تومور آرنوبلاستوما و بررسی نحوه تشخیصی پرموئی (هیرسوتیزم)*

مجله نظام پزشکی
سال هفتم ، شماره ۳ ، صفحه ۲۰۶ ، ۱۳۵۸

دکتر هوشنگ نصر ـ دکتر فرهنگ زارع ـ دکتر هوشنگ نوشاد ـ دکتر پرویز وحدانی**

مقدمه :

تومور آرنوبلاستوما ، تومورمزانشیمی بسیار نادر تخمدان است که نسبتی کمتر از ۴٪ تومورهای تخمدان‌را تشکیل میدهد.

این‌تومور برای‌نخستین‌بار درسال۱۹۰۵،توسط Pick شرح داده شد و Mayer درسال۱۹۳۰(۲و۱) آنرا تومورآرنوبلاستوما نامگزاری کرد . تاکنون احتمالا بیش از ۲۴۰ مورد از آن گزارش نشده است و این تومورها به‌گروهی از تومورها اطلاق میشوند که احتمالا منشاء آنها ازسلولهای سازنده دستگاه تناسلی بوده و بقایای این سلولها درتخمدان ممکنست شکل تومور پیدا کنند و بیماران را بسوی حالت مردانگی (Masculinizing) سوق دهد. تشخیص این بیماری سابقاً بکمك مطالعات‌میکروسکپی که بعداز عمل جراحی انجام میگرفت داده میشد. ولی‌امروزه تشخیص این تومور قبل‌از عمل جراحی بکمك مطالعات آندوکرینولژی امکان‌پذیر است (۴ و ۳).

برطبق مطالعات Mayer ودیگرمحققان ، درجه تمایزسلولها در تولیدهورمون‌اهمیت‌زیادی‌داشته ونشانه‌های‌پرموئی‌بستگی‌به‌ترشح هورمونی تومورها دارد واین علائم درزنان بشکل افزایش موی بدن ، ریزش موی سر، آتروفی پستانها، قطع قاعدگی(آمنوره)، بم شدن صدا و بزرگی کلیتوریس میباشد (۵).

بعلت نادر بودن این تومور درسطح جهانی وهمچنین درایران، شناسائی و بررسی و تشخیص و همچنین افتراق آن از دیگر تومورهائی که میتوانند علائم پرموئی را ایجاد کنند ، بسیارمهم است و به همین دلیل یك مورد ازاین بیماری که در بخش داخلی بیمارستان لقمان‌الدوله‌ادهم بستری بوده ومورد بررسی‌وتشخیص وعمل‌جراحی قرارگرفته است معرفی مینمایند.

شرح‌حال بیمار:

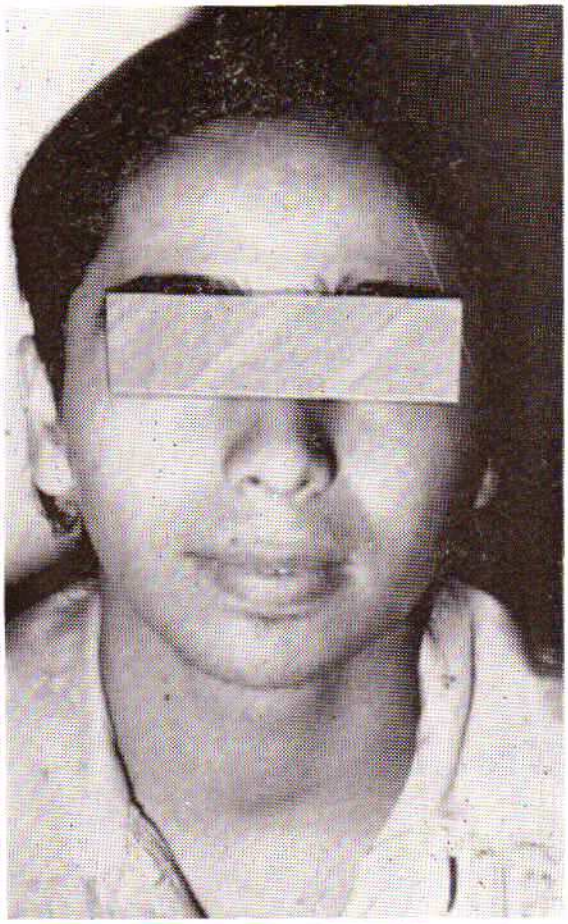
بیمار زنی است ۲۰ ساله ، محصل ، ساکن جنوب ، بعلت‌اختلال قاعدگی و پرموئی درتاریخ ۵۵/۹/۲ به مرکز پزشکی لقمان الدوله ادهم مراجعه و بستری گردیده است. ناراحتی بیمار از۳ سال پیش شروع شده که ابتدا بصورت قاعدگی‌های نامرتب‌بوده (هرماه ۲ بار قاعده میشده و هربار ۶ روز ادامه داشته سپس هرماه ۴ بارقاعده میشده و هر بار ۳ روز طول میکشیده است) و از ۲ سال پیش قطع کامل قاعدگی دربیمار بوجود آمده است و بتدریج تغییرات دیگری بشکل غرور جوانی (آکنه)، افزایش موی صورت ، موی ناحیه سینه ، پشت ، ناحیه کمری و ناحیه زهار که تا حدود ناف امتداد داشته در بیمار بروز کرده است. همچنین باوجودافزایش موی‌نواحی ذکرشده ، موی‌طرفین پیشانی‌کاهش یافته است.

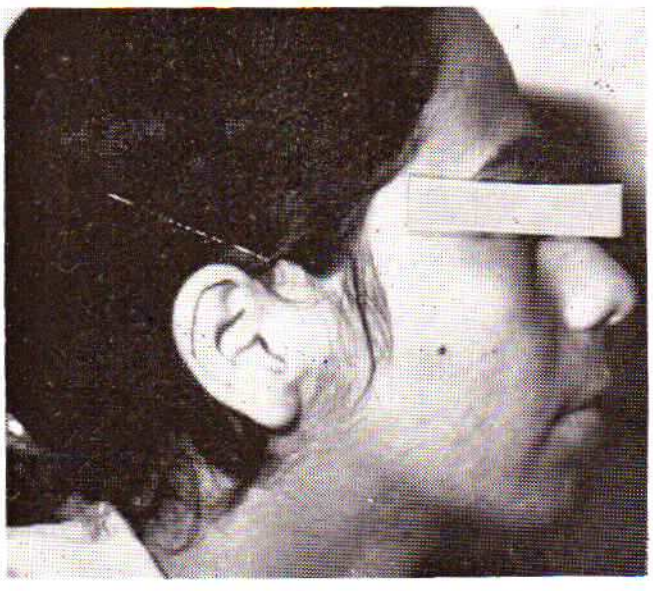
درسابقه بیماربجز ابتلاء به‌بیماری فلج اطفال که درسنین کودکی بدان دچارشده به‌بیماری دیگری مبتلا نگردیده وضمناً درخانواده بیمار پرموئی مشاهده نشده‌است.

---

* این مقاله بانظر دکترمحمد شفیع‌زاده تدوین شده‌است.

** مرکز پزشکی لقمان‌الدوله ادهم ـ تهران.





درشکل (۱ و ۲) افزایش رشد موی صورت را بخوبی میتوان مشاهده کرد.

معاینه فیزیکی:

در معاینه صورت ، ابروها کلفت و پرپشت و ضخیم ، پیوستگی ابروها نیز بیشتر و واضح‌تر بنظر میرسد ، موی ناحیه صورت ، لب بالا و گردن وشانه افزایش یافته تیره‌تر و ضخیم‌تر شده‌اند (شکل‌شماره۲). درمعاینه‌سینه، پستانها کوچك شده وفاصله بین‌دو پستان افزایش یافته اطراف نوك پستان موهای سیاه مشهود است. موی ناحیه زهارتاحدود نافامتداد یافته‌است(شکل۳). درمعاینه دستگاه تناسلی کلیتوریس بزرگ شده وطول آن بهیك سانتیمتر میرسد (شکل۴). درمعاینه ازراه مقعد ، اندازه رحم طبیعی بود و تخمدانها لمس نگردید ولی معاینه ازراه مهبل بعلت دختر بودن بیمار انجام نگرفت.

معاینه فیزیکی قلب وریه‌ها ودیگرقسمتها طبیعی بود.

کلیه آزمایش‌های بیمار درحد طبیعی بود وآزمایش‌های هورمونی درجدول شماره۱ نشان داده شده است.

جدول شماره ۱

	مقدار طبیعی	مقدار قبل ازعمل	مقدار بعدازعمل ۹ ماه بعدازعمل
* تستوسترون	۰/۶-۰ نانوگرم درسانتیمترمکعب	۲/۱ نانوگرم درسانتیمترمکعب	۰/۴۲ نانوگرم درسانتیمترمکعب
** KS ۱۷ در ادرار ۲۴ ساعته	۱۵-۶ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته	۹ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته	۱۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته
*** OH ۱۷ در ۲۴ ساعته	۱۲-۴ میلی‌گرم در ادرار۲۴ساعته	۱۰/۷ میلی‌گرم درادرار ۱۴ ساعته	۱۰/۲ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته

* مقادیر فوق بهروش رادیوایمونواسی صورت گرفته است.

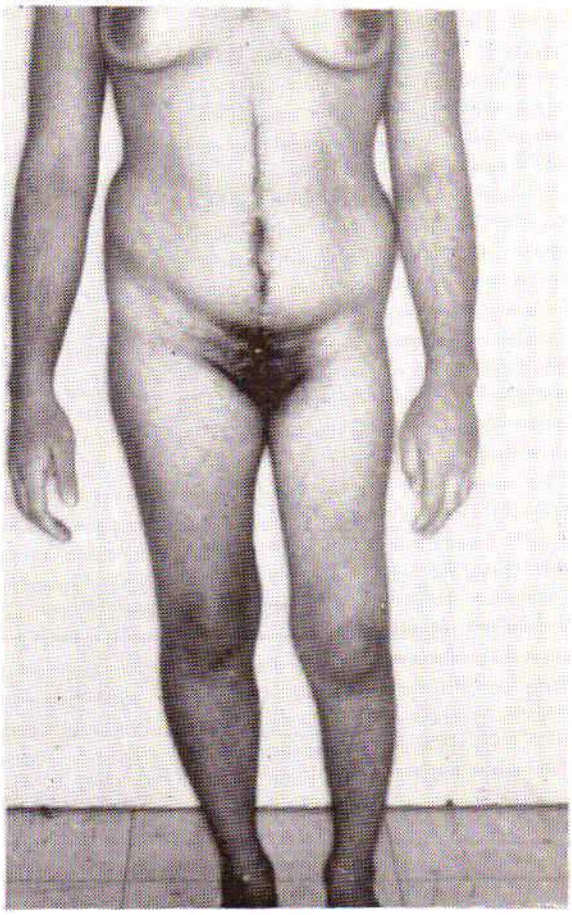
** OH ۱۷-۱۷ هیدرواکسی کورتیکو استروئید.

*** KS ۱۷-۱۷ کتواستروئید.

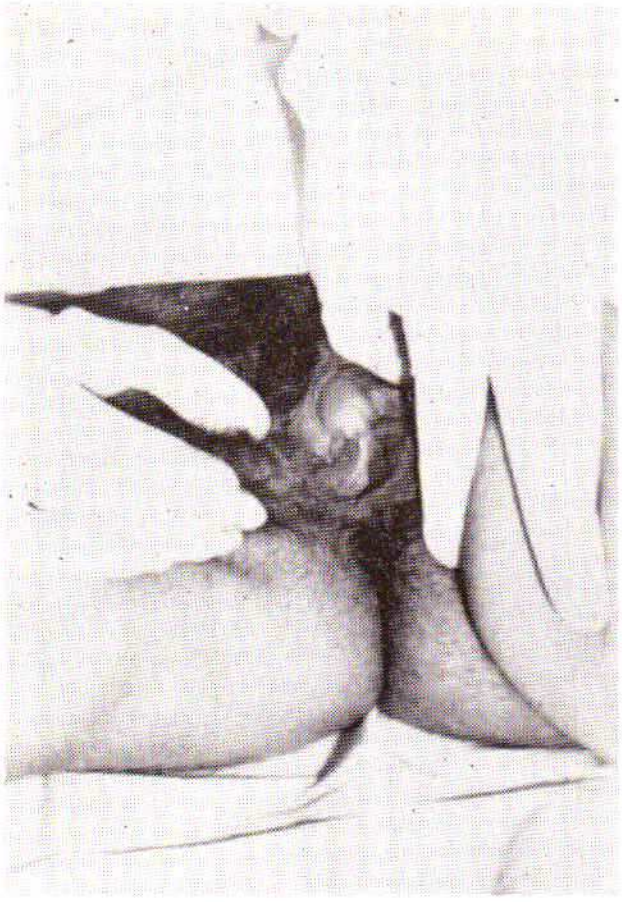
بیمار باعلائم قطع‌قاعدگی وتغییرات واضح هورمون تستوسترون ومقدار عادی ادرار ۲۴ ساعته ازلحاظ کتوستروئیدها باتشخیص احتمالی تومور آرنوبلاستوم در تاریخ ۵۵/۹/۱۰ مورد عمل جراحی قرارگرفت.

گزارش عمل جراحی:

درجریان‌عمل‌جراحی درمشاهده‌ماکروسکپی ، اندازه رحم‌طبیعی ونرم‌ترازمعمول وتخمدان طرف راست قدری‌بزرگ‌ترازحدطبیعی وفاقدفولیکول‌دوگراف وجسم زرد بود. درحالیکه تخمدان طرف چپ نیز قدری بزرگ‌تراز معمول ودارای‌کیستهای‌کوچکی بود. چون تومور واضحی در تخمدانها دیده نشد ناچار برای جستجوی بیشتر هردوتخمدان Wedge Resection داده شد. درمشاهده ریزبینی تخمدان طرف راست ، نسج تخمدان حاوی توموری بامنشاء سلولهای سرتولی- لیدیك بود که ازنظرتشخیص آسیب‌شناسی، تومورآرنوبلاستوم‌تخمدان طرف‌راست مورد تأیید



درشکل (۳) افزایش موی ناحیه شکم وتغییرشکل موی ناحیه زهاررا بصورت طرح مردانه میتوان مشاهده نمود.



درشکل (۴) بزرگی کلیتوریس بطور واضح نشان داده میشود.

قرار گرفت و بهمین جهت تخمدان برداشته‌شد (شکل ۵ ، ۶ ،۷). درحالیکه درمطالعه میکروسکپ تخمدان طرف چپ بافت تخمدان طبیعی بود وبعلت مشاهده نشدن تومور ، تخمدان باقی ماند.

بیماردرتاریخ ۵۵/۹/۲۰ از بیمارستان مرخص گردید وچهارماه پس‌ازعمل‌جراحی قاعدگی شروع شدکه بطورمرتب ادامه داشت و ۹ ماه پس ازعمل جراحی کنترل مجددگردیدکه نتایج حاصل بقرارزیر است.

موی صورت ولب کمتر شده (بیمار هر ۱۰ روز یکبار احتیاج به پاك کردن موی‌صورت خود داشته درحالیکه قبل‌از عمل هر۲ یا ۳ روز یکبار این کار را انجام میداده است) ، موی ناحیه پشت وکمر ، سینه و ناحیه شکم قدری کمتر و نرم‌تر شده ، اندازه پستانها قدری افزایش یافته است.

بیمار ازنظر روانی تمایل بیشتری نسبت به‌جنس مخالف داشته و درمعاینه دستگاه‌تناسلی، کلیتوریس کمی کوچکتر شده‌است. معاینه فیزیکی دیگر اعضاء طبیعی است . نتیجه آزمایش هورمونی در جدول شماره ۱ منعکس است.

آسیب‌شناسی تومور آرنو بلاستوما*

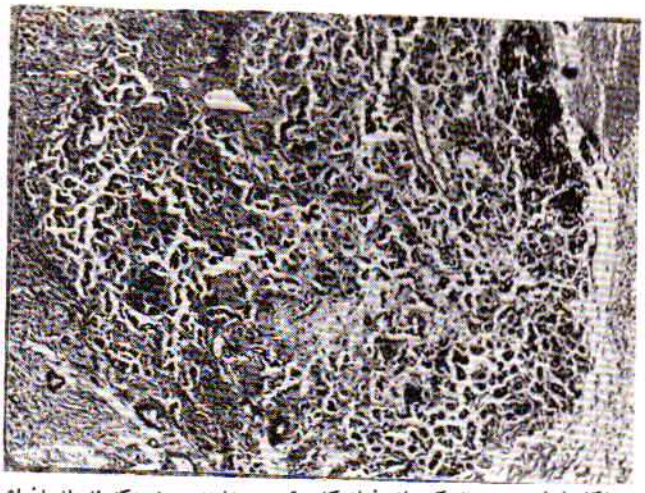
تومور آرنو بلاستوما دردیدمستقیم یکسان ویکنواخت نبوده سطح خارجی‌آن براق وصاف ، خاکستری، آبی ویا زردرنگ میباشد. درمشاهده ماکروسکوپیك تومور کوچك با وزن ۵ گرم تا ۵۰۰ گرم دیده میشود . این تومور اغلب یکطرفه (۹۰٪) وگاهی دوطرفه بوده و در نقاط مختلف تخمدان میتوان مشاهده کرد. (۶ ، ۷).

ازلحاظ بافت شناسی این تومور به سه دسته تقسیم میشود (۷ و ۶):

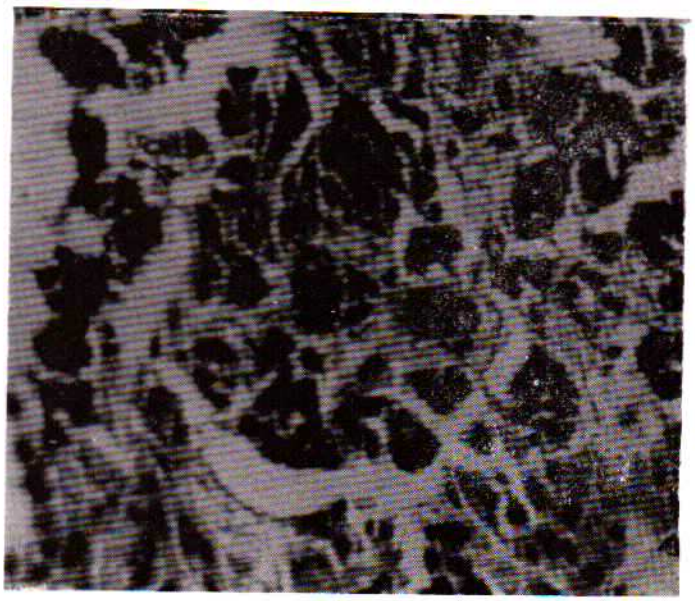
نوع‌اول باتوبولهای مختلف‌وسلولهای‌انترسیسیل‌لیدیك (Leydig) مشخص میشود وضمناً این نوع از تومور شبیه به شکلی ازنهان بیضکی (Cryptorchism) بوده و خوش‌خیم است.

نوع دوم مخلوط با تشکیل توبولهای ناقص شبیه یك بافت غده‌ای ناقص است.

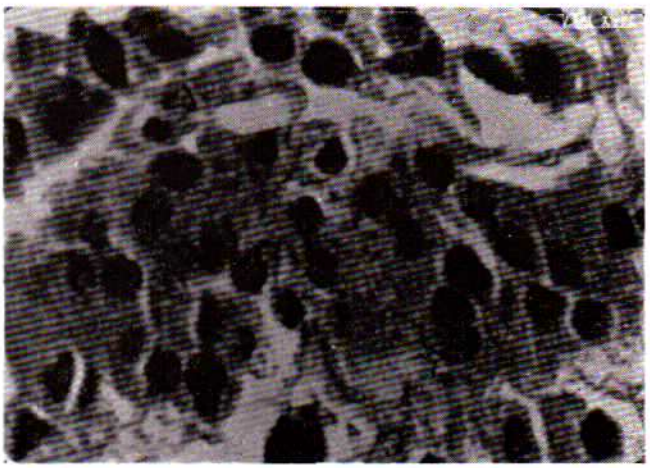
* ازهمکاری خانم دکترفرزانه رحیمی بخاطرتهیه لامها وعکسهای مربوط به آسیب‌شناسی این تومور قدردانی میگردد.



درشکل (۵) درزیربینی کوچك نمای کلی تومورمشاهده میشودکه ازسازمانهای لوله‌ای وصفحات سلولی تشکیل شده است.



درشکل (۶) سازمانهای لوله‌ای (علامت کوچك وصفحات سلولی (علامت بزرگ) مشخص شده است.



درشکل(۷) صفحات سلولی ازسلولهای باهسته بزرگ کم کروماتین و سیتوپلاسم صورتی رنگ تشکیل شده مشاهده میشود (شبیه سلولهای لیدیك بیضه).

نوع سوم یا شکل سارکوماتوئید (بافت شبیه سارکوم) که دراین نوع تعدادزیادی سلولهای انترسیسل که بایکدیگر تمایز مختصری دارند دیده میشود این شکل ازهمه شایعتراست.

تقریباً ۲۵٪ موارد منتشرشده ازلحاظ بالینی و مرفولوژی بدخیم بوده‌اند وعامل اصلی مرگ ومیر عود تومور محلی میباشد.

متاستازها در ناحیه غدد لنفاوی دورآئورت و فوق ترقوه ، ریه ، کبد ، طحال و یا درتخمدان مقابل وهمچنین میتواند در مغز استخوان نیز دیده شود.

تعریف و نشانه‌های بیماری:

علائم وجود این تومور بستگی به بزرگی و درجه تمایز سلولی تومورداشته وموجب تغییرصفات زنانه وبروز صفات ثانویه‌جنسی مردانه در بیمار میگردد ، آغاز نشانه‌های بیماری در زنان معمولا دردهه دوم ، سوم و چهارم است. اگر چه یك مورد ابتلا بدین بیماری که بیمار ۲ ساله بوده گزارش شده‌است، ولی قبل‌از بلوغ و همچنین در سنین یائسگی مشاهده نمیگردد . نشانه‌های این بیماری بشکل آمنوره ثانویه(Secondary Amenorrhea)، پرموئی(Hirsutism) ، تغییرصدای بیماردرجهت‌افزایش تونیسیته، و مردانه شدن صدا (Deeping of Voice) ونازائی میباشد.

همچنین ریزش موی سر در ناحیه پیشانی ، آتروفی پستانها که منجر به‌ازدیاد فاصله‌پستانها ازیکدیگرمیشود ، بزرگی کلیتوریس ونیز تغییرمشخصات جسمی بشکل (افزایش حجم عضلات)، تغییرات روانی (خشونت وازدیاد میل‌جنسی) میباشد (۵). بعدازبرداشتن تومور نشانه‌های بیماری بطورکامل‌یانسبی‌ازبین‌میرود وصفات‌زنانه تماماً یاقسمتی به‌حالت‌اول برمیگردد، خونریزیهای ماهانه‌طبیعی میشود ونیز امکان‌حاملگی بوجود میآید ولی با بازگشت تومور کلیه علائم ذکرشده مجدداً بروز مینماید .

در این بیماران هورمون‌های آندروژنیك افزایش یافته ولی‌عیار گونادوتروپین‌ها و استروژنها کاهش میبابد . البته بعد از عمل جراحی‌تومور، گاهی هورمونها طبیعی شده وبحالت طبیعی برمیگردد.

ازآنجائیکه مطالعه تمام‌بیماران مبتلا به پرموئی باجزئیات‌دقیق امکان پذیر نیست ، بنابراین هرپزشکی که مشکوك بافزایش هورمونهای آندروژنیك دربیمار خود شده‌است، باید دنبال منشاء ازدیاد این‌هورمون‌بوده وتوجه‌داشته باشدکه‌دومنبع برای‌ازدیاد ترشح هورمون آندروژنیك وجود داردکه عبارتنداز: غدد فوق کلیوی‌وتخمدانها ، علاوه برتومورها وبیماریهای غددفوق کلیوی وتخمدان (۵) شرایط دیگری دربدن بیمار نیز ایجاد پرموئی می کندکه عبارتند از:

اشکال مختلف بی‌اشتهائی عصبی ، کم‌کاری تیروئید ، مصرف زیاد تستوسترون ، مصرف داروی فنی‌توئین (دیلانتین). در هریك از حالات‌فوق باتهیه‌شرح‌حال دقیق ازبیمار وبعلاوه باتوجه به‌شدت بیماری ، شکل وقوام مو وهمچنین محل‌رویش موها میتوان بعلل بیماری پی برد (۵).

باتوجه به‌نشانه‌های مذکورومشاهده‌آنها دربیمارموردنظر که در بخش داخلی بستری بود بیمار مورد بررسی دقیق قرارگرفت.

تشخیص افتراقی تومور آرنوبلاستوما:

قبل‌ازبحث درباره تشخیص افتراقی تومور آرنوبلاستوما لازمست توضیح مختصری درباره مفهوم‌بروزعلائم مردانگی‌درزن (Viril-ization) و پرموئی داده شود.

پرموئی عبارتست‌از: افزایش رشد موهای بدن (صورت ، سینه ، اطراف پستانها ، شکم بین ناف تا عانه ولوزی شدن موی ناحیه زهار واطراف شانه وپشت) که البته لازم نیست پرموئی همراه با بالا بودن سطح هورمونهای آندروژنیك پلاسما باشد.

بروزحالت مردانگی‌درزن(Masculinization ، Virilization) عبارتست‌از:ایجاد وپیشرفت مشخصات ثانویه جنسی مردان که در نزد زنان بروز نماید. این مشخصات شامل بزرگی کلیتوریس ، افزایش رشد موی بدن و صورت و ریزش موی ناحیه گیجگاهی که طرحی شبیه به‌طرح موی مردانه ایجاد مینماید ، تحریك و ترشح غدد عرق‌که غالباً همراه با آکنه بوده و بالاخره بم شدن صدا است (۵).

تشخیص افتراقی پرموئی وحالت مردانگی ، درنتیجه اختلال کار تخمدانها یا غدد فوق‌کلیوی است (جدول‌شماره ۲).

درشروع ناگهانی وپیشرونده پرموئی وعلائم مردانگی‌باید فکر را متوجه نئوپلاسمهای غدد فوق کلیوی و یا تخمدان کرد . از آنجائیکه‌تومورغده فوق‌کلیوی‌آندروژن‌ضعیفی مانندی‌هیدرواپی آندروسترون(Dihydro epiandrosterone) ترشح‌مینماید‌بهمین دلیل تومور ایجادکننده علائم‌مردانگی مربوط‌به غده فوق‌کلیوی بامقدار بالای 17KS ادرار ۲۴ ساعته همراه میباشد و معمولا این مقدار تاحدود۳۰تا۴۰میلی‌گرم میرسد ومنفی بودن‌آزمون دگزامتازون باعقدارکم (۰/۵ میلی‌گرم ، ۴ بار در روزبمدت ۷ روز) یعنی پائین نیامدن مقدار 17KS بحد طبیعی میتواند بنفع نئوپلاسم غده فوق‌کلیوی باشد وهیپرپلازی مادرزادی غده فوق‌کلیوی را رد میکند .

آرنوبلاستومای تخمدان شایع‌ترین توموریست‌که میتواند باعث بروز علائم مردانگی در زن شود و همچنین دیگر تومورهای تخمدان‌ازقبیل Adrenal Rest Tumor(تومور بامنشاءسلولهای باقیمانده جنینی) و گرانولوزاسل تومور (Granulosa Cell Tumor) وتومور سلولهای ناحیه ناف تخمدان ، تومور برنر (Brenner Tumor) که معمولا باعلائم حالت مردانگی همراه میباشند. تومورهای تخمدان هم مانند تومورهای غده فوق‌کلیوی به آزمون (Test) وقفه دهنده دگز امتازون جواب می‌دهند البته به‌استثناء تومور تخمدانی بامنشاء سلولهای جنینی‌باقیمانده (Adrenal Rest Tumor) که نسبت به تحریك ACTH بی‌اثر می‌باشد .

دراین تومورها فقط 17KS به‌مقدارخفیفی افزایش نشان‌میدهد. افزایش تستوسترون پلاسما وادرار نمیتواندکمك به تعیین محل تومورد‌رتخمدان یاغده فوق‌کلیوی‌بنماید. بدلیل‌آنکه‌این‌افزایش هورمونی میتواند منشائی ازتخمدان یاغده فوق‌کلیوی داشته‌باشد ویا از تبدیل دی هیدرواپی‌آندرسترون مترشح ازغده‌فوق‌کلیوی به‌تستوسترون درنسوج محیطی بوده باشد .

پرموئی‌بدون بروز علائم مردانگی بعداز بلوغ وهمراه‌باتخمدان طبیعی‌میتواند دراثر نوع ایدیوپاتیك خانوادگی(فامیلیال) باشد.

جدول شماره ۲

۱ــ خانوادگی
۲ــ ایدیوپاتیك
۳ــ پرموئی بامنشاء تخمدانی
الف ــ تخمدان پلی‌کیستیك ، هیپرپلازی سلولهای ناف تخمدان.
ب ــ تومور آرنوبلاستوما ، تومور ناف تخمدان (Hilar Cell Tumor)
تومور بامنشاء بقایای سلولهای جنینی غده فوق‌کلیوی
۴ــ پرموئی بامنشاء غده فوق‌کلیوی
الف ــ هیپرپلازی مادرزادی غده فوق‌کلیوی
ب ــ هیپرپلازی اکتسابی غده فوق‌کلیوی
ب ــ کارسینوما وآدنوم غده فوق‌کلیوی

تحقیقات جدید نشان داده است که نوع ایدیوپاتیک خانوادگی درواقع نوعی خفیف از بیماریهای تخمدان پلی کیستیک بوده و فقط شدت اختلال فونکسیون تخمدانی تعیین کننده پرموئی ایدیوپاتیک یا تخمدان پلی کیستیک میباشد وهرچقدر اختلال تخمدانی شدیدتر باشد هورمونهای آندروژنیک ترشح شده بیشتر میباشد وضمناً علاوه برپرموئی ، کاهش قاعدگی و چاقی نیز موجود است .

جهت تعیین محل تومور از مشاهده مستقیم بوسیله کولدوسکوپ (Culdoscop) یا لاپاراسکوپی میتوان استفاده کرد وتشخیص پرموئی بامبداء تخمدانی یاغده فوق کلیوی را امکان پذیر نمود .

در مورد بیماران مبتلا به‌تخمدان پلی کیستیک در حدود ۱۰ الی ۱۵٪ از مواردکه باعلائم پرموئی همراه میباشند ، 17KS ادرار بیماران معمولا درحد طبیعی است ولی امکان افزایش خفیف 17KS را درعده‌ای‌ازبیماران میتوان مشاهده کرد وتستوسترون سرم بیماران مبتلا به‌تخمدان پلی کیستیک نیز بطور خفیف بالاتر ازحد طبیعی است .

روش بررسی آزمایشگاهی بیماران مبتلا به‌پرموئی:

درجدول‌شماره ۳ بررسی‌آزمایشگاهی بیماران مبتلا به‌پرموئی‌را میتوان‌مشاهده کرد. برای‌ادامه‌بررسی‌درابتداتعیین۱۷هیدروکسی استروئید (17OH) و ۱۷ کتواستروئید (17KS) ادرار ۲۴ ساعته ضرور بوده و میتواند اختلال‌کار غده فوق کلیوی‌را روشن نماید ، چنانچه علائم پرکاری غده فوق کلیوی درکارنباشد، تعیین ۱۷ هیدروکسی استروئید ضرور نخواهد بود (۳).

درصورتیکه۱۷ کتوستروئید ادرار ۲۴ساعته بیشتراز ۵۰میلیگرم یا حتی بیش از ۳۰ میلی‌گرم باشد باید بفکر تومور غده فوق کلیوی باترشح دی هیدرواپی‌آندرسترون یا دیگرآندروژنهای ضعیف غده فوق‌کلیوی‌بود. درصورتیکه مقدار ۱۷ کتوستروئید ادرار۲۴ساعته باآزمون دگزامتازون (۰/۵ میلیگرم هر۶ساعت یکبار بمدت ۷ روز) کاهش نیابد ، تومور غده فوق‌کلیوی بسیار محتمل خواهد بود ودر این مورد کاتتریزاسیون ورید غده فوق کلیوی‌راست وچپ واندازه‌گیری‌دقیق مقدار آندروژنهای‌مختلف خون وریدی ومقایسه آن باخون شریانی میتواند تعیین کننده محل تومور در غدد فوق‌کلیوی یاتخمدان باشد (۱۳).

باید توجه داشت که همه تومورهای مترشحه آندروژن غده فوق کلیوی قادر نیستند ۱۷ کتوستروئید ادرار ۲۴ ساعته را بمیزان ۳۰ تا ۵۰ میلیگرم بالا ببرند زیرا ممکنست نوعی تومور غده فوق کلیوی باترشح تستوسترون وجود داشته باشد ومقدار ۱۷ کتوستروئید ادرار ۲۴ ساعته درحد طبیعی ویا بطور خفیفی افزایش یافته باشد ، این نوع تومورهای غده فوق کلیوی را که ترشح تستوسترون دارند فقط با کاتتریزاسیون میتوان از تومورهای تخمدانی جدا کرد ودرمان اینگونه‌موارد بی‌شك عمل جراحی‌خواهد بود (۲۰).

باتوجه به‌شکل‌شماره۸ درصورتیکه۱۷ کتوستروئیدادرار۲۴ساعته افزایش یافته باشد باید بفکر هیپرپلازی مادرزادی غده فوق کلیوی نیز بود دراینصورت تعیین پرگنانتریول ادرار بیماران ضروراست(پرگنان تریول‌متابولیت17-Hydroxyprogestrone بوده که‌از ادرار دفع‌میشود) واین متابولیت افزایش‌نشان‌میدهد. در مواقعیکه نارسائی آنزیم C-21 Hydroxylase, C-11 Hydroxylase وجود داشته باشد، تشخیص هیپرپلازی مادرزادی غده فوق کلیوی تائید خواهد شد . وقتیکه پرگنان تریول ادرار افزایش‌نشان دهدوضمناً آزمون‌متوقف کننده دگزامتازون‌بامقدار کم (۰/۵ میلیگرم روزانه ۴ باربمدت ۷ روز) قادر به‌کنترل ۱۷ کتوستروئید به‌میزان کمتر از ۵ میلیگرم در ادرار ۲۴ساعته باشد ، درمان موارد فوق استفاده ازگلیکوکورتیکوئیدها است.

در مواردیکه زنهای مبتلا به‌پرموئی ، ۱۷ هیدروکسی‌استروئید بالا داشته‌باشند ، بایدبفکر بیماری کوشینگ یاهیپرکورتیزولیسم بود وآزمون وقفه‌دهنده دگزامتازون میبایستی‌انجام‌شودوچنانچه این‌آزمون بامقدارکم بتواند ۱۷هیدروکسی‌استروئید ادرار۲۴ ساعته راکاهش‌دهد، تشخیص هیپرکورتیزولیسم تائیدنخواهدشد. ولی درصورتیکه ۱۷ هیدروکسی استروئید ادرار ۲۴ ساعته با مقدارکم دگزامتازون (۲ میلیگرم روزانه) کاهش نیابد ولی‌با مقدار بالای‌دگزامتازون (۸ میلیگرم روزانه) کاهش‌قابل‌ملاحظه یابد در اینصورت تشخیص Pituitary ACTH-Dependent Hypercortisolism یا هیپرکورتیزولیسم هیپوفیزی وابسته به ACTH تائید میگردد .

درصورتیکه ۱۷ هیدروکسی استروئید ادرار ۲۴ ساعته بامقدار بالای دگز امتازون کاهش نیابد ، باید تشخیصهای زیر مانند توموریکه خاصیت ترشح کورتیزول بامنشاء غدد فوق کلیوی دارند و سندرمEctopic ACTH مورد نظرباشد وبااندازه‌گیری ACTHپلاسما درصورتیکه میزان‌آن طبیعی باشد میتوان سندرم Ectopic ACTH رارد نموده وتنها بفکر تومور غده‌فوق کلیوی بود و نیز بعداز تعیین تومور غده فوق‌کلیوی و یافتن محل آن بوسیله‌کاتتریزاسیون‌واندازه‌گیری‌دقیق کورتیزول‌پلاسماوهمچنین کورتیزول ورید فوق کلیوی راست یا چپ میتوان تومور را با عمل جراحی خارج نمود (۱۳).

اما عده زیادی از زنان مبتلابه‌پرموئی‌که مقدار ۱۷ کتوستروئید ادرار ۲۴ ساعته‌آنها درحد طبیعی‌است باید به‌طریق ظریف‌تری مقدار آندروژن پلاسما آنها اندازه‌گیری شودکه بتوان هیپرآندروژنیسم را تائید یا رد نمود .

مؤثر ترین طریقه ارزیابی اندازه گیری تستوسترون و آندرستندیون خون میباشد ودر مواردیکه چنین مرکزی وجود نداشته باشد میتوان نمونه خون غیر یخزده را بوسیله پست هوائی بـه مراکز مختلف فرستاد که این آزمایش‌ها را انجـام دهند. چنانچه مقدار تستوسترون یا آندرستندیون خون طبیعی باشد باید تستوسترون استرادیول باندینگ گلوبولین (TeBG) را اندازه گیری کرد. در اینصورت اگر مقدار تستوسترون پلاسما بالاترین حد طبیعی را داشته باشد ولی مقدار TeBG پائین باشد تشخیص احتمالی هیپر آندروژنیسم مطرح خواهد شد زیرا کـه مقدار تستوسترون آزاد درخون افزایش یافته است .

هیرسوتیسم وهیپر اندروژنیسم
آزمون وقفه دهنده دگزامتازون بامقدار کم بایستی انجام شود

اگر پرگنان تریول بـالاتر از حد طبیعی بـاشد قبل از تست وقفه دهنده تشخیص هیپرپلازی مادر زادی غده فوق کلیوی میباشد .
درمان گلیکوکورتیکوئید.
هیپر کورتیزولیسم وابسته به ACTH میباشد.
درمان ، رادیاسیون هیپوفیز

هیپر اندروژنیسم وابسته به گونادوتروپین
درمان استفاده از وقفه گونادوتروپین

↑

تستوسترون و آندرستندیون پلاسما کاهش یافته و به‌حد طبیعی میرسد .

↑

تومور تخمدان یـا غده فـوق کلیوی محتمل است.

قادر به‌وقفه بامقدار کم میباشد

تومور غده فوق کلیوی محتمل است ودرمان جراحی میباشد

استفاده از آزمون وقفه دهنده گونادوتروپین همراه بـا استفـاده توام قـرص ضد حاملگی لازمست

قادر به‌وقفه با مقدار بـالا میباشد.

باید به‌تومورهای غده فوق کلیوی با ترشح اندروژن مشکوک بود.

باید متوجـه هیپرپلازی مادرزادی غده فوق کلیوی بود

بایستی توجه به‌هیپر کورتیزولیسم داشت

جنانچه تستوسترون پلاسما بالاتر از ۵۰۰ نانوگرم و یا آندرستندیون بالاتر از ۱۰۰۰ نانوگرم درصد باشد

بایستی توجه به‌تومور غده فوق کلیوی یا تومور تخمدان داشت و کاتتریـزاسیون ضرورت دارد

اندازه گیری KS ۱۷ و OH ۱۷ ادرار ۲۴ ساعته

KS ۱۷ ادرار ۲۴ ساعته بیشتر از ۵۰ میلی گرم

KS ۱۷ کمتر از ۵۰ میلی گرم و OH ۱۷ طبیعی یا بطور خفیفی افزایش یافته باشد

OH ۱۷ افزایش یافته‌است

تستوسترون پلاسما یـا آندرستندیون پلاسما افزایش یافته است

اندازه گیری سایر آندروژنها یا TeBG ممکن است ضرورت داشته باشد .

170H ــ ۱۷ هیدروکسی استروئید
17KS- ۱۷ کتواستروئید
TeBG ــ تستوسترون استرادیول باندینگ گلوبولین

چنانچه مقدار آندرستندیون پلاسما افزایشی معادل هزار نانوگرم درخون را نشان دهد (۱۲و۱۱) ویا تستوسترون پلاسما افزایشی معادل ۲۵۰ تا ۵۰۰ نانوگرم را در ۱۰۰ سانتیمتر مکعب از خون نمایان سازد باید بفکر تومور غده فوق کلیوی یا تومور تخمدانی بوده وباکاتتریزاسیون ورید غده فوق کلیوی وتخمدانی محل وجایگزینی تومور را مسجل نمود (۱۳).

درصورتیکه مقدار تستوسترون و آندرستندیون پلاسما افزایش یافته باشد ، دراین موارد قدم بعدی بررسی عبارت خواهد بوداز استفاده آزمون وقفه‌دهنده گونادوتروپینها که بامصرف خوراکی قرص ضد حاملگی مثل Ortho-Novum ۲ میلیگرمی (مخلوط استروژن وپروژسترون) صورت میگیرد. بعداز مصرف سه هفته این قرصها مجدداً درانتهای این مدت تستوسترون وآندرستندیون پلاسما تعیین میشود، چنانچه کاهش یابند ویا بمیزان طبیعی برسند تشخیص بیماری عبارت خواهد بود از :

Gonadotrophin dependent hyperendrogenism وبنظر میرسد که بیماری تخمدان پلی کیستیک جزء علل شایع هیپر آندروژنیزم وابسته به گونادوتروپینها باشد (۹).

چنانچه بدنبال مصرف قرص ضدحاملگی خوراکی بمدت سه‌هفته، میزان تستوسترون وآندرستردیون پلاسما بمقدار قابل‌ملاحظه‌ای کاهش نیابد باردیگر آزمایش را مجدداً تکرار نموده ودرانتهای دوره دوم تجویز دارو باید میزان تستوسترون و آندرستردیون پلاسمارا دقیقاً تعیین نمود ، درصورتیکه مقادیر فوق بازهم بمقدار قابل توجهی بالا باشد باید بفکر تومور غده فوق کلیوی و یا تومور تخمدانی بود ودر این حالت کاتتریزاسیون ورید فوق کلیوی وتخمدانی وهمچنین کولدوسکوپی جهت رسیدن به تشخیص ضرور است . ضمناً باید توجه داشت چنانچه آزمون وقفه دهنده بوسیله داروی ضد حاملگی خوراکی بتواند هورمون‌های فوقرا کاهش دهد بااینحال تومورهای غده فوق کلیوی وتخمدانی راکاملا نمیتوان کنار گذاشت. زیرا بعضی از تومورهای ترشح کننده آندروژن که وابسته به LH هستند ممکن است باعث این بیماری شده باشند ودراین صورت نیز کاتتریزاسیون یا کولدوسکوپی ضرور بوده وچنانچه توموری یافت شود درمان آن عمل جراحی خواهد بود .

باتوجه به‌شایع بودن پرموئی، آشنائی باطریقه بررسی این بیماری برای متخصصان داخلی و پزشکان عمومی ضرور است . بخصوص تمایز پرموئی از بروز علائم مردانگی وظیفه اصلی پزشك معاینه کننده بوده و بررسی کامل بوسیله متخصصان داخلی باید صورت گیرد .

خوشبختانه در ایران مراکزی وجود دارد که اندازه‌گیری هورمونهای فوقرا مقدور ساخته وبنابراین بررسی کامل پرموئی درایران تقریباً عملی است واهمیت بررسی کامل هر بیمار مبتلابه پرموئی نه‌تنها از نظر زیبائی بلکه سعی دریافتن منشأ آن باعلل تومورال (تومور تخمدانی یاتومور فوق کلیوی) میباشد ودرمان طبی یاجراحی بستگی به‌علت بیماری دارد .

خلاصه :

بیمار دختری‌است ۲۰ساله که با نشانه‌های پرموئی(هیرسوتیزم)، قطع قاعدگی (آمنوره) ، بم شدن صدا ، بزرگی کلیتوریس همراه باکوچك شدن پستانها در بیمارستان بستری شد وکلیه آزمایشهای معمولی که جهت وی انجام گرفت طبیعی بود . ۱۷ هیدروکسی استروئید۲۴ ساعته ادرار ۹ میلی‌گرم (طبیعی۴–۱۲ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته) و۱۷ کتواستروئید ۱۰ میلی‌گرم بوده است (طبیعی ۵–۱۵ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته).

تستوسترون سرم بیمار ۲/۱ نانوگرم بوده است (طبیعی۱/۰– ۰/۶ نانوگرم در یك سانتیمتر مکعب). آزمایش فوق بطریقه رادیو ایمینواسی صورت گرفته است .

بیمار باتشخیص تومور آرنوبلاستوما موردعمل جراحی قرار گرفت. تخمدان راست بزرگتر از تخمدان چپ بود و در نمونه‌برداری (بیوپسی)، تشخیص تومور آرنوبلاستوما تائید گردید سپس تخمدان خارج شد . ولی تخمدان چپ که در نمونه برداری طبیعی بود درجای خود باقی ماند .

روش بررسی درجدول دقیقاً توضیح داده شده است ، تستوسترون سرم بیمار ۹ ماه بعداز عمل در حدود ۰/۴۲ نانوگرم دریك سانتیمترمکعب بوده که حدود طبیعی است و ضمناً بیمار بعد از این مدت قاعدگی پیدا کرده است .

REFERENCES :

1- Mayer, R.: Pathology of some special ovarian tumors and their relation to sex characteristics. Amer. J. Obstet. Gynecol. 22: 697, 1931.

2- Mayer, R.: Tubulare und solide formendes arrhenoblastoma - ovarie und ihne bezichung vermann lichkung. Beitr, Pathol, Anato. 84: 485-520, 1930.

3- Givens, Jr.: Hirsutism and hyperandrogenism. Adv. Intern. Med. 21: 221-247, 1976.

4- Farbes, M., Millan, V.G., Turksoy, R.N., Mitchell, G.W.: Diagnostic evaluation of hirsutism in women. Clin. Obstet. Gynecol. 20: 1-9, 1977.
5- Lloyd, C.W.: The ovarian in Textbook of Endocrinology. Fourth Edited by R.H. Williams. Philadelphia, WB Saunders Company, 498-504, 1968.
6- Ackerman, L. V. and Rosi, J.: Surgical Pathology, 5th ed. St. Louis, Mosby, 1974.
7- Arnold, W., Anderson, D., Thomas, M.: Scoth-Synopsis of Pathology. St. Louis, Mosby. 1974.
8- Benjamin, F., Cohen, M., Romney, SL.: Seguential adrenal and ovarian suppression test in the differential diagnosis of the polycystic ovary (Stein Leventhal) syndrome. Fertil. Steril. 21: 854-859, 1970.
9- Werk, E.E., Jr., Sholiton, L.J., and Kalejs, L.: Testosterone-secreting adrenal adenoma under gonadotropin control. New Engl. J. Med. 289: 767, 1973.
10- Kirschner, M.A., Zucker, Jr. Jespersen, D.: Idiopathic hirsutism an ovarian abnormality. New Engl. J. Med. 294: 637, 1976.
11- Bardin, CW., Lipsett, MB.: Testosterone and androstendrone blood production rates in normal woman and woman with idiopathic hirsutism or polycystic ovaries. J. Clin. Invest. 46: 891, 1967.
12- Abraham, G.E., Chakmakjian, Z.H., Buster, J.E., Marshal, Jr.: Ovarian and adrenal contributions to peripheral androgens in hirsute woman. Obstet. Gynecol. 46: 69, 1975.
13- Kirscher, M.A., Jacobs, J.B.: Combined ovarian and adrenal vein catheterization to determine the site (s) of androgen overproduction in hirsute woman. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 33: 199, 1971.