

پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
سال ۲۱، شماره ۳، صفحات ۸۷-۹۳ (مهر- آذر ۱۳۷۶)

یک مورد تومور گرانولوزاسل با ترشح پروژسترون

دکتر جعفر نصوحی
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

خلاصه

تومورهای گرانولوزاسل (Granulosa cell) شایعترین تومورهای هورمونساز تخمدانی هستند که در دو نوع هیستولوژیک افراد بالغ و جوانان مشاهده می‌شود. این تومورها بیشتر اوقات استروژن و گاهی آندروژن تولید می‌کنند؛ به طوری که، تظاهرات بالینی مربوط به هورمون مترشح در تشخیص قبل از عمل نقش مهمی دارد. به علاوه، می‌توان از آن به عنوان نشانگر تومور (Tumor marker) استفاده کرد. ترشح پروژسترون توسط این تومورها تاکنون در دو بیمار گزارش شده است لذا از عوامل موثر در تولید این هورمون - توسط تومور- و اهمیت بالینی آن اطلاعات چندانی در دست نیست.

در این نوشتار، دختر بچه مبتلا به تومور گرانولوزاسل با ترشح پروژسترون و استروژن که به علت اتساع و درد شکم و تظاهرات بلوغ جنسی مراجعه کرده بود، معرفی می‌شود. ویژگیهای بالینی این بیمار نشان می‌دهد که اولاً ترشح پروژسترون توسط این تومورها ارتباطی به سن بیمار و طرح بافتی تومور ندارد؛ ثانیاً پروژسترون در شرایط خاصی می‌تواند به عنوان نشانگر تومور ارجح نسبت به استروژن، مورد انتخاب قرار گیرد و بررسی ترشح آن را در تمام بیماران گرفتار این تومور می‌توان توصیه کرد.

مقدمه

تومورهای گرانولوزاسل که ۳ تا ۱۰ درصد بدخیمی‌های تخمدان را تشکیل می‌دهند از درجه بدخیمی پایینی برخوردارند (۱). نوع بالغین تومور فقط در ۵ درصد موارد قبل از بلوغ دیده می‌شود. نوع جوانان در ۸۵ درصد موارد زیر ۲۰ سالگی گزارش شده است (۲). تومورهای گرانولوزا در سه چهارم موارد فعالیت درون‌ریز دارند و ۸۰ درصد تومورهای هورمون‌ساز تخمدان را تشکیل می‌دهند. فعالیت هورمونی تومور تقریباً همیشه استروئیک است لذا تظاهرات بالینی مربوط به آن، یعنی بلوغ زودرس، اختلال عادت ماهانه، خونریزی رحمی در دوران یائسگی و تغییرات هیپرپلاستیک و آتپیک آندومتر از ویژگیهای مهم بیماران مبتلا به شمار می‌آید. به علاوه، استروژن سرم این بیماران می‌تواند به عنوان نشانگر تومور در مراحل مختلف بالینی مورد استفاده قرار گیرد.

در بعضی از تومورهای گرانولوزاسل فعالیت آندروژنیک شکل غالب آندوکرینولوژیکی تومور است. در یک بررسی به عمل آمده از ۲۲ مورد از این نوع تومور تظاهرات بالینی مردانه (Virilization) در حد چشمگیر در بیشتر بیماران گزارش شده است (۳).

ترشح پروژسترون از سلولهای تومور گرانولوزا دور از انتظار نیست چون این موضوع نه تنها در بررسی خارج از بدن و در کشت بافتی نشان داده شده است (۴)، که در موارد نادری تغییرات آندومتر مشابه تغییرات ترشچی همراه این تومور دیده شده است (۵). با این همه، معلوم نشده است که این یافته چرا اولاً "خیلی نادر است؛ ثانیاً"، از نظر بالینی چه اهمیتی دارد.

معرفی بیمار

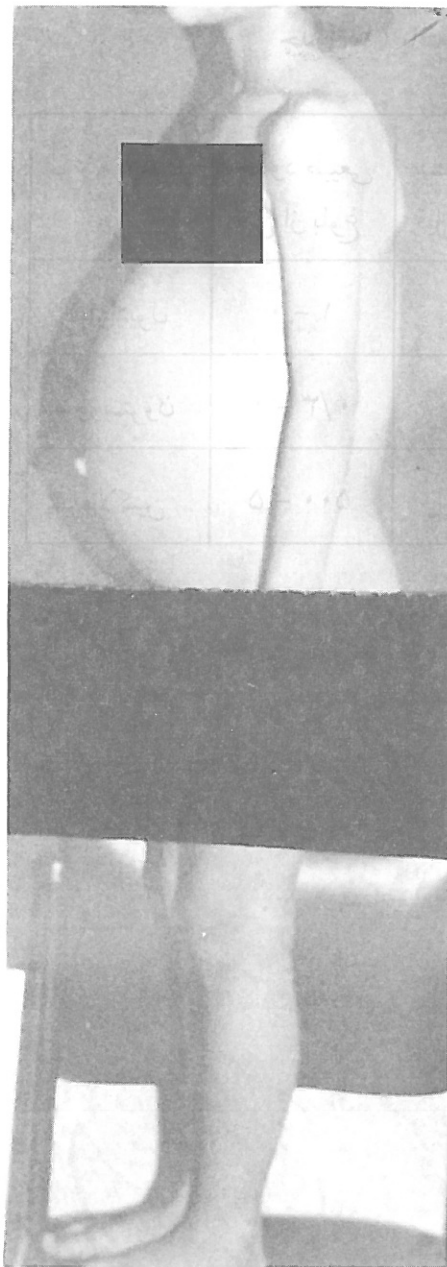
دختر بچه هفت ساله م.ر.، به علت درد شکم به مرکز پزشکی شهدای تجریش مراجعه می‌کند. به گفته

والدین بیمار مشکلات وی از هفت ماه قبل از مراجعه به صورت رشد پستانها و یک ماه بعد خونریزی دستگاه تناسلی شروع شده بود که به عنوان بلوغ زود هنگام اهمیت زیادی به آن نمی‌دهند. ولی، در ماههای بعد به علت بزرگ شدن تدریجی شکم همراه با درد اطرافیان بیمار را نگران می‌کند و او را به بیمارستان می‌آورند.

در معاینه قد بیمار ۱۳۱ سانتیمتر و وزن او ۳۱/۵ کیلوگرم بود. ظاهر نزار و شکم برآمده بیمار جلب توجه می‌کرد (شکل ۱ و ۲). در لمس شکم توده‌ای بزرگ با قوام یک نواخت تمام حفره عمومی را پر کرده بود. رشد پستانها در مرحله Tanner III، رشد موهای استخوان عانه در مرحله Tanner II و دستگاه تناسلی خارجی طبیعی بود. در سونوگرافی لگن و شکم توده بزرگ چند حفره‌ای مشاهده شد. سن استخوانی بیمار ۹ گزارش شد ($Z=2/4$). در بررسیهای هورمونی یافته‌های غیرطبیعی عبارت بودند از مقادیر بالای سرمی استروژن، پروژسترون و پرولاکتین (جدول ۱)*. سطح سرمی گونادوتروپین‌ها و تیروتروپین در حد طبیعی بود ($FSH=0/1IU/L$ ، $LH=0/6IU/L$ و $TSH=2/1 micIU/ml$). با تشخیص تومور تخمدانی شکم بیمار باز شد. در شکم توده‌ای بزرگ به رنگ خاکستری با سطح صاف بدون چسبندگی دیده شد که به اطراف - از لگن تا زیر دیافراگم - ادامه داشت و با تخمدان راست ارتباط داشت. تومور همراه با لوله رحمی همان طرف برداشته شد. در بررسی شکم و لگن، یافته غیرطبیعی وجود نداشت. جواب بافت‌شناختی به روش انجماد، غیر بدخیم بود و لذا شکم بسته شد.

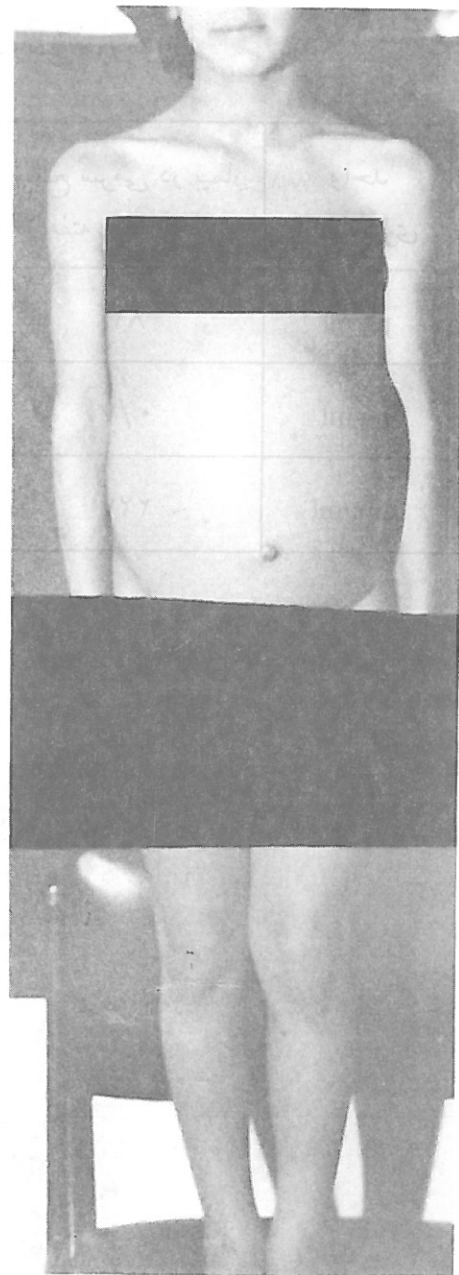
گزارش آسیب‌شناسی. در بررسی ماکروسکوپی تومور کیستیک، کپسوله، سطح خارجی صاف به وزن ۶۴۵۰ گرم و قطرهای آن $25 \times 18 \times 16$ سانتیمتر بود. در

* از کیت‌های BYK Sangtec آلمانی استفاده شد.



شکل ۲

ترشحاتی بازوفیلیک و از یک ردیف سلولهای با سیتوپلاسم نسبتاً "بزرگ به رنگ روشن مفروش شده بودند. اجسام کال اکسیر یافت نمی شود. صفحات سلولی متشکل از یاخته‌هایی با سیتوپلاسم بزرگ هسته هیپرکروم و بدون شکاف هستند. برخی از سلولهای مذکور دارای

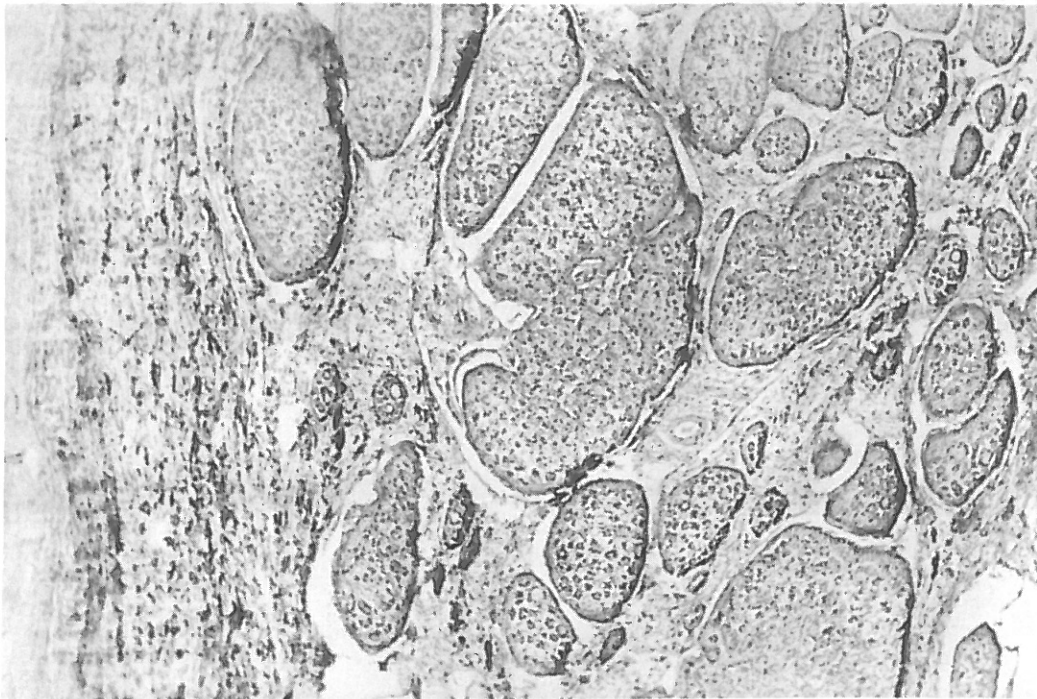


شکل ۱

سطح برش به طور متناوب مناطق کیستیک کوچک متعدد و قسمتهای توپر زرد مایل به خاکستری با قوام نرم مشهود بود. آزمایشهای ریزینی از مناطق توپر نئوپلاسمی با آرایش لوپرلر شامل صفحات توپر و یکنواخت سلولی و یا با نمای فولیکولر را نشان می دهد. فولیکولها حاوی ماده

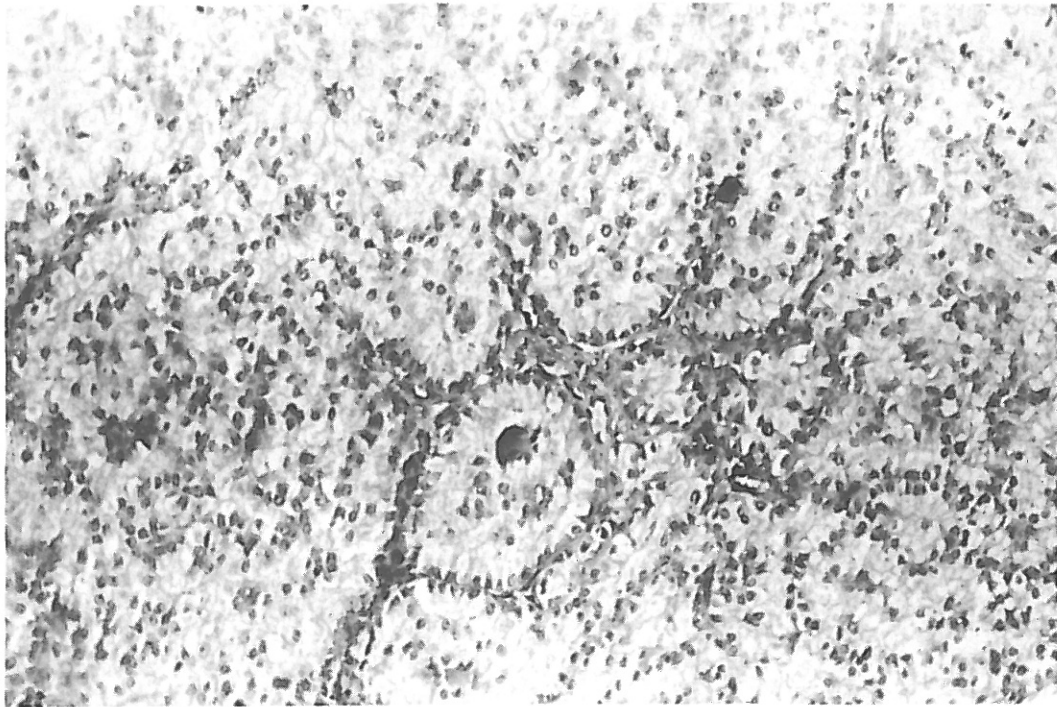
جدول (۱) یافته‌های غیرطبیعی در بررسی هورمونال

نوع هورمون	حدود طبیعی قبل از بلوغ	سطح سرمی در بیمار قبل از عمل جراحی	سطح سرمی در بیمار ۳ هفته بعد از عمل	واحد اندازه‌گیری
استرادیول	۱ - ۰	۲۵۳	۸۲	pg/ml
پروژسترون	۰/۳ - ۰	۲۵/۶	۰/۷	ng/ml
پرولاکتین	۵۰۰ - ۵	۱۱۱۸	۲۲۷	miu/ml

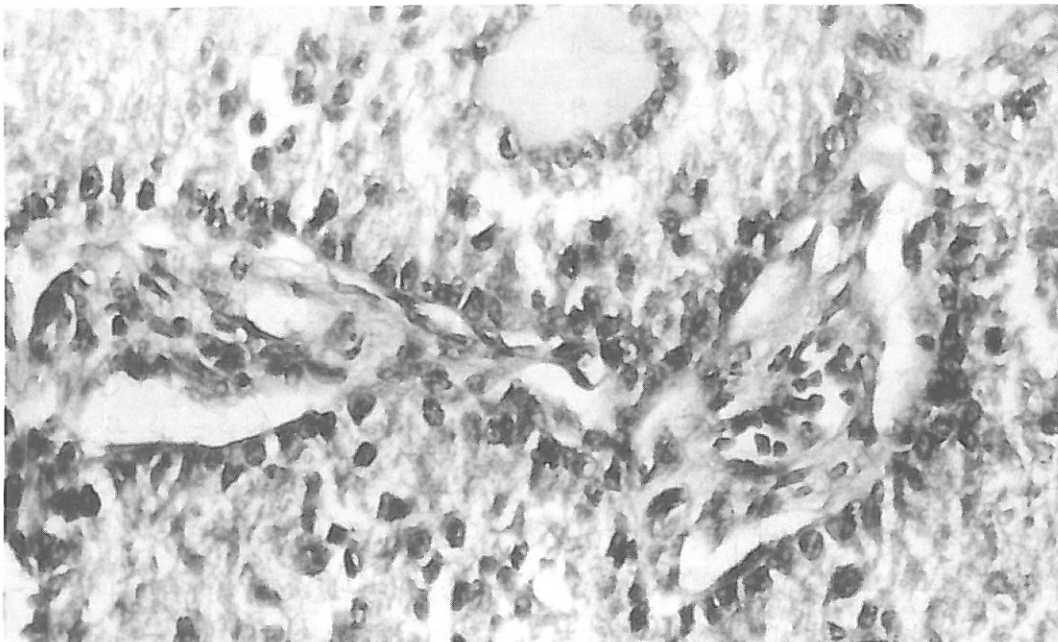


شکل (۳) در بزرگنمایی کم (عدسی ۲/۵) آرایش ندولر و لوبولر که توسط نوارهای همبندی از یکدیگر جدا شده‌اند، مشهود است

سیتوپلاسم اتوزینوفیل و لوتئینیزه می‌باشند. تعداد میتوز در هر ۱۰ میدان بزرگنمایی کمتر از ۴ عدد است (شکلهای ۳، ۴ و ۵).



شکل ۴) در بزرگنمایی با عدسی ۱۰ قسمت‌های منتشر تومور همراه با نمای ترابوکولر دیده می‌شود



شکل ۵) در بزرگنمایی قویتر (عدسی ۲۵) یک فولیکول کوچک و سلولهای منتشر توئینیزه مشاهده می‌شود

تشخیص. تومور گرانولوزاسل جوان با فولیکولهای میکرو و ماکرو.

بیمار هفت روز پس از عمل جراحی با حال عمومی خوب مرخص شد. سطح سرمی هورمونهای استروژن، پروژسترون و پرولاکتین در هفته‌های بعد کاهش مداوم را نشان داد. مقادیر مربوط به سه هفته بعد از عمل در جدول ۱ آمده است. بیمار با فواصل شش ماهه در درمانگاه معاینه و پی‌گیری می‌شد. خونریزی از مهبل قطع شد و پستانها به شکل محسوس فروکش کرد و تا آخرین ویزیت که دو سال بعد از عمل صورت گرفت، آثار عود دیده نشد.

بحث

چرا تومورهای گرانولوزا بیشتر استروژن، گاهی آندروژن و به ندرت پروژسترون تولید می‌کنند؟ لوماکس (Lomax) و همکاران که اولین مورد ترشح پروژسترون از این تومور را در سال ۱۹۷۷ گزارش کردند علت تازگی آنرا فقدان روش دقیق اندازه‌گیری پروژسترون در سالهای قبل از آن دانستند (۶). ولی برخلاف این نظر سالها طول کشید تا دومین مورد این بیماری در سال ۱۹۹۰ توسط لی ایک (Liic) و همکاران معرفی شد. با اینکه گروه اخیر علت نادر بودن این نوع فعالیت غدد درون‌ریز را فقدان گیرنده LH در سلولهای تومور حدس زدند (۷)، وجود این گیرنده‌ها در تومور دست کم در یک مورد ثابت شده است (۴). طرح بافتی تومور از عواملی است که به نظر می‌رسد می‌تواند در چگونگی هورمونسازی آن دخالت داشته باشد. ولی احتمال این امر با توجه به اینکه تومور در دو بیمار قبلی از نوع بالغین (۶ و ۷) و در بیمار ما از تیپ جوانان بود بعید به نظر می‌رسد و بررسی فراساختاری (Ultrastructural) در هیچ کدام از سه مورد انجام نشده است. همان طور سن بیمار، مرحله

تولیدمثل و ویژگیهای هورمونی وابسته به آن نیز با در نظر گرفتن اینکه بیمار اول در دوره یائسگی (۶)، دومی در دوران تولیدمثل (۷) و سومین بیمار حاضر در مرحله کودکی بود به نظر نمی‌رسد در چگونگی هورمون‌سازی تومور دخالت داشته باشد.

از لحاظ بالینی ترشح پروژسترون توسط تومور گرانولوزا از دو جهت می‌تواند حایز اهمیت باشد. یکی اثر محافظتی آن بر آندومتر، وقتی که با ترشح استروژن از تومور همراه باشد. ما بخاطر سن پائین بیمار از آندومتر نمونه‌برداری نکردیم ولی وجود آندومتر هیپرپلاستیک در هر دو بیماری که قبلاً معرفی شدند خلاف این نظر را نشان می‌دهد. اهمیت دیگر پروژسترون مترشح از تومور به ارزش نشانگری آن مربوط می‌شود. گرچه، نقش پروژسترون به عنوان نشانگر تومور در دو گزارش قبلی مورد تاکید قرار گرفته است، ولی چون در هر دو بیمار ترشح این هورمون یک یافته ضمنی و چند سال پس از عمل جراحی اولیه مورد توجه قرار گرفته است (۶ و ۷) در هیچ کدام از دو بیمار چنین نقشی را ایفا نکرده، ارجحیتی به استروژن نداشته است. سن بیمار ما نزدیک به بلوغ بود و چون ترشح استروژن از فولیکولهای تخمدانی بزودی شروع می‌شد لذا دستکم برای چند سال اول پی‌گیری پروژسترون به عنوان نشانگر تومور برتر انتخاب شد.

این بیمار اولین گزارش تومور گرانولوزاسل با ترشح پروژسترون در دوران قبل از بلوغ است و تومور نیز از نوع جوانان می‌باشد. پرولاکتین بالا از یافته‌های دیگر این بیمار بود. با اینکه ترشح نابجای این هورمون توسط برخی نئوپلاسم کلیه و برونش گزارش شده است (۸)، چون امکان بررسی در کشت بافتی را نداشتیم بر این باوریم که این یافته مربوط به تحریک استروژنی پیتوئیتی می‌باشد.

نتیجه گیری

با اینکه عوامل و سازو کارهای تنظیم کننده ترشح هورمون‌های استروئیدی از تومورهای گرانولوزاسل نامعلوم می‌ماند، می‌توان گفت تولید پروژسترون توسط این تومورها به طرح بافتی تومور و سن بیمار

ارتباطی ندارد. به علاوه، مورد معرفی شده نشان می‌دهد که پروژسترون در بعضی شرایط می‌تواند نشانگر تومور ارجح نسبت به استروژن باشد؛ لذا بررسی آن در تمام موارد تومورهای گرانولوزا قابل توصیه است.

مراجع

- 1) Bjorkholm E, Silversward C. Prognostic factors in granulosa cell tumor. *Gynecol Oncol* 1981; 11:261.
- 2) Young RH, Dikesin GR, Scully RE. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary: a clinicopathological analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol* 1984; 8:575.
- 3) Nakashima N, Young RH, Scully RE. Androgenic granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of seventeen cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108:786.
- 4) Hablin M, Crona N, Knutsson F, Jans P. Human granulosa cell tumor stimulation of steroidogenesis by gonadotropin - in vitro. *Gynecol Oncol* 1991; 40:201.
- 5) Novak ER, Kutchmeshi J, Mopas RS, et al. Feminizing gonadal stromal tumors. *Obstet Gynecol* 1971; 38:701.
- 6) Lomax CW, May HJr, Panko W & Thomas WNJr. Progesteron producing by an ovarian granulosa cell carcinoma. *Obstet Gynecol* 1974; 50:395.
- 7) Li C, Hill AS, Dunkan SL, et al. Granulosa cell tumor of the ovary producing both estrogen and progesterone-case report. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97:649.
- 8) Turkington RW. Ectopic production of prolactin. *N Engl J Med* 1971; 285:1455.

Progesterone producing granulosa cell tumor: a case report

Nasohi J

Shaheed Beheshti University of Medical Sciences & Health Services

SUMMARY

The granulosa cell tumor is the most common malignant functioning tumor of the ovary. When functional, granulosa tumor almost always are estrogenic although rare tumors are androgenic. Progesterone producing by these tumors has only been reported twice. We report a case of granulosa cell tumor in a 7 years old girl with precocious puberty who represent the first case of progesterone producing by juvenile type of granulosa tumor and the first one

in childhood, comparing with two cases which had been reported early, clinical finding in this patient suggests firstly: There is no relationship between progesterone producing by granulosa tumor with patient's age or tumor's histologic pattern secondly: Progesterone may be the choice tumor marker in special conditions and the assay of this hormone will be advisable in every patient with granulosa cell tumor.