مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات‌بهداشتی- درمانی شهید بهشتی
سال اول، شماره ۲، صفحات ۱۵۳-۱۵۷ (تابستان ۱۳۷۸)

بلوغ زودرس حقیقی؛ بعنوان عارضه تومور سلول لیدیگ: درمان با یك آنولوگ LHRH*

دکتر علی‌اصغر میرسعید قاضی، دکتر فرزانه رحمانی و دکتر محمود میراحدی
مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

خلاصه

پسری ۶/۵ ساله با تومور سلول لیدیگ که با علائم و نشانه‌ای بلوغ زودرس کاذب تظاهر کرده بود، پس از سه ماه از برداشت تومور مذکور، دچار بلوغ زودرس حقیقی همراه با سطح سرمی بالایی از تستوسترون و گونادوتروپین‌ها (در حالت‌های بازال و تحریک شده) گردید. برای تأخیر در بلوغ و جلوگیری از کوتاهی قد، بیمار با آنالوگ LHRH تحت درمان قرار گرفت.

واژگان کلیدی: بلوغ زودرس، سلول لیدیگ، آنولوگ LHRH، گونادوتروپین‌ها.

مقدمه

تومورهای سلول لیدیگ، از علل غیرشایع بلوغ زودرس کاذب همجنس (Isosexual) می‌باشند که ۵۰ مورد آن در پسران، در دوران قبل از بلوغ، گزارش شده‌اند؛ آنها همیشه یک طرفه و خوش‌خیم می‌باشند و درمان نیز جراحی می‌باشد (۱ و ۲). پس از برداشت تومور، معمولاً بلوغ نیز پیشرفت می‌کند. بلوغ زودرس حقیقی، پس از زمانی کوتاه از برداشت تومور، تنها در دو مقاله گزارش شده است (۳ و ۴). در این مقاله، یک مورد از بلوغ زودرس کاذب همجنس ناشی از تومور سلول لیدیگ همراه با بلوغ زودرس حقیقی، پس از برداشت تومور، که به خوبی با آنالوگ LHRH تحت درمان قرار گرفت معرفی می‌کنیم.

* Luteinizing Hormone Releasing Hormone

معرفی بیمار

پسری ۶/۵ ساله به دلیل بلوغ زودرس به درمانگاه غدد درون‌ریز بیمارستان دانشگاهی طالقانی در تهران در سال ۱۳۶۷ ارجاع داده شد. بیمار تا ۳/۵ سالگی کاملاً سالم بوده و در این زمان، بزرگی اندام تناسلی وی مورد توجه مادر بیمار قرار می‌گیرد که پس از چند ماه، رشد موهای زهار نیز آغاز می‌گردد. آزمایشات بیمار در سال ۱۳۶۶ شامل موارد زیر انجام می‌گیرد: تستوسترون = ۷/۶ نانومول در لیتر (طبیعی کمتر از ۱/۷ نانومول در لیتر)، ۱۷ آلفا هیدروکسی پروژسترون = بالاتر از ۳۰ نانومول در لیتر (طبیعی کمتر از ۶/۳ نانومول در لیتر)، ۱۷ کیتواستروئیدهای ادراری = ۲۴/۶ میکرومول در روز (نرمال ۸/۷-۱/۷ میکرومول در روز)، FSH = کمتر از ۱/۷ واحد بین‌المللی در لیتر (طبیعی کمتر از ۳ واحد بین‌المللی در لیتر)، LH= کمتر از ۱/۲۵ واحد بین‌المللی در لیتر (طبیعی کمتر از ۳ واحد بین‌المللی در لیتر)، کورتیزول=۲۴۸ نانومول در لیتر (طبیعی ۳۸۶-۶۶۲ نانومول در لیتر). آزمایشات فعالیت تیروئیدی بیمار غیرطبیعی بودند. با تشخیص هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (کمبود آنزیمی ۲۱-هیدروکسیلاز)، بیمار تحت درمان با هیدروکورتیزون به مقدار ۲۵ میلی‌گرم در روز قرار می‌گیرد. در طی سال بعد، هیدروکورتیزون به ۵۰ میلی‌گرم در روز افزایش می‌یابد، اما افزایش تستوسترون بیمار همچنان ادامه می‌یابد. طی یک سال، قد بیمار از ۱۲۲ به ۱۳۱ سانتی‌متر و وزن او نیز از ۲۲ به ۳۰ کیلوگرم افزایش یافته و اندازه اندام تناسلی نیز افزوده می‌گردد و در این زمان بیمار دچار دفعات متعدد نعوظ و خروج منی می‌شود.

در معاینه فیزیکی، بیمار خجول و مضطرب و از نظر ظاهری نیز بسیار مسن‌تر از سن تقویمی خود به نظر می‌رسید. قد برابر ۱۳۱ سانتی‌متر و وزن نیز ۳۰ کیلوگرم بود (هر دو بالاتر از ۹۵ پرسنتایل برای سن). قد پدر و مادر بیمار به ترتیب ۱۶۲ و ۱۷۰ سانتی‌متر بودند. فشارخون نیز ۱۷۰/۷۰ میلی‌متر جیوه یادداشت شد. آکنه، رشد اخیر مو بر روی لب بالایی، صدای خشن و افزایش توده عضلانی نیز مشهود بودند. موهای زیربغل موجود و ناحیه زهار نیز در مرحله ۴ تانر بود. اندازه بیضه راست ۱۰ سی‌سی و قوام آن نیز سفت، بیضه چپ ۱ سی‌سی و اندازه آلت تناسلی نیز ۱۱ سانتی‌متر و سن استخوانی نیز ۳ سال گزارش گردید. گرافی سلاتورسیک و سی‌تی اسکن شکمی نیز نرمال بودند. بیمار با تشخیص احتمالی تومور سلول لیدیگ تحت عمل جراحی قرار گرفت و توده‌ای ۳ سانتی‌متری با مرز مشخص در بیضه راست مشاهده و ارکیوکتومی نیز انجام گردید. بررسی بافت شناسی مؤید وجود تومور سلول‌لیدیگ بود. کریستالوئیدهای رینکه (Rinke) نیز مشاهده گردید. پس از عمل جراحی، سطح تستوسترون به ۰/۶۹ نانومول در لیتر و ۱۷-هیدروکسی پروژسترون نیز به ۰/۰۹ نانومول در لیتر رسید و هیچ گونه مورد نعوظ و خروج منی پس از عمل جراحی گزارش نشد. ظرف سه ماه اول پس از عمل جراحی، میانگین پنج مورد بررسی تستوسترون سرم برابر ۰/۳۴ نانومول در لیتر بود.

اما پس از سه ماه اول، بیمار دچار موارد متعدد نعوظ و خروج منی می‌شود و در معاینه مجدد، بیضه چپ پنج سی‌سی اندازه‌گیری می‌شود. در بررسی‌های آزمایشگاهی، تستوسترون ۴/۸۵ نانومول در لیتر، ۱۷- هیدروکسی پروژسترون= ۰/۲۱ نانومول در لیتر، FSH=۵/۵ واحد بین‌المللی در لیتر، LH =۱۱ واحد بین‌المللی در لیتر، و دهیدروایی اندرواسترون سولفات=۰/۲۴ نانومول در لیتر

(طبیعی ۳/۶-۰/۱ نانومول در لیتر) بودند. پس از تحریک با LHRH *، LH بیمار به ۲۲ و FSH نیز به ۱۳/۵ واحد بین‌المللی در لیتر افزایش یافتند. از این رو، با تشخیص بلوغ زودرس حقیقی، بر روی ۲۵۰ میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون تزریقی، هر ۲ هفته یکبار و ۲۵ میلی‌گرم سیپروترون استات قرار می‌گیرد. بعد از یک ماه‌تستوسترون سرم به کمتر از ۰/۶۹ نانومول در لیتر و FSH و LH به زیر ۳ واحد بین‌المللی در لیتر (بدون پاسخ به LHRH) افت پیدا می‌کنند. پس از ۶ ماه در حالی که بیمار روی مدروکسی پروژسترون و سیپروترون استات بود، یک افزایش در سطح سرمی تستوسترون تا ۳/۱ نانومول در لیتر و پاسخ LH به LHRH تا ۱۱ واحد بین‌المللی در لیتر مشاهده می‌گردد. از این رو برای بیمار دکاپپتیل (Decapeptyl) تزریقی به مقدار ۵۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم، ماهانه تجویز می‌گردد. در این زمان توقفی در افزایش علائم و نشانه‌های بیمار ایجاد شد و سطح تستوسترون و پاسخ LH و FSH به LHRH در حد دامنه طبیعی پسران پیش از بلوغ رسید (جدول ۱). قد بیمار هر ۶ ماه ۲-۵ سانتی‌متر رشد یافته و در پایان ده سالگی نیز به ۱۵۲ سانتی‌متر رسید. در این زمان دکاپپتیل قطع و قد بیمار ۷ سانتی‌متر در یازده سالگی و ۴ سانتی‌متر نیز در دوازده سالگی افزایش یافت و در دوازده سالگی در نهایت به ۱۶۳ سانتی‌متر رسید (میزان کلی افزایش قد، پس از عمل جراحی، ۳۰ سانتی‌متر بود).

بحث

تومورهای سلول لیدیگ، ۱/۴ تا ۱۸ درصد از تومورهای بیضه را در پیش از بلوغ تشکیل می‌دهند. تمام ۵۰ بیمار گزارش شده تا کنون، دارای علائم و نشانه‌های بلوغ همجنس (Isosexual) بوده‌اند. تومور بقایای آدرنال و هیپرپلازی مادرزادی آدرنال ویریلیزه کننده (Virilizing) بخوبی درمان نشده، دو تشخیص افتراقی می‌باشند که در این مورد مطرح می‌باشند (ترکیب هیپرپلازی مادرزادی آدرنال و تومور بقایای آدرنال نیز گزارش شده‌اند) (۵).

در بیمار ما، عدم توجه به اندازه بیضه و سطح بالای سرمی ۱۷-هیدروکسی پروژسترون موجب اشتباه در تشخیص و تعویق درمان اساسی بیماری گردید. سطح بالای متابولیت بینابینی ۱۷ هیدروکسی پروژسترون در محدوده میزان مربوطه به بیماران با کمبود ۲۱- هیدروکسیلاز درمان نشده نیز در بیماران با تومور سلول‌لیدیگ گزارش شده است (۶). معاینه دقیق بیضه‌ها و آزمایش تجویز دگزامتازون با دوزاژ سرکوب کننده، برای تشخیص افتراقی لازم می‌باشند. با در نظر گرفتن بلوغ زودرس به عنوان یک عارضه تومورهای سلول‌لیدیگ، باید گفت که بدبختانه پیگیری‌های لازم در سیر این عارضه در اکثر این بیماران انجام نشده است؛ در نتیجه در مورد شیوع دقیق این عارضه اطلاعاتی در دست نمی‌باشد. با این وجود، اگر این بیماران به دقت پیگیری شوند، آنگاه مشخص خواهد گردید که بلوغ حقیقی با فراوانی بالایی در آنها روی می‌دهد. در دو مورد که قبلاً گزارش شده‌اند، سن استخوانی ۱۲ و ۱۴ سال داشته‌اند در حالی که سن تقویمی آنها به ترتیب ۶ و ۴ سال بوده است. از این رو می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که این عارضه در بیمارانی از تومور سلول لیدیگ روی می‌دهد که یا ترشح تستوسترون بالا را دارند یا اینکه بیماری تشخیص داده نشده با زمان طولانی را داشته‌اند. گذار از بلوغ

* تست تحریکی با تزریق وریدی ۱۰۰ میکروگرم گونادورلین و اندازه‌گیری LH و FSH در دقایق ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه انجام شد.

زودرس دروغین به حقیقی در بیماران با هیپرپلازی مادرزادی آدرنال ویریلیزه کننده و یا تومورهای آدرنال ویریلیزه کننده گزارش شده است (۷). در سری بیماران با هیپرپلازی مادرزادی آدرنال پسکویتز (Pescovits) و همکاران، سن استخوانی در دامنه ۱۰/۵ الی ۱۳/۵ سال، در شروع بلوغ زودرس حقیقی داشتند، در حالیکه سن تقویمی در محدوده ۴ الی ۸ سال جای داشت. این فرآیند در بیماران با تومور سلول‌های لیدیگ نیز روی می‌دهد. قد بیمار ما، در ۱۲ سالگی ۱۶۳ سانتی‌متر بود که با در نظر گرفتن قد والدین وی، قابل قبول است. اگر بیمار درمان نمی‌شد، رشدش در اولین تا دومین سال بیماری متوقف می‌شد. بالا بودن ناچیز FSH و LH و تستوسترون در زمانی که بیمار تحت درمان با مدروکسی پروژسترون و سیپروترون‌استات بوده است، بدلیل سرکوب گذرا و ناقص گونادوتروپین‌های هیپوفیز با این داروها می‌باشد؛ از اینرو، در زمانی که دکاپپتیل در دسترس قرار گرفت، این دارو را آغاز کردیم. ما پیشنهاد می‌کنیم که: بیماران با تومور سلول لیدیگ، بخصوص هنگامی که سن استخوانی پیشرفته‌ای را دارند، می‌بایست پس از برداشت تومور، بطور متناوب برای دریافت علائم و نشانه‌های بلوغ زودرس حقیقی بررسی شوند و اگر این پدیده تأئید گردید، درمان با آنالوگ LHRH، برای جلوگیری از کوتاهی قد آغاز شود.

جدول ۱) مقادیر هورمونی و حجم بیضه بیمار در قبل از عمل جراحی و بعد از آن در زمان‌های پیگیری (ماه)

	قبل از جراحی	بعد از جراحی (ماه)					
		۱	۳	۴	۱۶	۲۴	۳۶	۴۸
تستوسترون (n.Mol)	۳۰/۸	۰/۷	۴/۹	۰/۷	۳/۱	< ۰/۷	< ۰/۷	۱/۱
LH بازال (IU/L)	۱/۲	۱/۱	۱۱	۱/۷	۵	۲/۶	---	<۱
مقادیر حداکثر LH پس از تحریک با LHRH	۱/۴	۱/۳	۲۲	۲/۹	۱۱	۳/۴	---	۳/۵
FSH بازال (IU/L)	۱	۰/۸	۵/۵	۱/۳	۳	۱/۷	---	<۱
مقادیر حداکثر FSH پس از تحریک با LHRH	۱/۱	۱/۶	۱۳/۵	۱/۸	۶/۷	۲/۵	---	<۱
۱۷- هیدروکسی پروژسترون (n.Mol)	> ۳۰	۰/۰۹	۰/۲۱	---	---	---	۰/۶	---
حجم بیضه چپ (cc)	۱	۱	۵	۴	---	۵	۵	۵

مراجع

1) Marshal S, Lyon R, Scott MP. A conservative approach to testicular tumors in children: 12 cases and their management. J Urol 1983; 129: 350-1.

2) Insum, Young RH. Leyding cell tumor of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol 1985; 177-192.

3) Criscuolo T, Sinist AA, Perron L, Graziant M, Bellastell A, Faggiano M. Isosexual precocious pseudopuberty secondary to a testosterone - secreting leyding cell testicular tumor: True isosexual development early after surgery. Andrology 1986; 18: 175-183.

4) Mengel W, Knorr D. Leyding cell tumors in childhood. Prog Pediatr Surg 1983; 16: 133-8.

5) Rutgers JL, Young RH, Scully RE. The testicular "tumor" of the adrenogentital syndrome. AM J Surg Pathol 1988; 12: 503-13.

6) Urban MD, Lee PA, Plontick LP, Migeon CJ. The diagnosis of leyding cell tumors in childhood. Am J Dis Child 1978; 132: 494-497.

7) Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F, et al. Ture precocious puberty complicating congential adrenal hyperplasia: Treatment with a luteinizing hormone - releasing hormone analogue. J Clin Endocrinol Metab 1984; 58: 857-861.