

گزارش یک مورد تومور سلول گرانولوزای تخمدان با تولید آندروژن و علائم مردنمایی

دکتر علی‌اصغر میرسعید قاضی، دکتر حسین دلشاد، دکتر رضا مشایخی، دکتر بهار جعفری

چکیده

در این گزارش یافته‌های بالینی و آسیب‌شناسی یک مورد نادر از تومور سلول گرانولوزای تخمدان با تظاهرات آندروژنیک نزد یک دختر ۱۶ ساله توصیف می‌گردد. بیمار با شکایت از آمنوره ۲ ساله مراجعه نموده بود. در معاینه بالینی هیرسوتیسم شدید در مناطق صورت، قفسه صدری و شکم و آتروفی پستان‌ها و خشونت صدا وجود داشت. در اولتراسونوگرافی لگن توده‌ای کیستیک به ابعاد $87 \times 85 \times 66$ میلی‌متر در تخمدان چپ مشهود بود. تستوسترون ۴ نانوگرم در میلی‌لیتر (طبیعی کمتر از یک نانوگرم در میلی‌لیتر) و 17α - هیدروکسی پروژسترون پلازما $3/7$ میکروگرم در لیتر (طبیعی $0/1$ تا 2 میکروگرم در لیتر) اندازه‌گیری گردید. در لاپاراتومی انجام شده توده‌ای از تخمدان چپ به قطر تقریبی ۸ سانتیمتر خارج گردید. مطالعه میکروسکوپی با تومور سلول گرانولوزای تخمدان انطباق داشت. ۸ هفته بعد از عمل جراحی، تستوسترون و 17α - هیدروکسی پروژسترون پلازما به محدوده طبیعی رسید و سیکل قاعدگی بیمار نیز شروع شد. با بررسی منابع فارسی زبان این اولین مورد از تومور سلول گرانولوزای تخمدان با تظاهرات آندروژنیک است که گزارش می‌شود.

واژگان کلیدی: تومور سلول گرانولوزا، آندروژن، تستوسترون، تومور تخمدان

مقدمه

تومورهای سلول گرانولوزای تخمدان از بافت مزانشیمال طناب جنسیⁱ منشأ می‌گیرند. این تومورها اغلب توپرⁱⁱ بوده، در بین نئوپلاسم‌های تخمدان، شایع‌ترین تومورهایی هستند که با تظاهرات آندوکراین همراه می‌باشند. افزایش ترشح استروژن در آنها شایع بوده اما به ندرت ممکن است مسؤول افزایش تولید آندروژن باشند.^{۱-۲} تومورهای گرانولوزای

بزرگسالانⁱⁱⁱ عموماً در سنین یائسگی یا قبل از آن عارض می‌شوند و حداکثر شیوع سنی آنها بین ۵۰ تا ۵۵ سالگی است، اما ممکن است در هر سنی دیده شوند.^۴ این تومور در سنین قبل از بلوغ نادر است و کمتر از یک درصد تومورهای سلول گرانولوزای تخمدان از این نوع است. در این گروه سنی نوع جوانان^{iv} شایع‌تر است که در ۸۰٪ موارد با بلوغ جنسی زودرس همان جنس^v همراه بوده، افزایش ترشح آندروژن بسیار نادر است.^۵

در منابع انگلیسی زبان کمتر از ۵۰ مورد تومور سلول

- i- Sex-cord
- ii- Solid
- iii- Adult type
- iv- Juvenile type
- v- Isosexual

مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم،
نشانی مکاتبه: تهران - اوین - جنب دانشگاه علوم پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان
شهید بهشتی - بیمارستان طالقانی - طبقه دوم - مرکز تحقیقات
غدد درون‌ریز و متابولیسم

E-mail: ghazi@erc-iran-com

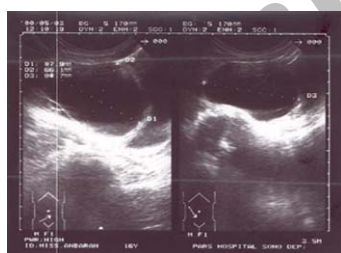
گرانولوزای تولید کننده آندروژن گزارش شده که تنها ۷ مورد از آن در سنین کمتر از ۱۵ سال بوده است.^{۶،۷} در بررسی متون فارسی زبان موردی از این نوع تومور که با ترشح پروژسترون همراه بوده است، توسط نصوحی^۸ گزارش شده است.

معرفی بیمار

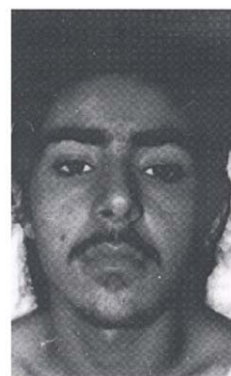
بیمار دختر ۱۶ ساله‌ای اهل و ساکن اردبیل بود که با شکایت آمنوره و هیرسوتیسم پیشرونده مراجعه نموده، سن شروع قاعدگی وی ۱۲ سالگی بود و تا ۲ سال قبل از مراجعه سیکل‌های قاعدگی منظم داشته، ولی پس از آن دچار قطع قاعدگی می‌شود. چند ماه پس از شروع آمنوره بیمار متوجه افزایش رویش موهای ناحیه صورت، بروز آکنه در صورت و خشونت صدا می‌گردد و با پیشرفت رویش موها در مناطق دیگر بدن، رشد پستان‌ها متوقف و اندازه آنها نیز به تدریج کوچکتر می‌شود. در تاریخچه پزشکی نکته قابل توجهی وجود نداشت. در معاینه بالینی قد ۱۶۲ سانتیمتر و وزن ۵۲ کیلوگرم بود. فشارخون بیمار طبیعی بوده و آکنه در صورت و هیرسوتیسم با نمره ۲۲ (FG score) در مناطق وابسته به آندروژن بدن به خصوص در صورت مشهود بود (تصویر ۱).



تصویر ۲- آتروفی واضح پستان‌ها



تصویر ۳- سونوگرافی تخمدان چپ که نشان‌دهنده کیست بزرگ تخمدان است.



تصویر ۱- هیرسوتیسم شدید و آکنه در صورت بیمار

جدول ۱- نتایج آزمایش‌های هورمونی بیمار، قبل و ۲ ماه بعد از عمل جراحی

| هورمون | قبل از عمل | بعد از عمل | مقادیر طبیعی |
|--------|------------|------------|--------------|
|--------|------------|------------|--------------|

| | | | |
|---------------------|-----|-----|------------------------------|
| <۱ | ۰/۳ | ۴ | تستوسترون (ng/mL) |
| ۵-۲۵ | ۷/۸ | ۱۷ | LH (mIU/mL) |
| ۵-۲۴ | ۴/۸ | ۲/۵ | FSH (mIU/mL) |
| ۰/۱-۲ | ۰/۵ | ۲/۷ | ۱۷-هیدروکسی پروژسترون (µg/L) |
| ۵۵-۴۲۳ | ۸۹ | ۱۶۰ | DHEA-SO4 (µg/dL) |
| <۱۰ | <۳ | - | آلفا فتوپروتئین (IU/mL) |
| ۰/۲-۳/۱ | ۲/۵ | - | آندروستندیون (ng/L) |
| Follicular = ۲۰-۱۰۰ | ۱۶۰ | - | استرادیول (pg/mL) |
| Luteal=۱۰۰-۳۵۰ | | | |

در سونوگرافی لگن دو ماه بعد از عمل جراحی ابعاد رحم $۷۲ \times ۴۱ \times ۲۹$ میلی‌متر و ضخامت آندومتر $۵/۴$ میلی‌متر گزارش شد. تخمدان چپ در محل آناتومیک خود وجود نداشت (به علت اوارکتومی قبلی). مایع آزاد در فضای لگن مشاهده نشد. در طی این مدت نیز رشد موهای بیمار کم شده و پستان بیمار در حد مرحله ۳ تانر مشاهده شد. یک بار نیز بیمار عادت ماهیانه داشت.

بحث

حدود ۱۰ درصد تومورهای توپر و بدخیم تخمدان در گروه سلول‌های گرانولوزا قرار می‌گیرند. تومورهای سلول‌های گرانولوزا به طور نوعیک استروژن ترشح می‌نمایند و باعث بلوغ زودرس همان جنس می‌گردند. در بررسی منابع انگلیسی زبان از سال ۱۹۳۰ تا سال ۲۰۰۰ میلادی تنها کمتر از ۵۰ مورد تومور سلول گرانولوزای تولیدکننده آندروژن گزارش شده است. شایع‌ترین علائم و نشانه‌های بالینی گزارش شده در این بیماران هیرسوتیسم، بزرگی کلیتوریس، بزرگی شکم، آمنوره، خشونت صدا و مردنماییⁱⁱ بوده است. بیمار مورد بحث این مقاله نیز بزرگی شکم و تمام علائم ذکر شده را داشت. ریزش موهای قسمت جلوی سر،ⁱⁱⁱ خونریزی واژینال، آکنه، یک توده شکمی، اولیگوآمنوره، قاعدگی نامنظم و کوچک شدن اندازه پستان‌ها کمتر شایع است.^{۶،۷} افزایش تستوسترون پلازما در نیمی از بیماران گزارش شده است.^{۱۶-۱۹} در برخی از بیماران با آندروژن بالا، تنها تظاهرات کلینیکی آمنوره یا اتساع شکم، بدون مردنمایی واضح است.^{۱۹-۱۳،۱۷} در چنین بیمارانی

بیمار علائم مردنماییⁱ به صورت هیپرتروفی عضلات کمر بند شانه‌ای و آتروفی پستان‌ها داشت (تصویر ۲). در معاینه دستگاه ژنیتال بزرگی خفیف کلیتوریس به چشم می‌خورد. در سونوگرافی از لگن، ابعاد رحم و کانال سرویکال طبیعی و ضخامت آندومتر نازک بود. یک توده کیستیک به ابعاد $۸۷ \times ۸۵ \times ۶۶$ میلی‌متر در داخل حفره لگن مشهود بود که به نظر می‌رسید منشأ آن از تخمدان چپ باشد. تخمدان راست نیز حاوی یک تصویر هیپودانس کوچکتر بود (تصویر ۳). آزمایش‌های روتین بیمار طبیعی بود. نتایج آزمایش‌های هورمونی قبل و بعد از عمل جراحی بیمار در جدول (۱) نشان داده شده است.

بیمار تحت لاپاراتومی تجسسی قرار گرفت. در شرح عمل جراحی، رحم کوچک و وجود یک توده بزرگ کیستیک به قطر تقریبی ۸ سانتیمتر در تخمدان چپ و یک توده کیستیک کوچکتر به قطر تقریبی ۳ سانتیمتر در تخمدان راست گزارش گردید و تخمدان سمت چپ بیرون آورده شد (تصویر ۴). در برش‌های تهیه شده از تخمدان سمت چپ پرولیفراسیون نئوپلاستیک سلول‌های تومورال به صورت صفحه‌ای به چشم می‌خورد. این صفحات متشکل از سلول‌های دوکی با هسته بیضی و سیتوپلاسم فراوان بودند. اشکال میکرو و ماکرو فولیکولار با ترشحات ائوزینوفیلیک داخل فولیکول به چشم می‌خورد. کانون‌های سلول‌های لوتئینه در بینابین سلول‌های فولیکولار همراه با ساختمان‌های میکروکیستیک و اشکال میتوزی دیده شد. ساختمان لوله‌ها تغییر پاتولوژیک نداشت. در برش‌های تهیه شده از تخمدان سمت راست یک ضایعه کیستیک که از سلول‌های لوتئال مفروش شده بود، دیده شد.

ii- Virilization

iii- Baldness

i- Musculinization

علاوه بر این دو مورد، ۲ بیمار دیگر نیز متاستاز نشان داده بودند. یکی از این بیماران مبتلا به نوع بالغان تومور گرانولوزای تخمدان با متاستاز به مثانه و سپس کبد و ستون فقرات بود که ۳ و ۴ سال بعد از تشخیص اولیه عارض شده بودند.^{۱۷} بیمار دوم مبتلا به نوع جوانان تومور بود که در ۶ ماه بعد از تشخیص اولیه، علایم متاستاز به امینوم و پریتون را نشان داد.^{۱۵} در ۳۵ بیمار دیگر تا ۴ سال بعد علایمی از عود تومور مشاهده نشد و با توجه به بقای عمر ۵ ساله بیماران به نظر می‌رسد تومور نوع جوانان دارای پیش‌آگهی بهتری باشد.

به طور خلاصه، افزایش تولید آندروژن که اکثراً با مردنمایی و آمنوره توأم است، از تظاهرات نادر انواع بالغان و جوانان تومورهای سلول‌های گرانولوزای تخمدان در تمام گروه‌های سنی می‌تواند باشد. پیش‌آگهی این تومورها معمولاً خوب است، اما احتمال عود یا متاستاز به مناطق دور دست نیز وجود دارد. اندازه‌گیری آندروژن‌های سرم پس از خارج نمودن تومور می‌تواند معیار خوبی از بهبود یا عود این گونه تومورها باشد. در بیمار ما ۲ ماه بعد از عمل جراحی قاعدگی‌ها شروع شد که در مقایسه با سایر موارد بسیار سریع بود و علامت خوبی از عدم وجود متاستاز بیماری است. در اکثر موارد بین سه ماه تا یک سال قاعدگی مجدداً برقرار می‌گردد. رشد موهای صورت ممکن است تا مدت‌ها باقی بماند که در این صورت باید از داروهای آنتی‌آندروژن استفاده نمود.

وجود اختلال در Postnuclear translocation کمپلکس گیرنده - استروئید مطرح شده است.^{۱۳} در اکثر بیماران گزارش شده، بعد از عمل جراحی و خارج نمودن تومور، تظاهرات آندروژنیک از بین رفته و سطح تستوسترون پلازما نیز به حد طبیعی رسیده است.

در مورد بیمار معرفی شده نیز ۸ هفته بعد از خارج نمودن تومور، غلظت آندروژن‌های پلازما به حد طبیعی رسید و از نظر علایم مردنمایی نیز تا حدودی بهبود نشان



تصویر ۴- تصویر ماکروسکوپی کیست‌های تخمدان چپ و راست به هنگام لاپاراتومی

داد. پس از آن نیز بیمار یک بار سیکل قاعدگی را تجربه نمود. در تعدادی از بیماران گزارش شده علی‌رغم خروج تومور و طبیعی شدن غلظت آندروژن‌های سرم، خشونت صدا و هیرسوتیسم پابرجاست.^{۲۰،۲۱}

از بین بیماران گزارش شده در منابع موجود، ۲ بیمار از ۳۹ بیماری که پیگیری داشته‌اند در عرض ۱ تا ۴ سال بعد از تشخیص فوت نموده‌اند.^{۱۴،۱} بیمار اول مبتلا به تومور گرانولوزای نوع جوانان و در Stage III بیماری بود. بیمار دوم مبتلا به نوع بالغان تومور و در Stage I بیماری بود.

Reference

- Nakashima N, Young RH, Scully RE. Androgenic granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathologic analysis of 17 cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 1984; 108:786-91.
- Bjorkholm E, Pettersson F. Granulosa-cell and theca-cell tumors. The clinical picture and long-term outcome for the Radiumhemmet series. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1980; 59:361-5.
- Evans AT 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol.* 1980; 55:231-8.
- Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of ovary, maldeveloped gonads. Fallopian tube and broad ligament. In: *Atlas of Tumore Patholgy.* 1996; p.169-87.
- Young RH, Welch WR, Dickersin GR, Scully RE. Ovarian sex cord tumor with annular tubules: review of 74 cases including 27 with Peutz-Jeghers syndrome and four with adenoma malignum of the cervix. *Cancer.* 1982; 50:1384-402.
- Robinson MR. Primary and secondary ovarian cancer. A histogenetic, morphological and clinical study. *Surg Gynecol Obstet.* 1930; 51:321-44.
- Cronje HS, Niemand I, Bam RH, Woodruff JD. Granulosa and theca cell tumors in children: a report of 17 cases and literature review. *Obstet Gynecol Surv.* 1998; 53:240-7.
- نصوحی جعفر. یک مورد تومور گرانولوزا سل با ترشح پروژسترون. پژوهش در پزشکی، ۱۳۷۶. سال ۲۱، شماره ۳، صفحات ۹۳ تا ۸۷.
- Mills IH, Brooks RV. Hirsutism associated with a testosterone producing ovarian cyst. *Proc R Soc Med.* 1959; 52:1051-2.
- Norris HJ, Taylor HB. Virilization associated with cystic granulosa tumors. *Obstet Gynecol.* 1969; 34:629-35.
- Giuntoli RL, Celebre JA, Wu CH, Wheeler JE, Mikuta JJ. Androgenic function of a granulosa cell tumor. *Obstet Gynecol.* 1976; 47:77-9.
- Wilson SJ, Young BK, Katz M, Kammerman S, Epstein J, Bigelow B. A gonadotropin-responsive virilizing granulosa tumor. *Diagn Gynecol Obstet.* 1980; 2:275-81.
- Taylor HC, Velasco ME, Flores SG, Berg G, Brown TR. Amenorrhoea and failure to virilize in a patient with a testosterone secreting granulosa cell tumour. *Clin Endocrinol.* 1982; 17:557-67.
- Takeuchi H, Hamada H, Sodemoto Y, Ushigome S. Juvenile granulosa cell tumor associated with rapid distant metastases. *Acta Pathol Jpn.* 1983; 33:537-45.
- Betta P, Bellingeri D. Androgenic juvenile granulosa cell tumour. Case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1985; 6:71-4.
- Zaydon C, Bogaars HA, Tucci JR. Virilizing granulosa cell tumor responsive to human chorionic gonadotropin and oral contraceptive with 8-year followup. *Int J Gynaecol Obstet.* 1989; 29:87-90.
- Jarabak J, Talerman A. Virilization due to a metastasizing granulosa cell tumor. *Int J Gynecol Pathol.* 1983; 2:316-24.
- Francois Y, Berlier P, Chatelain P, Francois R. [Virilizing ovarian tumor in an adolescent] *Pediatrie.* 1990; 45:105-7.
- Caron P, Cogne M, Rumeau JL, Hoff J. Androgenic granulosa cell tumor of the ovary: in vivo hormonal studies. *J Endocrinol Invest.* 1993; 16:545-8.
- Beston J, Marshall R, Chiffelle T. Schlero polycystic (stein leventhal) ovary with an arrhenoblastoma of the opposite gonad. *Am J Obstet Gynecol.* 1962; 83:93-100.

Archive of SID