

بلوغ زودرس بعلت تو مورگرانولوزای تخمدان

دکتر غلامرضا ولی زاده * دکتر محمود کبیری * دکتر محمدحسین هرنیدیان * دکتر حسینعلی عسگری *
دکتر هوشنگ اورمزدی *

یافته‌های بالینی: دختر بچه‌ای ۷ $\frac{1}{۳}$ ساله با وزن ۲۴/۵ کیلوگرم و قد ۱۱۹ سانتیمتر که دارای شکمی برآمده بود. در لمس توموری متحرک با قوام سفت که تمام شکم را بطور قرینه پر کرده بود حس میشد. این تومور در دق مات بود. لژکلیه‌ها آزاد بود. سینه‌ها بزرگ، منطقه آرنولها پررنگ و مقداری موی ظریف در اطراف پستانها و بطور کلی روی سینه، شکم و اندامها روئیده بود. رفلکس کشکک زانوی راست جواب تمییداد. قدرت عضله‌های خم کننده، بازکننده و آداکتورهای ران راست بوضوح کاهش یافته بود. محیط ناحیه میانی هردو ران و ساق پاها بیک اندازه بود. در ناحیه میانی ران راست منطقه‌ای نواری شکل وجود داشت که در آن حس گرما، سرما و درد از بین رفته بود. فشار خون بیمار ۱۰۰/۷۰ میلیمتر جیوه بود.

یافته‌های آزمایشگاهی: سرعت رسوب گلبولهای خون بعد از یک دوساعت بترتیب ۱۰۱ و ۱۲۰ میلیمتر بود. لکوسیت‌های خون محیطی ۱۱۸۰۰۰ با فرمول طبیعی، هماتوکریت ۳۶ درصد و هموگلوبین ۱۱/۸ گرم بود. آزمایش معمولی ادرار طبیعی بود.

رادیوگرافی ساده شکم در تاریخ ۵۱۸۲ کدورت نسبتاً یکنواختی را در سراسر شکم نشان میداد و در روی بعضی از قسمتهای روده که با گاز مشخص شده بود علائم فشار دیده میشد. عکسهای ریتین، جمجمه، لگن وستون فقرات بخصوص ارتفاع اندام مهره‌ها و فواصل بین آنها طبیعی بنظر میرسید. سن استخوانی پیشرفته بود و مچ دست با ۱۱ سالگی مطابقت میکرد.

سنتیوگرافی کبد از روبرو فرورفتگی خفیفی در وسط لبه تحتانی و از نیمرخ منطقه هیپوآکتیو کوچکی را نشان میداد که بنظر میرسید بعلت فشار توده‌ای از خارج کبد بوجود آمده باشد.

یکی از علل نادر بلوغ زودرس در دخترها تومور گرانولوزای تخمدان میباشد. این تومور اگرچه در بین تومورهای هورمن‌ساز تخمدان شایعترین آنها بشمار میرود ولی فقط در ۵ درصد از موارد در سنین قبل از بلوغ دیده میشود (۲). شبه بلوغی که در این بیماران بظهور میرسد باینکه با علائم بلوغ کامل و حتی خونریزیهای متناوب از رحم همراه میباشد از نوع آنولواتوریک است و بر خلاف بلوغهای زودرس ایدئوپاتییک و یا بلوغهایی که بعلت ضایعات مغزی بوجود می‌آیند هیچگاه استعداد حامله شدن را در کودکان ایجاد نمیکند. شیوع تومور گرانولوزا در بلوغهای زودرس بطور کلی به ۱۰ درصد تخمین زده میشود (۲).

بیماری که شرح حالش را در زیر می‌آوریم اخیراً در بخش کودکان دانشکده پزشکی پهلوی بستری بوده است. قصد ما از انتشار این شرح حال گزارش یک مورد نادر و بحث درباره آن میباشد.

اکرم آ. (شماره پرونده ۹۶۳۰)، متولد ۱۳۴۴ ر۱۳۰، اهل صالح آباد تفرش.

سابقه بیماری: از یکسال پیش پدر و مادر بیمار متوجه سفتی شکم و بزرگ شدن تدریجی آن شده بودند. در هفته‌های آخر بیمار بعلت سنگینی شکم قادر به نشستن و ایستادن زیاد نبود، زود خسته میشد و دراز میکشید. از یکماه پیش از درد شکم شکایت داشت، پای راستش می‌لنگید و پوستش در قسمت بالای ران راست بیحس شده بود. حدود یکماه پیش خونریزی از ناحیه تناسلی بیمار دیده شده بود.

در سابقه حاملگی، زایمان و دوران نوزادی و شیرخوارگی نکته مهمی بچشم نمیخورد.

در شرح حال فامیلی از بیماریهای مشابه و یا امراض بخصوص دیگر ذکری نمیشود. پدر و مادر و برادر ۶ ساله بیمار، سالم بودند.

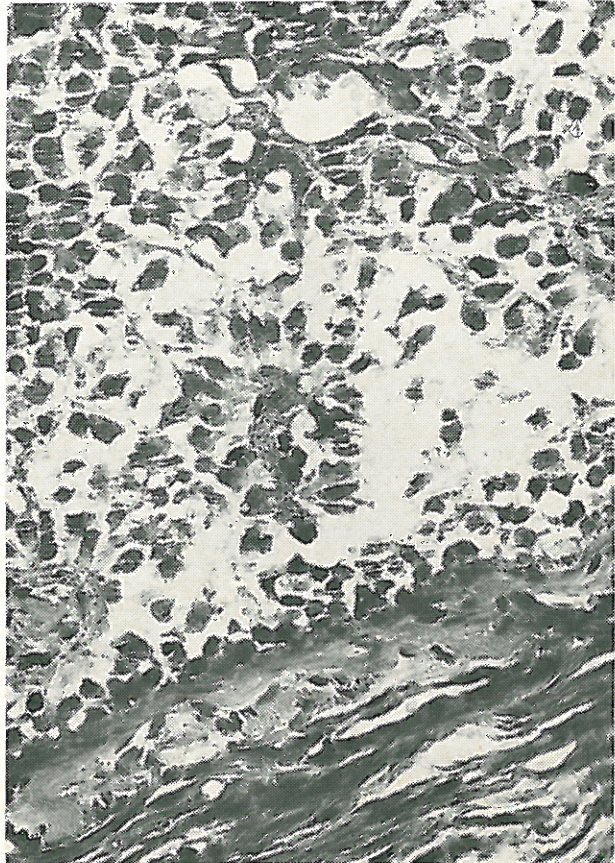
تومور تخمدان) ندارند و از لحاظ شکل و آرایش بیشتر نمای یک کارسینوم آناپلاستیک را ایجاد کرده‌اند. در برش‌های متعدد از گانگلیونهای مزانتز متاستاز دیده نشد.

در روزهای بعد از عمل شکایت بیمار از درد شکم و علائم فشار تومور برطرف شده بود ولی خونریزی متناوب از رحم همچنان ادامه داشت و نشانه‌های دیگر بلوغ زودرس او هم تغییری نکرده بودند. درمان سیتوستاتیک با تریبوتین عضلانی روزانه ۱۰ میلی‌گرم متوترکسات شروع ولی بعد از چند روز بعثت لنوئونی شدید (لکوسیت خون محیطی ۳۳۰۰۰ که فقط ۲۸% آن سگمانته بود) قطع شد. بیمار بعد از طبیعی شدن فرمول خونی با تیجویز روزانه یک قرص متوترکسات مرخص گردید.

یک ماه و نیم بعد بیمار دچار اسهال مختصری شد و بدنبال آن مجدداً در بخش بستری گردید. این بار علاوه بر علائم بلوغ، تغییر شکل ستون فقرات بصورت اسکلیوز با تقعر به چپ وجود داشت (شکل ۲). عضلات سرین راست آتروفی خفیفی نشان میداد. قدرت عضله‌های فوقانی ران

در ۵۷/۸/۹ بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفت. مقداری مایع آسیت در داخل شکم وجود داشت. کیست بزرگی باندازه یک هندوانه که فقط به تخمدان راست و رحم چسبندگی داشت بتدریج از رحم جدا و خارج گردید. مزانتز آدنوپاتیهای متعددی داشت و روی سطح خارجی کبد ندول کوچکی دیده میشد که جهت آزمایش میکروسکوپی براشته شد.

گزارش هیستوپاتولوژی: کیست تخمدان با بعد $۲۳ \times ۱۷ \times ۱۲$ سانتیمتر که دارای سطحی صاف و در قسمتی برجسته است. در این قسمت اخیر متعلق دانل کیست پر از لخته خون و بقیه که قسمت عمده آن را تشکیل میدهد دارای تشکیلات متعدد کیستیک با اقطار متفاوت میباشد که از $۰/۵$ تا ۵ سانتیمتر متغیرند و رنگشان قهوه‌ای خاکستری است و از بین حشرات مایع لزج زردرنگ خارج میشود. در برش میکروسکوپی نمای تومور گرانولوزای تخمدان دیده میشود که از فولیکولهای کوچک و بزرگ و توده‌های کیستیک تشکیل شده است. در جدار فولیکولها و کیستها لایه‌ای از ساولهای شبیه گرانولوزا و تکال وجود دارد که در بعضی قسمتها نسبتاً ضخیم و متراکم و در قسمتهای دیگر فشرده و آتروفیک میباشد. در قسمتهای متراکم اجسام Cal-Exner مشهود است (شکل ۱). در برشهای مربوط به بیوپسی کبد قطعه کوچکی از نسج کبدی با متاستاز دیده میشود. ساولهای تومورال در این محل آرایش فولیکولی (مانند



شکل ۱ - نمای هیستولوژیک تومور گرانولوزا.



شکل ۲ - عکس بیمار بعد از عمل جراحی و بهنگام بستری شدن مجدد.

راست کمتر شده بود و محیط آن در قسمت میانی $۱/۵$ سانتیمتر کمتر از ران چپ بود. منطقه بیحسی سطحی ران راست در ناحیه L_3 وجود داشت. رفلکس کشکک زانو و زرد پی آشیل راست ضعیف و در پای چپ تندتر بود.

محمفوظ مانده و در فضای پری پورتال انفیلتراسیون آماسی نسبتاً شدید متشکل از سلولهای لنفوئید و هیستوسیت همراه با تعداد کمتری پلاسموسیت و پسی-نوکلئر مشهود بود. فیپروز خفیفی نیز وجود داشت. مجاری صفراوی و عروق کوچک طبیعی و سلولهای پارانشیم شدیداً متورم و دارای سینتوپلاسم و اکوئولیزه (دژنرسانی هیدروپیک) بودند. تعدادی از هسته‌ها تغییرات دژنراتیف نشان میداد و نکرور سلولهای کبدی بطور پراکنده دیده میشد. تعداد سلولهای کوپفر ازدیاد یافته و اکثراً دارای هسته‌های پرکروماتین و برجسته بودند. پیگمانت‌سیون پاتولوژیک دیده نشد. تشخیص بافت شناسی ضایعه توکسیک سلولهای کبدی بود. با این تشخیص متوترکسات قطع شد. یرقان بیمار تدریجاً رو بهبودی گذاشت و تستهای کبدی هشت روز بعد از قطع دارو میل به طبیعی شدن را نشان میداد: بیلیروبین توتال ۰/۵ میلیگرم درصد با ۰/۲ میلیگرم درصد بیلیروبین مستقیم، فسفاتاز قلیائی ۱۹ واحد (کینگ - آرمسترونک)، ترانس آمینازهای گلوتامات اکسالات و گلوتامات پیرووات بترتیب ۱۲ و ۲۰ واحد بود، الکتروفورز سرم ۴۴٪ آلبومین و ۳۶٪ گاماگلوبولین نشان میداد، فاکسیونهای دیگر آن طبیعی بودند؛ حدود سه هفته بعد از قطع متوترکسات تعداد لکوسیتها در خون محیطی ۷۸۰۰ بود. مقدار استروژنهای توتال در ادرار ۴۹ میکروگرم در ۲۴ ساعت اندازه‌گیری شد (مقدار طبیعی این هرمونها در ادرار زنان بالغ ۲۰ تا ۱۰۰ میکروگرم در ۲۴ ساعت میباشد).

درمان بیمار از ۵۱/۱۲/۷ با روزی ۳۰۰۰ اشعه بمدت ۱۰ روز انجام گرفت و بعد از پایان رادیوتراپی مرخص شد. ادامه درمان ضد سرطانی در منزل با اندوکسان انجام میگردد.

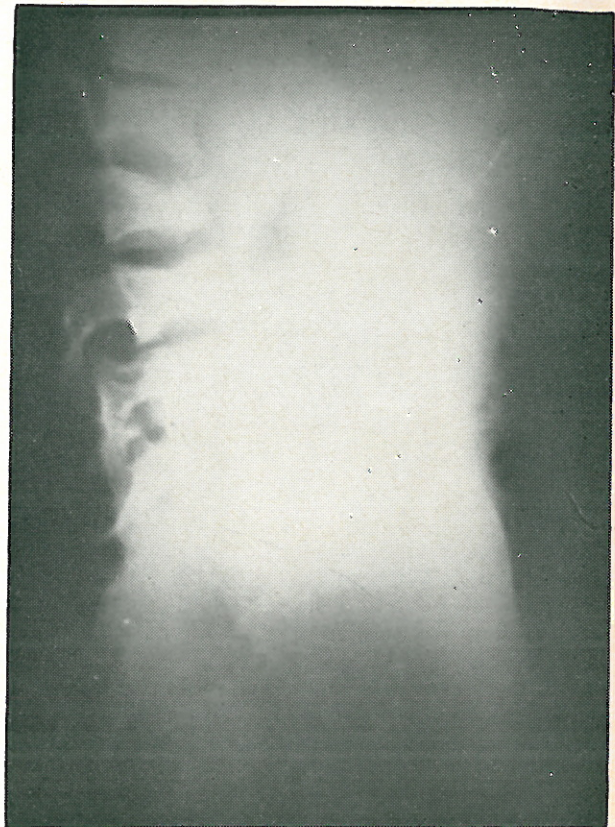
بحث

تومورگرانولوزای تخمدان در هرسنی دیده میشود. جوان ترین بیماری که تاکنون گزارش شده ۱۴ هفته از عمرش میگذشت و مبتلا به تومورگرانولوزای دو طرفه تخمدان بوده است (۱۳).

علائم بالینی این تومور عبارتند از بوجود آمدن نشانه های باوغ زنانه مانند هیپرتروفی پستانها، روئیدن موی زیر بغل و زهار، پررنگ شدن آرئول پستانها و ارکتیالیته مامیها، بزرگ شدن مهبل و رحم و تیره‌رنگ شدن لبهای کوچک فرج، خونریزیهای متناوب از رحم، اثر استروژنیک در سلولهای اپیتل واژن، قد کشیدن بیمار و رشد سریع استخوانها با بسته شدن زودرس خط اپیفیزی، خلاصه تمام علائمی که یک دختر بالغ میتواند نشان دهد. بعد از برداشتن تومور علائم بالینی قابل برگشت هستند مگر در مواقعی که عمل جراحی در حدود ۸ سالگی انجام گرفته باشد که در این موارد این علائم بصورت بلوغ طبیعی بتکامل خود ادامه میدهند (۶). معمولاً تشخیص تومور بهنگام

رفلکسهای پوستی شکمی در سمت راست بخصوص قسمت تحتانی ضعیف شده بود.

رادیوگرافی ستون فقرات تغییر شکل و کمپرسیون مهره‌های کمری اول تا سوم را نشان میداد (شکل ۳). ریتین، جمجمه و استخوانهای دیگر نشانه‌ای از متاستاز نداشتند.



شکل ۳ - رادیوگرافی ستون مهره‌ها با تغییرات مهره‌های کمری اول تا سوم.

شمارش و فرمول گلوبولی خون ۱۰۰۰ لکوسیت با فرمول طبیعی نشان میداد. تست ویدال منفی بود. مداوای سینتوستاتیک با روزی یک قرص متوترکسات ادامه یافت. یرقان مختصری که در موقع بستری شدن بیمار وجود داشت در طی هفته اول شدت یافت. کبد اندکی بزرگتر شده و در لمس دردناک بود. بیلیروبین توتال ۴/۲ میلیگرم در صد با ۳/۲ میلیگرم درصد بیلیروبین مستقیم بود. فسفاتاز قلیائی ۱۸/۷ واحد (کینگ - آرمسترونک)، ترانس آمیناز گلوتامات اکسالات (SGOT) ۶۴ و گلوتامات پیرووات (SGPT) ۷۴ واحد در ۱۰۰ سانتیمتر مکعب سرم و تست تیمول ۱۱ واحد بود. زمان پروترومبین در حد طبیعی بود.

سرعت رسوب گلوبولهای خون در ساعت اول و دوم بترتیب ۳۵ و ۵۵ میلیمتر بود.

آزمایش میکروسکپی نسج کبد که بوسیله پونکسیون بدست آمده بود نشان میداد که طرح ساختمان لوبولهای کبد

برخلاف انتظار ، غلظت هرمونهای گونادوتروپین در خون و ادرار بیماران مبتلا به تومور گرانولوزا نه تنها کاهش نشان نمیدهد بلکه بتکرار دیده شده که این هرمونها افزایش هم یافتهاند . علت این ازدیاد گونادوتروپین در تومورهائی که مستقل از هیپوفیز ، استروژن ترشح میکنند هنوز روشن نیست . Bruk با دادن استیلسترول به بیمار حامل تومور گرانولوزا موفق به پائین آوردن سطح استروژن ادرار نمیشود و ضمن اشاره به خودکار بودن این تومور چنین نتیجه میگیرد که شاید تومورهای گرانولوزا مادهای ترشح میکنند که در تست بیولوژیک بمثابه گونادوتروپینها باعث بزرگ شدن تخمدانهای موش میشود (۳) .

تومور گرانولوزا در مقایسه با تومور های بدخیم دیگر تخمدانها بهترین پیش آگهی را دارد (۹) . ولی برخلاف آنچه که سابقاً تصور میشد چندان هم خوش خیم نیست . بعقیده Holthusen نوع بدخیم آن بیشتر در کودکان دیده میشود (۷) . Novak در ۹۶ بیمار مبتلا به تومور گرانولوزا که سن ۶ نفر آنان کمتر از ۱۰ سال بود ۲۸ درصد مرگ و میر دیده است (۱۱) . عود تومور بعد از ۲۵ تا ۳۳ سال هم دیده شده (۱، ۴) ، بیمار ما متأسفانه احتیاج باینهمه انتظار نداشت . متاستاز کبدی در موقع عمل تومور تخمدان قابل رویت بود و بوسیله آزمایش میکروسکوپی تأیید شده است . همچنین تغییرات مهره‌های کمری اول تا سوم در رادیوگرافی با علائم عصبی مربوط بآن مؤید وجود متاستاز استخوانی میباشد .

خلاصه :

تومور گرانولوزای تخمدان یکی از علل شبه بلوغ در دختر بچه‌هاست که در ۱۰ درصد از موارد بلوغ زودرس آنان دیده میشود . در این مقاله دختر بچه $\frac{1}{3}$ ۷ ساله‌ای معرفی میشود که از یکسال پیش دچار بزرگی شکم و علائم بلوغ زودرس میگردد . با عمل جراحی ، کیست تخمدان نسبتاً بزرگی برداشته میشود که از نظر هیستوپاتولوژیک نمای تومور گرانولوزا داشت . بعثت وجود متاستازهای کبدی و استخوانی باوجود خارج کردن تومور تخمدان ازدیاد ترشح استروژنها و علائم بلوغ از بین نبروند و بیمار با درمان داروئی ضد سرطانی مرخص میشود .

مراجعه بیماران در لمس شکم یا در معاینه رکتوآبدومینال باسانی ممکن میباشد و تاکنون فقط دو مورد گزارش شده‌اند که در آنها بعثت کوچکی تومور و قرار گرفتن آن در پشت رحم و در داخل لگنچه لمس کردن آن غیر ممکن بوده ولی معاینه بیماران در بیهوشی عمومی با تحت تأثیر داروهای آرام‌بخش به نتیجه مطلوب انجامیده است (۸) .

تومور گرانولوزا میتواند اندازه‌های مختلف داشته باشد : تومورهای خیلی کوچک بقطر چند میلیمتر تا غده‌های بسیار بزرگی که تمام شکم را پر کرده‌اند دیده شده‌اند (۱۰) . سطح خارجی این تومورها صاف و کمی لوبوله میباشد و در برش اغلب کیستهای ماکروسکوپیک مشاهده میشود . در زیر میکروسکپ تغییرات کیستیک بشکل اجسام Crl - Exner دیده میشوند و سلولهای استوانه‌ای آن که بدور یک حفره میانی جمع شده‌اند فولیکولهای اولیه تخمدان را ایجاد می‌آورند . این آرایش سلولی ممکن است گاهی باشکال مختلف و زمانی بی‌شکل باشد . تومورهای گرانولوزا معمولاً کمی سلول نکال بهمراه دارند و اگر مقدار یافت همبند در آنها زیاد باشد تمیز دادن آنها از تومورهای تکال مشکل میشود (۶، ۱۰) .

اندازه‌گیری هرمونهای استروژن ادرار در تومور گرانولوزا اغلب مقادیری افزایش یافته نسبت بسن کودک بیمار ولی در حدود مقادیر دفع شده در زنان بالغ سالم نشان میدهد و در این افزایش بیش از همه استریول شرکت دارد (۳) . دفع هرمون مدت کوتاهی بعد از برداشتن تومور تخمدان باندازه‌های طبیعی برای سن بیمار تقلیل مییابد (۳، ۱۲) .

بنظر میرسد مقدار هرمون ترشح شده نسبتی با حجم تومور نداشته باشد چه دیده شده تومورهای بسیار کوچک که در معاینه حتی بزحمت قابل لمس بودند از نظر ترشح هرمون فعالیت بیشتری داشته و علائم بلوغ شدیدتری را بوجود آورده‌اند و برعکس تومورهای حجیم که بسادگی قابل تشخیص بودند هرمون کمتری میساخته‌اند (۳) . در بیمار ما بعد از گذشت تقریباً سه ماه و نیم از عمل جراحی مقدار استروژن دفع شده در ادرار ۲۴ ساعته چندین برابر اندازه طبیعی برای سن او بود . بنظر میرسد که علت این افزایش فعالیت هرمونی متاستازهای تومور اولیه باشد .

SUMMARY

A 7½-year-old girl is reported showing precocious puberty and large abdominal mass for a year. The right ovarian cyst removed by surgery revealed histopathologically a granulosa cell tumor. After removal of the tumor the estrogens were still increased and the signs

of puberty showed no regression. This seems to be due to the hormonal activity of the metastases. Liver metastasis was present at operation and the lumbar vertebrae (L₁ - L₃) showed radiographic changes suggestive of osseous metastasis.

REFERENCES

1. Aimes, A.; Guilbert, H. L.; Galvainy, P. : *Gynec. Obstet. (Paris)*, 45: 801-806, 1946.
2. Browne, F. P.; McClure, J. C. : *Postgraduate and Gynecology*, ed. 3, London: Butterworth & Co., Ltd., 1963.
3. Bruk, I.; Dancaster, C. P.; Jackson, W. P. : *Brit. Med. J.* 2: 26-28, 1960.
4. Diddle, A. W. : *Cancer* 5: 215-228, 1952.
5. Eberleinf W. R. et al. : *J. Pediatr.* 57: 484-497, 1960 .
6. Forshall, I. : *Arch. Dis. Child.* 35: 17-21, 1960.
7. Holthusen, H. : *Strahlentherapie.* 83: 634-653, 1950.
8. Iturzaeta, N.; Kenny, F. M.; Sieber, W. : *Am. J. Dis. Child.* 114: 29-35, 1967.
9. Lindfors, O. : *Ann. Chir. Gynaecol. Fenn.* 177: 1-66, 1971.
10. Michael, P. : *Tumors of Infancy and Childhood.* J. B. Lipöincott Company, Philadelphia and Montreal, 1964.
11. Novak, E. : *Gynecologic and Obstetric Pathology*, ed. 3, Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1952.
12. Steiner, M. M.; Hadawi, S. : *Am. J. Dis. Child.* 104: 380-384, 1962.
13. Zemke, E. E.; Herrel, W. E. : *Am. J. Obstet. Gynecol.* 71: 704-707, 1941.