن من الناشر) (للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع).



الشكل 32: تأكيد الحذف الكبير من الجينات SDHB باستخدام (تضخيم التحقيق المعتمدة على أسلوب الربط المتعدد). الأعلى: نتائج طبيعية. الأسفل: طفرة. من المتوقع أن جين واحد أو اكسون واحد من الجينين في المنطقة التي تم تحليلها مفقود. انخفاض ارتفاع الشريط بمقدار النصف يشير إلى وجود طفرة. هذا الرسم البياني يبين الطفرات لأكسون SDHB 1 (SDHB تحويلة 1) والمروج السابق (SDHB المروج) (الحانات الحمراء والسهم). الإكسونات الأخرى من الجينات SDHB خضراء ويصل ارتفاعها إلى 1 (= 100%).

الجدول 3 : الأمراض الموروثة وعلاقتها ب أورام القواتم وأورام الكبة : أورام الغدد الصماء المتعددة نوع 2 (MEN 2) ، مرض فون هيبل لينداو (VHL) ، الورم العصبي الليفي نوع 1 (NF 1) ، متلازمة المستنقعات (جنيب العقد العصبية) (PGL) نوع 1 - 4.

الخصائص	MEN 2	VHL	NF 1	PGL1	PGL3	PGL4
معدل العمر عند التشخيص	أقل من 35 سنة	30 سنة	42 سنة	32 سنة	41 سنة	31 سنة
المتعدد / الأحادي	33% / 67%	42% / 58%	83% / 17%	26 / 74%	89% / 11%	72% / 28%
الغدة الكظرية / خارج الغدة الكظرية في البطن الخلفية	على وجه الحصر تقريبا في الغدة الكظرية	88% / 12%	94% / 6%	53% / 21%	نادر جدا	28% / 50%
ورم القواتم في الصدر	نادر للغاية	نادر	نادر جدا	18%	نادر جدا	9%
أورام الكبة	نادر جدا	نادر جدا	نادر جدا	79%	100 %	31%
خبثاة الورم	4%	نادر	12%	نادر	لم يلاحظ أبدا	35%
الأورام الأخرى	سرطان الغدة الدرقية النخاعي وفرط الغدة الجار درقية	ورم وعائي شبكية العين ، ورم أرومي وعائي بالجهاز العصبي المركزي ، سرطان الكلى ، سرطان البنكرياس	ورم ليفي عصبي ، ورم عابي قزحية العين ، ورم غمد العصب	لا شيء	لا شيء	سرطان الكلى (نادر)
التوريث	*وراثي متغلب	وراثي متغلب	وراثي متغلب	وراثي متغلب	وراثي متغلب	وراثي متغلب
إسم الجين	RET	VHL	NF1	SDHD	SDHC	SDHB
توطين كروموسومات الجينات	10q11.2	3p25-26	17q11.2	11q23	1q21	1p36
عدد الإكسونات	21	3	60	4	6	8

* ينطبق فقط على الأطفال الذكور من الحاملين ، ** إشارة الى باوش ومجموعته ، مجلة نيو إنكلاند للطب ، 2006

تركيب وهيكـل وتحليل الجينات الوراثية

الجين MAX

الجين MAX هو جين جديد من الجينات التي تم تحديدها في المرضى الذين يعانون من أورام جنيب العقد العصبية (المستقتمات) الوراثية. يحتوي الجين على 5 متماثلات (إكسون) حتى الآن ، تم العثور على طفرات الجينات في المرضى الذين لديهم جين MAX في سن أصغر من 30 سنة عند تشخيص أورام القواتم الكظرية الأحادية أو الثنائية. هناك أدلة على انتقال تفضيلية من الطفرات MAX من الأب لدى الأشخاص المصابين. وهذا يعني أن انتقال الطفرة لهذه الأورام وظهور الورم عند الحاملين للطفرة فقط إذا ورثت الطفرة من الأب. وحتى الآن هناك قلة في البيانات المتاحة في هذا المجال وهناك حاجة إلى مزيد من المعلومات لتحديد متى يتم البحث عن الطفرات في هذا الجين.

الجين NF1

الجين NF1 هو واحد من أكبر الجينات. و يحتوي الجين على 60 متماثلة (إكسون) حتى الآن . وقد تم وصف الطفرات المرتبطة بورم القواتم التي تنتشر على الجين بأكمله. بالإضافة إلى ذلك تم تحديد مواقع الحذف الكبيرة في الجينات NF1 والمرتبطة بورم القواتم. المهم أيضا أن جميع المرضى الذين يعانون من ورم القواتم بوجود طفرة الجين NF1 كان لديهم أيضا المظاهر الجلدية لـ 'ورم العصبي الليفي نوع 1'. ولذلك ولوجود هذه العلاقة ولكون تحليلات الطفرة مكلفة للغاية فلا ينصح إجراء تحديد هذا الجين NF1 .

الجين RET

يتم تحليل الجينات للكشف عن طفرات الجين RET التي تهيئ لـ 'ورم الغدد الصماء متعددة نوع 2' (MEN 2). يوصف هذا المرض في الفصل 14. ينبغي تحليل الجين RET عندما يتم تشخيص سرطان الغدة الدرقية النخاعي لدى المريض أو أحد أفراد الأسرة . ومع ذلك، فإن التاريخ العائلي ليس دائما مؤشرا جيدا وورم القواتم قد تكون الأعراض الأولى.

يحتوي الجين RET على 21 متماثة (إكسون) حتى الآن. تقريبا جميع المرضى الذين يعانون من 'ورم الغدد الصماء المتعددة نوع 2' (MEN 2) لديهم طفرات الجين RET. هذه الطفرات موجودة فقط في عدد قليل من هذه الـ 21 متماثة والتي ينبغي تحليلها. تتحور بعض هذه المتماثلات في كثير من الأحيان القليلة جدا. ويمكن الاطلاع على قائمة كاملة من الطفرات RET على شبكة الانترنت: http://arup.utah.edu/database/MEN2/MEN2_display.php?sort=1#m

تقع معظم الطفرات (75% من المرضى الذين يعانون من 'ورم الغدد الصماء المتعددة نوع 2': MEN 2) في كودون 634 في إكسون 11. الطفرات الأكثر ندرة هي الطفرات في الكودونات 609 ، 611 ، 618 ، و 620 ، حيث كلها تقع في إكسون 10. النوع الوحيم أو الشديد لـ 'ورم الغدد الصماء المتعددة نوع 2 ب': "MEN 2B" المصحوب بشدة المرض وعدوانيته حيث يتميز المرضى عادة عن طريق الطفرات في كودون 918 التي تقع في إكسون 16. ويلاحظ أيضا أنه فقط في 50% من مرضى 'ورم الغدد الصماء المتعددة نوع 2': MEN 2 يعانون أيضا من أورام القواتم، و لوحظ ذلك فقط بالاشتراك مع طفرة في إكسون 10، 11، و 16. لاحظنا حالة واحدة فقط من طفرة في إكسون 13 في مجاميع المرضى البالغ 2000 مريض تقريبا و الذين كانوا يعانون من أورام القواتم أو أورام الكبة.

لم يتم وصف أو تحديد الحذف لشظايا كبيرة (أي واحد أو عدة إكسونات / متماثلات) لدى المرضى المصابين بـ 'ورم الغدد الصماء المتعددة نوع 2': (MEN 2). عليه فإن التحليل الخاص لهذه الحذف الكبيرة ليست ضرورية. تقريبا جميع المرضى الذين يعانون من 'ورم الغدد الصماء المتعددة نوع 2' تطور المرض عندهم وظهور لديهم 'سرطان الغدة الدرقية النخاعي' التي يمكن تحديدها من قبل المستويات المرتفعة الكالسيوم في الدم، وعليه فإن المرضى الذين لديهم ورم القواتم أو ورم الكبة عندهم مستويات الكالسيوم في الدم طبيعية تجعل وجود ورم الغدد الصماء المتعددة نوع 2: MEN2 غير مرجح .

الجين SDHA

الجين هو من الجينات الجديدة التي تم تحديدها في المرضى الذين يعانون من أورام جنيب العقدة العصبية الوراثية. يحتوي الجين على 15 إكسون (متماثلة) مما يجعل وقت التحليل طويلا ومكلفا. حتى الآن تم العثور على طفرات هذه الجينات في: المرضى الذين تم تشخيص الورم لديهم تحت سن الـ 30 عاما ، المرضى الذين يعانون من أورام متعددة، وأورام القواتم خارج الكظرية و الأورام الخبيثة. حتى الآن البيانات المتاحة محدودة وهناك حاجة إلى مزيد من المعلومات عن خطة للبحث عن الطفرات في هذا الجين ومتى يتم التحري عنها.

الجين SDHB

يتم تحليل هذا الجين لتحديد المرضى الذين يعانون من متلازمة أورام العقد جنيب العصبية نوع 4 (تم وصفها في الفصل 14). المرضى الذين يعانون من الطفرات في جين SDHB يظهر لديهم ورم قواتم الغدد الكظرية، و ورم القواتم خارج الغدة الكظرية في البطن والحوض والصدر، وكذلك أورام الكبة. طفرات الجينات SDHB نادرا ما تؤدي إلى أورام في أعضاء أخرى، مثال واحد هو سرطان الكلى، ومع ذلك، فهي أقل شيوعا بكثير مما عليه في مرض فون هيل لينداو. يتكون الجين من 8 إكسونات (متماثلات) ورموز بروتين من 280 من الأحماض الأمينية وقد تظهر الطفرات في جميع الكودونات الـ 280. هناك قائمة متاحة بجميع الطفرات على شبكة الانترنت:

http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHB

الجين SDHC

يتم تحليل هذا الجين لتحديد المرضى الذين يعانون من متلازمة أورام العقد جنيب العصبية نوع 3 (تم وصفها في الفصل 17). المرضى الذين يعانون من الطفرات في هذا الجين يتطور ويظهر لديهم فقط أورام الكبة. طفرات هذه الجينات نادرة جدا في المرضى الذين يعانون من ورم القواتم في الغدد الكظرية ، وورم القواتم خارج الغدة الكظرية من البطن، أو الصدر. من المفضل تقييد تحليل هذا الجين لمرضى أورام الكبة. يتكون الجين من 6 إكسونات (متماثلات) ورموز لبروتين من 169 من الأحماض الأمينية

وقد تظهر الطفرات في جميع الكودونات الـ 169. هناك قائمة متاحة بجميع الطفرات على شبكة الانترنت:

http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHC

سيتم سرد طفرات مختارة من الجينات SDHC التي تم تحديدها في مختبرنا في فرايبورغ في الفصل 22.

الجين SDHD

يتم تحليل هذا الجين لتحديد المرضى الذين يعانون من متلازمة أورام العقد جنيب العصبية نوع 1 (تم وصفها في الفصل 17). قد يعاني المرضى الذين لديهم الطفرات في هذا الجين من ورم قوائم الغدد الكظرية، وورم القوائم خارج الغدة الكظرية من البطن والحوض أو الصدر، وكذلك أورام الكبة. في كثير من الأحيان، فإن لدى المرضى الذين يعانون من الطفرات لهذا الجين أكثر من ورم من الأورام المذكورة سابقا. يتكون الجين من 4 إكسونات (متماثلات) ورموز لبروتين من 160 من الأحماض الأمينية وقد تظهر الطفرات في جميع الكودونات الـ 160. هناك قائمة متاحة بجميع الطفرات على شبكة الانترنت:

http://chromium.liacs.nl/lovd_sdh/variants.php?action=search_unique&select_db=SDHD

سيتم سرد طفرات مختارة من الجينات SDHD التي تم تحديدها في مختبرنا في فرايبورغ في الفصل 22.

الجين SDHAF2 (SDH5)

قد تم تحديد الطفرات لهذا الجين مؤخرا جدا في المرضى الذين يعانون من أورام الكبة. المتلازمة المرتبطة بهذا الجين هي متلازمة أورام العقد جنيب العصبية نوع 2 (الوارد وصفها في الفصل 17). حتى الآن وصفت فقط عائلتين في جميع أنحاء العالم لديها الطفرات في هذا الجين. يجب فقط فحص المرضى المصابين بأورام الكبة ووجود تاريخ عائلي لأورام الكبة للتحري عن هذا الجين. وصف

المرضى فقط الذين ورثوا الطفرة من الأب. يتكون الجين من 4 إكسونات (متماثلات) ورموز لبروتين من 167 من الأحماض الأمينية. على الرغم من فحص عدد كبير من المرضى الذين يعانون من أورام الكبة فقد وصفت طفرة واحدة فقط لهذا الجين .

TMEM127 الجين

هذا الجين هو أيضا من الجينات الجديدة التي تم تحديدها في المرضى الذين يعانون من أورام جنيب العقد العصبية الوراثية. يحتوي الجين على 3 إكسونات (متماثلات) التي تنتشر على مدى 239 من طفرات الكودونات. حتى الآن، تم العثور على طفرات هذه الجينات في المرضى الذين تقل أعمارهم عن 42 سنة عند التشخيص والذين يعانون من أورام متعددة، وأورام خارج الغدة الكظرية والأورام الخبيثة في بعض الأحيان. حتى الآن البيانات المتاحة لهذا الجين محدودة وهناك حاجة إلى مزيد من المعلومات لتحديد متى يتم البحث والتحري عن الطفرات في هذا الجين

VHL الجين

يتم تحليل هذا الجين لتحديد المرضى الذين يعانون من مرض فون هيبل لينداو (يوصف هذا المرض في الفصل 15). يتم التحري أو فحص هذا الجين لدى المرضى الذين يعانون من ورم القواتم ولديهم (أو أحد أفراد عائلتهم) أيضا أحد الأمراض التالية: ورم وعائي، أو ورم أرومي وعائي شبكية العين، أو ورم أرومي وعائي في الجهاز العصبي. تؤدي هذه الأورام إلى ضعف الرؤية في واحدة (أو أقل شيوعا في كلتا العينين) ولهذا يجب سؤال المرضى عن ضعف الرؤية والبصر تقع معظم هذه الأورام في الجهاز العصبي في المخيخ، في النخاع الشوكي أو في الحبل الشوكي. يمكن لمصابي مرض فون هيبل لينداو الإصابة بسرطان الكلى أيضا ولهذا وجود أحد هذين الورمين قد يكون مؤشرا هاما للبحث عن الآخر وإجراء الفحص الجيني. ومع ذلك، فمن النادر أن يكون ورم القواتم الإشارة الأولى لمرض فون هيبل لينداو.

يتكون الجين من 3 إكسونات (متماثلات) ورموز لبروتين من 213 من الأحماض الأمينية. لقد تم تحديد الطفرات فقط في الأحماض الأمينية 54 - 213 (أي الكودونات 54 - 213). تتغير تسمية النيوكليوتيدات مع مرور الوقت، التعيين الجديد يطرح 213 نيوكليوتيدات. التعيين القديم للطفرة شوارزولد VHL 505 T>C تعلم حاليا بـ (p.Y98H) 292 T>C . ويمكن الاطلاع على قائمة بوصف الطفرات على شبكة الانترنت: <http://www.umd.be/VHL/>.

متى يجب فحص المرضى عن الطفرات؟ وماهي الجينات التي ينبغي التحليل والفحص عنها ؟

تستند الإجابة على هذه الأسئلة على النتائج الحاصل عليها من البحوث التي تم إنجازها في مختبرات مستشفى فرايبورغ ، ألمانيا) على أورام القواتم وورم الكبة برعاية (جمعية مساعدة مرضى السرطان الألمانية). وتستند النتائج على التسجيل الدولي لجميع أورام القواتم الدولية وأورام الكبة (مقرها في فرايبورغ ، ألمانيا). الغالبية العظمى من المرضى (حوالي 950) يعيشون في ألمانيا. المرضى الذين يعانون من ورم القواتم لديهم مخاطر بين 20 - 30% تحمل طفرة واحدة والمرضى الذين يعانون من أورام الكبة لديهم مخاطر تقرب من 27%. بناء على هذه المعطيات، يمكن طرح سؤال متى يجب إجراء تحليل الجينات الوراثية وما هي الجينات التي ينبغي التحليل عنها. المخاطر النسبية للمرضى مرتفعة ومنذ فترة طويلة يقدم التحليل الجيني لكل مريض. ومع ذلك، ينبغي أن تؤخذ تكاليف هذه الاختبارات في الاعتبار.

أورام القواتم : الأمور البالغة الأهمية في تاريخ تفاصيل المرضى

ينبغي جمع المعلومات قبل التوصل إلى التحليل الجيني لتحديد الجينات المحددة الممكن الاستفادة منها. إن عمر المرضى (عند تشخيص الورم) الذين يعانون من ورم القواتم بسبب طفرة كبيرة بسلاسة الجينات أصغر سنا مقارنة مع المرضى الذين يعانون من أورام القواتم المتفرقة. لا يوجد حد أدنى للسن ولكن ظهور الورم في سن الشباب من 30-45 سنة قد يشير إلى وجود طفرة. ينبغي أن يؤخذ في الاعتبار الأمراض الإضافية أيضا. بعد إجراء الجراحة لسرطان الغدة الدرقية النخاعي يحبذ أن يقتصر التحليل الجيني لتحليل

الجينات RET ؛ أما في الورم الوعائي في العين أو الجهاز العصبي المركزي فيبرر إجراء تحليل للجينات VHL. وينبغي في حالة سرطان الكلى أن يتم تحليل الجينات VHL أولاً ثم SDHB. المرضى الذين يعانون من ورم القواتم وورم الكبة ينبغي أن يتم التحليل الجيني لطفرة في الجينات SDHB و SDHD. المرضى الذين يعانون من ورم ليفي عصبي والمؤشرات الأخرى للورم العصبي الليفي - نوع 1 لا تتطلب التحليل الجيني حيث أنه من شبه المؤكد أن هؤلاء المرضى يحملون التحور للجين NF1.

ينبغي أيضاً إجراء تحليل تاريخ الأسرة أو النسب مع إيلاء اهتمام خاص إلى الأمراض المذكورة أعلاه حيث أن هذا التحليل الأسري العائلي قد يعطي مؤشراً على الجينات ذات الاحتمال الكبير لحدوث الطفرات. المرضى الذين يعانون من الورم في سن مبكرة (أقل من 45 عاماً عند التشخيص)، والتاريخ العائلي، ورم القواتم المتعدد، ورم القواتم خارج الكظرية، ورم القواتم في الصدر، والمرضى الذين يعانون من ورم القواتم الخبيثة لديهم توزيع للطفرات (الأشكال 33-42). أظهرت المؤلفات العلمية أيضاً أهمية اقتراح أسس للاختبارات الجينية للمرضى وعوائلهم والتي قد تختلف من كاتب إلى آخر .

أورام الكبة البالغة الأهمية من تاريخ تفاصيل المرضى

المرضى الذين يعانون من أورام الكبة ينبغي تحليل جينات SDHB ، SDHC ، و SDHD لهم. تظهر أورام الكبة عادة بالتزامن مع ورم الغدد الصماء المتعددة نوع 2 (MEN 2) ومرض فون هيل لينداو (VHL)، والورم العصبي الليفي نوع 1 (NF1). ومع ذلك، فإن هذه الأمراض لا تظهر إلا بعد ظهور مظاهر الآفة النموذجية لهذا المرض. لذلك لا يجب إجراء تحاليل الجينات RET ، VHL ، و NF1 في المرضى الذين يعانون من أورام الكبة، ما لم يكن لدى هؤلاء المرضى آفات إضافية، منها: عمر الشباب (أقل من 40 عاماً)، أورام الكبة المتعددة، ورم القواتم المتزامنة، ورم الكبة الخبيث، و / أو تاريخ عائلي لأورام القواتم حيث تساعد طبيعة أو نوع الورم على تحديد الجينات لتحليل الطفرة ذات الأحنمالية الأكثر لتحليلها وفحصها. غالباً ما يتحور الجين SDHB في ورم القواتم خارج الكظرية ونادراً الخبيث منها،

SDHC عادة في أورام الكبة الحميدة ، و SDHD في أورام القواتم الحميدة والمتعددة (الكظرية وخارج الكظرية) وأورام الكبة .

ملخص لأورام القواتم الكظرية الأحادية والحميدة

جميع الجينات: من غير المرجح للغاية الطفرات في المرضى الذين يعانون من الورم عند سن أكثر من 30 سنة في وقت تشخيص ورم القواتم ما لم تكن هناك مؤشرات أخرى في تاريخ العائلة، موقع الورم، وعدد الأورام، أو خباثة الورم.

الجينات MAX: المعلومات المحدودة المتاحة تبين أورام الغدة الكظرية فقط.

الجينات NF1: جميع المرضى لديهم أعراض في الجلد و العين مؤشرة للورم العصبي الليفي نوع 1 (NF1). التحليل الجيني للجين NF 1 ليست ضرورية.

الجينات RET: جميع المرضى الذين يعانون طفرات في هذا الجين تم تشخيص سرطان الغدة الدرقية النخاعي لديهم. لدى هؤلاء المرضى أيضا مستويات مرتفعة من كالسيتونين الدم. تم الكشف عن طفرات في الإكسونات المتماثلة 10، 11، 13، و 16. ينبغي تحليل جينات الـ RET عند تشخيص سرطان الغدة الدرقية النخاعي أو عند وجود مستويات مرتفعة الكالسيتونين بالدم.

الجينات SDHA: البيانات المنشورة لهذا الجين نادرة والمنشورات التي تبين نمط المرض لا تزال قيد الدراسة.

الجينات SDHB: تاريخ عائلي لأورام القواتم أو ورم الكبة أمر نادر الحدوث، وكذلك وجود أورام القواتم المتعددة أو أورام الكبة نادرة. التحليل الوراثي معقول.

الجينات SDHC: الأورام الموجودة في الغدة الكظرية هي نادرة جدا. التحليل الوراثي ليست معقولة.

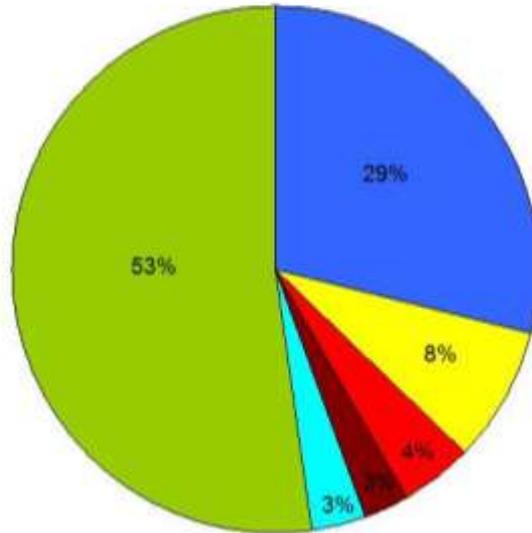
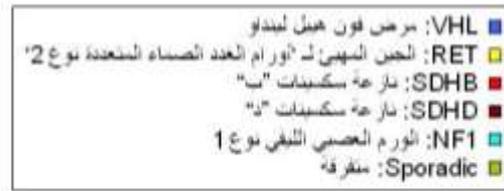
الجينات SDHD: حوالي 50% من المرضى لديهم أورام الكبة، و 50% من المرضى لديهم تاريخ عائلي

لأورام القواتم أو ورم الكبة. التحليل الوراثي معقول وخاصة إذا كان ورم القواتم أو ورم الكبة حاضرا في الآب.

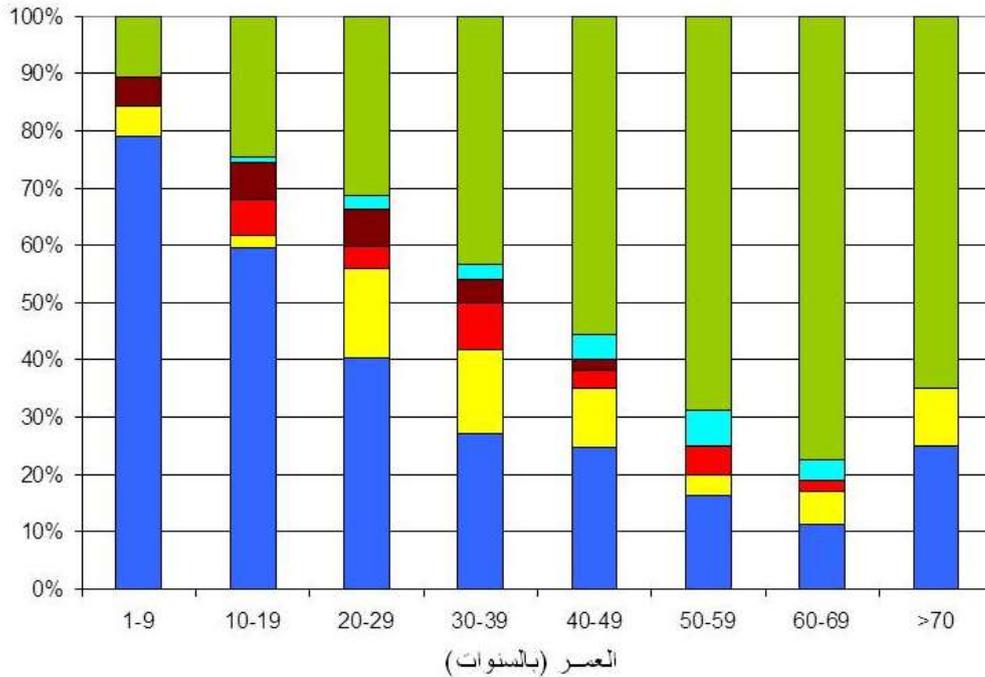
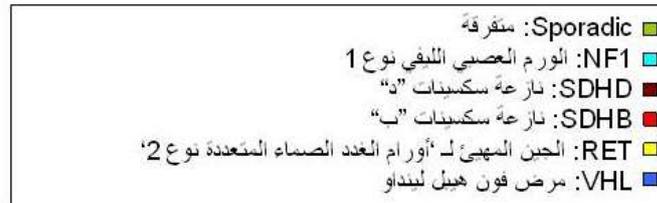
الجينات SDHAF2: لم يتم لحد الآن وصف أورام قواتم الغدد الكظرية. التحليل الوراثي ليست معقولة.
الجين VHL: حوالي ثلث المرضى لديهم ورم وعائي أو ورم أرومي وعائي في شبكية العين أو في الجهاز العصبي، وثلث آخر من المرضى لديهم تاريخ عائلي للأورام المتعلقة: ومرض فون هيبيل لينداو (VHL) تحليل جينات VHL معقول.

الجين TMEM 127: حتى الآن لا يوجد سوى تقرير واحد عن الصورة السريرية للورم المصاحب بهذا الجين. قد يكون من المفيد إجراء التحليل الجيني.

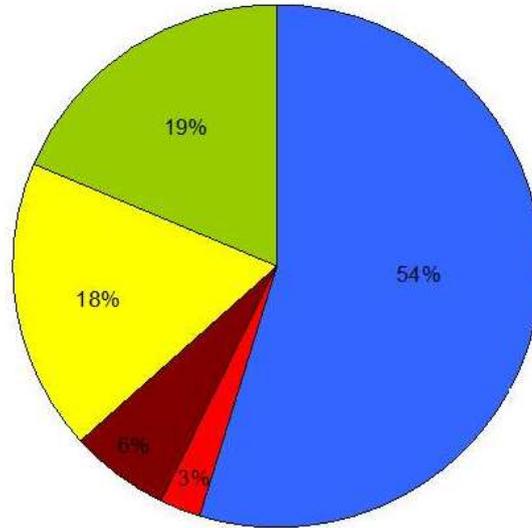
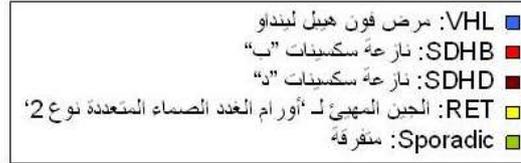
تتلخص نتائج التحليل الجيني للأورام الأحادية الحميدة في الغدد الكظرية بالـ (الشكل 43 و 44). من السهل الأدراك أن المرضى كبار السن (أكبر من 40 سنة من العمر) نادرا ما يكون لديهم طفرات في الجينات، مع الأخذ بعين الاعتبار التاريخ العائلي الشامل وموجز للنتائج السريرية الهامة (مثل مستوى الكالسيوم بالدم، أعراض الجلد أو البصر،، الخ) .



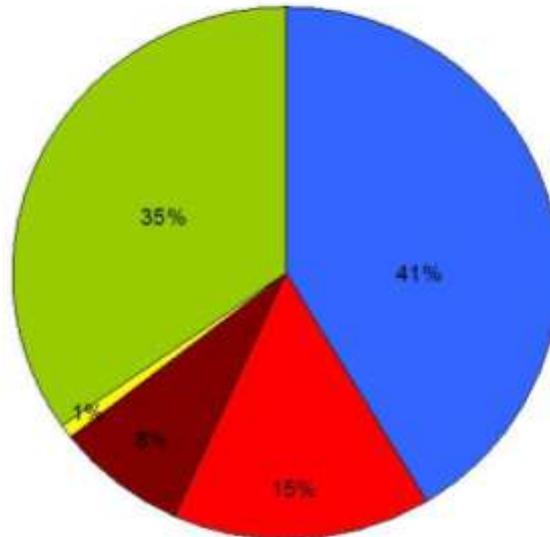
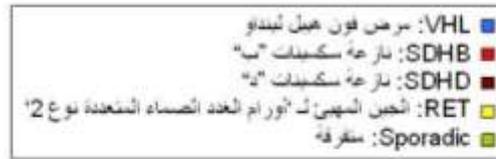
الشكل 33: توزيع الطفرات في 698 مريضاً يعانون من ورم القواتم.



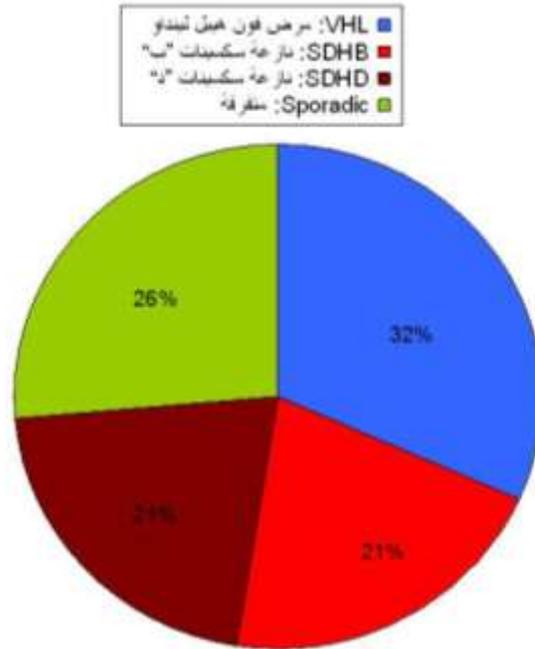
الشكل 34: توزيع الطفرات في 698 مريضاً يعانون من ورم القواتم. يعرض المرضى حسب العقود، على سبيل المثال 1-9 سنوات ، 10-19 سنة إلخ ويلخصون بنسبة 100%. يوضح رمز اللون عدد المرضى الذين يحدث لديهم تطوير الأورام المتفرقة أو تطوير الأورام اعتماداً على الطفرات في الجينات المعنية.



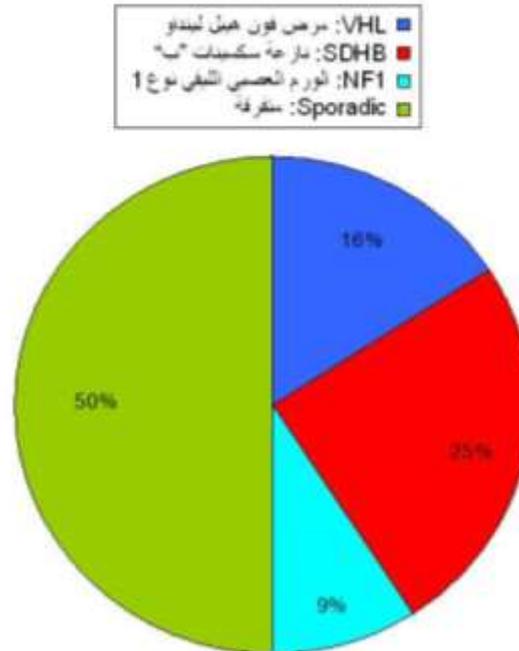
الشكل 35: توزيع الطفرات في المرضى الذين يعانون من ورم القوائم المتعدد.



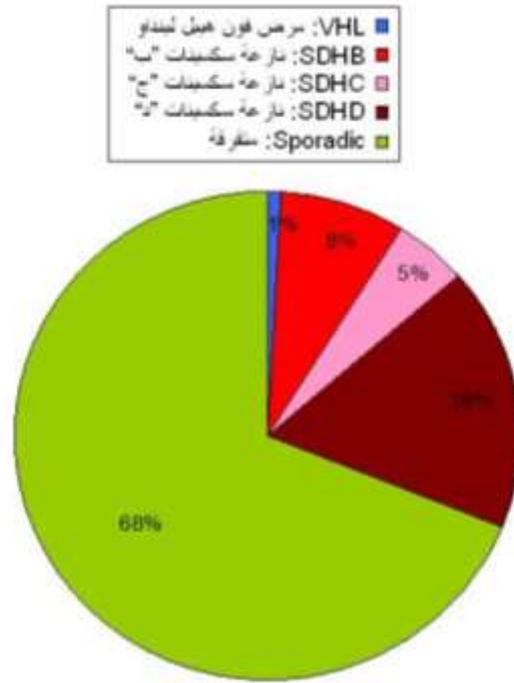
الشكل 36: توزيع الطفرات في المرضى الذين يعانون من ورم القوائم خارج الكظرية في البطن.



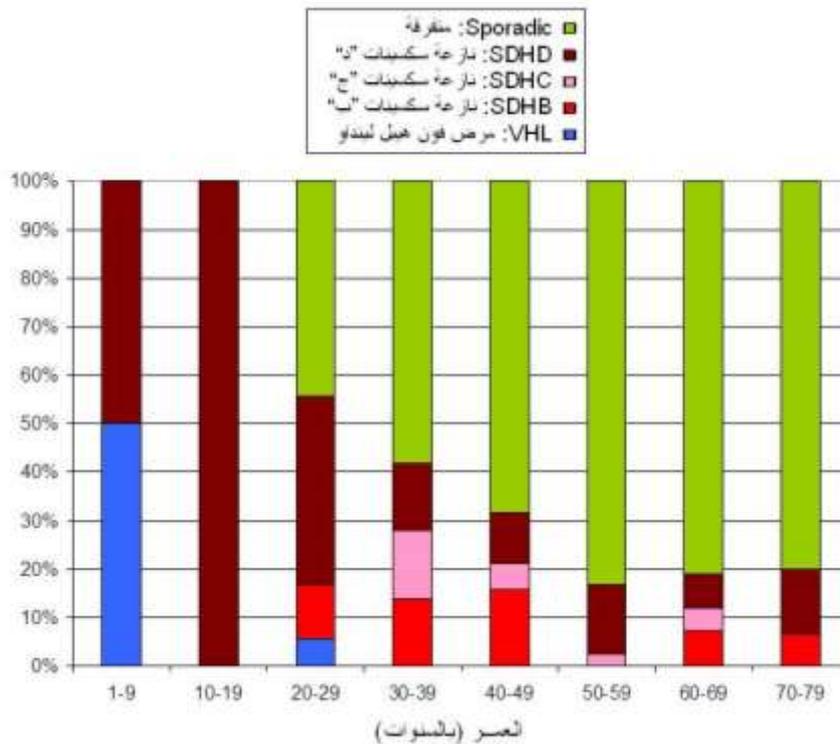
الشكل 37: توزيع الطفرات في المرضى الذين يعانون من ورم القواتم في الصدر.



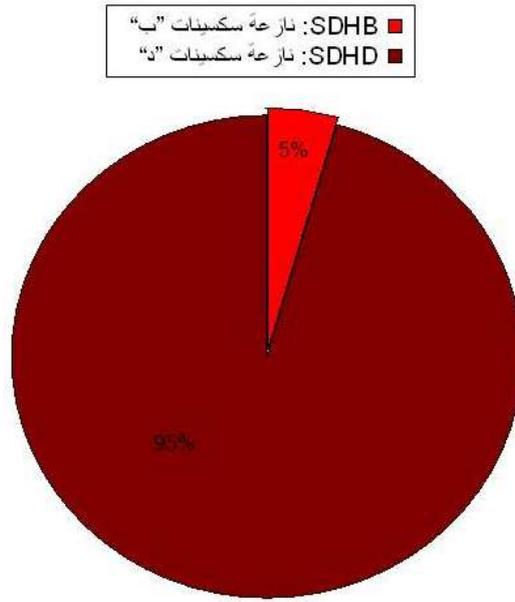
الشكل 38: توزيع الطفرات في المرضى الذين يعانون من ورم القواتم الخبيث.



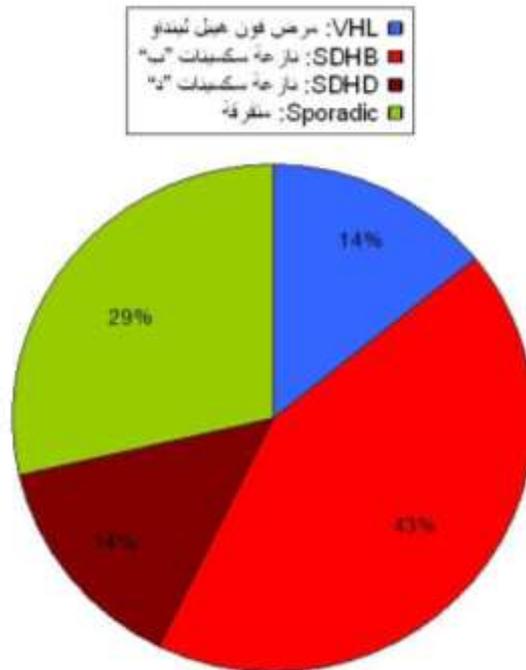
الشكل 39: توزيع الطفرات في 259 مريضاً يعانون من أورام الكبة.



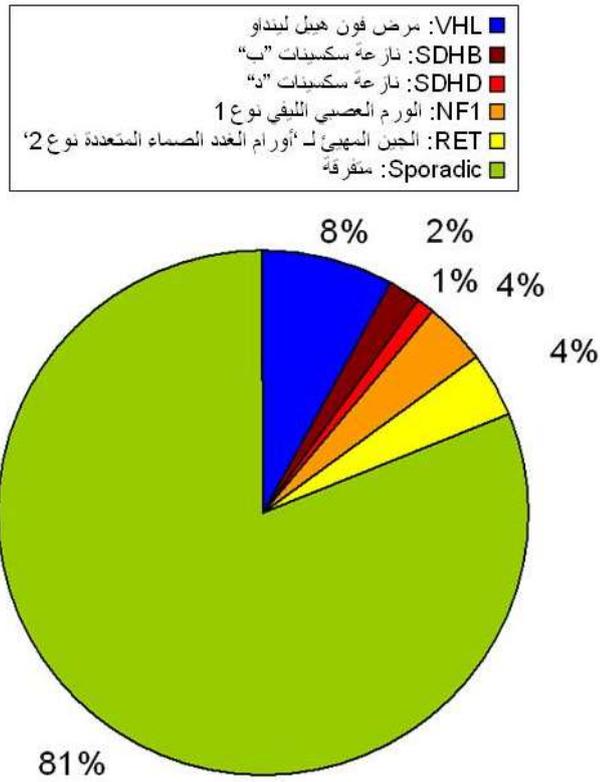
الشكل 40: توزيع الطفرات في المرضى الذين يعانون من أورام الكبة. يعرض المرضى حسب العقود، على سبيل المثال 1-9 سنوات، 10-19 سنة إلخ ويلخصون بنسبة 100%. يوضح رمز اللون عدد المرضى الذين يحدث لديهم تطوير الأورام المتفرقة أو تطوير الأورام اعتماداً على الطفرات في الجينات المعنية.



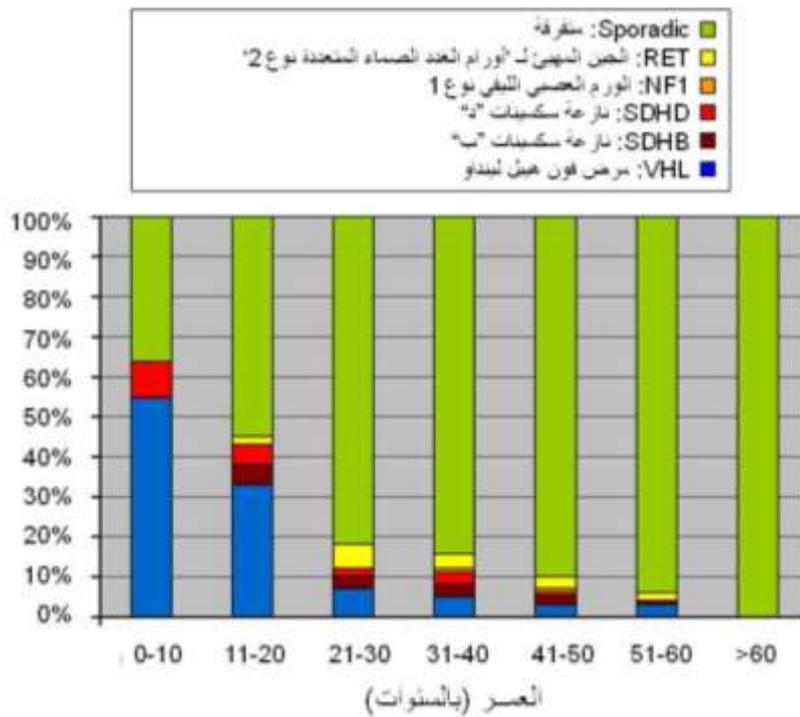
الشكل 41: توزيع الطفرات في المرضى الذين يعانون من أورام الكبة المتعددة.



الشكل 42: توزيع الطفرات في المرضى الذين يعانون من أورام الكبة الخبيثة.



الشكل 43: توزيع الطفرات في المرضى الذين يعانون من ورم القواتم الحميد المنفرد في جانب واحد في الغدة الكظرية.



الشكل 44: توزيع الطفرات في المرضى الذين يعانون من ورم القواتم الحميد المنفرد في جانب واحد في الغدة الكظرية حسب العقود.

15. ورم الغدد الصماء المتعدد نوع 2 (MEN)

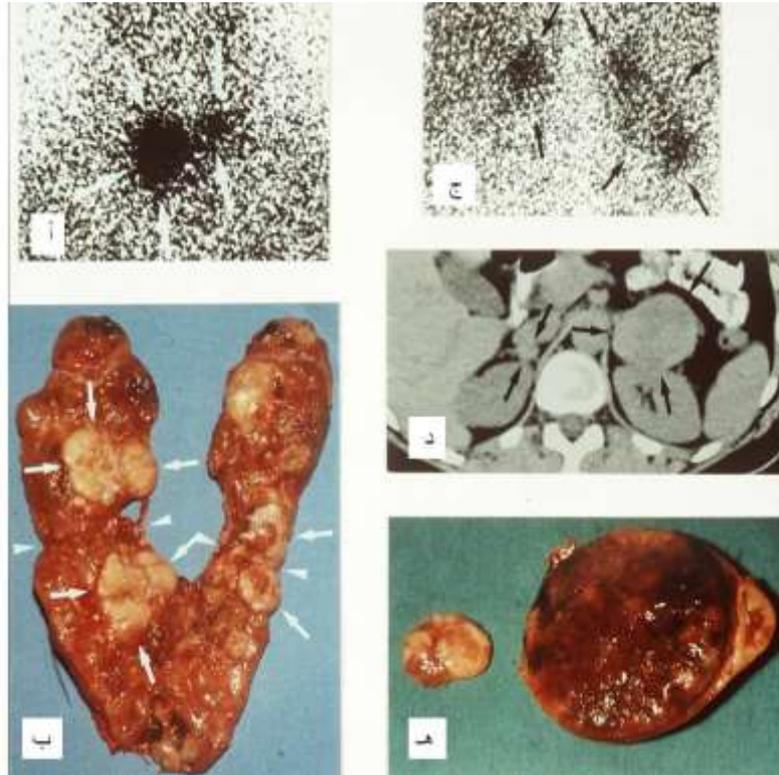
(2)

ورم الغدد الصماء المتعدد نوع 2 (الشكل 45) هو مرض وراثي يقوم على الطفرات في الجينات RET (مع إعادة الترتيب). ويجري التمييز بين ثلاث فئات فرعية:

1. ورم الغدد الصماء المتعدد نوع A2 (MEN 2A): سرطان الغدة الدرقية النخاعي، ورم القواتم، وتضخم في الغدد الجار درقية.

2. ورم الغدد الصماء المتعدد نوع 2B (MEN 2B): سرطان الغدة الدرقية النخاعي، ورم القواتم، والتغيرات الجسمانية من إرتفاع القامة وكذلك الورم العصبي لللسان، ملتحمة العين ، والقولون.

3. سرطان الغدة الدرقية النخاعي (FMTC): سرطان الغدة الدرقية النخاعي الأسرية التي تؤثر على الغدة الدرقية فقط و لا يحدث أورام القواتم في هذه الفئة الفرعية.



الشكل 45: أورام الغدد الصماء المتعددة نوع 2 (MEN 2). مريض عمره 44 سنة. (أ) و (ب): سرطان نخاع الغدة الدرقية ؛ مضان MIBG (أ ، ج) وجراحة الإعداد (ب) مع الأورام المزدوجة (الأسهم الطويلة، رأس السهم يشير الى قطع الأنسجة وفتحها). (ج، د، هـ) : ورم القواتم الثنائية (د: الأشعة المقطعية ، نظرة أفقية). مستلة من نيومان هـ ب، مجلة كيو

الطبية Keio J Med . 2005؛ مجلد 15: ص 5-21؛ (بإذن من الناشر) (للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع).

إن منع حدوث أو تطور سرطان الغدة الدرقية النخاعي يعتبر من الأمور الوقائية المهمة. يتطور هذا الورم من الخلايا المجاورة للجريب من الغدة الدرقية (نوع C) وهي الخلايا التي تنتج هرمون الكالسيتونين. إن تضخم الخلايا يسبق ظهور الورم السرطاني. سرطان الغدة الدرقية النخاعي عادة ينتشر في العقد الليمفاوية الإقليمية في الرقبة والصدر. وعادة ما يقع الانبثاث والانتشار الأكثر بعدا في العظام والكبد والرئتين. ويكون العلاج صعبا عندما يكون الانبثاث موجودا. الهدف من الطب الوقائي هو الكشف المبكر والعلاج قبل ظهور السرطان وقبل أن يحدث الانبثاث. ويمكن تحقيق ذلك من معرفة التاريخ الاسري للمرض والتحليل الجيني لأفراد الأسرة مع الطفرات الجينية. التوصيات الحالية لحاملي الطفرات المهيئة لـ MEN 2A تشمل إزالة الغدة الدرقية قبل سن الـ 6 سنوات. ويوصى لحاملي الطفرات المهيئة لـ MEN 2B بإزالة الغدة الدرقية في عمر السنة الواحدة من العمر لأن هذا النوع من الورم السرطاني يكون أكثر عدوانية (يتم سرد طيف الطفرات في الجين RET في الفصل 22). الغالبية العظمى من الطفرات تؤثر على الكودون 634 ، وتقع في اكسون 11. تقع الطفرات الإضافية المهيئة لـ MEN 2A في الكودونات 609 ، 611 ، 618 ، و 620 في اكسون 10. الطفرات في كودون 918 في إكسون 16 تكون مهيئة لـ MEN 2B في جميع الحالات تقريبا .

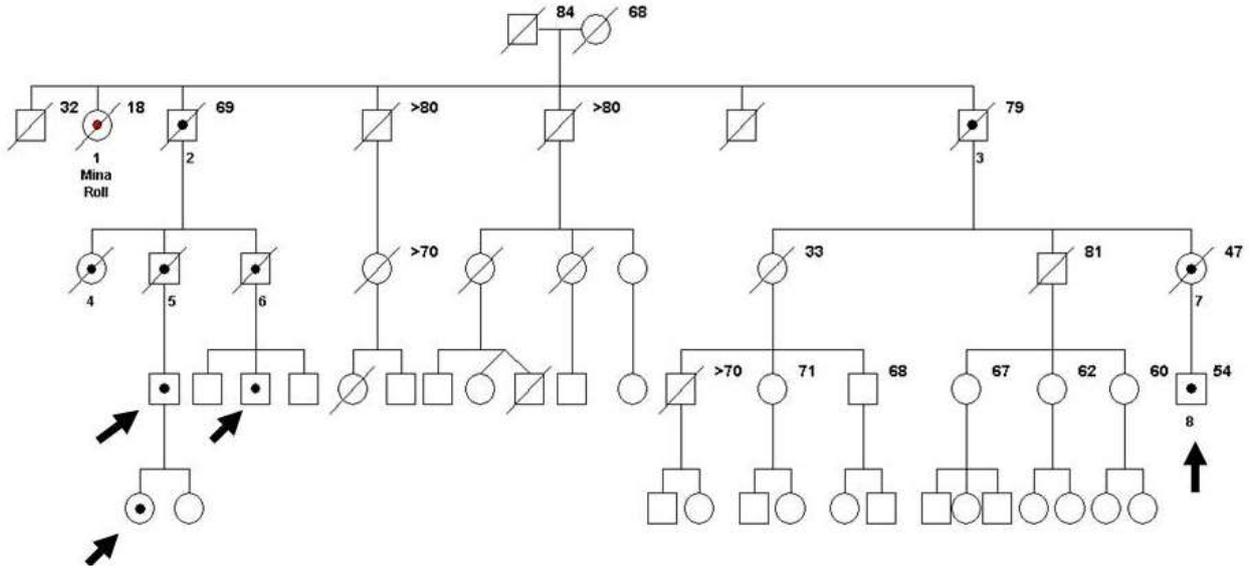
تظهر وتتطور أورام القواتم في ما يقرب من 50% من المرضى الذين يعانون من أورام الغدد الصماء المتعددة نوع 2 (MEN 2A و MEN 2B). تم وصف حالات لوجود أورام متزامنة في كل من الغدد الكظرية، وكذلك حدوث أورام ثانوية في الغدة الكظرية الثانية (الغير مصابة بورم القواتم الأول) بعد سنوات من تشخيص ورم القواتم. وقد وصفت في جميع حالات ورم الغدد الصماء المتعدد نوع 2 أن ورم القواتم المصاحب يتواجد داخل الغدد الكظرية. الأقل شيوعا هو ورم القواتم خارج الكظرية الذي غالبا ما يكون في الحيز خلف الصفاق ومن النادر جدا هو ورم المستقتمات في الصدر والرأس أو العنق.

تتلخص الطفرات للجين RET في التسجيل الدولي لورم القواتم في الفصل 22. من المستحسن إجراء عمليات تشخيص أورام الغدد الصماء المتعددة نوع 2 (الجدول 4) في المرضى الذين يعانون من ورم القواتم والطفرات في جين RET. ينبغي أيضا تحديد مستويات الكالسيتونين بالدم في الأساس ودقيقتين وخمسة دقائق بعد التحفيز بالبنتاغاسترين (اختبار البنتاغاسترين). هذا الاختبار يحدد ما يقرب من جميع حالات سرطان الغدة الدرقية النخاعي. وعادة يكون مستوى المستضد السرطاني (CEA) بالدم مرتفعا أيضا. لتشخيص فرط وظيفة الغدد الجار درقية (فرط) يجب تحديد مستويات هرمون غدد الجار درقية والكالسيوم والفوسفات بالدم.

الجدول 4: الكشف عن ورم الغدد الصماء المتعدد نوع 2.

● تحديد مستوى هرمون الكالسيتونين في مصل الدم
● قبل وبعد دقيقتين وخمسة دقائق من التحفيز مع البنتاغاسترين
● تحديد مستوى المستضد السرطاني (CEA) في مصل الدم
● تحديد مستوى هرمون الجار درقية (PTH) والكالسيوم والفوسفات في مصل الدم
● تحديد مستوى الميثانفرين في البول (خلال 24 ساعة) أو في بلازما الدم

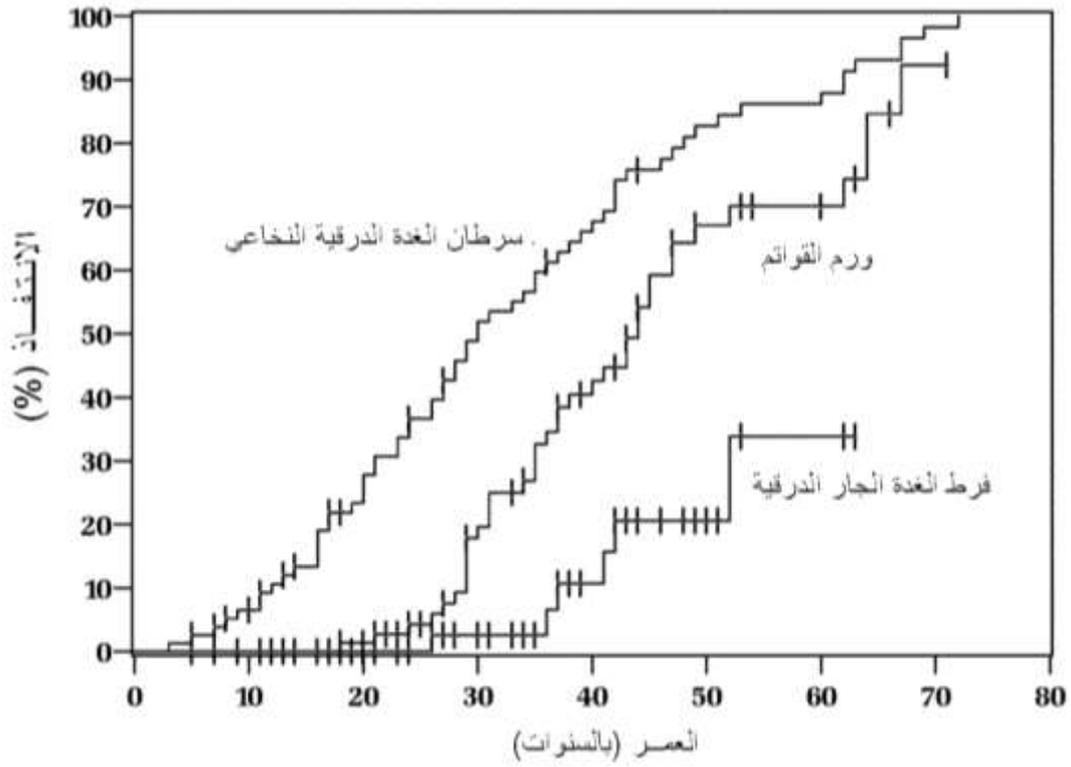
كمثال على أهمية التاريخ العائلي لورم الغدد الصماء المتعدد نوع 2 ، يتم عادة وصف نسب العائلة او ما يسمى (تاريخ العائلة). في الشكل 46 هناك مثال يوضح أهمية العلاقة ما بين التاريخ الأسري للورم وعلاقته بنوع الورم والصورة السريرية والفحص النسيجي والجزئي الجيني للورم، حيث صورت عائلة المريض رول مينا للطبيب الدكتور فيليكس فرانكل (فرايبورغ) كما وصف في عام 1886 لورم القواتم الثنائي في الغدد الكظرية اعتمادا على الصورة السريرية والفحص النسيجي، حيث تأكدت الطفرة في فرايبورغ في عام 2007 في أفراد الأسرة من الاحفاد الذين يزولون على قيد الحياة حيث تم التأكد من تشخيص ورم القواتم الثنائية في ورم الغدد الصماء المتعدد نوع 2A.



الشكل 46: شجرة النسب للعائلة "الكلاسيكية" مع أورام الغدد الصماء المتعددة نوع 2.

وصف التاريخ العائلي للمريضة مينا رول في عام 1886. تم التأكد من الطفرات في عام 2007 في مدينة فرايبورغ. تشير الأسهم إلى الأشخاص الذين لا يزال يعيشون مع أفراد الأسرة ويحملون الطفرات التي تؤكد وجودها لدى مينا رول: RET كودون 634 ، سيستين < تريبتوفان (Cys634Trp أو C634W). من نيومان وآخرون. مجلة إنكلترا الجديدة للطب 2007 New Eng J Med ؛ مجلد 357: ص 1311-1315 ؛ (باذن من الناشر) (للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع).

لتحديد الخطر النسبي للمرضى الحاملين للطفرات، ينبغي تحليل الطفرة لعدد كبير من المرضى الحاملين لهذا التطور وعلاقة المكونات بالمرض. تشمل مكونات ورم الغدد الصماء المتعدد نوع 2 على: سرطان الغدة الدرقية النخاعي (MTC)، ورم القواتم، وفرط وظيفة الغدة الجار درقية. لسرطان الغدة الدرقية النخاعي يتم جمع نتائج العمليات الجراحية للغدة الدرقية و / أو مستويات الكالسيوم بالدم. لورم القواتم كذلك يتم جمع نتائج العمليات الجراحية أو التصوير بالرنين المغناطيسي للغدة الكظرية ومستويات مقاييس الكاتيكولامينات أو الميتانفرين بالبول أو بلازما الدم. وبالنسبة لأورام أو اضطرابات الغدة الجار درقية يتم جمع مستويات هرمون غدد الجار درقية بالإضافة إلى مستويات الكالسيوم والفوسفات بالدم. تم تحديد تحليل المخاطر لحاملي الطفرة RET C634W على أساس تحليل 92 من حاملي هذه الطفرة (الشكل 47).



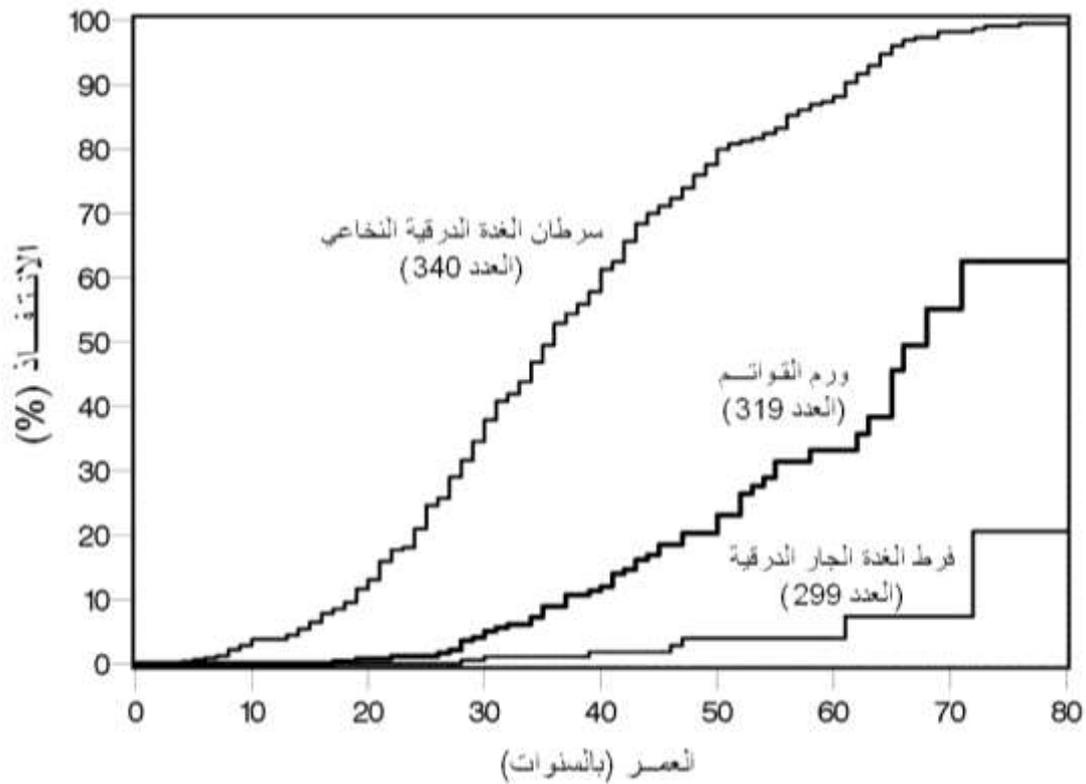
الشكل 47: إنتفاذ وجود سرطان الغدة الدرقية النخاعي، وورم القواتم، وفرط الغدة الجار الدرقية في المرضى الذين يعانون من طفرة RET كودون 634 سيستين < تريبتوفان (Cys634Trp أو C634W). مستل من: ميلوس وآخرون. الغدد الصماء ذات العلاقة بالسرطان 2008 Endocrine-Related Cancer ؛ (باذن من الناشر) (للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع).

إن إنتفاذ سرطان الغدة الدرقية النخاعي هو 52% في سن الـ 30 سنة و 83% في سن الـ 50 سنة. وانتفاذ ورم القواتم هو 20% في سن الـ 30 سنة و 67% في سن الـ 50 سنة من العمر. وفرط نشاط الجار درقية هو 3% في سن الـ 30 سنة و 21% في سن الـ 50 سنة.

بالنسبة للمرضى الذين يحملون طفرات في اكسون 10، أي داخل الكودونات 609 ، 611 ، 618 ، و 620 ، فقد تم تحديد الانتفاذ حسب الإتحاد الدولي (الجمعية الدولية) (الشكل 48). تم جمع البيانات من 340 ناقل من الطفرات وقد تم تحديد ما مجموعه 22 من الطفرات المختلفة. لم يلاحظ فرق في ما يتعلق بالخطر النسبي بين الطفرات المختلفة. في سن الـ 50 سنة يكون إنتفاذ سرطان الغدة الدرقية النخاعي هو

57%، ورم القواتم هو 23%، و فرط نشاط الغدة الجار درقية هو 4% (على التوالي). وهناك معلومات أكثر

تفصيلا عن الانتفاذ في المقالات العلمية المنشورة في هذا الحقل.

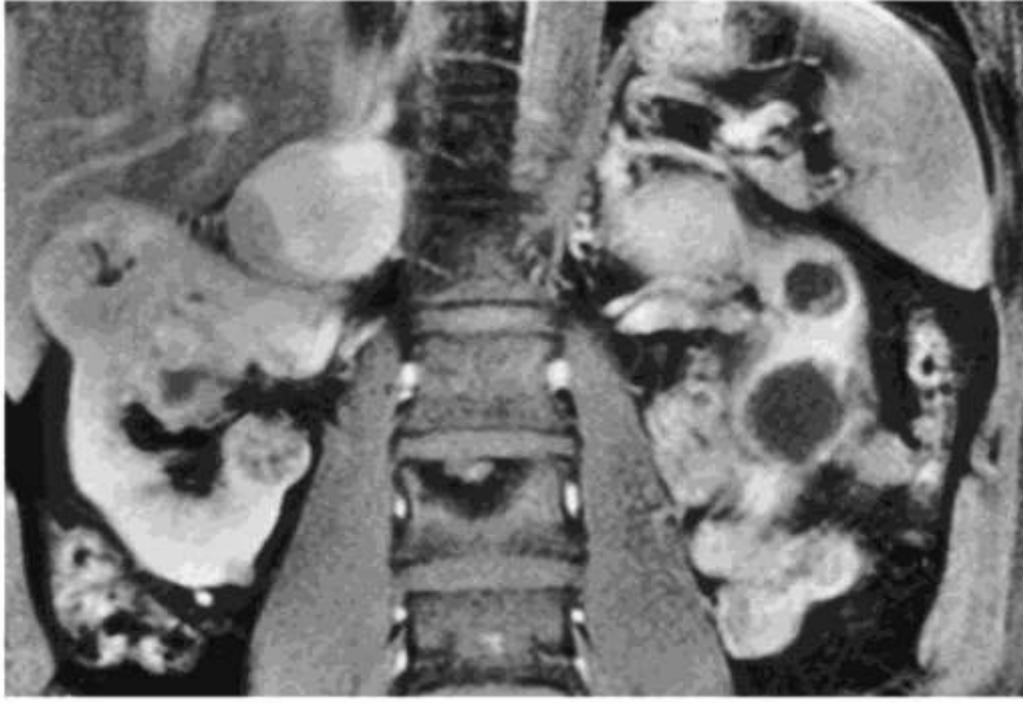


الشكل 48: انتفاذ وجود سرطان الغدة الدرقية النخاعي، وورم القواتم، و فرط الغدة الجار الدرقية في المرضى الذين يعانون من طفرات الجين RET في اكسون 10 (الكودونات 609 ، 611 ، 618 ، 620). مستل من: فرانك - روي وآخرون . الطفرة للإنسان Hum Mutat 2011. (بإذن من الناشر) (للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع).

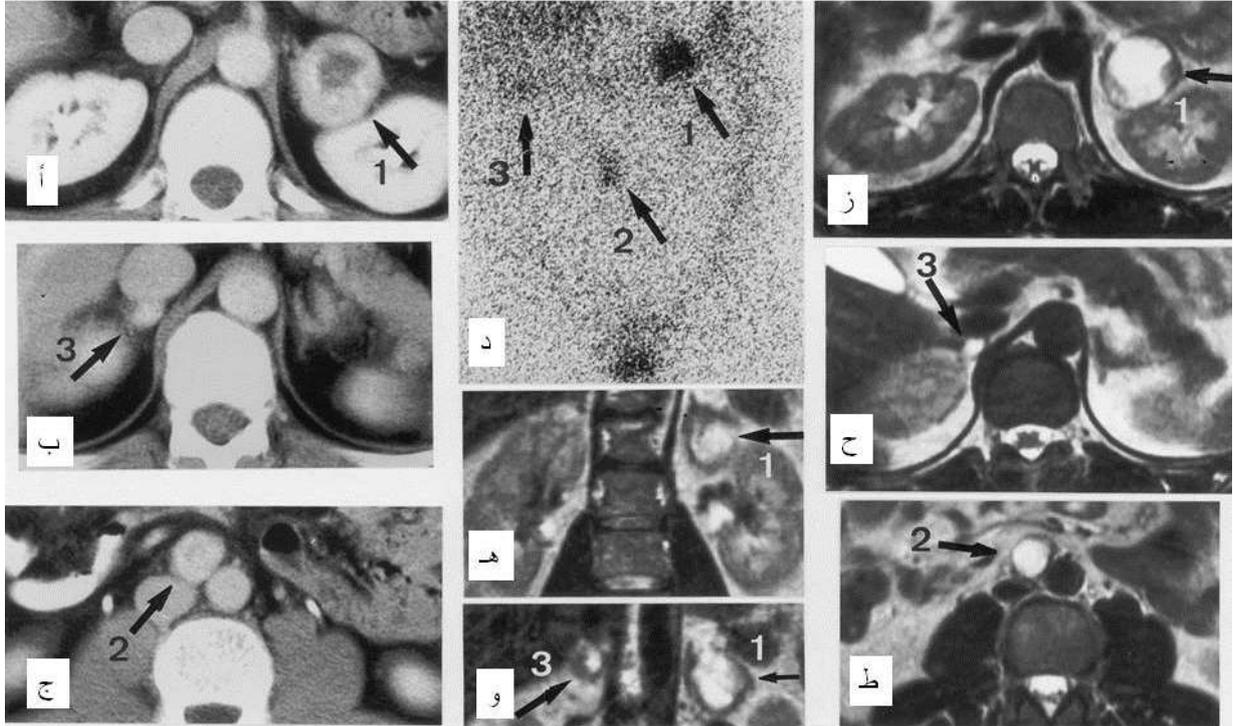
16. متلازمة (مرض) فون هيبيل لينداو

لقد تم نشر معلومات منفصلة للمرضى والأطباء عن مرض فون هيبيل لينداو بعدة لغات من قبل تحالف العائلة لمرض فون هيبيل لينداو، وفي هذا الفصل سوف نقدم وصفا فقط عن جانب من جوانب ورم القواتم في مرضى فون هيبيل لينداو. إن الطب الوقائي يقدم إمكانية كبيرة للمرضى الذين يعانون من مرض فون هيبيل لينداو، حيث يمكن علاج معظم الأورام بشكل جيد للغاية عندما يتم الكشف عنه مبكرا. ينطبق هذا بشكل خاص على الورم الوعائي في شبكية العين (العلاج بالليزر)، الورم الأرومي الوعائي في المخيخ، أو جذع الدماغ، أو الحبل الشوكي (الإزالة بجراحة الأعصاب)، وسرطان الكلى (العمليات الجراحية)، وورم القواتم (العمليات الجراحية بالمنظار). سيتم عرض ورم القواتم في المرضى الذين يعانون من مرض فون هيبيل لينداو (الأشكال 49، 50) وغيرها من الأورام الأكثر شيوعا في هذا المرض في الشكل 51.

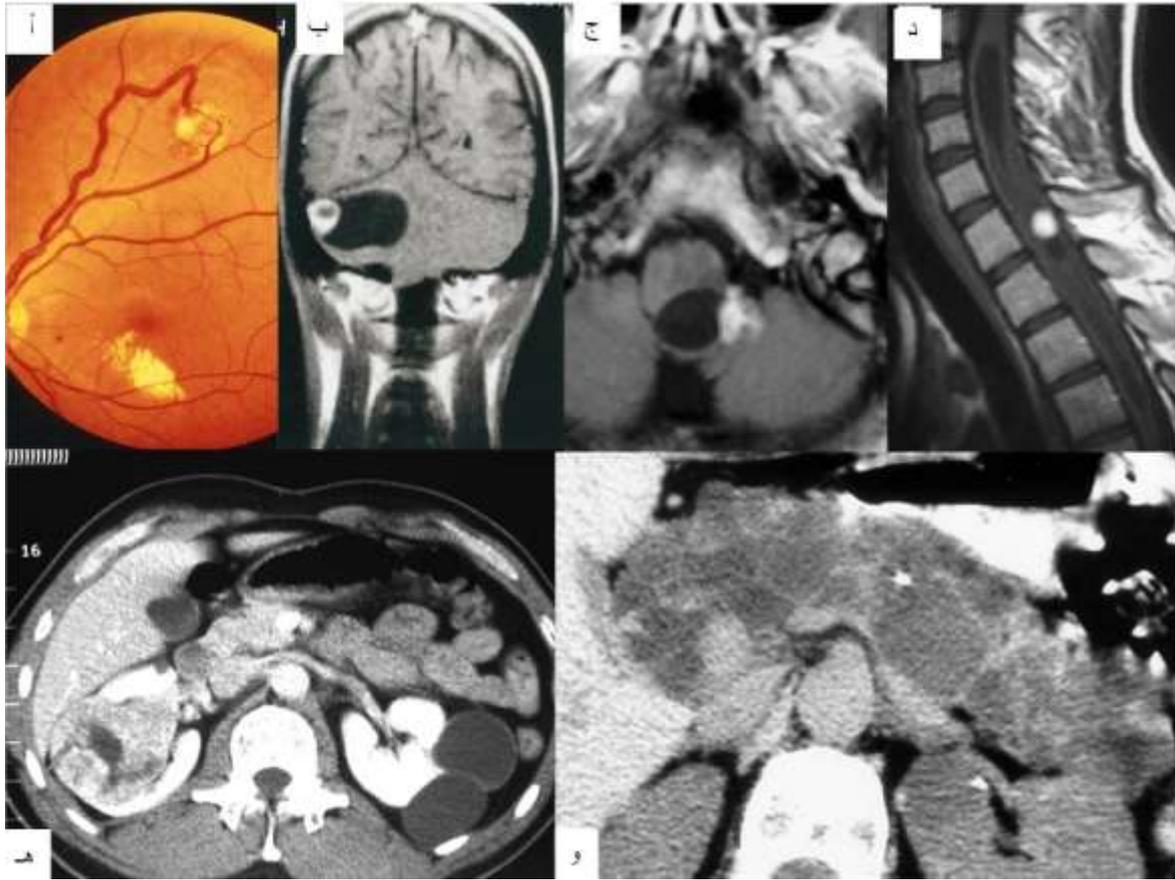
ينقسم مرض فون هيبيل لينداو إلى نوعين مختلفين اعتمادا على ظهور ورم القواتم: نوع 1 (معظمها بدون ورم القواتم)، ونوع 2 (في الغالب مع ورم القواتم). هناك المزيد من التقسيم لنوع 2 حيث غالبا بدون سرطان الكلى (نوع A2)، أو غالبا مع سرطان الكلى (نوع B2)، أو فقط تقريبا مع ورم القواتم (نوع C2). يتسبب مرض فون هيبيل لينداو عن طريق الطفرات للجين VHL. أورام القواتم هي نتيجة لطفرات عديدة. تم الكشف عن الطفرات في جميع الإكسونات المتماثلة. سيتم سرد الطفرات (التي تم تحديدها في السجل الدولي لورم القواتم بفرايبورغ) والأورام التي لوحظت في الأجهزة الأخرى في الفصل 22. يجب إخضاع المرضى الذين يعانون من ورم القواتم والطفرات في جين لمتزامنة مرض فون هيبيل لينداو لاختبارات سريرية وكما مدرج في الجدول 5.



الشكل 49: مرض فون هيلل لينداو وورم القواتم الثنائية من الغدة الكظرية والسرطان الكيسي الجزئي الثنائي الخبيث للكلية. التصوير بالرنين المغناطيسي لمرضى عمره 34 عاما.



الشكل 50: مريض عمره 30 عاما يعاني من مرض فون هيلل لينداو وورم القواتم الثنائية من الغدة الكظرية (1، 3) وخارج الغدة الكظرية في البطن ورم القواتم (2). (أ-ج): الأشعة المقطعية ، (د): مضان الـ MIBG المخصب بعنصر اليود المشع ^{123}I (عرض الجبهة)، (هـ) و (و): التصوير بالرنين المغناطيسي للشريان التاجي (عرض الجبهة) ، (ز-ط) التصوير بالرنين المغناطيسي الأفقي. تمت إزالة جميع الأورام الثلاثة عن طريق المنظار.



الشكل 51: التغييرات لمرض فون هيل لينداو خارج منظومة المستقيمة: ورم وعائي من شبكية العين (أ)، ورم أرومي وعائي من الجهاز العصبي المركزي: المخيخ (ب ، عرض الجبهة)، والدماغ الجذعية (ج ، منظر من الأعلى)، الحبل الشوكي، منطقة الرقبة (د ، المنظر الجانبي)، وسرطان الكلى وأكياس الكلى (هـ)، وأكياس البنكرياس المتعددة (و). من نيومان هـ ب وآخرون. المساهمة لأمراض الكلى (كارجر) 2001 Contrib Nephrol ؛ مجلد 193 : 193-207 ، (بإذن من الناشر) (للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع).

17. الورم العصبي الليفي نوع 1 (NF 1) و ورم القواتم

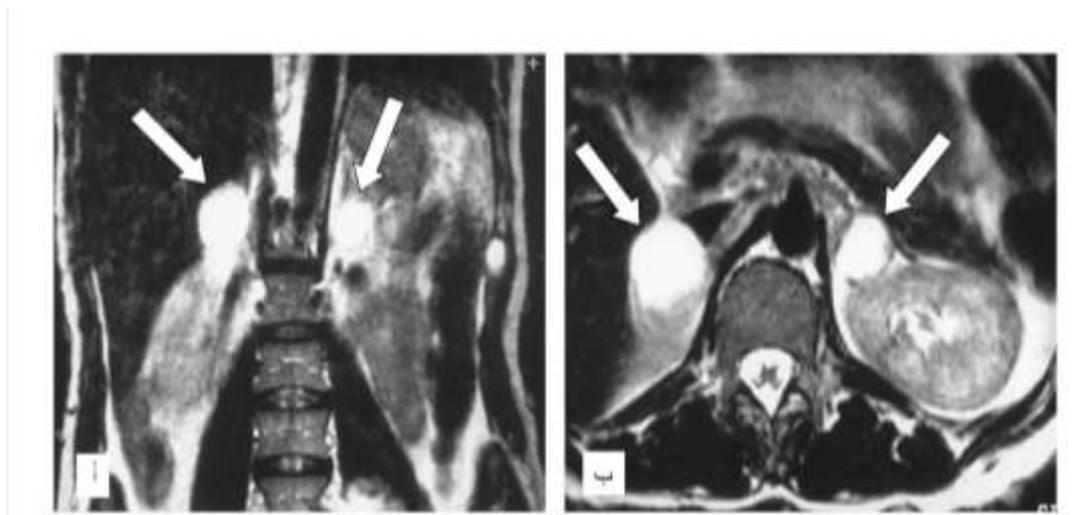
الورم العصبي الليفي نوع 1 (يسمى أيضا مرض فون ريكلينغهاوزن) من الأورام الليفية العصبية المتعددة التي تظهر في الجلد. يتم توريث هذا المرض كإضطراب وراثي غالب. هناك ارتفاع في معدل الطفرات العفوية التي تحدث في جين NF1 الموجود على الكروموسوم 17 (17q11.2). المرضى الذين يعانون من هذا المرض يظهر لديهم بقع في الجلد بشكل مشابه للقهوة بالحليب أو النمش في الإبطين (منطقة الإبطن)، أو عقيدات بنية اللون (عُقيدات ليش لقزحية العين ، الأشكال 52-54). علاوة على ذلك، قد تظهر الأورام الحميدة والخبيثة في الجهاز العصبي أو أجهزة الغدد الصماء. المرضى الذين يعانون من ورم القواتم والورم العصبي الليفي النمط 1 نادر الحدوث. في السجل الدولي لورم القواتم بفرابورغ 5% فقط من المرضى ينتمون إلى هذه الفئة. وبالمثل، في السجل الدولي للورم العصبي الليفي 3% فقط من المرضى لديهم ورم القواتم. ولذلك، هناك تقارير قليلة جدا عن المرضى الذين يعانون من ورم القواتم و الورم العصبي الليفي نوع 1.



الشكل 52: الورم العصبي الليفي والورم الليفي العصبي المتعدد من الجلد.



الشكل 53: الورم العصبي الليفي (ركلنغهاوزن). (أ): عقدة ليش لقزحية العين. (ب): بقع شبيهة النمش من الإبطين. (ج): ما يسمى البقع الملونة بلون القهوة بالحليب. (أ): مستلة من باوش وآخرون. مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأيض J Clin Endocrinol Metab . 2006 . (بإذن من الناشر) للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع). (ب): من نيومان ه ب وآخرون . مجلة كيو للطب The Keio J Med . 2005 ؛ مجلد:5 ص 15-21 ، (بإذن من الناشر) للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع).



الشكل 54: الورم العصبي الليفي نوع 1 مع ورم القوائم الثنائية في الغدة الكظرية. التصوير بالرنين المغناطيسي: العرض الأمامي (أ) ، العرض الأفقي (ب).

يظهر المرض نتيجة طفرات في الجين NF1. يتكون هذا الجين NF1 من 57 إكسون (متماثلة) وهي واحدة من أكبر الجينات البشرية. تحليل هذا الجين يستغرق وقتاً طويلاً إضافة إلى تكلفته العالية مع وجود عدد كبير من الجينات المسماة "الجينات الزائفة" التي قد تعقد التحليل، وعلاوة على ذلك، فإن تحليل الحذف الكبير معقد جداً أيضاً.

قامت مجموعة فرايبورغ بنشر 3 مقالات في عامي 2006 و 2007 تطرقت فيها إلى التحقيقات الجزيئية الجينية والسرييرية لنتائج المرضى الذين يعانون من ورم القواتم و الورم العصبي الليفي نوع 1. من النتائج الأساسية والمهمة سريريا هي:

1. في تقريبا 90% من هؤلاء المرضى يتم الكشف عن طفرة الجين داخل جين NF1
2. الطفرة لا تعطي أي مؤشر لنمط محدد من تطور المرض
3. من ناحية أخرى ليست هناك علاقة بين الطفرات محددة من جين NF1 وتراكم ورم القواتم
4. تحديد طفرات الجين NF1 فقط في المرضى الذين لديهم تغييرات في الجلد خاصة ومتزامنة مع ظهور الورم العصبي الليفي نوع 1 (NF1).

وخلاصة القول، قد لا يوصى بتحليل الجينات NF1 من الناحية العملية للأسباب السرييرية والتكاليف العالية. في المرضى الذين لديهم ورم القواتم و الورم العصبي الليفي نوع 1 عادة ما يقع ورم القواتم في الغدد الكظرية، علماً أنه في 20% من المرضى يكون ورم القواتم ثنائياً، وفي 12% من المرضى يكون ورم القواتم خبيثاً، و فقط 16% فقط من هؤلاء المرضى لديهم تاريخ عائلي للورم العصبي الليفي نوع 1 (NF1).

18. متلازمة ورم المستقتمات نوع 1 ، 2 ، 3 ،

4

متلازمات المستقتمات (PGL) هي أمراض موروثية تتميز بنمو ورم القواتم وورم الكبة. تتكون هذه المتلازمات من أربعة أنواع مختلفة: وصف النوع 1 في عام 2000، النوع 2 قبل عام 2000، والأنواع 3 و 4 بعد عام 2000. أُستدت تسمية متلازمة ورم المستقتمات بداية فقط على المرضى المصابين بأورام الكبة (مستقتمات الرأس والعنق) كما ذُكر في حالات تقارير المرضى. ويستند في الوقت الحاضر تصنيف المرضى إلى أربعة أنواع اعتماداً على النتائج الجينية الجزئية. المرضى الذين يعانون من متلازمة المستقتمات- نوع 1 (PGL1) لديهم طفرات في الجينات SDHD، المرضى الذين يعانون من متلازمة المستقتمات- نوع 2 (PGL2) لديهم لطفرات في الجين SDHAF2، المرضى الذين يعانون من متلازمة المستقتمات- نوع 3 (PGL3) لديهم لطفرات في الجين SDHC، والمرضى الذين يعانون من متلازمة المستقتمات- نوع 4 (PGL4) لديهم طفرات في الجين SDHB.

الجدول 5 : متلازمات المستقتمات ، التسميات الحالية.

موقع الجينات الصبغية	الجين	إسم المتلازمة
11q23 11q13 1q21-23 1q36	SDHD 1 (SDH5) SDHAF2 SDHC SDHB	متلازمة ورم المستقتمات نوع 1 متلازمة ورم المستقتمات نوع 2 متلازمة ورم المستقتمات نوع 3 متلازمة ورم المستقتمات نوع 4
الأمراض		تحور الجينات
لا يوجد اسم متلازمة ورم المستقتمات نوع 4 متلازمة ورم المستقتمات نوع 3 متلازمة ورم المستقتمات نوع 1 متلازمة ورم المستقتمات نوع 2		SDHA SDHB SDHC SDHD (SDH5) SDHAF2

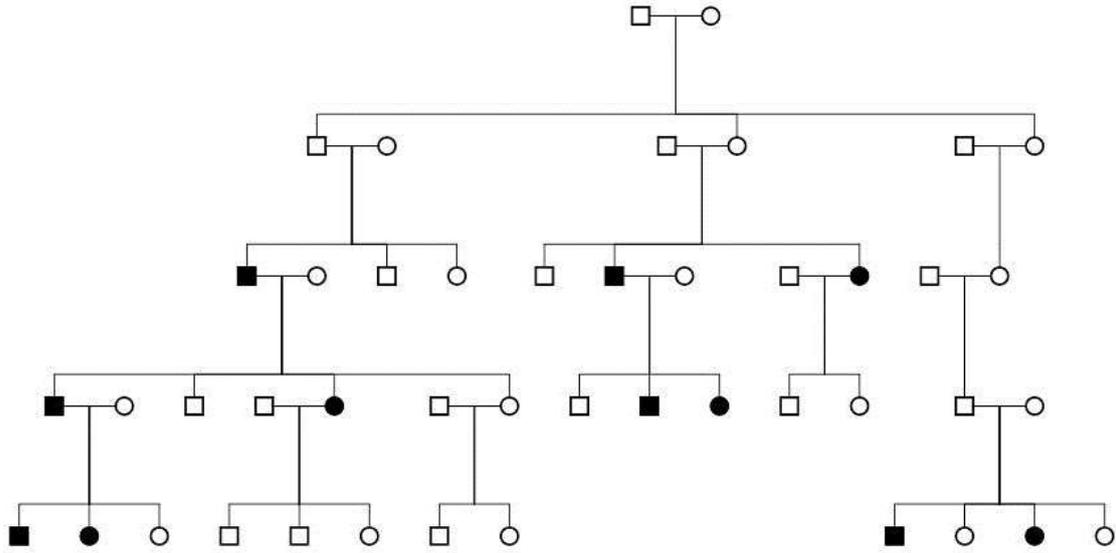
متلازمة ورم المستقنات نوع 1 (PGL1)

المرضى الذين يعانون من متلازمة ورم المستقنات نوع 1 لديهم طفرات في الجينات SDHD. هذه الطفرات تكون موجودة إما في واحدة من الأربعة إكسونات و يمكن الكشف عنها بواسطة التسلسل ، أو حذف واحدة أو أكثر من الأكسونات المتعددة ويمكن الكشف عنها بواسطة إختبار تفاعل البلمرة (PCR) الكمي للشظايا المتعددة القصيرة (QMPSF).

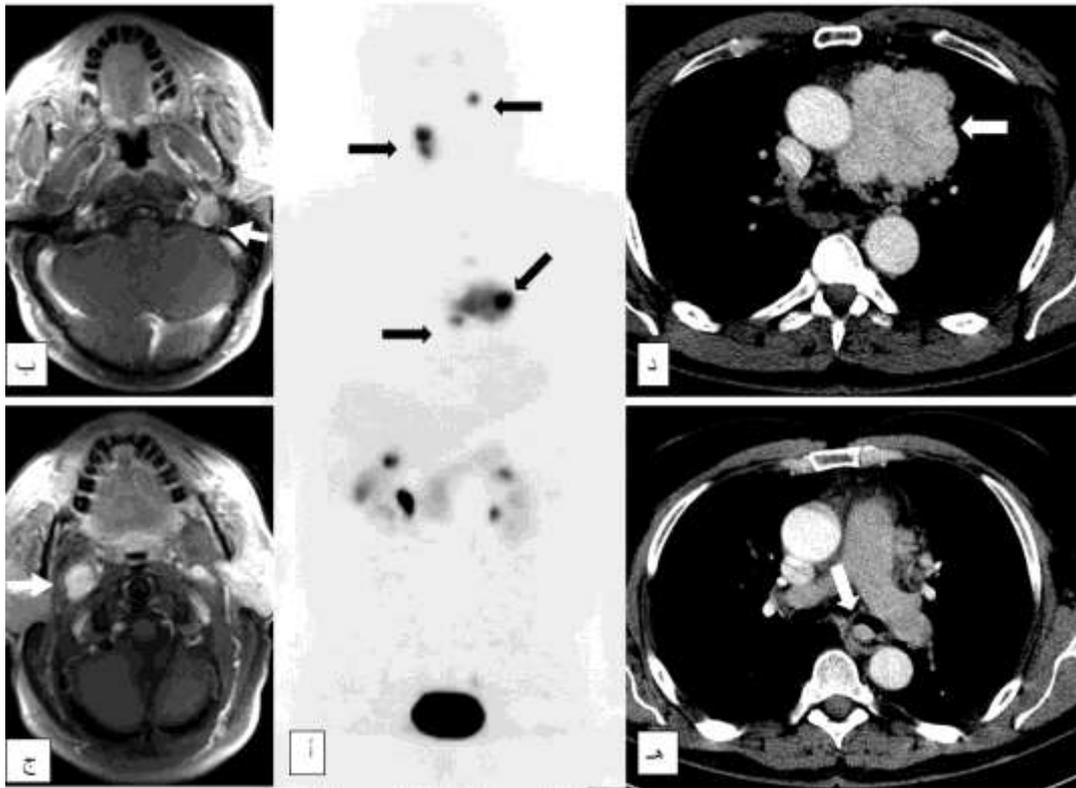
متلازمة ورم المستقنات نوع 1 هو الأكثر شيوعا بين متلازمة ورم المستقنات والمرضى المصابون يعانون عادة من أورام متعددة سواء أورام الكبة أو أورام القواتم المتعددة. ومع ذلك، يمكن أن يتم أيضا الكشف عن طفرات الجينات SDHD في المرضى الذين يعانون من ورم واحد.

تم تسجيل أكثر من 100 حالة في التسجيل الدولي بفرايبورغ لطفرات في الجين SDHD والأورام. يتراوح عمر التشخيص من 5 إلى 70 سنة، ويبلغ متوسط العمر 30 عاما. يتأثر كلا الجنسين على قدم المساواة. تم الكشف عن أورام الكبة في جميع المرضى تقريبا. يتم تشخيص الغالبية العظمى من المرضى الذين يعانون من ورم الكبة السُّبَاتِيَّة. حوالي ثلث المرضى لديهم أورام متعددة. كان غالبية هؤلاء (ما يقرب من ربع عدد المرضى) لديهم ورم القواتم، في الغالبية ورم القواتم المتعدد. ما يقرب من نصف المرضى الذين يعانون من ورم القواتم كان الورم خارج الكظرية التي تقع في البطن وثلث هؤلاء المرضى كان ورم القواتم في الصدر. وسُجِّلَت أورام القواتم الخبيثة أو أورام الكبة الخبيثة فقط في 5% من المرضى.

يتم تمرير الاستعداد لورم المستقنات نوع 1 من جيل إلى جيل إلى 50% من جميع الأطفال نظريا (أي يمكن الكشف عنه في 50% من الأطفال من حاملي التحور). ومع ذلك، فإن هذا المرض يحدث فقط في الأشخاص الذين ورثوا الطفرات من الأب (الشكل 55). وهذا ما يسمى "تأثير الأصل الأبوي" أو في بعض الأحيان يسمى (بشكل غير صحيح) "طبع الأمهات". هناك أمثلة لورم المستقنات نوع 1 في الأشكال 56 و 57. ويمكن أيضا الاطلاع على جدول الطفرات للجينات SDHD والتي تم الكشف عنها في مختبر فرايبورغ في الفصل 22.



الشكل 55: النسب الوهمية من أسرة مع طفرات في الجين SDHD. الدوائر: المرأة ؛ والمربعات: الرجال ، اللون الأسود: المتضررين. تظهر الأورام فقط لدى المرضى الذين يرثون الطفرة من الأب. نشرت نسب مماثلة من قبل : فان دير مي أ ج وآخرون. لانسييت Lancet 1989؛ مجلد 2 : 1291-1294.



الشكل 56: مريض عمره 56 عاما مع الطفرة SDHD. (أ): PET-DOPA [F^{18}] مع أورام الكبة الثنائية (السهيمين في الأعلى) واثنين من ورم القواتم المنصفية (السهيمين في الأسفل). (ب) و (ج) أورام الكبة مؤشرة بالأسهم العلويين في (أ). في (د) و E: ورم القواتم في الصدر (المنصف) المشار إليه بواسطة الأسهم في أسفل (أ). (أ): العرض الأمامي. (ب)-(هـ): العرض الأفقي ، التصوير بالرنين المغناطيسي. مسئل من : ريش ن وآخرون. وباطنى Der Internist 2009 ؛ مجلد 27: ص 27-35 ، (باذن من الناشر) (للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع).



الشكل 57: مريض عمره 36 عاما مع الطفرة SDHD. حدد التصوير بعد الجراحة لأورام الكبة السباتية ورم كبة جديد في الجانب الأيمن (أ و ج، السهم الأعلى)، وورم القوائم في الجانب الايسر (ب)، وورم القوائم صغير جدا في الصدر بين الشريان الرئوي والشريان الأورطي (د، هـ): (د) التصوير بالأشعة المقطعية ، (هـ): التصوير بالرنين المغناطيسي). (ج): PET-DOPA [F¹⁸] يدل بوضوح على ورم الكبة السباتية على مقربة من القلب (السهم). في المقابل، يكشف الصدر فقط النشاط الخلفي بدون إشتباه بوجود ورم .

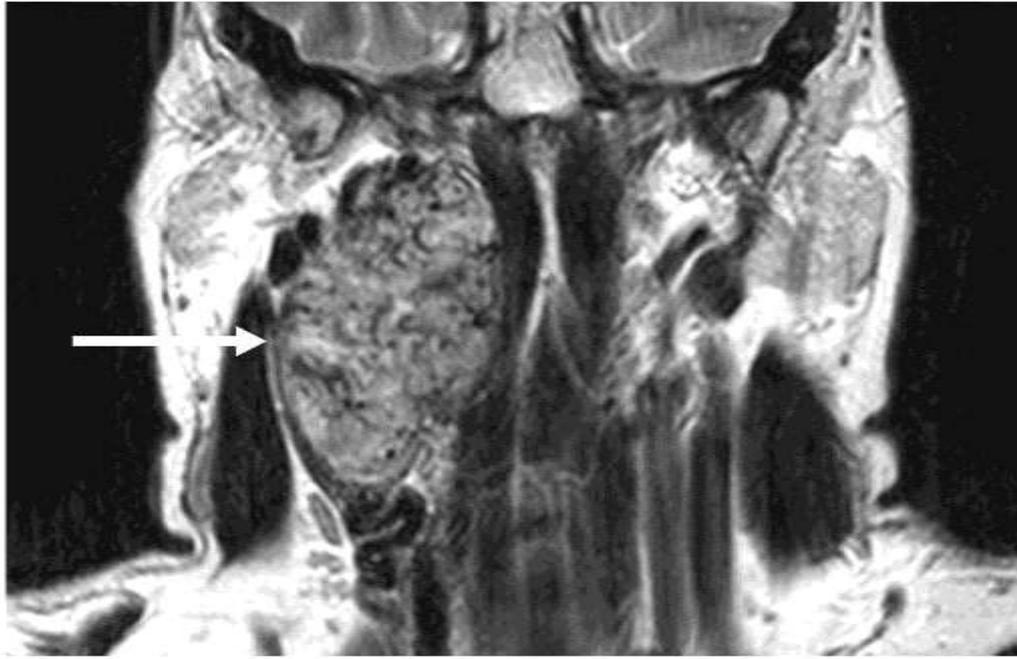
متلازمة ورم المستقنات نوع 2 (PGL2)

المرضى الذين يعانون من متلازمة ورم المستقنات نوع 2 لديهم طفرات في الجين SDHAF2. وقد وصفت حالة تحور واحدة فقط حتى الآن. تقع الطفرة على مقربة من إكسون 4 و تسمى SDHAF2 (pGly78Arg) c.232G>A. جميع المرضى الذين يعانون من متلازمة ورم المستقنات نوع 2 يكون لديهم ورم الكبة حصريا. العمر عند التشخيص هو ما يقرب من 30 إلى 70 سنة ومتوسط العمر هو ما يقرب من 40 عاما. يتأثر كلا الجنسين على قدم المساواة. المرض يحدث كما في متلازمة ورم المستقنات نوع 1 فقط نتيجة "تأثير الأصل الأبوي" في الأشخاص الذين ورثوا الطفرات من الأب أي عندما تبتث الطفرة من الأب .

متلازمة ورم المستقنات نوع 3 (PGL3)

المرضى الذين يعانون من متلازمة ورم المستقنات نوع 3 (الشكل 58) لديهم طفرات في الجين SDHC. الطفرات موجودة إما في واحدة من الـ 6 إكسونات و يمكن الكشف عنها بواسطة التسلسل، أو حذف واحدة أو أكثر من الأكسونات المتعددة ويمكن الكشف عنها بواسطة إختبار تفاعل البلمرة (PCR) الكمي للشظايا المتعددة القصيرة (QMPSF).

متلازمة ورم المستقنات نوع 3 نادر الحدوث. تتميز المتلازمة بظهور أورام الكبة. ما يقرب من 30 مريضا تم تسجيلهم لطفرات في جين SDHC في السجل الدولي لورم القواتم وورم الكبة في فرايبورغ لغاية الآن. تقريبا جميع الأشخاص لديهم ورم الكبة. كان عدد قليل فقط من المرضى لديهم تاريخ عائلي. العمر عند التشخيص كان تقريبا 30 الى 70 سنة والمعدل حوالي 40 سنة من العمر. المرضى الذين يعانون من الطفرات في جين SDHC لا يمكن في الغالب تمييزهم عن المرضى الذين يعانون من أورام الكبة دون طفرات (أورام الكبة المتفرقة).



الشكل 58: مريض عمره 37 عاما مع الطفرة SDHD. في الجانب الأيمن ورم كبي وداجي. الحالة بعد الجراحة (غير مكتملة) والعلاج الإشعاعي (غير فعال). مستلة من: شيافي ف ، وآخرون. مجلة الجمعية الطبية الأمريكية JAMA . 2005 ؛ مجلد 294؛ ص 2057-2063. 21 ، (بإذن من الناشر) (للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع).

أدى تحليل عدد كبير من المرضى الذين يعانون من ورم القواتم دون طفرات في الجين SDHC في البداية إلى استنتاج مفاده أن الطفرات في جين SDHC لا تحدث في مرضى ورم القواتم. ومع ذلك، ففي المقالات العلمية المنشورة أخيرا تم وصف طفرات في الجين SDHC في هؤلاء المرضى الذين يكون لديهم ورم القواتم في الغدد الكظرية أو خارج الغدة الكظرية في البطن أو الصدر. عموما هذه الحالات نادرة جدا. متلازمة ورم المستقدمات نوع 3 هو مرض وراثي جسمي ذو صفة غالبية. هذا المرض يحدث في كل جيل وفي كلا الجنسين. وانتفاذ المرض منخفض المفترض وهو ما يفسر عدم وجود تاريخ عائلي. تم إعطاء مثل على النتائج في متلازمة ورم المستقدمات نوع 3 في الشكل 58. ويمكن أيضا الاطلاع على طفرات في الجين SDHC التي تم الكشف عنها في المختبر في فرايبورغ في الفصل 22.

متلازمة ورم المستقنات نوع 4 (PGL4)

المرضى الذين يعانون من متلازمة ورم المستقنات نوع 4 (الأشكال 60-62) لديهم لطفرات في الجين SDHB. الطفرات موجودة إما في واحدة من الـ 8 إكسونات و يمكن الكشف عنها بواسطة التسلسل، أو حذف واحدة أو أكثر من الأكسونات المتعددة ويمكن الكشف عنها بواسطة إختبار تفاعل البلمرة (PCR) الكمي للشظايا المتعددة القصيرة (QMPSF).

متلازمة ورم المستقنات نوع 4 هي ثاني متلازمة لورم المستقنات الأكثر شيوعا. المرضى الذين يعانون من هذا الورم يكون ورم القواتم لديهم عادة خارج الكظر. وفي كثير من الأحيان يكون للمرضى ورم واحد فقط.

أكثر من 200 شخص تم تسجيلهم لطفرات في جين SDHB في السجل الدولي لورم القواتم وورم الكبة في فرايبورغ لغاية الآن. تقريبا فقط ثلثي هؤلاء الأشخاص لديهم ورم القواتم أو ورم الكبة أما الثلث الآخر فيكون الأشخاص حاملين لطفرة ذات الصلة والتي لم تتطور لظهور الأورام. كان العمر عند التشخيص 15 الى 70 سنة ومتوسط العمر ما يقرب من 40 عاما. يتأثر كلا الجنسين على قدم المساواة. تم الكشف عن أورام الكبة في ثلث المرضى ونصف هذه الأورام كانت ورم الكبة السباتية، وكان عدد قليل جدا من المرضى فقط لديهم أورام متعددة.

تم الكشف عن أورام القواتم في نصف المرضى، ثلثهم كان لديهم أورام الغدة الكظرية، وثلثين كان لديهم ورم القواتم خارج الغدة الكظرية وعادة في البطن. كان 10% من المرضى يعانون من ورم القواتم المتعدد، و 10% من المرضى كان لديهم ورم القواتم خارج الكظرية في الصدر.

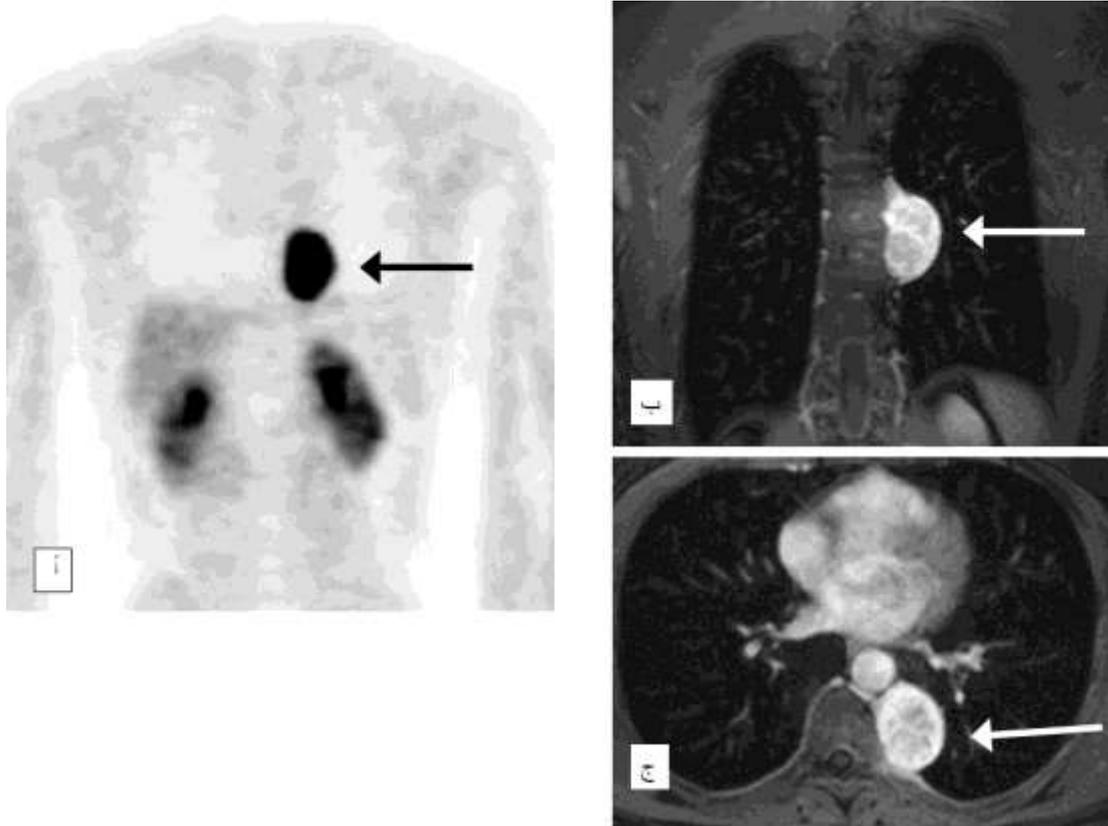
تم الكشف عن الأورام الخبيثة لورم القواتم أو ورم الكبة في ما يقرب من ثلث المرضى. هناك سمة مميزة لمتلازمة ورم المستقنات نوع 4 هو حدوث سرطان الكلى. وقد وصف هذا في حالات نادرة ولهذا ينبغي إيلاء الأهتمام الخاص لهذا الاحتمال خلال التصوير بالرنين المغناطيسي للاهتمام بالتحري عن أي ورم أو مرض في البطن خاصة التغييرات في الكلى. متلازمة ورم المستقنات نوع 4 هو ورم وراثي جسمي

ذو صفة غالبية (وراثي متغلب) ويحدث في كل جيل وفي كلا الجنسين. وانتفاذ المرض منخفض وهو ما يفسر عدم وجود التاريخ العائلي لدى المرضى.

تم إعطاء مثل على النتائج في متلازمة ورم المستنقعات نوع 4 في الأشكال 59-61. ويمكن أيضا الاطلاع على طفرات في الجين SDHB التي تم الكشف عنها في المختبر في فرايبورغ في الفصل 22. واعطى مثل على النتائج في PGL4 في الأشكال 59-61.



الشكل 59: مريض عمره 18 عاما مع الطفرة SDHD مع ورم القواتم أمام المثانة. عانى المريض لخمس سنوات من المشاكل في ضغط الدم، وخاصة بعد التبول. تم الكشف عن الورم عن طريق الصدفة أثناء إجراء فحص المسالك البولية بسبب ارتفاع ضغط الدم. كان نجاح جراحة المناظير كاملا دون فتح المثانة.



الشكل 60: مريض عمره 45 عاما مع الطفرة SDHD مع ورم القواتم في الصدر. (أ): تصوير PET-DOPA [F^{18}] و (ب، ج): التصوير بالرنين المغناطيسي. تعزز وجود الورم بواسطة الكاشف ، وتم إجراء عملية جراحية ناجحة بالمنظار.



الشكل 61: مريض عمره 28 عاما مع الطفرة SDHD مع ورم القواتم الخبيث. (أ): الانبثاث الى العظام (السهم) في الفقرة. تمت إزالة الفقرات والاستعاضة عنها بفقرة اصطناعية من التيتان (ب ، ج) دون تلف الأعصاب أو انخفاض ارتفاع الجسم.

الفحوص الوقائية للمرضى الذين يعانون من متلازمة ورم المستقتمات نوع 1 (PGL1) و نوع 4 (PGL4)

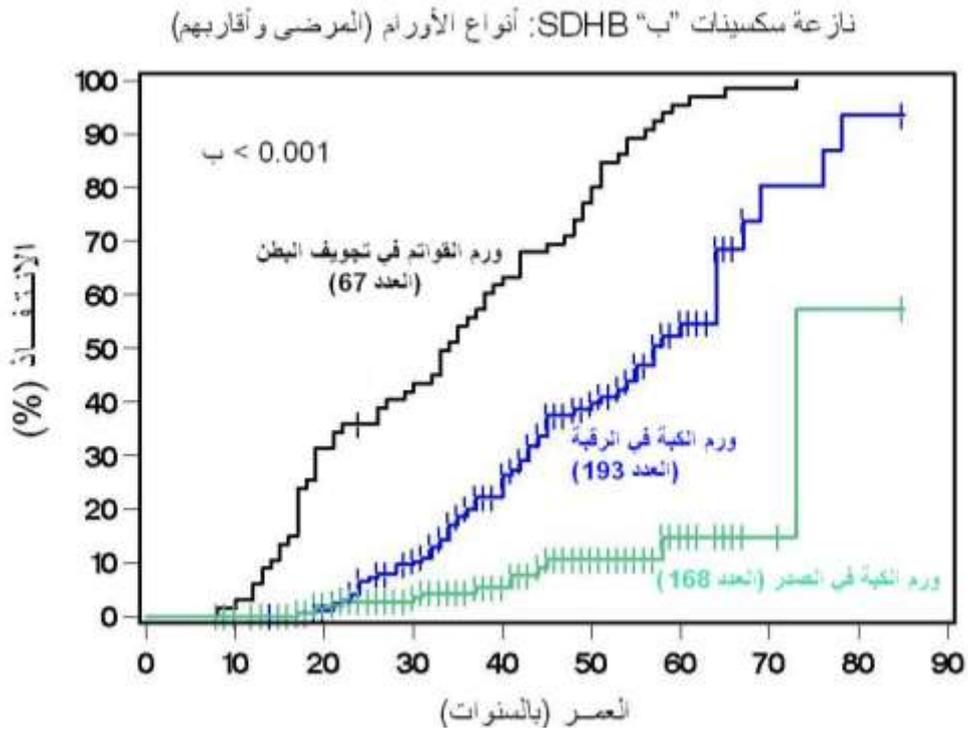
ينبغي أن يخضع جميع حاملي الطفرات (باستثناء الأطفال من الإناث حاملات التحور SDHD) لفحص طبي وقائي مع توجيه الفحص الطبي نحو الوقاية من الأورام وكشف ورم القواتم وورم الكبة في جميع مناطق الجسم (أي الرأس، الرقبة، الصدر، البطن، الحوض)، كما يرد في الجدول 6 .

الجدول 6: الفحوص الطبية الوقائية للمرضى الذين يعانون من متلازمة ورم المستقتمات نوع 1 (PGL1) و نوع 4 (PGL4).

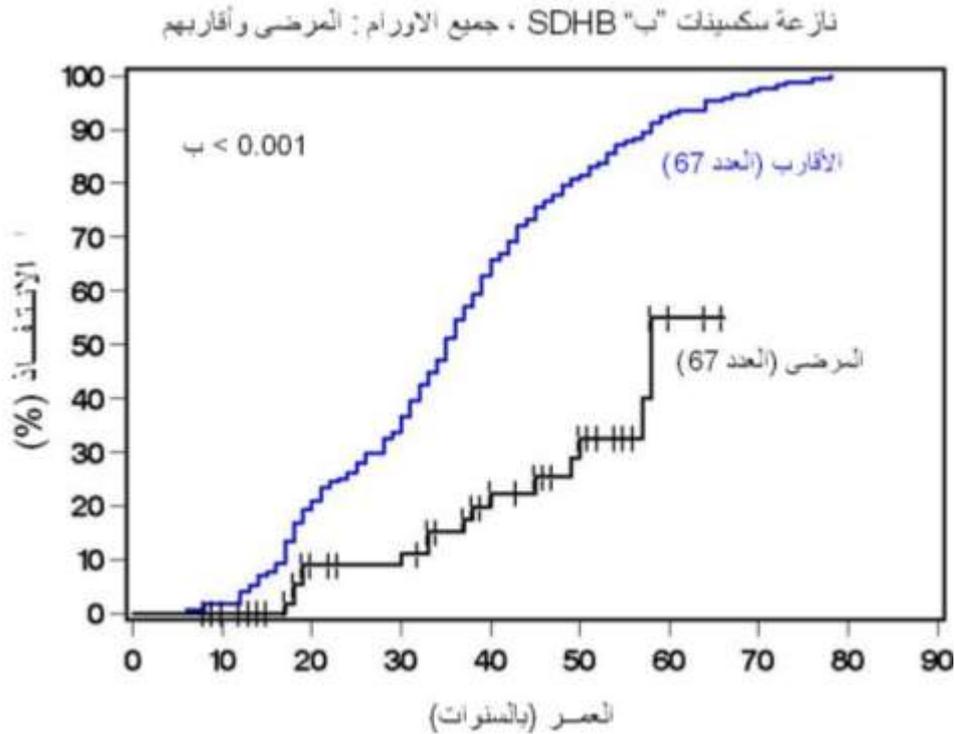
الرنين المغناطيسي للرأس والرقبة
الرنين المغناطيسي للصدر
التصوير بالرنين المغناطيسي للبطن بما في ذلك الحوض
الكاتيكولامينات أوالميتانفرين في البلازما أو البول في 24 ساعة
يجوز تعديل هذا البرنامج القياسي بناء على اعتبارات عدة: - يمكن الجمع بين التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) مع التصوير المقطعي المحسوب (CT) مثلا لما يسمى [F ¹⁸ CT-PET DOPA] ، وفحص الطب النووي باستخدام الـ MIBG المخصب بعنصر اليود المشع [I ¹²³] ، والتي قد تكون بديلا عن الرنين المغناطيسي باستخدام الأوكترئوسكان MRI Octreoscan ولكن مع انخفاض الحساسية. - يوصى لحاملي طفرات الجين SDHC ، فحص قاعدة الجمجمة والعنق، الصدر والبطن والحوض. بعد ذلك، قد تكون الإختبارات محدودة لمنطقة الرأس والرقبة حيث أن حاملي هذه الطفرات يظهر لديهم أورام الكبة حصرا.

تم دراسة انتفاذ أورام المستقتمات (جُنَيْب العقد العصبية) حسب العمر في الأشخاص الذين لديهم طفرات في الجينات SDHB و SDHC اعتمادا على السجل الأوربي الأمريكي لأورام القواتم والمستقتمات (الشكل 62). كان هناك انتفاذ مختلف لعلاج أورام الرأس والرقبة والصدر والبطن (الشكل أ 62). كان هناك انتفاذ مماثل لـ SDHD (الشكل ج 62)، مع انخفاض درامي في الانتفاذ لحاملي طفرات الجينات SDHB (الشكل ب 62).

أ



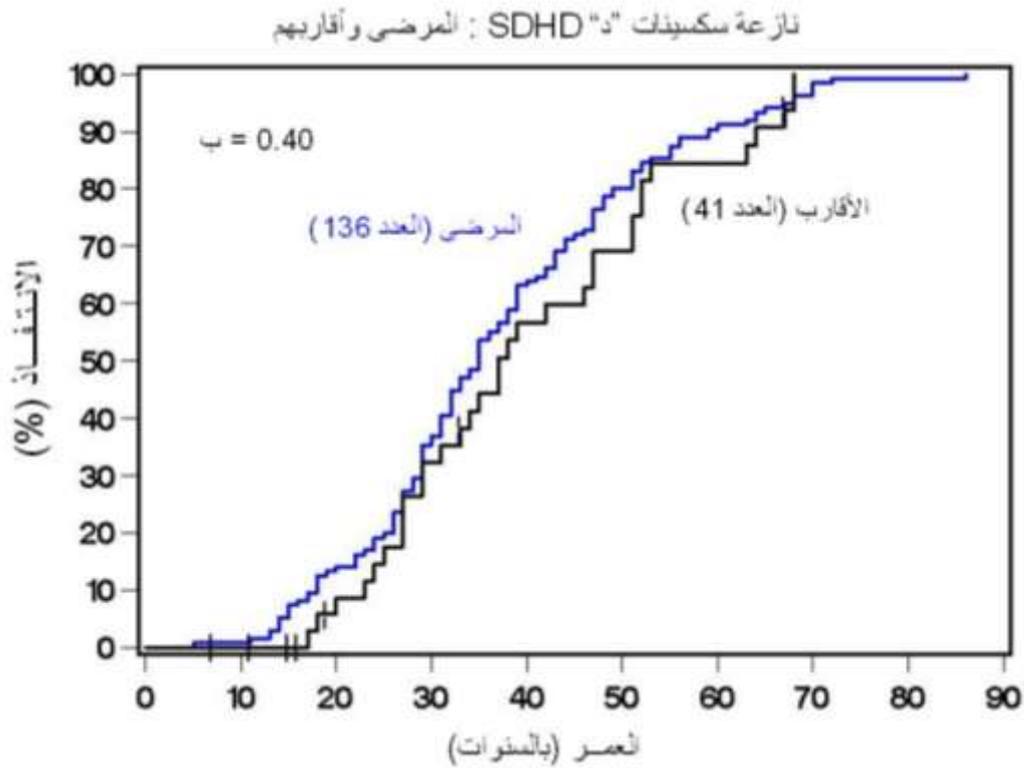
ب



الشكل 62: الانتفاذ وعلاقته بالسن للمرضى الذين يعانون الطفرات في الجينات SDHB و SDHD.

(أ): حساب المخاطر لأورام القوائم الكظرية وورم جنيب العقدة العصبية للرأس والعنق وورم جنيب العقدة العصبية خارج الكظرية والبطن في المرضى الذين لديهم الطفرات SDHB. حتى سن 50 سنة ، تقريبا 75% من الحاملين للطفرة يظهر لديهم نمو للأورام في البطن ، تقريبا 40% يظهر لديهم أورام الكبة ، وتقريبا 10% يظهر لديهم أورام في الصدر.

(ب): تقدير المخاطر بالنسبة للمرضى الذين لديهم أعراض وعلامات مع الطفرات SDHB والذين كانوا أول المصابين في العائلة المعينة (المستلقت: العائلة) والأقارب (الأقارب) الذين لديهم طفرة إيجابية. حتى سن الـ 50 سنة ، 80% من المرضى المؤشرين يظهر لديهم الأورام ولكن فقط 30% من الأقارب.



الشكل 62 (تكملة): الانتفاذ وعلاقته بالسن للمرضى الذين يعانون الطفرات في الجينات SDHD و SDHC. (ج): تقدير المخاطر بالنسبة للمرضى الذين لديهم أعراض وعلامات مع الطفرات SDHD والذين كانوا أول المصابين في العائلة المعنية (المستلفت: العائلة) والأقارب (الأقارب) الذين لديهم طفرة إيجابية. هناك خطر من نفس الدرجة لظهور الأورام في المرضى المؤشرين والأقارب.

متابعة المرضى الذين يعانون من متلازمة ورم المستقنات نوع 1 (PGL1) و نوع 4 (PGL4)

متابعة ما بعد الجراحة للمرضى الذين يعانون من الطفرات في الجينات SDHB أو SDHD يتضمن برنامج قياسي لا يحدث قبل الجراحة. من المهم متابعة هؤلاء المرضى الذين يعانون من متلازمة ورم المستقنات بشكل منتظم. إن عدد المتابعات ومدى المتابعة قد تختلف بين المراكز. علماً أنه حالياً هناك ما يبرر التوصيات التالية:

- يجب أن يخضع المرضى الذين يعانون من متلازمة ورم المستقنات نوع 1 في البداية لمتابعة سنوية تغطي البرنامج الكامل مع فترات المتابعة إلى 3 سنوات في المرضى الذين ليس لديهم علامات خاصة.
- ينبغي للمرضى الذين يعانون من متلازمة ورم المستقنات نوع 4 أن تكون المتابعة مدروسة وبعناية امتداداً لفترات تتجاوز 1 سنة حيث أن هؤلاء المرضى لديهم زيادة في حدوث ورم القواتم الخبيثة. من ناحية

أخرى، العديد من هؤلاء المرضى لا تتطور لديهم أورام جديدة لسنوات عديدة. وعليه ، فإنه ليس من غير المألوف أن الأقارب الذين يحملون الطفرات السرطانية قد يكونون خاليين من ظهور المتلازمة أو الورم حتى في سن متقدمة. ولذا فإن المتابعة لهؤلاء الأشخاص لفترات من 3 سنوات يبدو كافيا.

- الوقاية ومتابعة فحوصات وإختبارات المرضى الذين يعانون من متلازمة ورم المستقنات نوع 2 ونوع 3 هناك تجارب محدودة عن الفحوصات والإختبارات الوقائية والمتابعة وخاصة بالنسبة لمتلازمة ورم المستقنات نوع 2.

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من متلازمة ورم المستقنات نوع 3 فمن المستحسن بعد التأكد من تحديد الطفرة في الجين SDHC، يتم الفحص الكامل للجهاز العصبي المستقل باستخدام الوسائل الإشعاعية أو / و النووية. الأورام المتعددة أو الأورام الخبيثة نادرة جدا في متلازمة ورم المستقنات نوع 3. ولذلك، ينصح بالمتابعة كل 3 سنوات والذي يبدو كافيا.

تستند معرفتنا بمتلازمات المستقنات على الجمع المنهجي للبيانات من المقالات والمنشورات العلمية خلال العشرة سنوات الأخيرة، ويمكن للمنشورات الجديدة أن تعطي معلومات هامة في هذا المجال ويمكن أيضا أن تؤدي إلى إدخال تعديلات على الفحوصات الوقائية ومتابعة المرضى وعوائلهم.

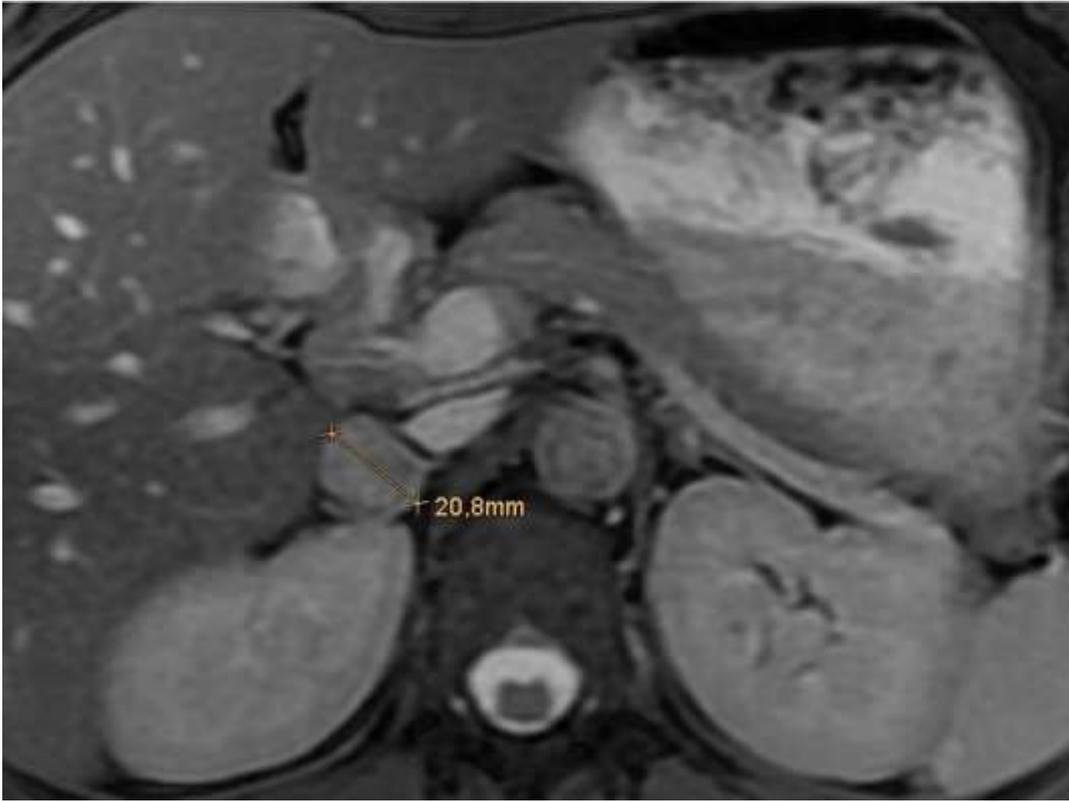
19. حالات استثنائية

ورم القواتم أثناء الحمل

إن وقوع ورم القواتم أثناء الحمل أمر نادر الحدوث للغاية ولكن إن وُجد يكون خطيرا. هناك العديد من الحالات المسجلة في السجل الدولي لورم القواتم بفرايبورغ. إذا ما تركت هذه الحالات دون تشخيص وعلاج فيمكن أن يكون مسار المرض خلال فترة الحمل مهددا للحياة.

ليس هناك الكثير من البيانات الموثقة بشكل جيد عن المرضى الذين يعانون من ورم القواتم خلال الحمل. الشكل 63 يظهر ورم القواتم بقطر 2.0 X 2.5 سم و الذي كان صامتا أثناء الحمل مع توثيق جيد لضغط الدم لغاية الأسبوع الـ 38 من الحمل. كان لدى المريضة ارتفاع ضغط الدم الشديد مع تشخيص تسمم الحمل. وعندها تم إجراء العملية القيصرية التقطيعية لإنهاء الحمل وكان الطفل المولود بصحة جيدة. شملت الإختبارات ما بعد الجراحة فحص إفراز البروتين في البول التي كانت مستوياته طبيعية (وهذا غير متوقع في حالات تسمم الحمل حيث يكون طرح الزلال مرتفعا جدا)، وتحت الاشتباه بوجود تضيق الشريان الكلوي تم التفكير بأن هناك سبب آخر محتمل لارتفاع ضغط الدم، وبعد إجراء فحص الموجات فوق الصوتية (دوبلكس) تم العثور على ورم في الغدة الكظرية حيث كان التشخيص "عرضيا" وظهر أن المريضة لديها مستويات مرتفعة من الميتانفرين في البول بالإضافة الى إيجابية فحص الـ MIBG المخصب بعنصر اليود المشع [123].

وهناك حالة أخرى في عام 1979، حيث اشتكت مريضة حامل بالغة من العمر 22 عاما من الإعتلال والمرض لمدة 6 أشهر. المريضة قدمت مع الصداع الشديد والتهبات الساخنة الشديدة مع ارتفاع ضغط الدم الشديد (120/280 ملم زئبقي). أجريت العملية القيصرية وتم إزالة ورم القواتم خلال الشهر التاسع من الحمل، ونجت والدة الطفل إضافة الى الطفل الوليد الذي كان سليما. وبعد سنوات تم تشخيص مرض هيبل لينداو فون عند الأم الذي كان السبب لورم القواتم.



الشكل 63: المريضة مع ورم القواتم أثناء الحمل. الورم هو 2.0×2.5 سم في القطر. كانت المريضة لديها ضغط الدم الطبيعي موثقا في كثير من الأحيان ، وبعد الأسبوع الـ 38 من الحمل كان ضغط الدم مرتفعا بشكل ملحوظ.

إن التفسير المبكر والصحيح للأعراض والنتائج يعتبر حاسما لتشخيص ورم القواتم في الوقت المناسب خلال فترة الحمل. في الوقت نفسه يمكن أن تكون العملية الجراحية الكلاسيكية بحد ذاتها خطيرة كما كان الحال في السابق، أما الآن فإن للتنظير مخاطر منخفضة لكل من الأم والطفل مع تفضيل إجراء التنظير الجراحي خلال الفصل الثاني من الحمل (الأشهر 3-6 من الحمل). إضافة الى ذلك فإن العلاج الذي يسبق الجراحة الطبية لوقاية ومنع مضاعفات القلب والأوعية الدموية أثناء الجراحة يكون مشابها أساسا للحال والإجراءات في الأشخاص المرضى الغير حوامل.

ورم القواتم في الأطفال والمراهقين

وقوع ورم القواتم في الأطفال والمراهقين بشكل خاص يثير مسألة المسببات (سبب المرض). يمكن لورم القواتم أن يتطور في سن مبكرة كما ذكر لمتلازمات ورم القواتم المرتبطة (الفصول 14-17). إن العمر الذي يتم عنده تشخيص ورم القواتم يكون أصغر سنا بكثير من المرضى الذين يعانون من ورم القواتم

المتفرقة. أظهر تحليل البيانات في السجل الدولي في فرايبورغ التي ترتبط بهذه المتلازمات ظهورها في الأطفال (4-10 سنة) في 90% وفي المراهقين (11-18 سنة) في 70% من الحالات. ويمكن الكشف عن الطفرات في الغالبية العظمى من المرضى الذين يعانون من ورم القواتم في هذه الفئات العمرية. تقع الطفرات الأكثر شيوعا في جين الـ VHL.

20. الجينات المرشحات الجديدة لورم القوادم الوراثية

من المتوقع أن المرضى الذين يعانون من ورم القوادم أو أورام الكبة ولهم تاريخ عائلي لديهم طفرة في أحد الجينات التي تم وصفها. من المحتمل جدا أيضا وجود طفرات في هذه الجينات في المرضى الذين يعانون من أورام متعددة أو في سن مبكرة عند التشخيص (أقل من 20 سنة من العمر).

في عام 2009 و 2010 و 2011 ، وصفت أربعة من جينات القابلية الجديدة، وتشتمل هذه الجينات على جينات SDHAF2 (SDH5) ، الجين SDHA ، الجين TMEM127 و الجين MAX.

ومع ذلك، لا يزال هناك المرضى الذين لا يمكن العثور على طفرات في السلالة الوراثية من جينات القابلية العشرة، ولهذا فمن المتوقع أن قائمة جينات القابلية لأورام القوادم وأورام الكبة المستقتات (ورم جنيب العقدة العصبية) تعتبر غير مكتملة بعد.

21. الطفرات ، و جداول بالطفرات ، والشفرة الوراثية

الخلفية الوراثية

الوراثة الجزيئية تحدد التغييرات في الجينات التي تمثل الاستعداد الوراثي للشخص للإصابة بمرض أو ورم معين، وبالتالي سبب المرض. يتم تحليل الجينات المرشحة لعدد محدد من الطفرات علما أن تحديد الطفرة يساعد على الإجابة على سؤال لماذا يتطور ويظهر الورم لدى المريض. المهم من الوراثة الجزيئية هو إعطاء الوقاية الجيدة لحاملي هذه الطفرات المحددة حتى قبل أن تظهر أعراض المرض لدى المريض. يجب إعلام المرضى عند تحديد الطفرة. في الاستشارة الوراثية، ينبغي أن يتم الشرح والتوضيح بالتفصيل للمرضى بضمنها جميع المخاطر المحتملة و متضمنا النمط الظاهري والاختلافات وانتفاذ الطفرة وصلتها بالعمر. ويعتبر هذا تحديا يواجه الطب الوقائي لتحديد برنامج الفحص السريري وفترات إجراء المسح والأختبارات والتحقيقات.

والمعلومات التالية تشرح أساسيات الوراثة البشرية ودور الطفرات.

الكروموسومات

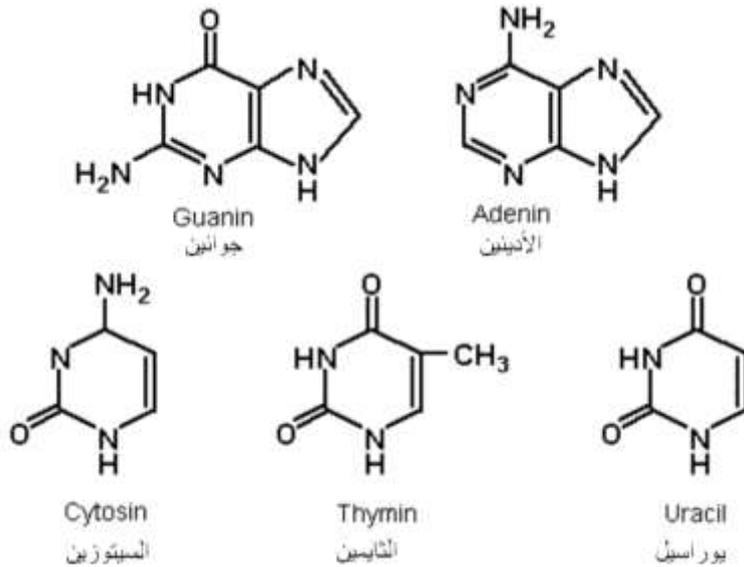
في الإنسان توجد الجينات في 46 كروموسوم ، مكونة من 22 زوج ، وبالتالي 44 كروموسوم للجسم و 2 كروموسوم للجنس. يتم ترقيم هذه الكروموسومات وفقا لحجمها، وأكبر الكروموسومات هي كروموسوم 1. تسمى الكروموسومات الجنسية X كروموسوم (الأنثى) و Y كروموسوم (الذكر). لدى الإناث إثنان من الـ X كروموسوم وللرجال واحد من الـ X كروموسوم وواحد من الـ Y كروموسوم (إي زوج من هذه الكروموسومات التي تشكل الزوج 23).

يمكن لطح الكروموسومات بإستخدام بعض الأصباغ (مثل الغيمزا) التي تمكن من إظهار نمط الكروموسومات. السنتروميير هي النقطة الضيقة التي عندها تتضم الكروماتيدات الأثنيتين اللتين تشكلان معا الكروموسوم، والتي تعلق الكروموسوم على عمود الدوران أثناء الانقسام. يتم ترقيم شريط الكروموسوم إبتداء

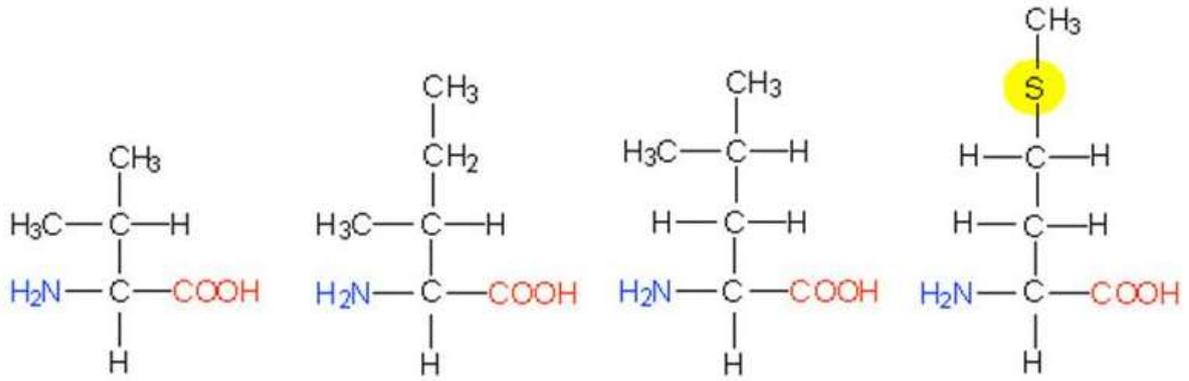
من السنتروميير. تتكون الكروموسومات من عدد من السنترومييرات، الذراع القصيرة (p)، والذراع الطويلة (q). ويمكن تقسيم بعض شرائط الكروموسومات إلى فروع. يتم ترقيم الشرائط وفروعها ابتداءً من السنتروميير. إن موقع الجين SDHD على الكروموسوم ذي الرقم 11q23 يعني: كروموسوم 11 ، الذراع الطويلة ، والشريط 23. تمثل الكروموسومات هيكل منظم من الحمض النووي والبروتينات.

الأحماض النووية

الحمض النووي (DNA) هو قطعة واحدة من فرعين اثنين على شكل حلزوني أو لولبي، ملفوف ترتبط بها كل من الفوسفات والسكر. يتم تكوين ما يشبه الحبل من الحمض النووي من البقايا بالتناوب الفوسفات والسكر. تُعلق على كل السكر واحدة من أربع قواعد: جوانين (G)، الأدينين (A)، الثايمين (T)، والسيتوزين (C) (الشكل 64). وتسمى وحدة قاعدة السكر والفوسفات والنوكليوتيدات. عدد وتسلسل من النيوكليوتيدات تحدد تسلسل الأحماض الأمينية وبالتالي على حجم البروتين. يتم ترميز عشرين من الأحماض الأمينية في الحمض النووي البشري. ويصور البنية الكيميائية للأحماض الأمينية في الشكل 65. الأحماض الأمينية هي اختصار في مدونة ثلاثة أو حرف واحد (الجدول 7). يتم ترميز الأحماض الأمينية DNA بطريقة أن ثلاثة النيوكليوتيدات ترميز واحد من الأحماض الأمينية. وهذا ما يسمى "الشفرة الوراثية".



الشكل 64: الأسس لـ DNA: الأدينين (أ) والسيتوزين (C) ، جوانين (G) ، والثايمين (T). يتم استبدال الثايمين من اليوراسيل (U) في الحمض النووي الريبسي RNA .



Valin
(Val; V)

فالين

Isoleucin
(Ile; I)

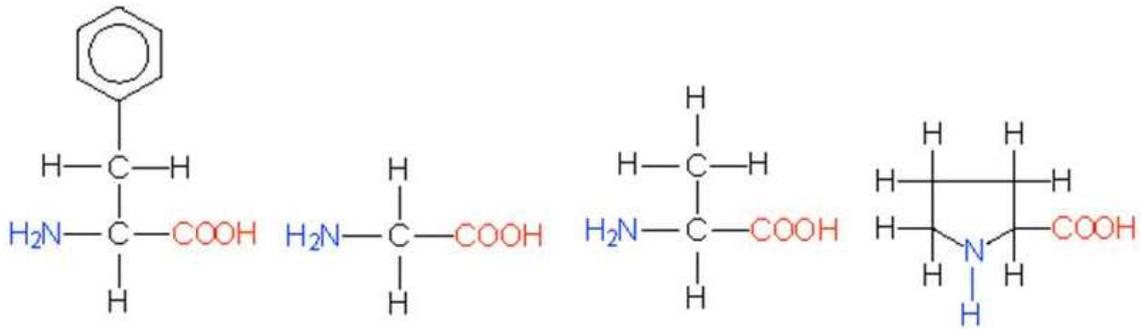
أيسولوسين

Leucin
(Leu; L)

ليوسين

Methionin
(Met; M)

الميثيونين



Phenylalanin
(Phe; F)

الفينيل ألانين

Glycin
(Gly; G)

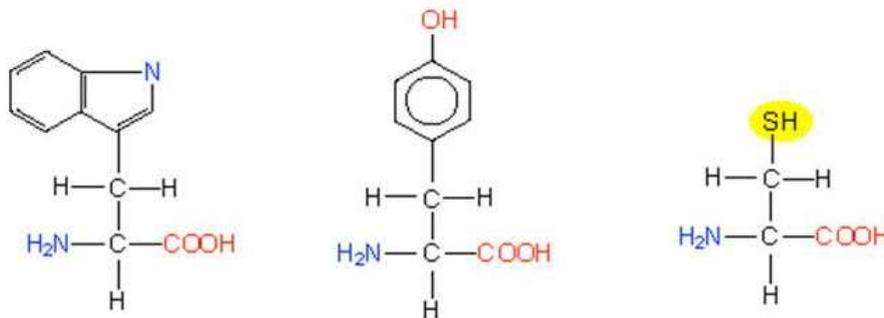
جليكسين

Alanin
(Ala; A)

ألانين

Prolin
(Pro; P)

البرولين



Tryptophan
(Trp; W)

التربتوفان

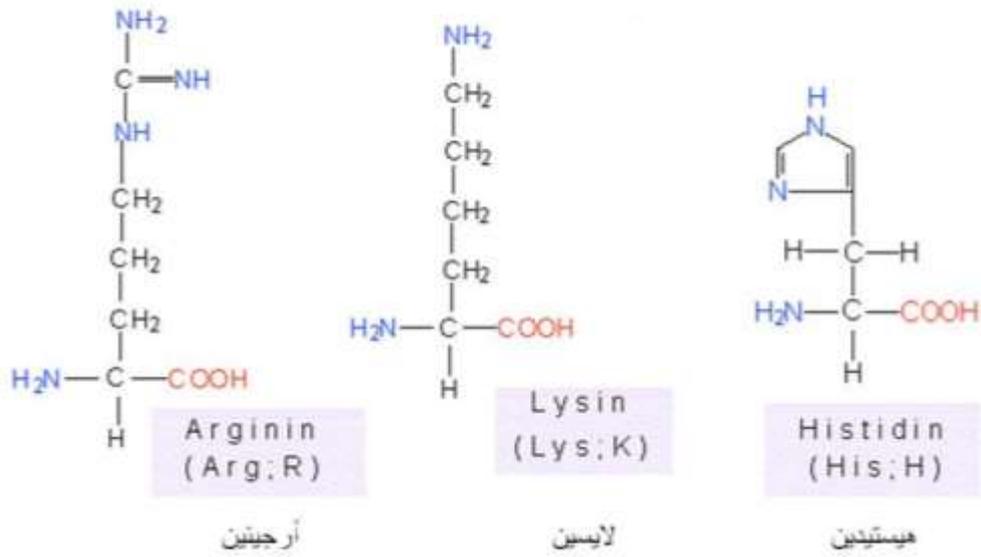
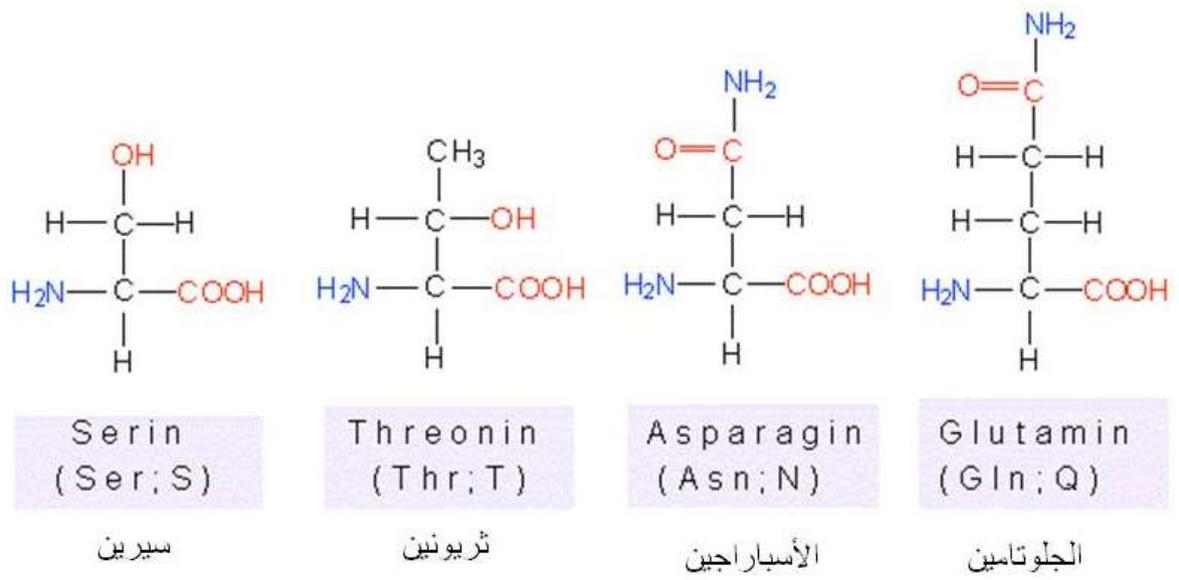
Tyrosin
(Tyr; Y)

التيروسين

Cystein
(Cys; C)

السيستين

الشكل 65: التركيب الكيميائي للأحماض الأمينية الأساسية. (يتبع في الصفحة اللاحقة)



الشكل 65 (تكملة): التركيب الكيميائي للأحماض الأمينية الأساسية.

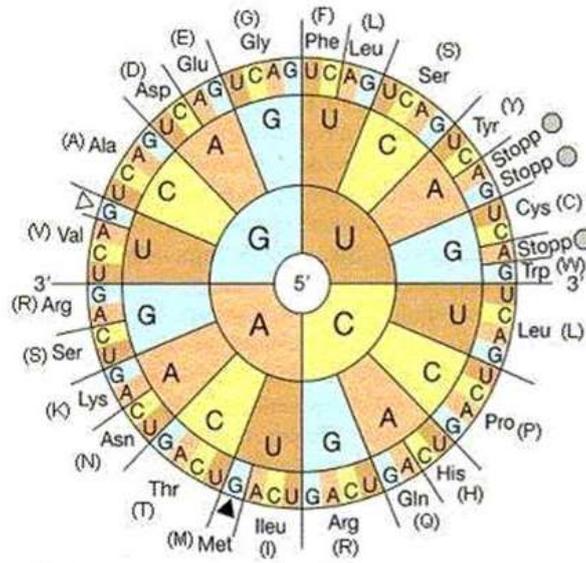
الجدول 7: إختصارات الأحماض الأمينية.

الحمض الأميني	الرمز - 3 حروف	الرمز - حرف واحد	
ألانين	Alanine	Ala	A
أرجينين	Arginine	Arg	R
حمض الأسبارتيك	Aspartic acid	Asp	D
الأسباراجين	Asparagine	Asn	N
السيستين	Cysteine	Cys	C
الجلوتامين	Glutamine	Glu	E
حمض الجلوتاميك	Glutamic acid	Gln	Q
جليسين	Glycine	Gly	G
آيسولوسين	Isoleucine	Ile	I
هستيدين	Histidine	His	H
ليوسين	Leucine	Leu	L
لايسين	Lysine	Lys	K
الميثيونين	Methionine	Met	M
الفينيل ألانين	Phenylalanine	Phe	F
البرولين	Proline	Pro	P
سيرين	Serine	Ser	S
ثريونين	Threonine	Thr	T
التريبتوفان	Tryptophan	Trp	W
التيروسين	Tyrosine	Tyr	Y
فالين	Valine	Val	V

الشفرة الوراثية

الشفرة الوراثية هي الأساس لعلم الوراثة البشرية الحديثة وللأسئلة الكثيرة والمهمة البيولوجية والطبية. التغييرات في الشفرة الوراثية يؤدي إلى توليد بروتينات غير طبيعية وقد يكون لذلك عواقب هامة حتى بالنسبة للتغيرات الصغيرة. يتم تعريف الشفرة الوراثية بواسطة تسلسل قواعد الـ DNA. هناك ثلاث قواعد على سبيل المثال ATC ، TCC ، أو GGG (وتسمى أيضا "ترميز") لكل واحد من الأحماض الأمينية

(AA). القواعد الأمينية: A ، T ، C ، و G تشكل نظريا 64 مجموعات مختلفة لهذه الثلاثة قواعد، مايسمى بال "ثلاثة توائم". لذلك، هناك العديد من الثلاثة توائم لأكثر من 20 حمض أميني. تحتوي الشفرة الوراثية أيضا على معلومات عن بداية ونهاية البروتينات. البداية هي من الأحماض الأمينية (الميثيونين)، أي التعليمات البرمجية لا ATG. يتم ترميز نهاية الكودونات بما يسمى وقف الكودونات: TGA ، TAA ، وTAG. لذلك، هناك 60 من التوائم الثلاثية المتاحة للأحماض الأمينية الـ 19 الباقية. يمكن ترميز بعض الأحماض الأمينية من قبل ثلاثة توائم مختلفة. ويطلق على حقيقة أن بعض الأحماض الأمينية مشفرة بواسطة ثلاثة توائم عدة بـ "انحطاط الشفرة الوراثية" (الشكل 66) .



● نقطة التوقف ▷ نقطة البداية (نادراً) ▶ نقطة البداية

الأدينين (A) ، السيتوزين (C) ، الثايمين (T) ، جوانين (G) ، يوراسيل (U)

الشكل 66: الشفرة الوراثية. نقشت الأسس التي قام عليها الحمض النووي الريبسي RNA إلى المناطق الملونة. يمكن قراءة ثلاثة توائم من المركز إلى الهامش. على سبيل المثال الثلاثي CAC بترميز الحامض الاميني للأحماض الأمينية (الرمز بثلاثة أحرف : His ، الرمز بحرف واحد: H). وقد نقشت على الأحماض الأمينية في الدائرة الخارجية مع ثلاثة رموز ورمز واحد. اليوراسيل (U) موجود في الـ RNA بدلا من الثايمين (T) في الـ DNA ، ينبغي أن تترجم جميع الـ U الى الـ T في المخطط. يرجى أيضا الرجوع إلى الجدول (7) لاختصارات الأحماض الأمينية. مستل من: كتاب الكلاسيكية والجزيئية لعلم الوراثة، إن لهريش فون بريش س، هوسمان ر، برلين / هايدلبرج / نيويورك (سبرينجر)، 1970، (بإذن من الناشر) للرجوع الكامل يرجى الاطلاع على مراجع المقطع).

الحمض النووي الريبسي منقوص الأكسجين (DNA) ، الحمض النووي الريبسي (RNA) ، الإكسونات (Exons) ، الإنترونات (Introns) ، والمروج (Promoters)

الحمض النووي الريبسي منقوص الأكسجين الجيني DNA هو الـ DNA الموجود في نواة الخلية لحقيقيات النوى، وكذلك كميات صغيرة تتواجد في الـ الميتوكوندريا. وهكذا، فإن خلايا الدم البيضاء (تسمى أيضا الكريات البيض)، لها نواة ولذلك تحتوي على الحمض النووي الجيني. الحمض النووي الجيني يُطلب للاختبار الجيني، وبالتالي يمكن إجراء الاختبارات الجينية باستخدام عينات الدم.

المعلومات المطلوبة لتجميع البروتين يتم نقلها من النواة إلى الهياكل الأخرى داخل الخلايا، ومن أجل نقل المعلومات من النواة، يتم ترجمة الحمض النووي الريبسي منقوص الأكسجين الجيني (DNA) إلى الحمض النووي الريبسي (RNA) بطريقة متكاملة. تنتقل المعلومات من النواة حيث تسمى أيضا بـ "رسول" الحمض النووي الريبسي (mRNA). يتم استخدام الحمض النووي الريبسي لتجميع البروتينات في العصارة الخلوية. و يحتوي الحمض النووي الريبسي (RNA) على اليوراسيل (U) بدلا من الثايمين (T).

تتكون الجينات من عدة قطاعات كبيرة من الـ DNA مع ميزات هيكلية معينة. وتسمى هذه القطاعات المروج، الإكسونات والإنترونات. تتكون معظم الجينات من عدة إكسونات وبالتالي عدة إنترونات التي عادة يتم ترقيمها. المروج هي المسؤولة عن تشغيل وإيقاف الجين. والإكسون الأول يبدأ أساسا مع كودون البدء (ATG = ميثيونين). والإكسون الأخير عادة ينتهي بـ وقف الكودون (TAA ، TGA ، أو TAG). تحتوي الإكسونات فقط على المعلومات المطلوبة لتجميع البروتين المعين. أما أهمية الإنترونات فهي غير معروفة إلى حد كبير. و"رسول" الحمض النووي الريبسي (mRNA) هو "ترجمة" للحمض النووي الريبسي منقوص الأكسجين (DNA) لجميع الإكسونات لكل جين معين. يتم جمع المعلومات من جميع الإكسونات وهذا ما يسمى عملية "الربط". يقع موقع اللصق في بداية ونهاية كل إنترون وتتألف مواقع اللصق هذه من اثنين من النيوكليوتيدات (2 من القواعد بالإضافة إلى السكر والفوسفات): السيتوزين والجوانين (CG) في بداية كل إنترون، والأدينين والجوانين (AG) في نهاية كل إنترون. إذا كان لدى المرء ترجمة بواسطة "رسول"

الحمض النووي الريبسي (mRNA) في الحمض النووي الريبسي منقوص الأكسجين (DNA)، فإنه يؤدي في إحتواء الـ DNA على ترميز المعلومات فقط وهو ما يسمى أيضا الحمض النووي الريبسي منقوص الأكسجين المكمل أو المتتام (Complementary DNA, cDNA). يمكن النظر في جميع الجينات لـ (cDNA) المعروف m في قواعد البيانات الخاصة حتى على شبكة الانترنت.

إختلافات الحمض النووي (DNA) والكشف عنها داخل [cDNA] والكودونات

يسمى ترتيب القواعد " تسلسل " ويسمى تحليل النظام والتحديد الصحيح للقواعد "التسلسل" الذي يستخدم لتحديد التسلسل الطبيعي أو التغييرات في التسلسل (ما يسمى بـ "الاختلافات") ، ويسمى أيضا التسلسل الطبيعي "النوع البري". إذا تم تحديد الاختلاف يجب أن يكون هذا الاختلاف موضعيا. يتم استخدام العد من الأسس التي قامت عليه (cDNA). التسميات تحتوي على اسم الجين "C" لأسس الـ [cDNA]، والعدد، والقاعدة الطبيعية، والرمز "<" للبدل، والقاعدة المكشوفة. على سبيل المثال: *VHL c. 505 T>C* يعني أن في جين VHL يتم استبدال قاعدة "الثايمين" في موقف 505 من [cDNA] مع "السييتوزين". في حالة تأثير الاختلاف على موقع اللصق، يتم استخدام العد من آخر أو أول قاعدة من الأكسون و+1 ، +2 أو -2 ، ويستخدم - 1، على التوالي. على سبيل المثال أيضا: *VHL c. 676+2 T>G G* يعني أن في جين VHL القاعدة 2 للموقع بعد لصق القاعدة يتم تغيير 676 من [cDNA] من "الثايمين" إلى "جوانين".

يجب تحديد التغييرات في القواعد التي سيتم تحليلها لموقعها وأهميتها في الكودونات. ترقيم الكودونات يتبع الأحماض الأمينية في [cDNA]. التسميات تحتوي على " p " للبروتين تليها رسالة واحدة أو اختصار من ثلاثة أحرف لحمض أميني طبيعي، وعدد من الأحماض الأمينية، والأحماض الأمينية الجديدة. على سبيل المثال *VHL p. A103L* يعني أن البروتين في VHL يتم استبدال الحمض الأميني "الانين" في الموضع 103 مع "ليوسين" و *VHL p. Ala103Leu* لها نفس المعنى أيضا. إن تغير قاعدة واحدة في غضون

- كودون تؤدي إلى نتائج مختلفة: 1. حمض أميني التغيير: TGC>TCC (من السيسنتين الى سيرين ؛
 2. وقف كودون: TGC>TGA (السيسنتين إلى العقيق = توقف أو (p.Cys55X؛X).
 3. أي تغيير حمض أميني: TGC>TGT (من السيسنتين الى السيسنتين ل؛ (p.Cys55Cys).

الطفرات وتعدد الأشكال

لم يتم استخدام مصطلح "طفرة" بصورة متناسقة. في هذا الكتيب يستخدم المصطلح لوصف التغيير في الجين الذي يؤدي إلى المرض، و مصطلح "الاختلاف" يميز الطفرات وتعدد الأشكال (التغيرات في الـ DNA التي لا تتسبب في الأمراض). إن طيف الطفرات كبير ومتعدد. قد تؤثر الطفرات على استبدال قاعدة واحدة، وهو ما يسمى أيضا بـ "طفرة نقطة"، أو "الحذف من مناطق واسعة"، أو "إعادة ترتيب المعقدة".

التغيرات (الاختلافات) في الـ DNA التي تعتبر في الغالب الطفرات

تغييرات الـ DNA التي تعتبر في معظمها مسببة للأمراض (وهذا يعني كونها طفرات)، هي بشكل كودون توقف أو محطة صغيرة تقع داخل حذف الاكسون أو الإدراج. تكون الحذف الكبيرة مكونة من الأكسونات الكاملة أو أكثر وربما تكون إعادة ترتيب الجينات المسببة للأمراض أيضا.

معظم الطفرات هي طفرات النقطة التي إما أن تؤدي إلى تغييرات الأحماض الأمينية أو إلى كودون التوقف. ليس هناك اتفاق عام بشأن المعايير عند البديل الـ DNA المغط (missense DNA) هي المسببة للأمراض. هناك عدد من برامج التنبؤ، ما يسمى في التحليل سيليكو (in silico) التي تدعم تفسير الأمراض من عدمها. بالإضافة إلى ذلك هناك تسلسل الحمض النووي داخل الجينات التي تحفظ بدرجة كبيرة بين الأنواع المختلفة. إذا كان بديل الـ DNA المغط (missense DNA) يؤثر على تسلسل الحمض النووي المحفوظ للغاية، فمن المحتمل جدا أن تكون مسببة للأمراض. إن فحص DNA الدم

للشخص عن متغير الـ DNA المعين تساعد في القرار التشخيصي. تتلخص الطفرات على النحو التالي:
الطفرات التي تؤدي إلى الإقتطاعات "الطفرات المقطوعة" والطفرات دون الإقتطاعات "الطفرات غير مقطوعة".

الطفرات المقطوعة

1. طفرات وقف الكودون: هذه الطفرات تؤثر على قاعدة الحمض الأميني وتغيير الثلاثي من الحوامض الأمينية إلى حمض أميني واحد من الثلاثة توائم التالية: TAA (المغرة)، TAG (العنبر)، أو TGA (أوبال). يتم التغيير إلى "X"، على سبيل المثال Cys13X، في هذه الحالة يتم اقتطاع البروتين من الأحماض الأمينية بعد 12.

2. طفرات موقع لصق: عادة يتم تغيير نووي واحدة إما في موقف واحد أو اثنين أو بعد الاكسون أو أمام الاكسون المقبل، على سبيل المثال: الجينات $c.553+2T>G$ ، سيتم تغيير تكوين الأاكسون في هذا البروتين.

3. طفرات تحول الإطار: إدراج أو حذف واحد، أو اثنين من النيوكليوتيدات (4، 5، 7، 8، 10، 11، إلخ من النيوكليوتيدات) تؤدي إلى تغيير إطار الترجمة للبروتين. إن إدراج A في المركز 5 تؤدي إلى تغييرات $AAG-CCT-TGC-CCG-TTG-ATG$ إلى $G-TAA-CCC-GTG-GCC-TAT-ATG$.
تغييرات الكودون 6 لذلك إلى TAA والذي هو كودون التوقف. يتم تعيين طفرة على مستوى البروتين p.Leu2Tyrfs6X: حيث الحمض الأميني "ليوسين" في الموضع 2 يتغير إلى الحمض الأميني "تيروزين" من خلال تحول الإطار (FS) والتغيرات في الكودون 4 يتغير إلى كودون إيقاف (X). بعض عمليات الإدراج أو الحذف لا تؤدي إلى إيقاف كودون ولكن إلى تغيير "موقع اللصق" الأمر الذي يؤدي أيضا إلى تكون بروتين مختلف .

4. الحذف وإعادة الترتيب الكبير يؤدي أيضا إلى تقصير في البروتين. يتم تنفيذ تأكيد الاكسون المفقود باستخدام متعددة تضخيم التحقيق المعتمدة على الربط 'MLPA' أو تفاعل سلسلة البلمرة 'PCR' الكمي المتعدد الشظايا بالفلورسنت القصيرة 'QMPSF'. لا يتم تعريف الكسر الدقيق وإعادة الهيكلة في التفاصيل. تحليل تحديد الجين VHL من قبل مختبر فرايبورغ بين أن الحذف الكبير متغير من أسرة إلى أخرى.

5. الطفرات مع الإدراج أو الحذف في واحد أو أكثر من الكودونات نادرة الحدوث . ليس من الواضح تماما ما إذا كانت هذه الطفرات قد تؤدي إلى تطور المرض ولكن من المفترض أن تكون على هذا النحو.

الطفرات غير المقطوعة (الطفرات المغطاة)

الطفرات المغطاة هي التغيرات في الأحماض الأمينية التي تؤدي إلى تطور المرض. عادة، يتم استبدال واحدة من النوكليوتيدات في النوى مع آخر (طفرات النقطة). في بعض الأحيان يتم استبدال اثنين أو ثلاث قواعد. وخير مثال هو محور كودون 918 من الجين RET ، RET p.C634W أو p.Y98H VHL. ينطبق ذلك على كل من الطفرات الناقلة فقط من هذه الطفرات في الأسر المتضررة والتي تؤدي الى ظهور وتطوير المرض ، وهذا ما يسمى "المشاركة بالعزل". وعلاوة على ذلك، لا يتم الكشف عن الطفرات لدى المتبرعين بالدم العادي. ينبغي الإيفاء بهذه الشروط والمتطلبات قبل اعتبار الطفرات المغطاة في DNA على أنها طفرات.

22. الكشف عن الطفرات ، جداول في المختبر بفرايبورغ / ألمانيا

في الجداول التالية ، يتم سرد الطفرات للجينات RET ، NF1 ، VHL ، SDHB ، SDHC ، SDHD ، وقد تم تحديد الطفرات التي ترتبط مع أورام القواتم وأورام الكبة من قبل مختبر فرايبورغ في ألمانيا.

الجدول 8: طفرات الجينات المحددة لـ NF1 ، طفرة الـ NF1c.2849 ins TT كانت متماثلة للواقع .
الطفرات كما تم تحديدها في مختبر فرايبورغ ، ألمانيا.

الطفرة Mutation	الحمض الأميني Amino acid	الإكسون Exon	الموقع Localization
NF1 c. 61-1 G>A	عيب اللصق	2	ورم ليفي عصبي جلدي
NF1 c. 269 T>C	L90P	3	ورم ليفي عصبي جلدي
NF1 c. 277 T>C	C93R	3	ورم ليفي عصبي جلدي
NF1 c. 1062+2 T>C	عيب اللصق	7	ورم ليفي عصبي جلدي
NF1 c. 1466 A>G	Y489C	10b	ورم ليفي عصبي جلدي
NF1 c. 1580 del C	T527LfsX29	10c	ورم ليفي عصبي جلدي
NF1 c. 2023 ins G	T676NfsX24	13	ورم ليفي عصبي جلدي
NF1 c. 2409+1 G>C	عيب اللصق	15	ورم ليفي عصبي جلدي
NF1 c. 2849 ins TT	Q950HfsX5	16	ورم ليفي عصبي جلدي
NF1 c. 3826 C>T	R1276X	22	ورم ليفي عصبي جلدي
NF1 c. 4077 del T	Q1360NfsX25	23-2	ورم ليفي عصبي جلدي
NF1 c. 5537+1 G>T	عيب اللصق	29	ورم ليفي عصبي جلدي
NF1 c. 6641+1 G>A	عيب اللصق	35	ورم ليفي عصبي جلدي
NF1 c. 6795 ins C	S2266QfsX20	37	ورم ليفي عصبي جلدي
NF1 c. 6858+2 T>C	عيب اللصق	37	ورم ليفي عصبي جلدي
NF1 c. 7337 C>G	S2446X	41	ورم ليفي عصبي جلدي
NF1 c. 7739 C>G	S2580A	44	ورم ليفي عصبي جلدي
NF1 c. 7833 T/A	D2611E	45	ورم ليفي عصبي جلدي

الجدول 9: الطفرات في المرضى الذين يعانون من أورام الغدد الصماء المتعددة نوع 2 وورم القواتم. ويمكن الاطلاع على مزيد من المعلومات عن حدوث الطفرات في اكسون 10 في: فرانك روي ك وآخرون: طفرة الإنسان Hum Mutat : 2010 مجلد 32 : ص 51-58.

الطفرة / الكودون	الحمض الأميني	إكسون	المرض أو الورم المصاحب
RET 609 5 عدة طفرات	C609R or G or S or F	10	سرطان الغدة الدرقية النخاعي HPT only for C609S
RET 611 3 عدة طفرات	C611Y or W or F	10	سرطان الغدة الدرقية النخاعي HPT only for C611Y
RET 618 6 عدة طفرات	C618S or R or G or Y or F	10	سرطان الغدة الدرقية النخاعي HPT only for C618T
RET 620 4 عدة طفرات	C620R or G or S or F	10	سرطان الغدة الدرقية النخاعي HPT only for C620R
RET 634 TGC>CGC	C634R	11	سرطان الغدة الدرقية النخاعي
RET 634 TGC>TAC	C634Y	11	سرطان الغدة الدرقية النخاعي
RET 634 TGC>TCC	C634S	11	سرطان الغدة الدرقية النخاعي
RET 634 TGC>TGG	C634W	11	سرطان الغدة الدرقية النخاعي
RET 634 TGC>TTC	C634F	11	سرطان الغدة الدرقية النخاعي
RET 790 TTG>TTT	L790F	13	سرطان الغدة الدرقية النخاعي
RET 918 ATG>ACG	M918T	16	سرطان الغدة الدرقية النخاعي مع طبيعة مماثلة لـ " مارفان " ورم عصبي مخاطي

الجدول 10: طفرات الجين VHL التي تم تحديدها في مختبر فرايبورغ ، ألمانيا في المرضى الذين يعانون من ورم القواتم. الاختصارات للأورام أو الأكياس في الأجهزة الأخرى:

E : ورم العين ، C : ورم في الجهاز العصبي المركزي ، K : ورم في كلية واحدة
P : خراجات أو أكياس البنكرياس ، I : أورام خلايا جزر البنكرياس

* الطفرات التي تم نشرها على شبكة الانترنت.

تم نشر كتيب منفصل عن الطفرة VHLp.Y98H باللغة الألمانية بتأليف الأستاذ الدكتور هارتمان نيومان. نشرت طفرات VHL على شبكة الانترنت: [./www.umd.be/VHL](http://www.umd.be/VHL).

الطفرات وفقا للترقيم القديم	الطفرات وفقا للترقيم الجديد	الحمض الأميني	الإكسون	نشرت على شبكة الإنترنت	مرضى ورم القواتم / العدد الكلية للحامل للطفرات في فرايبورغ	الآفات المرتبطة بالطفرات المعنية
VHL 404 G>C	191 G>C	R64P	1	*	2/4	لا يوجد
VHL 406 T>A	193 T>A	S65T	1	-	1/1	لا يوجد
VHL 406 T>C	193 T>C	S65P	1	*	1/1	E, C, K, P
VHL 407 C>A	194 C>A	S65X	1	*	1/3	E, C, K, P
VHL 407 C>T	194 C>T	S65L	1	*	1/5	E, C, K, P
VHL 416 C>G	203 C>G	S68W	1	*	1/3	لا يوجد
VHL 421 G>T	208 G>T	E70X		*	1/3	C, K, P, I
VHL 430 C>T	217 C>T	Q73X	1	*	1/3	E, C, K, P
VHL 437_439 TCT حذف	224_226 حذف TCT	76 حذف F	1	*	1/14	E, C, K, P, I
VHL 442 T>G	229 T>G	C77R	1	-	1/1	لا يوجد
VHL 446 A>G	233 A>G	N78S	1	*	1/3	E, C, K, P
VHL 449_454 حذف GCAGTC	236_241 حذف GCAGTC	حذف R79S80	1	-	½	E, C, P
VHL 452	239 G>A	S80N	1	*	½	E, C, P

G>A						
VHL 452 G>T	239 G>T	S80I	1	*	1/3	E, C
VHL 453 T>G	240 T>G	S80R	1	*	1/7	E, C, K, P, I
VHL 457 C>G	244 C>G	R82G	1	-	1/1	K
VHL 463 G>A	250 G>A	V84 M	1	-	1/1	لا يوجد
VHL 469 C>G	256 C>G	P86A	1	*	2/2	E
VHL 469 C>T	256 C>T	P86S		*	1/3	E, C, K, P
VHL 479 T>C	266 T>C	L89P	1	*	1/10	E, C, K, P, I
VHL 490 G>A	277 G>A	G93S	1	*	4/4	لا يوجد
VHL 490 G>C	277 G>C	G93R		-	2/2	E
VHL 490 G>T	277 G>T	G93C	1	-	3/6	E, C, K, P
VHL 493 G>T	280 G>T	E94X	1	*	¼	E, C, K
VHL 500 ins A	287 ins A	P97AfsX35	1	-	1/1	E, C, P
VHL 505 T>C*	292 T>C	Y98H	1	*	81/208	E, C, K, I
VHL 532 C>A	319 C>A	R107S	1	-	2/2	E, C
VHL 532 C>G	319 C>G	R107G	1	-	½	لا يوجد
VHL 553 G>A	340 G>A	G114S	1	*	5/8	E, C, I
VHL 553+1 G>T	340+1 G>T	عييب اللصق	1	*	3/5	E, C, K, P
VHL 557 A>G	344 A>G	H115R	2	*	1/5	E, C, K, P
VHL 560 T>C	347 T>C	L116P	2	-	½	لا يوجد
VHL 566 T>G	353 T>G	L118R	2	*	1/1	E
VHL 570 C>G	357 C>G	F119L	2	*	3/5	E, C, I
VHL 575 A>G	362 A>G	D121G	2	*	¼	E, I
VHL577+578 GC>AT	364+365 GC>AT	A122I	2	-	1/1	E, I
VHL 584 C>T	371 C>T	T124I	2	-	3/5	E, I
VHL 589 G>A	376 G>A	D126N	2	-	1/3	لا يوجد

VHL 601 G>T	388 G>T	V130F	2	-	¼	E, K, P
VHL 606 C>A	393 C>A	N131K	2	*	1/1	E, K, P, I
VHL 606 C>A	393 C>A	N131K	2	*	1/1	E, K, P, I
VHL 607 C>T	394 C>T	Q132X	2	*	½	E, K, P, I
VHL 620 T>G	407 T>G	F136C	2	*	¾	E
VHL 665 T>C	452 T>C	I151T	2	-	1/10	E, C, K
VHL 666 C>G	453 C>G	I151M	2	*	1/1	C, K
VHL 676+2 T>C	463+2 T>C	عيب اللصق	2	*	¼	E, C, K, P
VHL 677-2 A>G	464-2 A>G	عيب اللصق	3	*	1/6	E, C, K, P, I
VHL 679 T>A	466 T>A	Y156N	3	-	1/1	لا يوجد
VHL 680 A>G	467 A>G	Y156C	3	*	7/11	C
VHL 694 C>T	481 C>T	R161X	3	*	2/29	E, C, K, P
VHL 695 G>A	482 G>A	R161Q	3	*	10/10	E, C, K, P
VHL 695 G>C	482 G>C	R161P	3	*	¼	E, C, K, P, I
VHL 701 T>A	488 T>A	L163H	3	-	2/3	E, C, K, P, I
VHL 703 C>T	490 C>T	Q164X	3	*	¼	E, C, K, P
VHL 709 G>T	496 G>T	V166F	3	*	1/1	E, C, P
VHL 712 C>T	499 C>T	R167W	3	*	20/37	E, C, K, P, I
VHL 713 G>A	500 G>A	R167Q	3	*	14/23	E, C, K, P, I
VHL 722 T>G	509 T>G	V170G	3	*	1/1	لا يوجد
VHL 738 C>G	525 C>G	Y175X	3	*	1/1	E, C, P
VHL 746 T>A	533 T>A	L178Q	3	*	3/3	E, C, P
VHL 751 A>G	538 A>G	I180V	3	*	1/1	لا يوجد
VHL 761 C>A	548 C>A	S183X	3	*	2/9	E, C, K, P, I
VHL 775 C>G	562 C>G	L188V	3	*	9/14	E, C
VHL 796	583 C>T	Q195X	3	*	3/6	E, C, K, P, I

C>T						
VHL 806 T>A	593 T>A	L198Q	3	-	5/10	I
VHL 853 T>G	640 T>G	X214G	3	-	$\frac{3}{4}$	E, C
VHL حذف Exon 1	VHL حذف Exon 1	حذف	1		1/16	E, C, K, P, I
VHL حذف Exon 1+2	VHL حذف Exon 1+2	حذف	1+2		1/8	E, C, K, P
VHL حذف Exon 2	VHL حذف Exon 2	حذف	2		1/11	E, C, K, P
VHL حذف Exon 1-3	VHL حذف Exon 1-3	حذف	1-3		1/55	E, C, K, P, I
VHL حذف Exon 2+3	VHL حذف Exon 2+3	حذف	2+3			E, C, K, P
VHL حذف Exon 3	VHL حذف Exon 3	حذف	3			E, C, K, P, I

الجدول 11: تحديد طفرات الجين SDHB التي تم تحديدها في مختبر فرايبورغ ، ألمانيا. المواقع : تقع حصرا الاورام في الجهاز العصبي المستقل . نشرت مجموعة من الطفرات SDHx على شبكة الانترنت: [/www.umd.be/HGMD](http://www.umd.be/HGMD) أو [/www.umd.be/LOVD](http://www.umd.be/LOVD).

الطفرة	الحمض الأميني	إكسون	موقع HGMD	موقع LOVD	نوع الورم
SDHB c. 155 حذف C	S8PfsX2	1	-	+	خارج الكظر، الصدر ، ورم الكبة
SDHB c. 183 حذف A	T17PfsX60	1	+	+	ورم الكبة
SDHB c. 213 C>T	R27X	2	+	+	خارج الكظر، ورم الكبة
SDHB 221_224 نسخ CCAG	T31PfsX33	2	-	+	الغدة الكظرية
SDHB c. 270 C>G	R46G	2	+	+	الكظر ، خارج الكظر، الصدر ، ورم الكبة
SDHB c. 271 G>A	R46Q	2	+	+	الكظر، ورم الكبة
SDHB c. 291 G>A	G53R	2	+	+	الكظر
SDHB 300_304 حذف CCTCA	P56YfsX5	2	+	+	خارج الكظر
SDHB c. 328 T>C	L65R	2	+	+	الكظر ، خارج الكظر
SDHB c. 394 T>C	L87S	3	+	+	خارج الكظر
SDHB 402 C>T	R90X	3	+	+	الكظر ، خارج الكظر
SDHB c. 421-2 A>G	موقع اللصق	4	+	+	الكظر ، خارج الكظر، الصدر ، ورم الكبة
SDHB c. 436 G>A	C101Y	4	+	+	خارج الكظر
SDHB c. 462 A>C	T110P	4	+	+	الكظر، ورم الكبة
SDHB c. 557+1 G>A	موقع اللصق	4	+	+	الكظر، ورم الكبة
SDHB c. 637 dup A	Q169AfsX10	5	-	-	خارج الكظر
SDHB c. 675-2 A>G	موقع اللصق	6	-	+	خارج الكظر، ورم الكبة
SDHB 708 T>C	C192R	6	+	+	خارج الكظر
SDHB c. 709 G>A	C192Y	6	+	+	خارج الكظر
SDHB 721 G>A	C196Y	6	+	+	الكظر، ورم الكبة
SDHB c. 783 C>T	R217C	7	+	+	الكظر، ورم الكبة
SDHB c. 822 C>T	R230C	7	+	+	خارج الكظر، الصدر ، ورم الكبة

SDHB c. 823 G>A	R230H	7	+	+	خارج الكظر، ورم الكبة
SDHB 823 G>T	R230L	7	+	+	ورم الكبة
SDHB c. 859 G>A	R242H	7	+	+	خارج الكظر، ورم الكبة
SDHB c. 870 A>T	I246F	7	+	+	ورم الكبة
SDHB c. 881 C>A	C249X	7	+	+	لكظر
SDHB c. 899+1 G>A	موقع اللصق	7	+	+	خارج الكظر، الصدر ، ورم الكبة
SDHB حذف Exon 1	حذف	1	+	+	خارج الكظر، الصدر ، ورم الكبة
SDHB نسخ Exon 3	نسخ	3	+	+	خارج الكظر، ورم الكبة

الجدول 12: تحديد الطفرات الجين SDHC التي تم تحديدها في المختبر فرايبورغ. المواقع : تقع حصرا الاورام في الجهاز العصبي المستقل . نشرت مجموعة من الطفرات SDHx على شبكة الانترنت: www.umd.be/HGMD أو www.umd.be/LOVD (قواعد البيانات)

الطفرة	الحمض الأميني	الإكسون	موقع HGMD	موقع LOVD	نوع الورم
SDHC c. 3 G>A	M1?	1	+	+	ورم الكبة
SDHC c. 23 dup A	H8QfsX12	2	+	+	ورم الكبة
SDHC c. 39 C>A	C13X	2	+	+	ورم الكبة
SDHC c. 43 C>T	R15X	2	+	+	ورم الكبة
SDHC c. 148 C>T	R50C	3	+	+	ورم الكبة
SDHC c. 173 T>C	I58T	3	+	+	ورم الكبة
SDHC c. 210 C>G	C70W	4	+	+	ورم الكبة
SDHC c. 214 C>T	R72C	4	+	+	ورم الكبة
SDHC c. 218 ins A	موقع اللصق	4	+	+	ورم الكبة

الجدول 13: تحديد الطفرات الجين SDHD التي تم تحديدها في المختبر فرايبورغ. المواقع : تقع حصرا الاورام في الجهاز العصبي المستقل . نشرت مجموعة من الطفرات SDHx على شبكة الانترنت: www.umd.be/HGMD أو www.umd.be/LOVD . (قواعد البيانات)

الطفرة	الحمض الأميني	الإكسون	HG MD	LOVD	نوع الورم
SDHD c. 2T>A	M1?	1	+	-	ورم الكبة
SDHD c. 14 G>A	W5X	1	+	+	الكَظَر ، خارج الكَظَر، الصدر ، ورم الكبة
SDHD c. 33 C>A	C11X	1	+	+	الكَظَر ، خارج الكَظَر، الصدر ، ورم الكبة
SDHD c. 36_37 del TG	A13PfsX55	1	+	+	الكَظَر ، خارج الكَظَر، ورم الكبة
SDHD c. 49 c>T	R17X	1	+	+	ورم الكبة
SDHD c. 52+1 G>T	موقع اللصق	1/2	-	-	الكَظَر
SDHD c. 52+2T>G	موقع اللصق	1/2	+	+	الكَظَر ، ورم الكبة
SDHD c. 53-2 A>G	موقع اللصق	1/2	-	+	ورم الكبة
SDHD c. 112 C>T	R38X	2	+	+	الكَظَر ، خارج الكَظَر، الصدر ، ورم الكبة
SDHD c. 184^185 ins TC	A62SfsX25	3	+	+	ورم الكبة
SDHD c. 209 G>T	R70M	3	+	+	
SDHD c. 242 C>T	P81L	3	+	+	ورم الكبة
SDHD c. 274 G>T	D92Y	3	+	+	ورم الكبة
SDHD c. 317 G>T	G106V	4	+	+	الكَظَر ، خارج الكَظَر، الصدر ، ورم الكبة
SDHD c. 337_340 del GACT	D113MfsX21	4	+	+	ورم الكبة
SDHD c. 341 A>G	Y114C	4	+	+	الكَظَر ، خارج الكَظَر، ورم الكبة
SDHD c. 361 C>T	Q121X	4	+	+	الكَظَر ، خارج الكَظَر، ورم الكبة
SDHD c. 370 del G	A124PfsX11	4	+	+	ورم الكبة
SDHD c. 441 del G	G148AfsX20	4	+	+	الكَظَر ، خارج الكَظَر، الصدر ، ورم الكبة
SDHD c. 443 G>T	G148V	4	+	+	ورم الكبة
SDHD Deletion Exon 1	حذف كبير	1	+	-	ورم الكبة
SDHD Deletion Exon 3	حذف كبير	3	+	-	ورم الكبة
SDHD Deletion Exon 3+4	حذف كبير	3+4	+	-	ورم الكبة

23. مراجع مختارة

- ألبرت م و، ماكمين ج ع ، جورج ج م. متلازمات أورام الغدد الصماء المتعددة المختلطة. مجلة الجمعية الطبية الأمريكية JAMA . 1980؛ مجلد 244: ص1236-1237.
- ألسيمير ج، نيومان ح ب ح. أمراض فون هيل لينداو. علم تصنيف الأمراض. منى مجموعة هوج روبنسون. جمعية المتضررين من العائلات المصابة بمرض فون هيل لينداو (VHL) . 2010.
- الصبحي س، بريشيل ر، زيهاك ك، بارنش ج، نيومان ج، جانيتشيك ج. إستئصال الكظر بالمنظار الجزئي لورم القواتم المتكرر بعد الاستئصال الجزئي المفتوح للكظر في مرض فون هيل لينداو. مجلة الغدد الصماء المسالك البولية J Endourol . 2002؛ مجلد 16 (العدد 3 أبريل): ص 171-174.
- عمار ل، بيرثيرات ج، باودن إ، أيزنبرج س، بريساك - ديبايليريتس ب، جابري ع، شامونت ب، ديليمر ب، جارواد س، مورات أ، نيكولي-ساير ب، ريتشارد ص، روهمر ف، سادول ج ل، سترومبف ل، شلومبيرجر م، بيرتاجنا ز، بلوين ب ف، جيبيمايتز ز، جايمينيز-روكيلو أ ب. الإختبارات الجينية في ورم القواتم أو ورم المستقدمات الوظيفية. مجلة الأورام السريرية J Clin Oncol . 2005؛ مجلد 23: ص 8812-8818.
- عمار ل، سيرفايس أ، جايمينيز-روكيلو أ ب، زنزندوهاو ف، جاتيلير ج، بلوين ب ف. العمر عند التشخيص والميزات عند العرض وخطر تكرار المرض لدى المرضى الذين يعانون من ورم القواتم أو إفراز المستقدمات. مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأيض J Clin Endocrinol Metab . 2005؛ مجلد 90 (العدد 4 : أبريل): ص 2110-2116.
- قوة مهام المبادئ التوجيهية لجمعية الغدة الدرقية الأمريكية ، كلوس ر ت، إنك س، إيفانز د ب، فرانسيس ج ل، جاجيل ر ف، غريب ه، مولي ج ف، باسيني ف، رنجيل م د، شلمبرجير م، ويلز س أ. سرطان الغدة الدرقية النخاعي: المبادئ التوجيهية للعلاج، جمعية الغدة الدرقية الأمريكية. الغدة الدرقية: Thyroid . 2009؛ مجلد 19 (العدد 6 : يونيو): ص 565-612 (مع تصحيح في ؛ مجلد 19 (العدد 11 : نوفمبر): ص 1295).
- أندرسن ج س، توفيداهل د ب، لوند ج ع، ستراندجاررد س، نيلسن ب إ. معدل الإصابة بورم القواتم ومتلازمة كون في الدنمارك، 1977-1981. J Human Hypertensio . مجلة ارتفاع ضغط الدم الإنسان . 1988؛ مجلد 2: ص 187-189.

- أنور ي، ديسموسيليس س، يون ل، ليبرينسي ج، برولت ل، جالو-بايت ن، فاودري هـ. تحديد جينات الببتيد المستمد للحبيبات المفرزة 2 في الغدد الكظرية للكبار والجنين البشري باستخدام الأجسام المضادة التي أثرت ضد الببتيد المؤلف للإنسان. *J Clin Endocrinol Metab*. مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأبيض 1998؛ مجلد 83 (العدد 8 : أغسطس): ص 2944-2951.
- أنور ي، يون ل، ديسموسيليس س، ليبرينسي ج، برولت ل، جالو-بايت ن، فاودري هـ. تحديد جينات الببتيد المستمد للحبيبات المفرزة 2 في الغدة الكظرية في الكبار والجنين البشري. البحث للغدد الصماء *Endocr Res*. 1998؛ مجلد 24 (العدد 3-4: أغسطس-نوفمبر): ص 731-736.
- أنور ي، يون ل، جوليموت ج، ثوينون ي، بارباير ل، جيمينيز-روكيولو أ ب، برثيرات ج، ليفيفير ح، كلين م، جروزمان ي، بلوين ب ف، فاودري ح، إلكالون أ ج. تطوير أدوات جديدة لتشخيص ومتابعة ورم القواتم باستخدام علامة الببتيد المناعية ونهج التتميط الجيني. *Ann NY Acad Sci*. حوليات أكاديمية نيويورك للعلوم 2006؛ مجلد 1073 (أغسطس): ص 533-540.
- أستوتي د، دوكلس ف، لينارد ت و، عليجانيس أ، وودورد ي ر، إيفانس د ج، إنج س، لطيف ف، ماهر ي ر. السلالة الجرثومية لطفرة SDHD في ورم القواتم العائلي. *Lancet*. 2001؛ مجلد 357: ص 1181-1182.
- أستوتي د، لطيف ف، دالول أ، داهيا ب ل، دوكلس ف، جورج إ، سكولديبرج ف، حسيبي إ س، ماهر إ ر. طفرات الجينات في وحيادات SDHB كسبب لقابلية ظهور ورم القواتم وورم المستقدمات الأسرية والعائلية. *Am J Hum Genet*. 2001؛ مجلد 69 : ص 49-54.
- أفريوش س د، ستيكلي ك س، يونك ر س. ورم القواتم الخبيث: العلاج الفعال باستخدام مزيج من السايكلوفوسفاميد، فينكروستين و ديكارباسين. *Ann Int Med*. 1988؛ مجلد 109 : ص 267-273.
- عزيزي م، فوميرون س، جيارا ف، داي م، فاكون ج ي، بلوين ب ف. ورم القواتم المشخص بواسطة ظهور تسليخ الأبهر الحاد نوع أ. مجلة ارتفاع ضغط الدم البشري *J Hum Hypertens*. 1994؛ مجلد 8 (العدد 1 : يناير): ص 69-70.
- بادنهوف ر ف، جاريان س، لورد ر س، بايسال ب إ، تاشانر ب ر. طفرة في الجين SDHD في النسب العائلي لمرضى ورم المستقدمات للجسم السباتي و جينات فقدان السمع الحسي العصبي. الجينات الكروموسومات السرطان *Genes Chromosomes Cancer*. 2001؛ مجلد 31: ص 255-263.

- باوش ب، بوروزدين و، نيومان ه ب، مجموعة دراسة العمل الأوربية الأمريكية. الخصائص السريرية والجينية للمرضى الذين يعانون من الورم العصبي الليفي نوع 1 وورم القواتم. مجلة إنكلترا الجديدة للطب New Eng J Med. 2006 ؛ مجلد 354 (العدد 25): ص 2729-2731.
- باوش ب، بويدىكر س س، بيرلس أ، برنك آ، سايبولا م، والزم ك، جانيوسزيواسك أ، أوبوشر ج، إنج س، نيومان ه ب. التحقيقات الجينية والسريرية لورم القواتم : تجربة 22 عاما، من مدينة فرايبورغ، ألمانيا إلى الجهد الدولي. حوايات أكاديمية نيويورك للعلوم . Ann NY Acad Sci . 2006 ؛ مجلد 1073: ص 112-121.
- باوش ب، كوشكر أ س، فاسناشت م، ستوفشانندت ج، هوفمان م م، إنج س، أوليو ب، نيومان ه ب. المسح الشامل لطفرة الورم العصبي الليفي نوع 1 في حالات متفرقة من ورم القواتم. مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأيض J Clin Endocrinol Metab . 2006 ؛ مجلد 91 (العدد 9): ص 3478-3481.
- باوش ب، بوروزدين و، ماوتتر ف، هوفمان م م، بويهيم د، كاسون أ، هارينبيرج ت، شايبي ف، باولو س، بيكزووسكا م، ليتزيا س، كالفييري س، آرنادي ج، كلنجينبيرج - نوفتر ر د، رابش ن، فاسينا أ، برونواد ج، وولتر م أ، مانبيلي م، ماكريجر ج، بالازوو ف ف، بارونتينى م، والتز م ك، كريمينس ب، برابانت ج، بفاقلي ر، كوششيك أ س، لوهوفتر ف، موهاوبت م، جيم و، جارزاب ب، مكوايني س ر، أوبوشر ج، جانوسسويز أ، كوهلهيز ج، نك س، نيومان ه ب. مجموعة دراسة العمل الأوربية الأمريكية لسجل ورم القواتم. سلالة الطفرة لأطياف الورم العصبي الليفي وتحليل تغاير الزايكوت في المرضى الذين يعانون من ورم القواتم والورم العصبي الليفي نوع 1. مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأيض J Clin Endocrinol Metab . 2007؛ مجلد 92: ص 2784-2792.
- باوترس س، فانتيجهيم م س، ليتيورتر إ، أودويو م ف، موتون س، بورشيت ن، ويميو ج ل، بروفي س، بايجني ب. أورام القواتم وأورام المستنقعات الموروثة: دراسة لخمسة من جينات القابلية. مجلة الجينات الطبية J Med Genet . 2003؛ مجلد 40 (العدد 6 : يونيو): ص 75.
- بيلي ج ب، كونست ه ب، جاسكون أ، سامبايترو م ل، جال ج، كوربرشويك إ، هينوجار - جوتايريز أ، تايمرس ه ج، هوفشلوت ل ه، هيرمسين م أ، سوريز س، حسين أ ك، فريندز أ ه، هيس ف ج، جانسين ج س، تويس س م، كورسميت إ ب، دي كنايف ب، ليندرس ج و، كريمرس س و، ديفالي ب، داينينس ون، دي كريجر ر ر، روبليدو م. طفرات الجين SDHAF2 في ورم المستنقعات وورم القواتم العائلي والمتفرق . لانسييت Lancet . 2010 ؛ العدد 4 (أبريل): ص 366-372.

- - بيسال ب ي، فيريل ر ي، واليت-بروزيك ج أ، لورانس إ س، مايسوريك د، بوش أ، فان دير مي أ، تاشنر ب إ، روبنشتاين و س، ماير إ ن، ريتشارد س و، كورنيلايسي س ج، ديفيلي ب، ديفلن ب. طفرات في الجين SDHD، جينات مجمع الميتوكوندريا 2 في ورم المستقدمات الموروث. العلم Science. 2000؛ مجلد 287: 848-851.
- بيسال ب ي، ويليت-بروزيك ج إ، لورانس إ س، دروفدليك س م، سافول س أ، ميكليود د ر، يي ه أ، براكمان د ي، سلاتري و ه، مايرس إ ن، فيرال ر إ، روبنشتاين و س. مدى إنتشار طفرات الجينات SDHB، SDHC و SDHD في عيادات المرضى المصابين بأورام المستقدمات في الرأس والعنق. مجلة الجينات الطبية J Med Genet. 2002؛ مجلد 39: ص 178-183.
- بيلي ج ب، كونست ه ب، ساسون أ، سامبايترو م ل، جال ج، كوربيرشويك إ، هينوجار - جوتايريز أ، تايمرس ه ج، هوفشلوت ل ه، هيرمسين م أ، سوريز س، حسين أ ك، فريندز أ ه، هيس ف ج، جانسين ج س، تويس س م، كورسميت إ ب، دي كنايف ب، ليندرس ج و، كريمرس س و، ديفالي ب، داينينس و ن، دي كريجر ر ر، روبليدو م. طفرات الجين SDHAF2 في ورم المستقدمات وورم القواتم العائلي والمنفرد. لانسييت الأورام Lancet Oncol. 2010؛ العدد 11: ص 366-372.
- بيبرد س م، شيبس س ج، كورلاندر ل ت، كارني ج أ، لاي ج ت. حدوث ورم القواتم في روتشستر بولاية مينيسوتا، من 1950 الى 1979. وقائع مايو كلينيك (عيادة مايو) Mayo Clinic Proceedings. 1983؛ مجلد 58: ص 802-804.
- بيلديورد س، ديسكلوكس-أراموند ف، رافين-سانسون م، كورفول ج س، دي كيزر ي، لوتون ج ب، بلوين ب ف، بيرتاجنا ز. الجين من ثم الورمي (بروتواونكوجين) في أورام القواتم المنفردة: تعدد الطفرات الجينية المشابهة لورم الغدد الصماء المتعدد نوع 2 والعيوب الجزيئية الجيدة. مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأيض J Clin Endocrinol Metab. 1995؛ مجلد 80(العدد 7): ص 2063-2068.
- بين د إ، جايمينيز-روكيلو أ ب، رايلي ج ر، بيرنارات ج، بيرجيس ج، بيت ك، كروكسون م، دايا ب ل، إيلستون م، جيم ع، هينلي د، هيرمان ب، ميرداي ف، نايكولي-ساري ب، باساكا ج ل، روهمر ف، تاكر ك، جينامايترى ز، مارش د ج، بلوين ب ف، روبنسون ب ج. العرض السريري والأنتفاد لمتلازمة ورم القواتم وورم المستقدمات. مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأيض J Clin Endocrinol Metab. 2006؛ مجلد 91(العدد 3): ص 827-836.
- بويدكر س س، إيرلك ز، ريتشارد س، كوننتي ي، جايمينيز-روكيلو أ ب، كاسكون أ، روبليو م، دي كامبوس ج م، فان نيديرفيين ف ه، دي كرايجر ر ر، بيرنيشون ن، جال ج، وولتر م أ، ريشكي ك،

وايش ت، ويبر ج، روكايور ك، بلوين ب ف، داراوزيت ف، جايرود س، نيومان ه ب. أورام المستقدمات في الرأس والعنق في مرض فون هيل لينداو و ورم الغدد الصماء المتعدد نوع 2. مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأيض J. Clin Endocrinol Metab. 2009 ؛ مجلد 94(العدد 6): ص 1938-1944.

• بونيت س، دوراند ز، باتون ع، جايمينيز-روكيوبلو أ ب، باودين إ، فايسيت ج، الجايريس ج ب، بارانجر ب. المستقدمات الوراثية الخبيثة: المشاكل المثارة من قبل أساليب العلاج الغير وظيفية. حوليات الجراحة Ann Chir. 2006. ؛ مجلد 131(العدد 10): ص 630-626.

• براكهوف م، ستوك ك، ستوك س، لورنز ك، سيكولا س، براكهوف ك، نيجويين ثانه ب، جيم ع، سبايلمان ر ب. القيود المفروضة أثناء العملية على بقايا الكظرية وقياس حجم استئصال الكظر في المرضى الذين يخضعون للاستئصال الجزئي للكظر. المجلة العالمية للجراحة . World J Surg. 2008؛ مجلد 32: ص 874-863.

• براكهوف م، جيم ع، نيجويين ثانه ب، بار أ، يوكات ج، براكهوف ك، بونش ت، دراليل ح. الحجم الحرج لأنسجة الكظرية المتبقية والشفاء من ضعف وظيفة قشرة الكظر ما بعد الجراحة المبكر بعد الاستئصال الجزئي للكظر الثنائي . الجراحة Surgery. 2003 ؛ مجلد 134: ص 1028-1020.

• برنك أ، شايفير ع، والزم، نيومان ه ب. تصوير فلورين-18 دوبا بيت لمتلازمة المستقدمات. الطب النووي السريري Clinical Nuclear Medicine. 2006 ؛ مجلد 31(العدد 1): ص 41-39.

• براينت ج، فارمر ج، كيسلر ت ج، تاونسيند ر ر، ناتانسون ك ل. ورم القواتم: التوسع في التشخيص التفريقي الوراثي. أيض الكاتيكولامينات والظواهر الإفرازية. مجلة المعهد الوطني للسرطان J Natl Cancer Inst. 2003 ؛ مجلد 95(العدد 16): ص 1204-1196.

• بورنيكون ن، برايري ج ج، لايب ر، فيسكوفو ل، رابيري ج، تايساير ف، جوانو إ، جينيمايتز ز، بينت ب، تراجولوف أ، ريستن ب، بيرثيرات ج، فاير ج، جايمينيز-روكيوبلو أ ب. SDHA جين الورم القامع المسبب للمستقدمات. الجينات الجزيئية البشرية Hum Mol Genet. 2009 ؛ مجلد 19(العدد 15): ص 3020-3011.

• كارني ج أ، تراناكس س أ. المستقدمات العائلية واللحمية ساركوما المعدة: متلازمة جديدة متميزة عن ثالوث كارني . المجلة الأمريكية للجينات الطبية Am J Med Genet. 2002 ؛ مجلد 108: ص 139-132.

- كارني ج أ. ورم ساركوما لحمية المعدة، ورم غضروفي الرئوي، والمستقدمات خارج الغدة الكظرية (ثالثوث كارني): التاريخ الطبيعي، مكونات قشرة الكظر، وإمكانية الحدوث العائلي. وقائع مايو كلينك (عيادة مايو) Mayo Clin Proc. 1999. ؛ مجلد 74: ص 543-562.
- كارتني س إ، هيلم أ ك، أمايكو ج أ، كلارك م ر، فويلي ت ب، واتسون س ج، موليهيل ج ج. الانتفاذ المتغير والطفيل لمظاهر أورام الغدد الصماء المتعددة نوع 1. الجراحة Surgery 1998 ؛ مجلد 124 : ص 1106-1114.
- ساسون أ، ريزو-لايورينتي س، سيبرلين أ، تيليريا د، رايفيرج ج س، دايزت ج ج، لوفيز-إيبارا ب ج، جاونسولو م أ، بينيتز ج، روبليدو م. تحديد طفرات الجين SDHD في المرضى الذين يعانون من ورم القواتم و / أو ورم المستقدمات. المجلة الأوروبية للجينات البشرية Eur J Hum Genet . 2002 ؛ مجلد 10 : ص 457-481.
- ساسون أ، لاندال، لوبيز - جايمينيز إ، دايز - هيرنانديز أ، بوشتا م، مونتيرو - كوندي س، ليسكيلا س، ليندرو - جارسيا ل ج، ليتون ر، رودرايكيوز - أنتونو س، إنج س، نيومان ه ب ه، روبليدو م. التوصيف الجزيئي للحذف في الجين SDHB الشائع في مرضى ورم المستقدمات. مجلة الجينات الطبية J Med Genet . 2008 ؛ مجلد 45 : ص 233-238.
- ساسون أ، بيتا ج، بيرنايشون ن، لاندال، لوبيز - جايمينيز إ، مونتيرو - كوندي س، ليسكيلا س، ليندرو - جارسيا ل ج، ليتون ر، لودراجيز - أنتونو س، دياز ج أ، لوبيز - فايدريرو إ، جونزاليز - نايبيرا أ، فيلاسكو أ، ماتياس - جويو ز، جايمينيز - روكيولو أ ب، روبليدو م. علم الوراثة لورم القواتم وورم المستقدمات للمرضى في أسبانيا. مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأيض J Clin Endocrinol Metab . 2009 ؛ مجلد 94(العدد 5): ص 1701-1705.
- ساسون أ، لوبيز - جايمينيز إ، لاندال، ليسكيلا س، ليندرو - جارسيا ل ج، مالاييسزويسكا أ، ليتون ر، دي لا فيكا ل، جارسيا - بارسينا م ج، سانابريا س، ألفاريز - إيسكولا س، رودرايكيوز - أنتونو س، روبليدو م. ترشيد الاختبارات الجينية في المرضى الذين يعانون من ورم القواتم و المستقدمات . بحوث أيض الهرمون Horm Metab Res . 2009 ؛ مجلد 41(العدد 9): ص 672-675.
- ساسون أ، إسكوبار ب، مونتيرو - كوندي س، رودرايكيوز - أنتونو س، روز - لايورينتي س، ميركاديلو ف ، ليتون ر، كامبوس ج م، جارسيا - ساجريدا ج م، بينيتز ج، مالموميريز م، روبليدو م. فقدان منظم الأكتين HSPC300 الناتج عنه الوقاية من سرطان الخلايا الكلوية الواضحة في المرضى الذين يعانون

من مرض هيبيل لينداو فون . طفرات الانسان Hum Mutat . 2007 ؛ مجلد 28(العدد 6): ص 613-621.

- - كاستيليانو م، موري ل، جاياشي م، أكليوزو إ، توسيني ر، باناروتو أ، كابيلي س، مولاتيرو ب، كوميتي د، فوجليو ف، أجابيتي - روزاي إ. مسح الفحص الجيني للطفرة الوراثية في أفواج من المرضى الايطاليين المصابين بورم القواتم وورم المستنقعات غير المتلازمي. حوليات أكاديمية نيويورك للعلوم. Ann NY Acad Sci . 2006؛ مجلد 1073 (أغسطس): ص 156-165.
- كومينو - مينديز آ، جراسيا - أناريز ف ج، شايافي ف، لاندا إ، ليندرو - جارسيا ل ج، ليتون ر، هونرادو إ، راموز - ميدينا ر، كارونيا د، بيتا ج، جوميز - كرانا أ، دي كويس أ، إنجيدا - بيريز ل، مالميسزوسكا أ، تاشين إ، بوبيسي س، بيكا ج، لوتا ب، هيرمانديز - لافادو أ، دياز ج، جوميز - موراليس م، جونزاليز - نايرا أ، رونكادور ج، رودريجز - أنتونا س، بينيتيز ج، مانيلي م، أوبوشر ج، روبليدو م، ساسوم أ. تسلسل الإكسوم لتحديد طفرات الجين MAX كسبب لورم القواتم الوراثية. الطبيعة لعلم الأجنة Nature Genetics . 2011؛ مجلد 43 (العدد 7): ص 663-667.
- كرابتري ج س، ساشيري ب س، وورد ج م، جاريت - بيل ل، إيميرت - بك م ر، إيجمون ك أ، لورانج د، لابلوتي س ك، جاندراسيكهارابا س س، ماركس س ج، سبايجيل أ م، كولنس ف س. نموذج الفأر من أورام الغد الصماء المتعددة نوع 1 (MEN1) في تطور أورام الغد الصماء المتعددة. حوليات أكاديمية نيويورك للعلوم . Ann NY Acad Sci . 2001؛ مجلد 98: ص 1118-1123.
- داکاو أ ب، كوتي ج ج، فليمك ج ب، شولتز ب ن، ستانفورد ب، فاسيلوبولو - سيلين ر، إيفان د ب، جاجيل ر ف، لبي ج إ. الكشف عن طفرات أورام الغد الصماء المتعددة نوع 1 (MEN1) في المرضى الذين يعانون من أورام الغد الصماء غير النمطية. الجراحة Surgery . 1999؛ مجلد 126: ص 1097-1104.
- دانريج ه، دايناينس و ن م، أبويو م، فان أوريك ه، باو ب ك ه، مويوين د، موي و ج، دي كرابجر ب. طفرات الجين SDHD في المرضى الذين يعانون من حالات متفرقة من ورم المستنقعات السمبثاوي. أبحاث السرطان السريرية Clin Cancer Res . 2002؛ مجلد 8: ص 2061-2066.
- دي جونج و ه، آيسينهورف ج، بوست و ج، موسكايت ف أ، دي فرايس إ ج، كيما إ ب. التأثيرات الغذائية على مستوى الميتافرين في بلازما الدم والبول: الآثار المترتبة على تشخيص الأورام المنتجة لللاكاتيكولامينات. مجلة علم الغد الصماء السريرية والأبيض J Clin Endocrinol Metab . 2009؛ مجلد 94(العدد 8): ص 2841-2849.

- دي ليلس ر هـ، لويد ر، إنج س، المؤلفون. علم الأمراض وعلم الوراثة الجزيئية لأورام الغدد الصماء (تصنيف منظمة الصحة العالمية للأورام من أجهزة الغدد الصماء)، IARC Press ليون، فرنسا، 2003.
- دلوهاي ر ج. موت الأكسيوم. مجلة إنكلترا الجديدة للطب New Eng J Med. 2002 ؛ مجلد 346: ص 1486-1488.
- درالي هـ، شورمياري ت، كوتزيركي ت، كيمنيز ج، جروسيي هـ، فون زور مهلين أ. الجوانب الجراحية لورم القواتم العائلي. بحوث أيض الهرمونات 1989 Horm Metab Res – Suppl ؛ مجلد 21 (ملحق): ص 34-38.
- آيسينهوفر ج، أنيمان أ، هوبر د، رندكفيست ب، فرايبيرج ب. إنتاج الجهاز المساريقي، والتمثيل الغذائي في الكبد، وافراز الكلى من النورايبيبينفين وعناصر تمثيله في البشر. مجلة الكيمياء العصبية 1996 J Neurochem. مجلد 66: ص 1565-1573.
- آيسينهوفر ج، ليندرس ج و، لاينهان و م، والتر م م، كولدشتاين د س، كايسر ه ر. نورميتانيفرين وميتانيفرين بلازما الدم للكشف عن ورم القواتم في مرض فون هيبيل لينداو وأورام الغدد الصماء المتعددة نوع 2. مجلة إنكلترا الجديدة للطب New Eng J Med. 1999 ؛ مجلد 340: ص 1872-1879.
- آيسينهوفر ج، باساك ك، هوينخ ت ت، كين ن، براتسلافسكي ج، لاينهان و م، مانيلي م، فرايبيرج ب، كريبي س ك، تايمرس ه م، بورنشتاين س ر، ليندرس ج و. أيض الكاتيكولامينات والظواهر الإفرازية في ورم القواتم. الغدد الصماء ذات الصلة بالسرطان Endocr Relat Cancer. 2010؛ مجلد 18 (العدد 1): ص 97-111.
- آيسينهوفر ج، تايمرس ه م، ليندرس ج و، بورنشتاين س ر، تايبييل ع، مانيلي م، كنج ك س، فوكيي س د، لاينهان و م، براتسلافسكي ج، باساك ك. العمر عند تشخيص ورم القواتم يختلف وفقا للنمط الظاهري للكاتيكولامينات وموقع الورم. مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأيض J Clin Endocrinol Metab. 2011 ؛ مجلد 96(العدد 2: فبراير): ص 375-384.
- إنج س، كليتون د، شوفينيك إ، لينويار ج، كوتي ج، جاجيل ر ف، فان أمستيل ح ك، ليبس س ج، نيشيشو إ، تاكاي س إ، مارش د ج، روبنسون ب ج، فرانك - روي ف، زوي ف، نول و و، رومي س، باسيني ف، فنك م، نايديري ب، زيدنييس ج، نوردينكجول م، كومينو ب، هندي ج ن، موليجان ل م، وآخرون. العلاقة بين الطفرات المحددة لطليعة الجين الورمي RET والنمط الظاهري للمرض في أورام

الغدد الصماء المتعددة نوع 2. الاتحاد الدولي لتحليل طفرة الجين RET. مجلة الجمعية الطبية الأمريكية JAMA. 1996؛ مجلد 276: ص 1575-1579.

• إيريك ز، نيومان ه ب. تشخيص المرضى المصابين بأورام المستقنات الوراثية. لانسيت الأورام Lancet Oncol. 2009؛ مجلد 10(العدد 8): ص 741.

• إيريك ز، نيومان ه ب، سوليفان م، فرانكي ج، بيكزوويسكا م، هارش إ، شكوت م، جابيرت ه إ، فاليماسي م، برييوس س ف، هاسي - لازر ك، واليجورسكي د، روليو م، جانوسويسك أ، إنج س، نيومان ه ب. الأمراض من متغيرات الـ DNA والطفرة المزدوجة في أورام الغدد الصماء المتعددة نوع 2 و متلازمة فون هيل لينداو. مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأبيض J Clin Endocrinol Metab. 2010؛ مجلد 95(العدد 1: يناير): ص 308-313.

• إيريك ز، ريبسكي ل، بيكزوويسكا م، جولشر ح، خان ب ح، براوكهوف م، موسيغ ك، موريسان م، شافليز أ، ريشك ن، سكوت م، فاسناشت م، أوبوشر ج، كلوسي س، فوثر س، فورر ف، بلوسكنجر ي، بيترسين س، زابولوتتي د، كوليخش ع، ياريمشك س، جانيوسزيويسز أ، والزم ك، إنج س، نيومان ه ب، المجموعة الأوروبية الأمريكية لدراسة ورم القواتم. المؤشرات السريرية والخوارزمية للتشخيص الجيني لمرضى ورم القواتم. أبحاث السرطان السريرية Clin Cancer Res. 2009؛ مجلد 15(العدد 20: أكتوبر): ص 6378-6385.

• إيريك ز، نيومان ه ب. السؤال السريري: متى يجب إجراء الإختبارات الجينية التي تم الحصول عليها في مريض لديه ورم القواتم أوورم المستقنات؟ الغدد الصماء السريرية (Oxf) Clin Endocrinol. 2009؛ مجلد 70(العدد 3: مارس): ص 354-357.

• فافاير ج، برايري ج ج، سترومبف ل، عمار ل، فيلايلي م، جيونيمائيري ز، ريستن ب، جايمينيز - روكيلو أ ب. ورم المستقنات / القواتم الوراثي و نقص نازعة سكسينات الموروثة. بحوث الهرمون Horm Res. 2005؛ مجلد 63(العدد 4): ص 171-179.

• فيرنانديز - كالفيت ل، جارسيا - مايور ر ف. حدوث ورم القواتم في غاليسيا الجنوبية، اسبانيا. مجلة الطب الباطني J Intern Med. 1994؛ مجلد 236: ص 675-677.

• فرانكي ج، باوش ب، هوفمان م م، سايبولا م، ويهيلم س، كوهليس ج، شيرر ج، نيومان ه ب. إعادة التركيب Alu-Alu وراء الغالبية العظمى من السلالة الجينية لمرض فون هيل لينداو الـ VHL الحذف الكبيرة: التوصيف الجزيئي والوراثي، والنمط الظاهري الارتباطات في المرضى. طفرات الانسان Hum Mutat. 2009؛ مجلد 30(العدد 5): ص 776-786.

- فرانك - روي ك، ريبكي ل أ، إرك ز، شويزر ح، وينتر أ، ميلوس ي، توليدو س ب، توليدو ر أ، تافاريس م ر، ألفيزاكي م، ميلان س، سايجيلكو ح، هوفنر م، وهليك ن، أوبوشر ج، دفوراكوفا س، بيندوفو ب، سثيتويرتانسكا م، سكاسكو إ، بارونتيني م، سانسو ج، فورلاندر س، مايا أ ل، باتوسس أ، لينكس ت ب، دي كروت ج و، كيرشتينس م ن، فالك ج د، مايهلي ك، موشولت ت ج، بايارنيس ج، دامجانوفيك س، موريسان م، ووستر س، فاسناشت م، بيزكوونسكا م، فووث س، جولشر ح، وولتر م أ، بيشي ج، روي ف، إنك س، نيومان ه ب. الاتحاد الدولي للجين RET الموجودة في اكسون 10. المخاطر والتقدير المتعددة للانتفاذ في أورام الغدد الصماء نوع 2 نتيجة الطفرات في السلالة الجينية RET الموجودة في اكسون 10. طفرات الانسان Hum Mutat. 2011.؛ مجلد 32(العدد 1): ص 51-58.
- جاجر م، لاكرويكس أ، بولتي ي. أستئصال الكظر بالمنظار في متلازمة كوشينغ وورم القواتم . مجلة إنكلترا الجديدة للطب New Eng J Med. 1992.؛ مجلد 327 (العدد 14: أكتوبر): ص 1033.
- جاجر م، برنتون ج، فاراند د، بومب أ. هل الجراحة المنظارية ضرورية في ورم القواتم؟ الجراحة Surgery. 1996.؛ مجلد 120 (العدد 2): ص 94-97.
- جايمينيز - روكيلو أ ب، ديبوي م، ديلالاندي ع، فايسوت أ، جيديناك س ب، بيلون ف، ديرومي ب ج. ورم غدي مجهري لهرمون الحليب (برولاكتين) لدى الرجال، دراسة 14 حالة..حولية الطب الداخلي (باريس) Ann Med Interne (Paris). 1992.؛ مجلد 143 (العدد 2): ص 94-97.
- جايمينيز - روكيلو أ ب، فافير ج، ريستن ب، رايبولاند س، كريسين م، ناو ف، كاو فان كاين ب، كورفول ب، بلوين ب ف، جيونمايتر ز. شبكة اللجنة. إرتباط الطفرات في الجين SDHB مع أورام القواتم خارج الغدة الكظرية و / أو الخبيثة. أبحاث السرطان Cancer Res. 2003.؛ مجلد 63 (العدد 17: سبتمبر): ص 5615-5621.
- جايمينيز - روكيلو أ ب، ليهنيرت ح، مانيلي م، نيومان ه ب، أوبشير ج، ماهر ي ر، بلويين ب ف. ورم القواتم : جينات جديدة واستراتيجيات الفحص. الغدد الصماء السريرية Clinical Endocrinology. 2006.؛ مجلد 56 (العدد 6): ص 699-705.
- جايمينيز - روكيلو أ ب، فافير ج، ريستن ب، مراد ج ج، بلويين ب ف، كورفول ب، روتيك أ، جيونمايتر ز. طفرات الـ R22X للجينات SDHD في ورم المستقدمات الوراثي يلغي النشاط الأنزيمي في المجمع الثاني للسلسلة التنفسية في الميتوكوندريا وينشط مسار نقص الأكسجة. المجلة الأمريكية للوراثة البشرية Am J Hum Genet. 2001.؛ مجلد 69: ص 1186-1197.

- جايمينيز - روكيلو أ ب. جديد التقدم في علم الوراثة في متلازمات ورم القواتم وورم المستنقعات. حوليات أكاديمية نيويورك للعلوم. Ann NY Acad Sci . 2006؛ مجلد 1073 (أغسطس): ص 112-121.
- جايمينيز - روكيلو أ ب، بورنيشون ن، عمار ل، فافير ج، جيونيمائتر ز، بلويين ب ف. جديد التقدم في علم الوراثة في متلازمات ورم القواتم وورم المستنقعات الوظيفية. علم الدوائي التجريبي ووظائف الأعضاء السريرية Clin Exp Pharmacol and Physiology . 2008؛ مجلد 35 (العدد 4: أبريل): ص 374-379.
- جيم و، آرمانبوس م، دزيما ح، - نيومان ه ب. الطفرات الجسدية والخفية للسلالة الجينية في SDHD: الجين الثاني لمعقد الميتوكوندريا في أورام القواتم الغير العائلية. أبحاث السرطان Cancer Res . 2000؛ مجلد 60: ص 6822-6825.
- جلانر ج ج، جرملي ب م. أورام المستنقعات خارج الغدد الكظرية. معهد القوات المسلحة لعلم الأمراض؛ 1974.
- جرمولاتو ل، إيلكاهلون أ ج، شزيلي ح، ألكسندر د، كولورن س، يون ل، سالاير ج ب، آيين ل ي، فورناير أ، فاودري ح، أنور ي. المايكروأري والتجهين وتحليلات التعبير الجيني في الخلايا في ورم القواتم تكشف الآثار العديدة لمظاهر من الأدينيلات النخامية المحلقة المؤدية الى تفعيل تكاثر الخلايا، والبقاء، والإلتصاق. الغدد الصماء Endocrinology . 2003؛ مجلد 144 (العدد 6): ص 2368-2379.
- جورين م، جويليموت ج، ثوينون ي، باييري أ، اليماني ف ز، مونتيرو - هجداجي م، دوبيسي س، ماجول ر، لاهرمان آ، أنور ي، يون ي. الجرانين والبيتيدات المشتقة من أنسجة وخلايا أليف الكروم العادية والسرطانية: الآثار المترتبة على التشخيص وتخمين الآثار في ورم القواتم. البيبتيد التنظيمية Regul Pept . 2010؛ مجلد 165 (العدد 1: نوفمبر): ص 21-29.
- جويليموت ج، آيت - علي د، توركووير ف، مونتيرو - هجداجي م، فورناير أ، فاودري ح، أنور ي، يون ل. إشتراك مسارات الإشارات المتعددة في إفراز الـ EM66 التي تسببها الـ PACAP من الخلايا أليفة الكروم. البيبتيد التنظيمية Regul Pept . 2006؛ مجلد 137 (العدد 1-2: نوفمبر): ص 79-88.
- جويليموت ج، آيت - علي د، توركووير ف، مونتيرو - هجداجي م، فورناير أ، فاودري ح، أنور ي، يون ل. تحفيز إفراز البيبتيد II-المستمد من EM66 من خلايا أليف الكروم بواسطة الـ PACAP. حوليات أكاديمية نيويورك للعلوم. Ann NY Acad Sci . 2006؛ مجلد 1070 (يوليو): ص 309-312.

- جوليموت ج، أنور ي، مونتيرو - هدجادي م، جروزمان إ، جرومالتو ل، روشمانينهو - سالجاو ج، تورجاير ف، دوبارك س، ليفيفر ح، بلوين ب ف، كلاين م، موريسان ب ك، فاودري ح، يون ل. ال EM66 في جهاز الوران (الدم) هو علامة حساسة للغاية لتشخيص ومتابعة ورم القواتم. المجلة العالمية للسرطان Int J Cancer . 2006؛ مجلد 118 (العدد 8: أبريل): ص 2003-2012.
- جوليموت ج، بارباير ل، ثوينون ي، فاليت - إردتمان ف، مونتيرو - هدجادي م، ليفيفري ح، كلاين م، موريسان م، بلووين ب ف، سيدان، فاودري ح، أنور ي، يون ل. التعبير والتجهيز للبروتين الهرموني العصبي للسيكريتوجرانين II في أورام القواتم الحميدة والخبيثة. حوليات أكاديمية نيويورك للعلوم. Ann NY Acad Sci . 2006؛ مجلد 1073 (أغسطس): ص 527-532.
- جوليموت ج، كومباجنون ب، كارتاير د، ثوينون ي، باستارد س، لاهرمان آ، بايشون ب، ثوليين س، بلووين ب ف، بيرثيرات ج، أنور ي، كوهن ج م، يون ل، ليفيفر ح. ميتوكلوبراميد يحفز إفراز الكاتيكولامينات والجرانين المشتقة من الببتيد في خلايا ورم القواتم من خلال تفعيل مستقبلات السيروتونين (HT4 5) نوع 4. الغدد الصماء ذات العلاقة بالسرطان Endocr Relat Cancer . 2009؛ مجلد 16 (العدد 1: مارس): ص 281-290.
- جوتمان د ح، آيلشورث أ، كاريي ج س، كورف ب، ماركس ج، بايريتز ر ي، روبنشتاين أ، فيسكوشيل د. تقييم التشخيص والأدارة متعددة التخصصات للورم العصبي الليفي نوع 1 و الورم العصبي الليفي نوع 2. مجلة الجمعية الطبية الأمريكية JAMA . 1997؛ مجلد 278: ص 51-57.
- هاو ح ز، كاليمونشك و، شراديرز م، ديفوري ن، بيلي ج ب، كنست ح، ديفاليلي ب، كنست ح، ديفاليلي ب، كريمس س و، شيفمان ج د، بينتز ب ج، جايجي س ب، وينجي د ر، كريمر ح، روتر ج. تحول ال SDH5: جين ضروري لل flavination في نازعة السكسينات SDH ويحدث له طفرة في ورم المستقتومات. العلم Science . 2009؛ مجلد 325 (العدد 5944: أغسطس): ص 1139-1142.
- هارتلي ل، بييري - كيني د. ورم القواتم في كوينزلاند - 1970-1983. المجلة الاسترالية والنيوزيلندية للجراحة Aus N Z J Surg . 1985؛ مجلد 55: ص 471-475.
- هويجيري س، ناترشي إ، ألتيهوفر س، غانم ن، مانز ت، برنك إ، راينسكي م، موسر إ، نيومان ه ب. دقة التشخيص العالية لـ 18Fluor-DOPA لكامل الجسم بواسطة التصوير المقطعي بالإنبعاث البوزيتروني المقطعي للكشف عن أورام القواتم. الأشعة Radiology . 2002؛ مجلد 22: ص 507-512.
- هويجيري س، غانم ن، ألتيهوفر س، شايغر ج، برنك إ، موسر إ، نيومان ه ب. 18F-DOPA للتصوير المقطعي بالإنبعاث البوزيتروني للكشف عن أورام الكبة: مقارنة مع التصوير بالرنين المغناطيسي. المجلة

الأوربية التصوير الجزيئي النووي الطبي Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003؛ مجلد 30: ص 694-689.

- جانيتشنيك ج، فينكينشتيدت ج، جاسير ر، واييل ي ج، بيسشيل ر، بارتش ج، نيومان ه ب. إستخدام الجراحة المنظرية في ورم القواتم: إستئصال الكظر، الإستئصال الجزئي، استئصال ورم جنيب العقدة العصبية. مجلة علم أمراض المسالك البولية J Urol. 1998؛ مجلد 160: ص 334-330.
- كويب إ، بارتش د، وايلد أ، شيلنج ت، نايس س، بيرجينيلز أ، رايدر ح، سايمون ب، روثموند م. القيمة التنبؤية والاستنتاجات السريرية للفحص الجيني في عوائل أورام الغدد الصماء المتعددة نوع 1. المجلة العالمية للجراحة Int J Surgery. 2001؛ مجلد 25: ص 616-610.
- لاماري - جليشي م، جايمينز - روكيلو أ ب، بيلود إ، باودين إ، لوتون ج ف. الآثار البطيئة للافراج عن إفراز الأوكثريوتايد على الميتانيفرين في البول وبلازما الدم ومستويات الكروموجرانين A، الكاتيكولامينات في المرضى الذين يعانون من ورم القواتم الخبيث أو المتكرر. الغدد الصماء السريرية (أوكسفورد) Clin Endocrinol (Oxf). 2002؛ مجلد 57(العدد 5: نوفمبر): ص 634-629.
- لانجيهير ج م، بهرا م، كريستين ج، نيومان ه ب، نيومان ل م، بلوكنجر ي، لوبيز - هانانين إ. ورم الغدد الصم العصبية في البنكرياس وأورام قواتم الغدد الكظرية الثنائية. من المظاهر النادرة لمرض فون هيل لينداو في مرحلة الطفولة. مجلة جراحة الأطفال J Pediatr Surg. 2007؛ مجلد 42: ص 1294-1291.
- ليندرس ج و، باساك ك، والتر م م، لاينيهان و م، مانيلي م، فرايبيرج ب، كايسر ليندرس ج و، آيسينهوفر ج، مانيلي م، باساك ك. أورام القواتم. لانسييت Lancet. 2005؛ مجلد 366: ص 675-665.
- ماشينس أ، براوكهوف م، هولزهاوسين ح ج، نجوين ثانه ب، ليهنيرت ح، دراليي ح. الكودون المحدد لتطويع ورم القواتم في أورام الغدد الصماء المتعددة نوع 2. مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأبيض J Clin Endocrinol Metab. 2005؛ مجلد 90: ص 4003-3999.
- ماهر إ ر، إنج س. إرتفاع الضغط: التحديث في علم الوراثة لورم القواتم. الوراثة الجزيئية البشرية Hum Mol Genet. 2002؛ مجلد 11: ص 2354-2347.
- مالينوك أ، سوليفان م، وايش ت، شماید ك و، جيلج س، سترايتر ج، ديجر س، هوفمان م م، بوسي أ، راسب ج، إنج س، نيومان ه ب. تعطيل الأليل الثنائي لجينات SDHC في سرطان الكلى المرتبطة

بمتلازمة ورم المستقنات نوع 3. السرطان ذات الصلة الغدد الصماء Enocrine Related Cancer. 2012 ؛ مجلد 19 (العدد 3: مايو): ص 283-290.

• مانجر و م، جايفوردر ر و. ورم القواتم: الفسلجة المرضية، التشخيص والعلاج. الطبعة الثانية، المؤلفون: لارك ج ك، براينر ب م، الناشر: مطبعة رافين، نيويورك 1995.

• مانجر و م، جايفوردر ر و. ورم القواتم. مجلة إرتفاع ضغط الدم السريري J Clin Hypertension. 2002 ؛ مجلد 4: ص 62-72.

• مانييلي م، إركولينوت، جياشي ف، سيمي ل، سيرامي س، بارينتي ج. المسح الجيني لورم القواتم: هل اختبار الجين SDHC مشمولاً؟ مجلة الوراثة الجزيئية الطبية J Med Genet. 2007 ؛ مجلد 44: ص 586-587.

• ماسوكا ج، براندر س، باولوس و، سوفر د، فاينل أ، جايميلي ل، جوفيت أ، يونيكاوا ي، كليهويس ب، أووجاكي ح. السلالة الجينية لطفرة في الـ SDHD في ورم المستقنات من الحبل الشوكي. الجين الورمي Oncogene. 2001 ؛ مجلد 20: ص 5084-5086.

• مك واينيف س ر، بيلارسكي ر ت، فورستر س ر، شنايدر م س، ساركيز م م، داياس إ ب، إنج س. حذف كبير في السلالة الجينية للمعد الثاني في الميتوكوندريا لمفارز الـ SDHC و SDHD في ورم المستقنات الوراثي. مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأيض J Clin Endocrinol Metab. 2004؛ مجلد 89: ص 5694-5699.

• ميكايل أ، تولهيرست س ر، أورفايتو م أ، ستوكتون ب ر، زورن ك س، وايس ر إ، كابلان إ ل، شالهاف أ ل. الفتح مقارنة بالمنظار في إستئصال الغدة الكظرية الثنائية في وقت واحد. علم المسالك البولية Urology. 2006 ؛ مجلد 67 (العدد 4): ص 693-696.

• مايلونسكي ج م، ماهر ت أ، مايشيلس و، مايلونسكي أ. الطفرات الجيدة وضرورة الطفرات الشائعة في الجين SDHD والمسببة في ورم المستقنات العائلية. المجلة الأمريكية لعلم الوراثة الطبية Am J Med Genet. 2001 ؛ مجلد 100: ص 311-314.

• ميلوس أن، فرانك - روي ك، ووهليك ن، مايا أ ل، بوسبول إ، باتوسز أ، روليدو م، بايارنيس ج، بارونتين م، لينكس ت ب، دي جرووت ج و، دفوراكوفا س، بيسزويسكا م، رايبيسكي ل أ، سوليفان م، روي ف، زوسين إ، إنج س، نيومان ه ب. مخاطر الأورام حسب بيانات العمر والتقدير المتعددة في انتقاد أورام الغدد الصماء نوع A2 المتسبب بالسلالة الجينية الناجمة عن طفرة RET Cys634Trp

(TGC>TGG). السرطان ذات الصلة الغدد الصماء Enocrine Related Cancer . 2008 ؛ مجلد 15(العدد 4: ديسمبر): ص 1035-1041.

• موديجلياني إ، فاسين ح م، روي ك، درالي ح، فريلينك أ، جيبي ر ج، براندي م ل، ليمبيرت إ، نايديرلي ب، فورجاس ل، فينچولد م، كالميتيس س. ورم القواتم في أورام الغدد الصماء المتعددة نوع 2: دراسة أوربية. مجموعة الراسة الأوربية. مجلة الطب الباطني J Intern Med . 1995؛ مجلد 238(العدد 4): ص 363-367.

• ناثانسون ك، بيسال ب، دروفديك س، كومينو ب، نيومان ه. متلازمات المستقدمات / ورم القواتم العائلية وطفرة الجينات SDHB، SDHC و SDHD. في: ديليليز ر، هيتز ب ي، لوويد ر، إنج س (المؤلفون). علم الأمراض وعلم الوراثة الجزيئية لأورام الغدد الصماء (منظمة الصحة العالمية، تصنيف الأورام من أجهزة الغدد الصماء)، مطبعة IARC، ليون، 2003.

• نيومان ه ب. مخاطر الأورام حسب بيانات العمر والتقدير المتعددة في انتقاد أورام الغدد الصماء نوع A2 المتسبب بالسلالة الجينية الناجمة عن طفرة ' RET Cys634Trp (TGC>TGG) . السرطان ذات الصلة الغدد الصماء Enocrine Related Cancer . 2008 ؛ مجلد 15(العدد 4: ديسمبر): ص 1035-1041.

• نيومان ه ب، فورتماير أ، شميدت د، ويرنر م، إريك ز، ساسكون أ، باوش ب، جانويسزيويسك أ، إنج س. دليل على أورام الغدد الصماء المتعددة نوع 2 في الوصف الأصلي لورم القواتم الكلاسيكية. مجلة إنكلترا الجديدة للطب New Eng J Med . 2007 ؛ مجلد 357: ص 1311-1315.

• نيومان ه ب، سايبولا م، كلاسكير س، كويلين س، فان فيلثوفين ف، بيرليس أ، هادير س، شافير أ، تراير م، برنك إ، شولتز - سييمان و، لايبير س، روكاير ك، جنكر ب، أجوستيني ف ج، هيتزيل أ، بويديسكر س س. مرض فون هيبيل لينداو، تخصصات رعاية المرضى . طب العيون Ophthalmologe . 2007 ؛ مجلد 104: ص 119-126.

• نيومان ه ب، إريك ز. نقل أعراض المرض من الأم مع طفرة الجين SDHD: حقيقة أم خيال؟ . مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأبيض J Clin Endocrinol Metab . 2008 ؛ مجلد 93: ص 1573-1575.

• نيومان ه ب، باوش ب، ميكوايني س ر، بندر ب ي، جيم أ، فرانكي ج، شيفر ج، كيش ج، ألتيهوفر س، زيريس ك، جانويسزيويسك أ، سميث و م، مونك ر، مانز ت، جلايسكر س، أبيل ت و، تراير م، رينكي م، واتز م ك، هوانج - فيو س، براوكهوف م، كلاين - فرانكي أ، كلوسي ب، شميدت د، ماير - ويلفلي

م، بيزكوييسكا م، سزميجيليسكي س، إنج س. طفرات السلالة الجينية في ورم القواتم الغير مصحوبة بالعلامات والأعراض . مجلة إنكلترا الجديدة للطب New Eng J Med . 2002 ؛ مجلد 346: ص 1466-1459.

- نيومان ه ب، بيندر ب ي، رينسكي م، إيكستين س، لويينبيرجر ج، كريستي ج. جراحة الغدة الكظرية في علاج ورم القواتم. المجلة البريطانية للجراحة British J Surg . 1999 ؛ مجلد 84: ص 97-94.
- نيومان ه ب، بيرجر د ب، سيجموند ج، بلوم و، بارمر ر ج، شميدت د، فولك ب، كريستي ج. أورام القواتم ، أورام الغدد الصماء المتعددة نوع 2، ومتلازمة فون هيل لينداو. مجلة إنكلترا الجديدة للطب New Eng J Med . 1993 ؛ مجلد 329: ص 1358-1351.
- نيومان ه ب، رينسكي م، بيندر ب ي، إلسنر ر، جانيتسشيك ج. الحفاظ على وظيفة قشرة الكظر بعد العملية الجراحية بالمنظار لإتصال الكظرية الثنائي في ورم القواتم الوراثي. مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأيض J Clin Endocrinol Metab . 1999 ؛ مجلد 84: ص 2610-2608.
- نيومان ه ب. مرض فون هيل لينداو. دراسة نشرة ذاتية ، 2002.
- نيومان ه ب. ورم القواتم الخبيثة. في: الكتاب الأحمر - أمراض الدم وعلم الأورام الطبية. المحررون: بيرغر د ب، انجلهارد ر، ميرتيلسمان ر، إيكو ميد، لاندسيبرج، 2002.
- نيومان ه ب، بيندر ب ي، جيم و. أورام نخاع الكظرية. في: الطب الجزيئي أساس من أورام الغدة الكظرية. محرران: جانتن د، ركباول ك. سبرينغر - فيرلاغ - هايدلبرغ / برلين/المانيا ، 2001: 315-364.
- نيومان ه ب، إنج س، موليجان ل م، جلافاك د، زونير آ، بوندير ب أ ج، كروسي إ ر، براوش ح. نتائج الاختبارات الجينية المباشر لطفرات السلالة الجينية في العلاج السريري للاسر التي لديها أورام الغدد الصماء المتعددة نوع 2. مجلة الجمعية الطبية الأمريكية JAMA . 1995 ؛ مجلد 274: ص 1149-1151-.
- - نيومان ه ب. ورم القواتم ، الفصل 343 ، هاريسون، مبادئ الطب الباطني، الطبعة 18. المحررون: دان ل لونجو، أنتوني س فوسي، دينيس ل كاسبر، ستيفن ل هاووزر، ج لاري جيمسون، وجوزيف لوسالزو، شركات ميكراو - هيل ، 2011.
- نيومان ه ب، وآخرونز في: شيباتي أ، ديانا إ، سيسا أ، ريموزي ج (المحررون): أمراض الكلى النادرة. المساهمة أمراض الكلى. Contrib Nephrol . 2001 ؛ مجلد 136: ص 207-193.

- نيومان هـ ب، إريك ز، بويدىكر س س، رايبيكي ل أ، روبليدو م، هيرمشتاين م، شايافي ف، فالسيوني م، كوك ب، باوترس س، لامبي ك، فيشر م، إيديمان إ، بين د إ، روبنسون ب ج، وايجاند س، راسب ج، ستاك ب أ، هوفمان م، سوليفان م، سيفيلا م أ، وايس م م، بيكزكويسكا م، كوباسزيك أ، بيكني ب، وورد ر ل، ليرود د، كروكسون م، زابولوتوني د، ياريمشك س، درافت و، موريسان م، لورينز ر ر، كنيبينك س، ستروهم م، دايكهوف ج، ماثياس س، ريش ن، بريوس س ف، أيسر د، والتر م أ، كافتان ح، ستوفر ت، فوتنر س، جورجولا ح، ماليكبور م، سزافر م م، شايبر ج، براسي س، جلاين أ، كوهنيموند م، كوسايلني س، شورديتيجر ب، فاليمكي م، سزايقت و، فينجك و، زيريس ك، ساسكون أ، أويوشر ج، رايدر ج ج، جانيسزيويسك أ، سوريز س، إنج س. التنبؤ السريري لطفرات السلالة الجينية في مرضى ورم المستقدمات في الرأس والرقبة : استراتيجية الحد من التكاليف في عملية التشخيص الجيني. أبحاث السرطان Cancer Res . 2009 ؛ مجلد 69 (العدد 8: أبريل): ص 3650-3656.
- نجوين ل، نيكولي - ساير، كارون ب، باستي د، مايس ب، شابرير ج، شابري و، روهمر ف، ليكومتي ب، هينري ج ف، كونتي - ديفولكس ب. مجموعة الدراسة الفرنسية لأورام الكالسيتونين. ورم القواتم في أورام الغدد الصماء المتعددة نوع 2: دراسة استطلاعية. المجلة الأوربية للغدد الصماء Eur J Endocrinol . 2001 ؛ مجلد 144 (العدد 1: يناير): ص 37-44.
- نيومان هـ ب، مولر و. الطفرات في الجين SDHC تسبب ورم المستقدمات نوع الجسمية المهيمنة (المتغلب) نوع 3. الطبيعة لعلم الأجنة Nature Genetics . 2000 ؛ مجلد 26: ص 268-270.
- نيومان هـ ب، مولر و، إنجلهارت د، لويسي ب. أورام المستقدمات الخبيثة والمنتجة للكاتيكلامينات من النوع الجسمي المهيمن (المتغلب) نتيجة طفرة في لصق موقع المانحة في SDHC، علم الوراثة البشرية Hum Genet . 2003. ؛ مجلد 113: ص 92-94.
- باسك ك، أيزنهوفر ج، كاراسكيولو ج أ، شين س س، لي س ت، جولدشتاين د س. إستخدام ¹⁸Fluor-DOPA للتصوير المقطعي بالإنبعاث البوزيتروني المقطعي لتوطين التشخيص لورم القواتم. ارتفاع ضغط الدم Hypertension . 2000 ؛ مجلد 38 ص 6-8.
- بارك ف و، بيفنيك إ ك. الورم العصبي الليفي نوع 1: فحص اقتطاع البروتين ينتج عنه تحديد الطفرات في 73% من المرضى. المجلة الطبية الوراثية J Med Genet . 1998 ؛ مجلد 35 : ص 813-820.
- بيكزكويسكا م، إيريك ز، هوفمان م م، فورمانيك م، سويكلا ج، كوباسزيك أ، بريبايسز أ، سزوتكويسكي ز، كاويسكي أ، جوينويسكي ك، ليوبزك أ، ليتوين م، سافت و، وولتر م، سوليفان م، إنج س، جانيسزيويسك

أ، نيومان هـ. أثر فحوص الكشف عن SDHC p.Cys11X كظفرة شائعة مقترنة في متلازمة ورم
المستقدمات نوع 1. مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأبيض J Clin Endocrinol Metab . 2008 .
؛ مجلد 93(العدد 12: ديسمبر): ص 4818-4825.

• بيكزكوييسكا م، ساسكون أ، بريجبيسز أ، كوياسزيك أ، سويكلا ب ج، فورمانيك م، إيرلييك ز، إنج س،
جانويسزيويسك أ، نيومان هـ . أورام القواتم خارج الغدة الكظرية والغدة الكظرية المرتبطة بالسلالة الجينية
لظفرة SDHC . الطبيعة الممارسة السريرية الغدد الصماء والأبيض Nat Clin Pract Endocrinol
Metab . 2008 . مجلد 4: ص 111-115.

• بيكزكوييسكا م، جانويسزيويسك أ، جازاب ب، نيومان هـ ب، كوياسزيك - جاناسزيك ج، سايتكوويتزكا ح،
ليتوين م، أنتونيويز ج، أكساميت - بايلوسزيويسكا إ، روزلونوويسكا إ، بريجبيسز أ، كوياسزيك أ، سويكلا ب
ج، فورمانيك م، إيرلييك ز، إنج س، جانويسزيويسك م، مايكالويسكا إ، سايولا ج، فورمانيك م، واليسكي ج.
ورم القواتم في الأطفال والمراهقين على أساس التسجيل البولندي لورم القواتم. حولية تشخيص أمراض طب
الأطفال Ann Diagn Paed Pathol . 2007 . مجلد 11: ص 15-20.

• بيك ل. العقدة الجينية للجهاز العصبي الودي. هناك شكل نموذجي من الورم الخبيث من الجهاز العصبي
الودي. برلين السريرية الأسبوعية 1912 ؛ مجلد 49: ص 16-22.

• بيكني ب، كاردوت - باوترس س. علم الوراثة لورم القواتم وورم المستقدمات: التطورات الجديدة. حولية
الغدد الصماء (باريس) Ann Endocrinol (Paris) . 2010 ؛ مجلد 71(العدد 2): ص 76-82.

• بيغني ب، فينست أ، كاردوت باوترس س، بيرتراند م، دي مونتريفيلي ف ت، كريبين م، بورشيت ن،
كارون ب. ورم المستقدمات بعد الانتقال من الأم لظفرة الجين نازعة سكسينات . مجلة علم الغدد الصماء
السريرية والأبيض J Clin Endocrinol Metab . 2008 ؛ مجلد 93(العدد 5: مايو): ص 1609-
1615.

• بليت ك ح، فورتماير أ و، زاجزاج د، نيومان هـ ب. تصنيف منظمة الصحة العالمية لأورام الجهاز
العصبي المركزي: مرض فون هيبيل لينداو المرض والورم الأرومي الوعائي في: تصنيف منظمة
الصحة العالمية لأورام الجهاز العصبي المركزي، المحررون: لويس د ن، أوجاكي ح، وايسنلر و د،
كافيني و ك. الوكالة الدولية لبحوث السرطان، ليون، 2007.

• بلوين ب ف، بيرثيرات ج، جاتيلير ج، بايلود إ، عزيزي م، جروزمان إ، أيبيلوم ج. الآثار على المدى
القصير للأوكثيروتي على ضغط الدم و مستويات الكاتيكولامينات و نيوروبينيد (ي) (Y) في بلازما الم

لى المرضى الذين يعانون من ورم القواتم : دراسة وهمية مسيطرة. الغدد الصماء السريرية (أكسفورد) Clin Endocrinol (Oxf) . 1995 ؛ مجلد 42(العدد 3: مارس): ص 289-294.

• بلوين ب ف، كاتيلير ج، جروزمان إ، عزيزي م، دينولي ت، كوموي إ، كورفول ب. تركيزا نيوروبيبتيد (ي) (Y) والكاتيكولامينات في بلازما الم والإفراز البولي للميتانيفرين في المرضى الذين يعانون من ورم القواتم في الغدة الكظرية أو خارج الغدة الكظرية. مجلة أرتفاع ضغط الدم، ملحق J Hypertens Suppl . 1991؛ مجلد 9(العدد6: ديسمبر): ص 272-273.

• بلوين ب ف، كاتيلير ج، رويجوت م أ، كوموي إ، مينارد ج، كورفول ب. نشاط الرينين في بلازما الم في ورم القواتم: آثار محبطات بيتا ومثبطات انزيم التحويل. مجلة أرتفاع ضغط الدم J Hypertens . 1988؛ مجلد 6(العدد7: يوليو): ص 579-585.

• بلوين ب ف، مينارد ج، ديجويليت ج، توجاي أ، دوكروك م ب. الكشف عن ورم القواتم: في أي المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم ؟ دراسة من 2585 مريضا، من بينهم 11 مصابين بورم القواتم. نوبف بريس ميد . Nouv Presse Med . 1981؛ مجلد 10(العدد11): ص 869-872.

• بلوين ب ف، دوكلوس ج م، مينارد ج، كومي إ، بوهون س، أليكسندر ج م. الاختبارات البيوكيميائية في تشخيص ورم القواتم: إستخدام البول مقابل البلازما . المجلة الطبية البريطانية J Br Med . 1981؛ مجلد 282(العدد6267): ص 853-854.

• بلوين ب ف، مينارد ج، كورفول ب. أزمة ارتفاع ضغط الدم في مريض ورم القواتم المعطى ميتوكلوبراميد. لانسييت Lancet . 1976؛ مجلد 2(العدد 7999): ص 1357-1358.

• بلوين ب ف، دوكلاص ج م، سويلسا ف، بوبيليل ج، جاتيلير ج. العوامل المرتبطة بالاعتلال والوفيات المحيطة بالجراحة في المرضى الذين يعانون من ورم القواتم: تحليل من 165 عملية في مركز واحد. مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأيض J Clin Endocrinol Metab . 2001؛ مجلد 86: ص 1486-1480.

• كوين ي، ياو ل، كنج إ، بودافارابو ك، لينسي ر إ، كوكرون إ س، ليشلايتر ج د، ساس م، آرونين ن، شيايافي ف، بوارييتو ف، أوبوشير ج، توليدو ر أ، توليو س ب، ستايلس س، أوكاير ر س، داهيا ب ل. السلالة الجينية في TMEM127 تشير الى الأستعداد للإصابة بورم القواتم. الطبيعة لعلم الأجنة Nature Genetics . 2010 ؛ مجلد 43: ص 229-233.

- ريج ج، ثايونايير م، سايمون أ، بلوين ب ف، بارابنتري ر، براديل ج، ويلرس م، سايبوليت ج، أليكساندر ج ح، كورفول ب، مايلايز ب. ورم القواتم: التعريب بواسطة التصوير المقطعي المحوسب الماسح الضوئي. 5 حالات. نويف بريس ميد Nouv Presse Med . 1979 ؛ مجلد 8(العدد29): ص 2391-2393.
- ريش ن، والز م ك، إيريك ز، نيومان ه ب. ورم القواتم: ما زال يشكل تحديا. الباطنى Der Internist . 2009 ؛ مجلد 50(العدد 1: يناير): ص 27-35.
- ريش ن، بيكزكويسكا م، جانوسزيويسك أ، نيومان ه ب. ورم القواتم: العرض والتشخيص والعلاج. مجلة ارتفاع ضغط الدم J Hypertension . 2006 ؛ مجلد 24(العدد 12): ص 2331-2339.
- ريكاردي ف م. فون ركنغهاوزن الورم العصبي الليفي. مجلة إنكلترا الجديدة للطب New Eng J Med . 1981 ؛ مجلد 305: ص 1617-1627.
- ريسكيتس س ج، فورمان ج ر، رانتبيرري إ، برادشون ن، لالوو ف، آيزات ل، كولي ت ر، آرمسترونج ر، كومار ف ك، موريسون ب ج، أتكسون أ ب، دوكلاص ف، بول س ج، كوك س ج، سرايرانجالينجام ي، كليك ب، كرايبي ج، آيلوين س، ودوررد إ ر، أيفان د ج، هودجسون س ف، موردي ف، جوو س ل، كونيل ج م، بلونيل ت ل، ماكدونالد ف، ماهر م. مخاطر الورم والنمط الظاهري- الوراثي، تحليل النموذج في 358 مريضا يعانون من طفرات السلالة الجينية في SDHC وSDHD. طفرات الانسان Hum Mutat . 2010 ؛ مجلد 31: ص 41-51.
- شيافي ق، بوديكر س س، باوش ب، بيكوييسكا م، جوميك و ف، ستراسبيرغ ت، باولو س، بوشتا م، سالزمان م، هوفمان م، بيرلس أ، برينك آ، سايبولا م، موريسان م، والتر م أ، فوورر ف، فاليمافي م، كاويكي أ، سزوتكوييسكي ز، شايبير ج، وولز م ك، بيكني ب، باوترس س، وايليت - بروزيك ج إ، بايسال ب إ، جانوسزيويسك أ، إنج س، نيومان ه ب. للمجموعة الأوروبية الأمريكية لدراسة المستقتمات. تنبئ انتشار متلازمة ورم المستقتمات المرتبطة بطفرات الجين SDHC. مجلة الجمعية الطبية الأمريكية JAMA . 2005 ؛ مجلد 294(العدد 16): ص 2057-2063.
- شيافي ق، سافوكيدس ت، ترابالزيني ف، كريكو ف، بيازا م، أميستا ب، ديماتي س، ديل بيانو أ، سيشيني م إ، إيريك ز، دي لازاري ب، مانتيرو ف، أوبوشر ج. متلازمة ورم المستقتمات: طفرات الـ SDHB، SDHC، و SDHD في الرأس والرقبة وورم جنبب العقدة العصبية. حوليات أكاديمية نيويورك للعلوم. Ann NY Acad Sci . 2006 ؛ مجلد 1073 (أغسطس): ص 190-197.

- شاييفي ف، ملني ر ل، أندا إ، بلاي ب، كاستيلانو م، روبليدو م، ساسكون أ. هل نحن مبالغون في تقدير انتفاذ الطفرات في SDHB؟. طفرات الانسان Hum Mutat . 2010 ؛ مجلد 31(العدد 6): ص 762-761.
- سايجل إ، بيهميل أ، هين ت، ويرنسبيركر ج، وينهاوسل أ، كاسيرير ك، نايدرلي ب، بفراجنر ر. الدراسات الوراثية الخلوية ودراسات ال CGH لأربعة من أورام الغدد الصم العصبية وخطوط الخلايا السرطانية المشتقة من مريض يعاني من أورام الغدد الصماء المتعددة نوع 1. المجلة الدولية لعلم الأورام Int J Oncology . 1999 ؛ مجلد 15: ص 41-51.
- ستينستروم ج، سفاردسد ك. ورم القواتم في السويد للفترة 1958-1981. تحليل لبيانات السجل الوطني للسرطان. اکتا الطبية الاسكندنافية Acta Med Scand . 1986 ؛ مجلد 15: ص 225-232.
- تاشنر ب إ، جانسين ج س، بيسال ب إ، باوش أ، روسنبرغ إ ح، بروكر - فريندس أ ح، دير مي أ ج، فان أومين ج ج، كورنيلاسي س ج، ديفايلي ب. تقريبا كل أورام جنيب العقدة العصبية الوراثية في هولندا هي بسبب الطفرات في الجين المؤسس SDHD. جين كروموسوم السرطان Gene Chromosome . Cancer . 2001 ؛ مجلد 31: ص 274-281.
- ثومبسون. ورم قواتم الغدة الكظرية وجدولة النقاط للفصل بين الأورام الحميدة من الأورام الخبيثة. المجلة الأمريكية لعلم الأمراض الجراحية Am J Surg Pathol . 2002 ؛ مجلد 26: ص 551-556.
- تايمرس ح ج، جامينيز - روكيلو أ ب، مانيلي م، باسك ك. الجوانب السريرية لورم القواتم وورم المستقدمات ذات الصلة بال SDHC. السرطان ذات الصلة بالغدد الصماء Endocr Relat Cancer . 2009 ؛ مجلد 16 (العدد 2): ص 391-400.
- ثوينون إ، إلكاهون أ ج، جوليموت ج، جامينيز - روكيلو أ ب، بيرثيرات ج، باييري أ، شزيلي ه، جرمولاتو ل، موريسان م، كلين م، ليفيفري ح ، أوفيك ل، فاودري ه، بلوين ب ف، يون ل، أنوار ي. تحديد الجين علامات المحتملة ونظرة ثاقبة لالفيزيولوجيا المرضية الخبيثة من ورم القواتم. مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأيض J Clin Endocrinol Metab . 2007 ؛ مجلد 92(العدد 12): ص 4865-4872.
- ثوينون إ، باييري أ، تانجوي ي، جوليموت ج، مانيسكا د ت، جويرين م، أوفيك ل، موريسان م، كلاين م، بيرثيرات ج، ليفيفري ح، بلوين ب ف، يون ل، أنوار ي. التعبير عن منشطات amidated البيبتيدات الغذائية ومستقبلاتها في أورام القواتم الحميدة والخبيثة: التعبير العالي لمستقبلات ال أدرينوميديولين RDC1

ودورها في بقاء خلايا الورم. السرطان ذات الصلة بالغدد الصماء Endocr Relat Cancer. 2010. ؛
مجلد 17 (العدد 3: سبتمبر): ص 637-651.

• ثوينون إ، باييري أ، يون ل، أنوار ي. التعبير عن البيبتيدات المنشطة ومستقبلاتها في الخلايا أليفة الكروم
و وورم القواتم. الخلية الجزيئية لعلم الأعصاب Cell Mol Neurobiol. 2010. ؛ مجلد 30 (العدد 8:
نوفمبر): ص 1383-1389.

• ترمب د، فارين ب، وودينك س، بانج ج ت، بيسر ج م، بوشانان ك د، إدواردسز س ر، هيث د أ،
جاكسون س إ، جانسين س، لبيس ك، مونسون ج ب، أوهالوران د، سامبسون ج، شاليت س م، وييلر م
ح، زينك أ، تاكير ر ف. الدراسات السريرية للأورام الغدد الصماء المتعددة نوع I. مجلة كيو الطبية Q J
Med. 1996. ؛ مجلد 89: ص 653-669.

• تايمرس ح ج، جامينيز - روكيلو أ ب، مانيلي م، باساك ك. الجوانب السريرية ذات الصلة ب SDHC
في ورم القواتم وورم المستنقعات. السرطان ذات الصلة بالغدد الصماء Endocr Relat Cancer.
2009 ؛ مجلد 16 (العدد 2: يونيو): ص 391-400.

• تايمرس ح ج، كوزوبا أ، شين س س، كاراسكويلو ج أ، لينك أ، أيزنهوفر أ، آدمز ك ت، ليندرس ج و،
باساك ك. التفوق الطبقي لانبعاثات الرسم السطحي للالكترونات الايجابية الفلوري بالديوكسي جلوكوز
مقارنة بغيرها من تقنيات التصوير الوظيفي في تقييم ورم القواتم وورم المستنقعات الأبتثائي المرتبطة بال
SDHB. مجلة علم الأورام السريري J Clin Oncol. 2007 ؛ مجلد 25 (العدد 16: يونيو): ص
2262-2269.

• تايمرس ح ج، شين س س، كاراسكويلو ج أ، واتليي م، لينك أ، هافيكيس ب، أيزنهوفر أ، مارتينوفال،
آدمز ك ت، باساك ك. مقارنة الـ ^{18}F -fluoro-L-DOPA و ^{18}F -fluoro-deoxyglucose و ^{18}F -
fluorodopamine PET ومضان الـ ^{123}I -MIBG في توطين ورم القواتم وورم المستنقعات. مجلة علم
الغدد الصماء السريرية والأيض J Clin Endocrinol Metab. 2009 ؛ مجلد 94(العدد 12): ص
4757-4767.

• تايشلير أ س. ورم القواتم وورم المستنقعات خارج الغدة الكظرية: التحديتات. أرشيف طب المختبرات
المرضية Arch Pathol Lab Med. 2008. ؛ مجلد 132: ص 1272-1284.

• فان دير مي أ ج، ماسوينكيل - موي ب د، كورنيليسي س ج، شميدت ب ح، فان دي كامب ج ج.
طبع الجينومية في اورام الكبة الوراثية: الدليل على نظرية جينية جديدة. لانسييت Lancet. 1989. ؛ مجلد
2: ص 1291-1294.

- فان نيديرفين ف ح، جال ج، فافاير ج، كوربيرشويك إ، اولدينبيرج ر أ، دي بروين إ م، سليدينز ح ف، رافيري ج، دانينبيرج ح، بيتري ب ج، كومينوث ب، باساك ك، هوب و س، بولارد ب ج، مانيلي م، بايلي ج ب، بيرين أ، نايمان س، فيرهوفستاد أ، دي بريني أ ب، ماهر إ ر، تايساير ف، ميتاشي ت، بادوول س، بيرثيرات ج، عمار ل، ألاتاكي د، فان مارك إ، فيراو ف، فرانكويس ج، دي هيردر و و، بيترس م ب، فان لينكي أ، ليندرس ج و، جامينيز - روكيلو أ ب، دي كرايجير ر ر، داينانيس و ن. إجراء الكشف المناعي عن المرضى الذين يعانون من ورم القواتم وورم المستقدمات مع السلالة الجينية لطفرات الجينات لا SDHB ، SDHC ، SDHD: تحليل بأثر رجعي ومستقبلي. لانسيت للأورام Lancet Oncol. 2009 .؛ مجلد10(العدد 8: أغسطس): ص 764-771.
- وولتر م م، رايتنر ر، كايسر ح ر، كويكي ب ل، فينزون د، هولري ك، جنارا ج ر، رينولدس ج س، كلين ج م، زبار ب، لاينهان و م. التوصيف السريري والجيني لورم القواتم في الأسر التي تعاني من مرض فون هيل لينداو: المقارنة مع ورم القواتم المتفرقة يعطي نظرة ثاقبة عن التاريخ الطبيعي لورم القواتم. مجلة جراحة المسالك البولية J Urol . 1998؛ مجلد162 (العدد 8): ص 659-664.
- وولتر م م، هيرينك ج، كايسر ح ر، إنجكويست إ، لاينهان و م. مرض فون هيل لينداو وأورام القواتم. مجلة جراحة المسالك البولية J Urol . 1998؛ مجلد162 (العدد 5): ص 1582-1585.
- وولتر م م، هيرينك ج، جويكي ب ل، لاينهان و م. استئصال الكظر بالمنظار الجزئي في المرضى الذين يعانون من الأشكال الوراثية من ورم القواتم. مجلة جراحة المسالك البولية J Urol . 2000؛ مجلد164 (العدد 1): ص 14-17.
- والزم ك، بيترسين س، كوش ج أ، مان ك، نيومان ه ب، شميد ك و. علاج الأورام بالمنظار لأورام الكظرية الأساسية الكبيرة. المجلة البريطانية للجراحة Br J Surgery . 2005؛ مجلد 92(العدد 6): ص 719-723.
- والزم ك، السينيا ب ف، وينجر ف أ، ديليجيانيس أ، سوزوسيك إ، بيترسين س، أمير أ، جروبيين ح، بايتجين ك، جانسين و ي، فيليب ت، نيومان ه ب، شميد ك و، مان ك. استئصال الكظر الخلفي من خلال الحيز خلف الصفاق - نتائج الإجراءات من 560 أستئصال في 520 مريضاً. الجراحة Surgery . 2006؛ مجلد 140: ص 943-948.
- والزم ك، السينيا ب ف، وينجر ف أ، نيومان ه ب، بيترسين س، شميد ك و، مان ك. استئصال الكظر بالمنظار من خلال الحيز خلف الصفاق لأورام القواتم وأورام جنيب العقدة العصبية: النتائج من 161 ورماً في 126 مريضاً. المجلة العالمية للجراحة World J Surgery . 2006؛ مجلد 30: ص 1-10.

- والزم ك، بايتجين ك، نيومان ه ب، جانسين و ي، فيليب ت، مان ك. استتصال الكظر بالمنظار لأورام القوائم وأورام جنب العقدة العصبية الثنائي، الانفرادي، المتعدد، والمكرر. المجلة العالمية للجراحة World J Surgery . 2002 ؛ مجلد 26: ص 1005-1012.
- ووهليك ن، شويزر ه ، أيريك ز، شمي ك و، والزم ك، روي ف، نيومان ه ب. أورام الغدد الصماء المتعدد نوع 2. أفضل ممارسات البحوث فيعلم الغدد الصماء السريرية والأبيض Best Pract Res Clin Endocrinol Metab . 2010 ؛ مجلد 24(العدد 3): ص 371-387.
- شوسهايم د ح، سكاروليس م س، أجاروول س ك، سايموندس و ف، بيرنس أ ل، سبايجيل أم، مارك س ج. أورام الغدد الصماء المتعدد نوع 1. النتائج الجديدة الأساسية والسريرية. الإتجاهات فيعلم الغدد الصماء والأبيض Trends Endocrinol Metab . 2001 ؛ مجلد 12(العدد 4: يونيو): ص 173-178.
- ياول، شايافي ف، ساسكون أ، كوين ي، إنجلادا - بيريز ل، كنج إ، إ، توليدو ر أ، إركولينوت، رابيزي إ، ريكس س ج، موري ل، جاياشي م، مينودولا أ، تاشين إ، بوريتو ف، لولي ب، لاكوبون م، روسي ج ب، بايوندي ب، ليما - جونير ج ف، كاتر س إ، بيكس م، فايولا م، جروسمان أ ب، جروير س ب، بيرسو أ، كاستيلانو م، توليدو س ب، ماهر إ ر، مانيلي م، اوبوشر ج، روليدو م، داهيا ب ل. طيف انتشار طفرات الجينات FP/TMEM127 في أورام القوائم وأورام جنب العقدة العصبية. مجلة الجمعية الطبية الأمريكية JAMA . 2010 ؛ مجلد 304(العدد 23): ص 2611-2619.
- يون ل، جيوليموت ج، مونتيرو - هاجادجي م، جرمولاتو ل، لييرينس ج، ليفيفري ح، كونتيسي ف، بلوين ب ف، فاودري ح، أنور ي. تحديد السكرينوجرانين II المستمدة من البيبتايد EM66 في أورام القوائم كعلامة في إمكانية التمييز بين الأورام الحميدة مقابل الأورام الخبيثة . مجلة علم الغدد الصماء السريرية والأبيض J Clin Endocrinol Metab . 2003 ؛ مجلد 88(العدد 6): ص 2579-2585.
- زانتور ب، جويهاومي ب، تيساير ف، لوفيل أ، جوينمايتري ز، جامينيز - روكيلو أ ب، بيرتاجنا ز. العقيدات الدرقية تكشف عن ورم المستقدمات في مريض مع طفرة جديدة في السلالة الجينية في الجين نازعة سكسينات B. المجلة الأوروبية للغدد الصماء Eur J Endocrinol . 2004 ؛ مجلد 151(العدد 4): ص 433-438.