

گزارش یک مورد تومور گرانولوزاسل جوونایل بیضه در شیرخوار ۳ ماهه

دکتر ننا زابلی نژاد*، دکتر صادق صادقی پور رودسری**، دکتر دینا امیدوار تهرانی***

تاریخ دریافت مقاله: ۸۴/۳/۱۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۴/۹/۵

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد، دانشکده پزشکی، گروه پاتولوژی

** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد، دانشکده پزشکی، گروه بیماری‌های اطفال و نوزادان

*** دستیار پاتولوژی

چکیده

تومور گرانولوزاسل جوونایل از گروه نادر و خوش خیم تومورهای طناب جنسی استرومال بیضه است. با اینکه تنها ۱/۲٪ از کل تومورهای بیضه را در قبل از سن بلوغ شامل می‌شود، اما یکی از شایعترین تومورهای مادرزادی بیضه و دوره شیرخوارگی نیز می‌باشد. برخلاف سایر تومورهای طناب جنسی استرومال در جنس مذکر و نیز تومور مشابه در تخمدان از نظر بالینی فاقد نشانه‌های آندوکراین است.

در این مقاله یک مورد تومور گرانولوزاسل جوونایل بیضه چپ در شیرخوار ۳ ماهه گزارش می‌گردد. (مجله طبیب شرق، سال هفتم،

شماره ۳، پائیز ۱۳۸۴، ص ۲۴۵ تا ۲۵۰)

کلواژه‌ها: بیضه، تومور طناب جنسی استرومال، تومور گرانولوزاسل جوونایل

مقدمه

پروتکل درمانی مناسب ضروری خواهد بود.

معرفی بیمار

شیرخوار پسر ۳ ماهه با تشخیص توده اسکروتال چپ از بدو تولد در اسفند ماه ۱۳۸۲ به کلینیک جراحی اطفال بیمارستان دکتر شیخ ارجاع گردید. بیمار فرزند اول خانواده بوده و سابقه بیماری خاصی نداشت. حال عمومی خوب و در مشاهده ناحیه ژنیتال طبیعی و شواهدی به نفع اختلال هورمونی رویت نشد. در معاینه و در لمس اسکروتوم و بیضه چپ توده ای با سطح صاف و بدون حساسیت وجود داشت (شکل ۱).



شکل ۱: توده اسکروتوم و بیضه چپ (قبل از عمل)

تومور گرانولوزاسل جوونایل (JGCT یا juvenile

granulosa cell tumor) تومور نادر بیضه از گروه تومورهای طناب جنسی استرومال و در عین حال یکی از شایعترین تومورهای مادرزادی بیضه و خاص دوره شیرخوارگی است. علی‌رغم شباهت هیستولوژیک با JGCT تخمدان، از نظر بالینی متمایز از آن بوده چرا که در گروه سنی جوان‌تر (نوزادی و شیرخوارگی) دیده شده و معمولاً با نشانه‌های افزایش هورمون استروئیدی همراه نیست. در مقابل، همراهی آن با اختلالات کروموزوم جنسی و ابهامات ارگان جنسی (ambiguous genitalia) ذکر گردیده است.^(۱-۳)

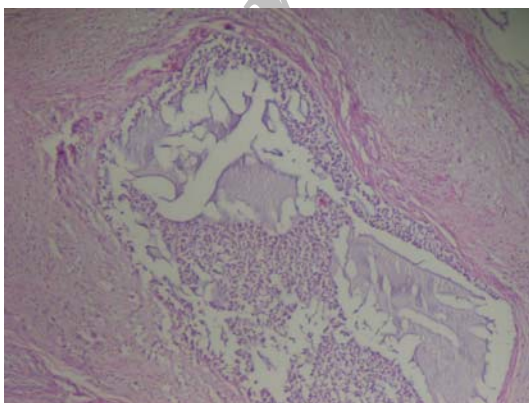
اولین مورد این تومور توسط Crump در سال ۱۹۸۳ گزارش گردید، سپس Lawrence و همکارانش با گزارش ۱۴ مورد از این تومور، آن را به عنوان توموری با ویژگی‌های مشخص بالینی و پاتولوژیک معرفی نمودند.^(۳) گزارش این مورد JGCT بیضه در شیرخوار ۳ ماهه با هدف ایجاد توجه هر چه بیشتر به تظاهرات بالینی و خصوصیات مورفولوژیک تومور نادر فوق انجام شده که جهت رسیدن به تشخیص صحیح و انتخاب

اسفنجی و میگزوئید و قوام نرم همراه با طناب اسپرما تیک به طول ۵/۵ و حداکثر دیامتر ۰/۵cm بود.



شکل ۳: بیضه چپ با نمای تومورال (بعد از انجام اورکیکتومی ادیکال)

در بررسی میکروسکوپی برش‌های متعدد تهیه شده پرولیفراسیون نئوپلازیک متشکل از ندول‌های سلولر ساخته شده از سلول‌هایی با هسته‌های هیپرکروم گرد و بیضی شکل در زمینه سیتوپلاسمی روشن یا واکوئله دارای تصاویر متعدد میتوز $10-15/10$ HPF و ایجاد طرح فولیکولر، solid و یا کیستیک محتوی ترشحات بازوفیل در استرومای فیبرو با سلول‌های دوکی شکل مشاهده شد (شکل ۴ و ۵). در کنار برداشت مقاطعی از توبول‌های سمینفر و اپیدیدیم دیده شد، برش‌های تهیه شده از طناب اسپرما تیک بدون ابتلاء نئوپلازیک بود.



شکل ۴: ندول‌های سلولر با ایجاد طرح فولیکولر و کیستیک ممتهوی ترشحات بازوفیل (۴۰× هماتوکسین و انوزین)

در آزمایش‌های انجام شده شمارش گلبول سفید $11500/mm^3$ با ۸۰ درصد لنفوسیت و ۲۰ درصد پلی مورفونوکلئوتروفیل، هموگلوبین $11/4$ gr/d، هماتوکریت $34/5$ درصد، $MCV = 83/4$ fl، $MCH = 27/5$ pg، $MCHC = 32/9$ gr/d، شمارش پلاکت $467000/mm^3$ و PT، PTT، یونوگرام و سایر آزمایش‌های بیوشیمی، همچنین میزان آلفا فتوپروتئین و β -HCG سرم در حد طبیعی بود.

در سونوگرافی انجام شده تصویر توده گرد هیپواکو به ابعاد 25×35 mm احتمالاً با منشاء اپیدیدیم در اسکروتوم چپ مشاهده شد (شکل ۲). همچنین تصویر ناحیه ای با اکوی مشابه بیضه در قسمت بالایی توده با قطر ۸ میلی متر رویت گردید. کبد، طحال، پانکراس، کیسه صفرا، مجاری صفراوی، کلیه‌ها، حالب‌ها و مثانه در حد طبیعی بود. مایع آزاد، توده فضاگیر و لنفادنوپاتی پارا آئورتیک نیز مشاهده نگردید.



شکل ۲: توده گرد هیپواکو در اسکروتوم چپ

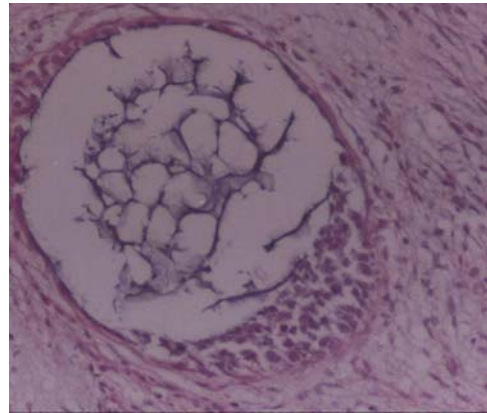
بیمار با تشخیص احتمالی توده بیضه چپ تحت عمل جراحی و انسزیون اسکروتال قرار گرفت. با توجه به نمای تومورال و قوام سفت بیضه چپ با انجام انسزیون اینگوینال، عمل اورکیکتومی رادیکال چپ جهت بیمار انجام شد (شکل ۳). در بررسی آسیب شناسی و ماکروسکوپی اورکیکتومی چپ به وزن ۱۳ گرم و به ابعاد $3/5 \times 2 \times 1/5$ cm برش خورده، دارای توموری کرمی رنگ به اقطار $3 \times 2/5$ cm و توپر با نواحی

گزارش شده است.^(۸۷) برخلاف سایر تومورهای این گروه در جنس مذکر و نیز JGCT تخمدان، افزایش هورمون‌های استروئیدی و نشانه‌های بالینی مربوطه در این تومور مشاهده نمی‌گردد.^(۳) در سونوگرافی به طور معمول به صورت توده کمپلکس، دارای چندین سپتا و هیپواکو می‌باشد.^(۴)

JGCT بیضه به طور معمول یک‌طرفه بوده و اندازه آن بر اساس گزارش‌های موجود از ۰/۸ تا ۶/۵ سانتی‌متر متغیر است. تومور با حدود مشخص و تماما کیستیک و یا توپر-کیستیک است. کیست‌ها محتوی مایع سرریزی روشن و یا مختصری موکوئید می‌باشند.^(۳۱)

از نظر ریزی‌نمی نمای فولیکولر و Solid مشاهده می‌شود. فولیکول‌ها با اندازه‌های متغیر مفروش از سلول‌های گرانولوزای پلی‌گونال و مطبق با هسته‌های گرد یا بیضی مرکزی و مقادیر متوسط سیتوپلاسم اسیدوفیل هستند. شیار هسته‌ای و یا اجسام Call-Exner مشاهده نمی‌شود. لومن فولیکول‌ها با موسیکارمین رنگ پذیر نشان می‌دهد. در اطراف کلاسترهای سلول‌های گرانولوزا، باندهایی از سلول‌های دوکی با ضخامت متغیر دیده می‌شود.

در حد فاصل فولیکول‌ها و نواحی Solid، استرومای پر عروق با زمینه میگزوئید و تا حدودی بازوفیل وجود دارد. در این استروما سلول‌های دوکی با ویژگی سلول‌های عضله صاف و نیز سلول‌های تکا و گرانولوزا قابل مشاهده است. هیپرسلولاریتی و پلنومورفیسم متغیر بوده و غالباً میتوز به تعداد فراوان HPF/۱۰ (۱-۲۴) دیده می‌شود.^(۳۱) در بررسی ایمنوهیستوشیمی واکنش مثبت جهت سیتوکراتین (سیتوکراتین با وزن ملکولی پائین)، ویمنتین (Vimentin) و اینهیبین (inhibin) عمدتاً در سلول‌های گرانولوزا و در مواردی در سلول‌های دوکی استروما مشاهده شده، همچنین واکنش مثبت جهت اکتین خاص عضله (muscle specific actin) و دسمین در سلول‌های دوکی استروما دیده می‌شود.^(۱-۳)



شکل ۵: مقاطع فولیکولر مفروش از سلول‌های گرانولوزا ممتوی ترشحات بازوفیل (۲۰۰× هماتوکسین و ائوزین)

در بررسی ایمنوهیستوشیمی، سلول‌های نئوپلازیک از نظر CD99 و ویمنتین واکنش مثبت و از نظر آلفا فیتوپروتئین، CEA و EMA واکنش منفی نشان دادند. مجموع یافته‌های فوق تشخیص تومور گرانولوزاسل جوونایل را محقق ساخت. با توجه به تشخیص فوق، جهت بیمار کاربوتایپ درخواست گردید که طبیعی (46XY) بود.

تا لحظه گزارش این مورد که حدود ۱۸ ماه از حذف تومور بدون انجام درمانی دیگر می‌گذرد، حال عمومی بیمار کاملاً خوب و شواهدی به نفع عود یا متاستاز وجود ندارد.

بحث

تومور گرانولوزاسل جوونایل (JGCT)، تومور نادر و خوش خیم از گروه تومورهای طناب جنسی استرومال بیضه است. گرچه در یک بررسی تنها ۱/۲ درصد از کل تومورهای دوره قبل از بلوغ را شامل شده اما شایع‌ترین تومور این گروه در دوره شیرخوارگی است.^(۴)

JGCT عمدتاً در دوره نوزادی و شیرخوارگی و در مواردی به طور مادرزادی مشاهده می‌گردد.^(۱-۴) بالاترین سن گزارش شده در یک مطالعه ۴ سالگی بوده است.^(۵) معمولاً به صورت توده اسکروتال و کمتر توده شکمی و یا اینگوینال و در مواردی با بیضه‌های نزول نیافته تظاهر می‌کند.^(۲،۶) وجود اختلالات کاربوتایپ نظیر کروموزوم‌های جنسی غیر طبیعی و یا ابهامات ارگان جنسی مانند هرمافرودیسیم واقعی همراه با این تومور

میکروسکوپ الکترونی منجر به تصحیح تشخیص فوق گردیده است.^(۵) از سوی دیگر وجود تغییرات دژنراتیو شدید و یا ایجاد کیست‌های متعدد با پوشش سلولی نامشخص و استرومای فیبرو و هیالینیزه‌نمایی مشابه مزوتلیوما مالتی کیستیک، لنفانژیوم کیستیک و یا دیس پلازی کیستیک را تقلید خواهد نمود که در این موارد انجام برش‌های متعدد و توجه به سلول‌های گرانولوزای پوشاننده این فضاها کیستیک در راهیابی به تشخیص صحیح کمک کننده خواهد بود.^(۱۰)

در پیگیری طولانی مدت بیماران هیچ مورد از عود موضعی یا متاستاز دوردست از این تومور دیده نشده و به عنوان نئوپلاسم خوش‌خیم در نظر گرفته می‌شود.^(۱۱و۱۲) علی‌رغم اینکه اورکیکتومی به عنوان تنها درمان لازم جهت این تومور ذکر شده،^(۱۲و۱۳) اما در مطالعات اخیر به حفظ بیضه و حذف تومور (testis sparing enucleating) به عنوان روش درمانی مناسب اشاره گردیده است.^(۴)

در بررسی با میکروسکوپ الکترونی ۳ نوع سلول (سلول‌های عضله صاف، سلول‌های تکا و سلول‌های گرانولوزا با مورفولوژی دوگانه) شناسایی شده و علاوه بر آن ۴ نوع جانکشن بین سلولی نیز در سلول‌ها مشاهده گردیده است.^(۳) یافته‌های اخیر موید آن است که تمایز بعدی استرومای گناد ابتدایی (Primitive) و مولتی پتانسیل در جهت ایجاد سلول‌های گرانولوزا، تکا، سلول‌های عضله صاف و یا سلول هیبرید با مورفولوژی دوگانه بخشی از روند نئوپلازیک JGCT باشد که تحت عوامل محرک و مناسب ایجاد کننده تومور هم در تخمدان و هم در بیضه رخ می‌دهد.^(۹و۳)

مهم‌ترین تشخیص افتراقی JGCT بیضه، تومور کیسه زرده است که توجه به عدم وجود اجسام Schiller-Duvall، واکنش مثبت inhibin و واکنش منفی جهت آلفا فیتوپروتئین (AFP) در افتراق این دو تومور کمک کننده خواهد بود.^(۴) در یک مورد گزارش شده با توجه به نمای کاملاً تمایز نیافته و میتوز فراوان تشخیص تومور با سلول گرد کوچک (Small round cell tumor of childhood) برای بیمار گذاشته شده که بررسی‌های بعدی ایمنو هیستوشیمی و

References

- Hosain AN, Selby DM, Dehner LP. Male reproductive system including intersex disorders. In: Stocker JT, Dehner LP. Pediatric pathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 2001. PP. 961.
- Rosai J. Rosai and ackerman's surgical pathology. 9th ed. Edinburgh: Mosby; 2004. PP.1440.
- Perez-Atayde AR, Joste N, Mulhern H. Juvenile granulosa cell tumor of the infantile testis. Evidence of a dual epithelial-smooth muscle differentiation. Am J Surg Pathol 1996; 20: 72-9.
- Shukla AR, Huff DS, Canning DA, et al. Juvenile granulosa cell tumor of the testis: contemporary clinical management and pathological diagnosis. J Urol 2004; 171: 1900-2.
- Fidda N, Weeks DA. Juvenile granulosa cell tumor of the testis: a case presenting as a small round cell tumor of childhood. Ultrastruct Pathol 2003; 27: 451-5.

6. Nieto N, Torres-Valdivieso MJ, Agudo P, et al. Juvenile granulosa cell tumor of the testis: Case report and review of literature. *Tumori* 2002; 88:72-4.
7. Tanaka Y, Sasaki Y, Tachibana K, et al. Testicular juvenile granulosa cell tumor in an infant with X/XY mosaicism clinically diagnosed as true hermaphrodisms.
8. Plesner KB, Jacobsen BB, Kock KE, et al. Granulosa cell tumors in children. *Ugeskr Laeger* 2000; 162: 3731-3.
9. Groisman GM, Dische MR, Fine EM, Unger PD. Juvenile granulosa cell tumor of the testis: a comparative immunohistochemical study with normal infantile gonads. *Pediatr Pathol* 1993; 13: 389- 400.
10. Chan JK, Chan VS, Mak KL. Congenital juvenile granulosa cell tumor of the testis: report of a case showing extensive degenerative changes. *Histopathology* 1990; 17: 75-80.
11. Chan YF, Restall P, Kimble R. Juvenile Granulosa cell tumor of the testis: report of two cases in newborns. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 752-3.
12. Fagin R, Berbescu E, Landis S, et al. Juvenile granulosa cell tumor of the testis. *Urology* 2003; 62: 351.

Juvenile granulosa cell tumor of the testis in a 3-month-old infant

Zabolinejad N., MD*; Sadeghipor S., MD**; Omidvartehrani D., MD***

Juvenile granulosa cell tumor (JGCT) is a rarely diagnosed subset of benign sex cord-stromal testis tumors. Although it accounts for only 1.2% of all prepubertal testis tumors, the JGCT is one of the most common congenital and infantile testicular neoplasms. In contrast to other sex cord-stromal tumors in boys and to the ovarian homologue of the JGCT, there are no clinically evident endocrine manifestations.

In this article we report a case of juvenile granulosa cell tumor of the left testis in a 3-month-old infant.

KEY WORDS: *Testis, Sex cord-stromal tumor, Juvenile granulosa cell tumor*

*Pathology dept, Faculty of medicine, Mashhad University of Medical Sciences and health services, Mashhad, Iran.

**Pediatric disease Dept, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences and health services, Mashhad, Iran.

***Assistant of Pathology, Mashhad University of Medical Sciences and health services, Mashhad, Iran.

Archive of SID