

## تومورهای آندروژن‌ساز آدرنال (معرفی سه بیمار)

دکتر حاجیه بی‌بی شهبازیان، دکتر مهنوش ذاکر کیش، دکتر ناهید شهبازیان

بیمارستان گلستان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی جندی‌شاپور اهواز، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: اهواز، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی جندی‌شاپور اهواز، بیمارستان گلستان، گروه داخلی،

دکتر حاجیه‌بی‌بی شهبازیان، e-mail: hjb\_shahbazian@yahoo.com

### چکیده

تومورهای آندروژن‌ساز آدرنال تومورهای نادری هستند. این تومورها می‌توانند به صورت آدنوما یا کارسینوما باشند. در مقاله‌ی حاضر سه بیمار معرفی می‌شوند که یکی از آن‌ها دختر ۱۴ سال‌های است که با هیرسوتیسم و ویریلیسم و آموره‌ی اولیه مراجعه نمود و در بررسی یک آدنوم آندروژن‌ساز آدرنال در وی تشخیص داده شد. سطح تستوسترون و دهیدرواپی آندروژن سولفات در این بیمار بسیار بالا ولی سایر هورمون‌های آدرنال طبیعی بود. بیمار دوم دختر بچه‌ی هفت سال‌های است که با هیرسوتیسم، ویریلیسم، چهره‌ی کوشینگوئید، آکنه، افزایش وزن و توده‌ی بزرگ شکمی مراجعه نمود و در بررسی‌های انجام شده کارسینومای آدرنال مولد کورتیزول، تستوسترون و دهیدرواپی آندروژن سولفات برای وی تشخیص داده شد. بیمار سوم پسر بچه‌ی ۱۰ ماه‌های است که به علت افزایش وزن شدید، چهره‌ی کوشینگوئید، آکنه و رویش موهای زهار مراجعه کرد و در بررسی انجام شده سطح DHEAS، تستوسترون و کورتیزول بالا ناشی از کارسینوم قشر آدرنال تشخیص داده شد. در این مقاله راجع به علائم، روش‌های تشخیص، درمان و پیش‌آگهی این تومورها بحث شده است.

واژگان کلیدی: آندروژن، تومور آدرنال، آدنوما، کارسینوما

دریافت مقاله: ۸۵/۷/۲۵ - دریافت اصلاحیه: ۸۶/۲/۲۰ - پذیرش مقاله: ۸۶/۲/۲۵

### مقدمه

تومورهای آندروژن‌ساز آدرنال تومورهای نادری هستند<sup>۱</sup> این تومورها می‌توانند به صورت تومورهای خوش‌خیم (آدنوما) یا بدخیم (کارسینوما) ظاهر نمایند. در بعضی مطالعه‌ها حدود ۵۰٪ تومورهای آدرنال که صرفاً آندروژن تولید می‌کنند خوش‌خیم و بقیه بدخیم گزارش شده‌اند<sup>۱</sup>.

آدنوم‌های مولد آندروژن بسیار نادرند و تا به حال فقط حدود ۵۰ مورد در متون پزشکی گزارش شده ایجاد می‌شود. بیشتر این تومورها در زنان ایجاد می‌شود و موارد مرد بیشتر محدود به زمان کودکی بوده که به صورت بلوغ زودرس ظاهر نموده است. در زنان بیشتر موارد ابتلاء قبل از زمان یائسگی است و با هیرسوتیسم شدید، کلفتی صدا و

آمنوره تظاهر می‌نماید. ۸۰٪ این بیماران کلیتورومگالی دارند.<sup>۲،۳</sup> کارسینوم‌های آدرنال فوق‌العاده نادر هستند و انسیدانس آن‌ها ۱ در یک میلیون نفر در یکسال می‌باشد و نسبت زن به مرد ۲۵/۱ است. ۸۰٪ کارسینوم‌های آدرنال فانکشنال هستند. ۴۵٪ آن‌ها فقط کورتیزول، ۴۵٪ کورتیزول، و آندروژن و ۱۰٪ آن‌ها فقط آندروژن تولید می‌کنند. کمتر از ۱٪ آن‌ها آلدوسترون تولید می‌کنند.<sup>۴-۶</sup>

در مقاله‌ی حاضر سه بیمار با تومور مولد آندروژن آدرنال معرفی می‌شوند.

### بیمار اول:

خانم ز-م ۱۴ ساله اهل و ساکن اهواز است که در اواخر سال ۸۴ با شکایت رشد سریع موهای زاید بدن در یکسال گذشته مراجعه کرد. قاعدگی بیمار هنوز شروع نشده بود. بیمار از ریزش مو و کلفت شدن صدا شاکی بود. افزایش

دیده شد. رویش موهای زهار در حد P5 و در ناحیه‌ی آگزایلا مشهود بود. استریای purpel بر روی شکم و کلیتورمگالی دیده می‌شد. در معاینه‌ی شکم یک توده‌ی بزرگ که تمام سمت چپ شکم را پر کرده و از خط وسط عبور کرده بود لمس شد. فشار خون بیمار ۱۵۰/۱۰۰ mmHg بود. FBS = 89mg/dL, SGPT = 29mg/dL, SGOT=60mg/dL, P=4.3mg/dL, Cr=0.9mg/dL, Na= 137mg/dL, K=4.5mg/dL, Ca= 10.1mg/dL. آزمون‌های عملکرد تیروئید طبیعی بودند. در آزمون سرکوب شبانه با دگزامتازون کورتیزول سرم 46µg/dL و در آزمون با دوز کم UFC=171µg/dL و UFC پایه 131µg/dL بود.

DHEAS > 9000 ng/mL Testosteron=10.3 ng/mL, 17OHP = 22.5 ng/mL

و VMA و متانفرین در حد طبیعی بودند. فشارخون بالای بیمار با پرازوسین کنترل شد. در CT اسکن شکم توده بسیار بزرگ نامنظم حاوی کلسیفیکاسیون در قسمت فوقانی آن با منشای آدرنال چپ که کبد را به سمت پایین جا به جا کرده ولی به عروق آئورت و IVC یا مزانتریک دست‌اندازی نکرده و از خط وسط عبور کرده است گزارش شد (شکل ۱). بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفت.

توده‌ی بسیار بزرگ در پشت صفاق قرار داشت و کلیه، حالب و شریان کلیوی چپ درگیر شده بود که با تومور خارج شدند. جواب پاتولوژی کورتیکال آدرنال کارسینوما بود.

وزن توده ۲/۵ کیلوگرم بود. علایم کوشینگ و هیرسوتیسم طی ۲ هفته بعد از عمل بهبود نشان داد. بیمار تحت درمان با هیدروکورتیزون ۱۰mg روزانه قرار گرفت ولی بعد از ترخیص برای پیگیری مجدد مراجعه نکرد.

#### بیمار سوم:

بیمار سوم، کودک ر- ص ۱۰ ماهه اهل و ساکن اهواز است که در اواخر سال ۸۴ به علت کوتاهی قد، آکنه‌ی شدید در صورت و رویش موهای پوبیس از ۴ ماه قبل مراجعه کرد. خانواده‌ی بیمار افزایش وزن شدید را طی این مدت ذکر می‌کردند. بیمار در معاینه تکامل کافی نداشت و قادر به ایستادن نبود. بیمار ۵ ماهگی گردن گرفته بود. وزن هنگام تولد ۲/۵ کیلوگرم و وزن فعلی او ۱۱ کیلوگرم بود (در منحنی ۵۰٪) ولی قد ۶۷ سانتی‌متر (زیرمنحنی ۵٪) بود. بیمار صورت کوشینگوئید داشت و پلتورا و آکنه‌ی شدید صورت

وزن یا گالاکتوره را ذکر نمی‌کرد. در معاینه هیرسوتیسم درجه‌ی ۳ در چانه، پشت لب، قفسه سینه و شکم و هیرسوتیسم درجه‌ی ۴ در ران‌ها داشت. ریزش موی ناحیه فرونتال<sup>۱</sup> به طور واضح در بیمار دیده می‌شد. صدا خشن و مردانه شده بود. پستان‌ها کوچک و آتروفیک بود. آکنه دیده نشد. کلیتورومگالی مشهود بود و علایم کوشینگ در بیمار دیده نمی‌شد. فشارخون ۱۱۰/۶۰ mmHg و علایم حیاتی طبیعی بود. در بررسی انجام شده LFT, CBC, U/A طبیعی، Na= 144mg/dL, Cr=0.9mg/dL, FBS= 87mg/dL و P=2.5mg/dL, Ca=10.4mg/dL, K=4.2mg/dL پروفایل چربی‌ها طبیعی و TFT طبیعی بود.

Prolactin = 380 (76-721)mIU/mL, Testosteron = 4.1 (0.1-0.8)ng/mL, DHEAS > 9000 (820-3380)ng/mL, 17oup= 1.5ng/mL

بود و در آزمون سرکوب شبانه با دگزامتازون، سطح کورتیزول سرم 2.3ng/dL بود. VMA و متانفرین ادرار ۲۴ ساعته در حد طبیعی بود. در CT اسکن شکم یک توده به ابعاد 71×68cm در مجاورت پل فوقانی کلیه‌ی راست و قسمت تحتانی کبد مشهود بود که در درجه‌ی اول مطرح کننده‌ی نئوپلاسم آدرنال بود. اکوی پارانشیم کلیه‌ها طبیعی و مایع آزاد در شکم وجود نداشت. در سونوگرافی لگن، رحم و تخمدان‌ها طبیعی بودند. برای بیمار با تشخیص تومور آندروژن ساز آدرنال عمل جراحی انجام شد که نتیجه‌ی پاتولوژی آدرنو کورتیکال آدنوما گزارش شد. علایم بالینی بیمار به سرعت طی ۴ ماه پس از عمل بهبودی چشم‌گیری نشان داد و قاعدگی بیمار شروع شد. در بررسی انجام شده سطح هورمون‌های آدرنال و آندروژن‌ها کاملاً طبیعی بود. Testosteron= 0.1ng/mL و DHEAS= 206ng/mL (Serum Cortisol= 16.5µg/L و 170HD= 0.8ng/mL).

#### بیمار دوم:

بیمار خانم م - م ۷ ساله اهل و ساکن شوش است که در اواخر سال ۸۴ با شکایت افزایش وزن شدید، پرمویی تمام بدن، بروز جوش‌های بسیار در صورت و تنه و بزرگی شکم از ۴ ماه قبل مراجعه کرد. در معاینه کوشینگوئید بودن صورت<sup>۲</sup>، آکنه‌ی شدید، پلتورای صورت و هیرسوتیسم درجه‌ی ۳ در ناحیه‌ی چانه، پشت لب، بازوها، ران‌ها و سینه به طور واضح دیده شد. بوفالو هامپ و سوپرکلاویکولار fat pad

i- Frontal balding

ii- Moon face

احتمال تومور ویلیز را مطرح کرده بود. لنف نود به ابعاد 15mm در کنار IVC هم دیده شده بود. بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفت که در پاتولوژی کورتیکال آدرنال کارسینوما مطرح شد. بیمار با قرص هیدروکورتیزون 7.5mg روزانه مرخص شد. ۴ ماه پس از عمل سطح تسترون و DHEAS و 170Hp طبیعی و کورتیزول پایه 2µg/dL بود که هیدروکورتیزون بیمار ادامه یافت. قابل ذکر است علایم بالینی بیمار بهبود کامل یافت فقط چند عدد موی پوبیک هنوز وجود داشت. مشخصات بالینی و آزمایشگاهی بیماران در جدول ۱ خلاصه شده است.

مشهود بود. موهای pubic رشد یافته، در حد P3 بود. بیضه‌ها و Penis در حد طبیعی بود. در بررسی انجام شده، فشارخون ۱۱۰/۶۰ mmHg بود. BS=78mg/dL، Cr=0.3mg/dL، Ca= 10.3mg/dL، Na= 139mg/dL، K= 4.1mg/dL و P و LFT طبیعی بود. T4= 11µg/mL، Testosterone=1.6(ng/mL)، TSH=1.8 mIU/mL، LH= 3.9، 170Hp=1.7ng/mL، DHEAS=5800ng/mL و FSH= 1.8 و در آزمون سرکوب شبانه با دگزامتازون، کورتیزول سرم ۱۵µg/dL بود. در CT اسکن شکم توده‌ی بافت نرم به ابعاد 60 × 70 روی کلیه‌ی راست که محور کلیه را تغییر داده در نتیجه کلیه به صورت افقی قرار گرفته بود،

جدول ۱- مشخصات بالینی و آزمایشگاهی بیماران

بیماران	اول	دوم	سوم
علایم بالینی	هیرسوتیسم + تغییر صدا کلیتورمگالی + عقب رفتگی موی پیشانی	چهره‌ی کوشینگوئید، افزایش وزن، آکنه، هیرسوتیسم، فشارخون بالا و کلیتورمگالی، بزرگی و توده‌ی شکمی	چهره‌ی کوشینگوئید، افزایش وزن، کوتاهی قد، رویش موهای زهار، جوش صورت
مدت زمان شروع علایم	یکسال	۴ ماه	۴ ماه
ng/mL تستوسترون	۴/۱	۱۰/۳	۱/۶
DHEAS ng/mL	> ۹۰۰۰	> ۹۰۰۰	۵۸۰۰
17 OHP ng/mL	۱/۵	۲۲/۵	۱/۷
Prolactin mIU/L	۳۸۰	-	-
Over night Dex.Sup.Test (serum cortisol) µg/dL	۲/۳	۴۶	۱۵
Low dose (UFC) µg/dL	-	۱۷۱	-
UFC µg/dL	-	۱۳۱	-
VMA	طبیعی	طبیعی	-
K	۴/۲	۴/۵	۴/۱
(cm) سایز تومور	۷۱×۶۸	-	۷۰×۶۰
(Kg) وزن تومور	-	۲/۵	-
نتیجه‌ی عمل جراحی	کورتیکال آدرنال آدنوم	کورتیکال آدرنال کارسینوما	کورتیکال آدرنال کارسینوما
بهبود علایم بعد عمل	دارد	دارد	دارد
آزمایش‌های بعد عمل	طبیعی	-	طبیعی

## بحث

بیماران معرفی شده هر سه دارای تومور مولد آندروژن آدرنال بودند. بیمار اول، آدنومی داشت که فقط صرفاً آندروژن تولید می‌نمود و بیمار فقط با علایم هیپراآندروژنیسم شامل هیرسوتیسم، آکنه، فرونتال عقب رفتگی موی پیشانی، کلفتی صدا، آتروفی پستان‌ها، آمنوره و کلیتورمگالی مراجعه کرده بود که با برداشتن تومور کلیه علایم به سرعت شروع به بهبودی کرد و قاعدگی بیمار شروع شد. تومورهای آدرنال که فقط آندروژن تولید می‌کنند تومورهای فوق‌العاده نادری هستند. در یک بررسی که از سال ۱۹۷۰ تا ۲۰۰۳ در فرانسه انجام شد، ۲۱ مورد از این بیماران گزارش شد که ۱۱ مورد آدنوم و ۱۰ مورد آن کارسینوم بود. میزان ترشح آندروژن و سایز تومور در کارسینوم‌ها به مراتب بالاتر از آدنوم‌ها است (سطح آندروژن ۲/۵ برابر و طول تومور ۱۳/۷ در کارسینوم‌ها در مقابل ۹/۲ سانتی‌متر در آدنوم‌ها بوده است). در همه‌ی بیمارانی که آدنوم داشتند در طول مطالعه عودی دیده نشد.<sup>۷</sup> در بررسی دیگری که از سال ۱۹۴۶ تا ۲۰۰۲ در میوکلینیک آمریکا انجام شد، فقط ۱۱ مورد آدنوم گزارش شد که حدود ۵۰٪ آن‌ها خوش‌خیم بودند و هیچ‌کدام از بیماران دارای آدنوم طی حدود ۱۲ سال پیگیری عودی از تومور نشان ندادند.<sup>۱</sup> به نظر می‌رسد مولد آندروژن صد در صد و بدون عود باشد و بدون عود بیماری خواهند بود. امکان زنده ماندن بیماران دارای آدنوم‌های مولد آندروژن ممکن است همزمان کورتیزول و استروژن هم ترشح نمایند و ترشح آندروژن ممکن است علایم هیپراکورتیزولسم و هیپراستروژنیسم را بپوشانند موردی از این بیماری در یک دختر ۵/۵ ساله توسط قاضی و همکاران گزارش شده است.<sup>۸</sup> بیماران دوم و سوم معرفی شده هر دو کارسینومای مولد آندروژن و کورتیزول بودند که با علایم هیپراآندروژنیسم و سندرم کوشینگ مراجعه نموده بودند. در گزارشی که توسط international pediatric adrenocortical tumor registry در سال ۲۰۰۴ منتشر شد، نتیجه‌ی مطالعه روی ۲۴۵ کودک مبتلا به کارسینوم آدرنوگورتیکال نشان داد که نسبت زن به مرد ۱/۶ و شایع‌ترین شکل تظاهر بالینی (۸۴/۲٪) ویرلیسم است و سندرم کوشینگ بدون ویرلیسم ناشایع است (۵/۵٪).<sup>۹</sup> این تومورها می‌توانند با علایم ویرلیسم در زنان یا بلوغ

زودرس کاذب در کودکان همراه باشند.<sup>۱۰</sup> ترشح استروژن از این تومورها می‌تواند باعث ژنیکوماستی و آتروفی بیضه در مردان یا تندرست پستان‌ها و قاعدگی نامنظم در زنان شود.<sup>۱۱</sup> افزایش ترشح آلدوسترون که با هیپوکالمی و فشارخون بالا تظاهر می‌نماید به ندرت در این تومورها گزارش شده است.<sup>۱۲</sup> در مطالعه‌ای که سال ۲۰۰۵ در ۱۲۵ کودک مبتلا به تومور آدرنوگورتیکال در برزیل گزارش شده سن متوسط این کودکان ۴/۳ سال و شایع‌ترین نمای تظاهر بیماری ویرلیسم در ۵۱/۲٪ بیماران، ویرلیسم و کوشینگ هم‌زمان در (۴۲٪)، تومور بدون عملکرد در ۴/۸٪ و کوشینگ ایزوله ۱/۶٪ و در یک بیمار (۰/۸٪) سندرم Conn بود. ۵۶٪ بیماران فشارخون بالا داشتند. این تومورها در برزیل شیوع ۱۵ برابر نسبت به سایر نقاط جهان دارند.<sup>۱۳</sup> در مطالعه‌ای که روی چندین خانواده در منطقه‌ی جنوب برزیل انجام شد، موتاسیون R337HP53 دیده شد که با شیوع کارسینوم آدرنوگورتیکال ارتباط داشته و به عنوان یک عامل اتیولوژیک برای این بیماری مطرح است.<sup>۱۴</sup> با توجه به اینکه این تومورها رده‌های مختلفی از هورمون‌های استروئیدی را ممکن است تولید نمایند بررسی‌های هورمونی زیر در بیماران توصیه می‌شود:<sup>۱۵</sup>

۱- ادرار ۲۴ ساعته از نظر بررسی کورتیزول آزاد ادرار و آزمون سرکوب با دوز کم دکزامتازون (در کوشینگ تحت بالینی آزمون CRH هم توصیه شده است).

۲- اندازه‌گیری سطح پایه‌ی DHEAS و 170HP

۳- اندازه‌گیری سطح پایه‌ی تستوسترون و آندروستندیون (در کسانی که علایم ویرلیسم دارند).

۴- اندازه‌گیری سطح  $17\alpha$  استرادیول در مردان

۵- اندازه‌گیری 17 کتواستروئید ادرار ۲۴ ساعته

۶- اندازه‌گیری سطح آلدوسترون و فعالیت رنین پلاسما در بیمارانی که هیپوکالمی و فشارخون بالا دارند.

۷- اندازه‌گیری سطح کاتکول آمین‌ها یا متانفرین ادرار ۲۴ ساعته برای رد فنوکروموسیتوما

در تصویربرداری از این تومورها می‌توان از سونوگرافی، سی‌تی اسکن، MRI، اسکن‌های ایزوتوپ و PET استفاده کرد ولی CT اسکن به عنوان اولین روش تصویربرداری در این بیماران پذیرفته شده است.<sup>۱۶</sup> بهترین

از گسترده شدن تومور است. میتوتان بیش از ۴۰ سال پیش اولین بار در درمان این تومورها به کار رفت.<sup>۲۴</sup> این دارو که از نظر ساختمانی شبیه حشره‌کش DDT است، می‌تواند اثر آدرنولیتیک به ویژه روی کورتکس آدرنال داشته باشد.<sup>۲۵</sup> در بعضی مطالعه‌ها میتوتان در ۳۵-۳۴٪ بیماران باعث پسرقت تومور شده است.<sup>۲۶،۲۷</sup>

در بیمارانی که متاستازهای موضعی یا دوردست دارند که با جراحی قابل برداشتن نیست، از شیمی درمانی استفاده می‌شود که بیشترین پاسخ درمانی در ترکیب اتوپوساید، دوکسوروبیسین و سیسپلانین (۵۴٪) و سپس در ترکیب سیسپلانین و اتوپوساید (۴۶٪)<sup>۲۸،۲۹</sup> دیده شده است.

در تومورهای دارای عملکرد برای جلوگیری از ترشح هورمون، داروهای مهارکننده استروئید و ژنزیس مثل متی‌راپون، کتوکونازول، اتومیدیت و آمینوگلوتماید<sup>۳۰</sup> استفاده می‌شود. کتوکونازول شایع‌ترین دارویی است که به این منظور مصرف می‌شود ولی قوی‌ترین مهارکننده ترشح هورمون اتومیدیت داخل وریدی است<sup>۳۱</sup> که در مواردی که هیپرکورتیزولسم شدید و کشنده وجود دارد درمان انتخابی می‌باشد.

در پیگیری این بیماران استفاده از CT اسکن هر ۳-۴ ماه تا ۲ سال و بعد با فواصل طولانی‌تر توصیه می‌شود. در تومورهای دارای عملکرد بررسی هورمونی می‌تواند قبل از مثبت شدن CT اسکن، عود را نشان دهد.<sup>۱۲</sup>

شانس زنده ماندن ۵ ساله در stage I (تومور کمتر از ۵ سانتی‌متر و بدون درگیری گره لنفاوی و متاستاز) ۱۰۰٪، در stage II (تومور بیش از ۵ سانتی‌متر بدون درگیری گره لنفاوی و متاستاز) ۸۴٪، در stage III (که دست‌اندازی در محل تومور بدون متاستاز و همراه با درگیری لنف‌نود) ۲۳٪ و در stage 4 (همراه با متاستاز) حدود ۱۲٪ است. بعد از ۵ سال ۱۰٪ بیمارانی که امتیاز ویس آن‌ها کمتر یا مساوی ۳ بوده زنده مانده‌اند ولی ۶۱٪ کسانی که امتیاز ویس در آن‌ها ۴-۸ بوده زنده مانده‌اند. در مطالعه‌ای که توسط مرکز ثبت تومور آدرنوکورتیکال گزارش شده است، در یک پیگیری ۲/۵ ساله در ۲۴۵ بیمار، ۶۱/۴٪ بیماران زنده مانده و ۳۸/۲٪ فوت کرده‌اند و ۵۴٪ بیماران شانس زنده ماندن ۵ ساله داشته‌اند. بنا بر این عوامل مهم و اصلی در پیش‌آگهی این بیماران نمای مورفولوژیک و تعداد میتوزها، stage تومور، سن بیمار، اختلال‌های اندوکراین، کامل بودن عمل جراحی و خروج کامل تومور می‌باشد.<sup>۹،۱۴</sup>

معیار برای تشخیص بدخیمی در این تومورها اندازه‌ی تومور است. اگر اندازه‌ی تومور بیش از ۶ سانتی‌متر باشد، احتمال بدخیمی در بیمار ۹۸-۲۵٪ می‌باشد.<sup>۱۷</sup> معیار دیگر که اخیراً برای تمایز تومورهای خوش‌خیم از بدخیم آدرنال پذیرفته شده واحد هانس‌فیلد (HU)<sup>i</sup> است. به طوری که میزان رقت<sup>ii</sup> کمتر از ۱۰HU در CT‌هایی که enhance نشده یا کمتر از ۳۰ HU در CT‌هایی که enhance شده‌اند نشان‌های از خوش‌خیمی است.<sup>۱۶</sup>

حتی پس از برداشتن کامل تومور با عمل جراحی تشخیص خوش‌خیمی و بدخیمی تومور ممکن است مشکل باشد. بالا بودن وزن تومور هم می‌تواند نشان‌های از بدخیمی آن باشد به طوری که بیشتر آنوم‌ها بین ۵۰-۲۰ گرم هستند در حالی که اکثر تومورهای بدخیم بیش از ۱۰۰ گرم وزن دارند.<sup>۱۸</sup>

در بررسی هیستوپاتولوژی بالا بودن تعداد میتوزها، میتوزهای آتی‌پیکال، دست‌اندازی به عروق یا کپسول و وجود نکروز حاکی از بدخیمی می‌باشد. بررسی هیستولوژیک براساس ۹ نمای میکروسکوپی انجام می‌شود که کرایتریای ویس نام دارند و شامل نوکلئار grade، میزان میتوز، میتوز آتی‌پیکال، مشخصات سیتوپلاسم و ساختمان سلول تومورال، نکروز و دست‌اندازی به ورید یا سینوزئید یا تومور کپسول است که این‌ها هر کدام یک درجه می‌گیرند و جمع درجه‌ها اگر کمتر از ۳ باشد به نفع خوش‌خیمی و بالای ۳ به نفع بدخیمی تومور می‌باشد. جراحی و برداشتن کامل تومور درمان انتخابی این بیماری است<sup>۱۹</sup> و باید توسط یک جراح ماهر و از طریق شکم یا تراکوابدومینال انجام شود. کپسول تومور نباید پاره شود یا بافت‌های درگیر اطراف مثل کلیه، کبد و پانکراس و گره‌های لنفاوی گرفتار باید به طور کامل خارج شوند.<sup>۲۰</sup> اگر تومور یا متاستاز آن به طور کامل خارج نشوند، شانس زنده ماندن سرویوال کمتر از ۱۲ ماه است.<sup>۲۱</sup>

رادیوتراپی در درمان کارسینوم آدرنوکورتیکال نقش مشخصی ندارد و معمولاً برای درمان متاستازها و به خصوص متاستازهای استخوانی به کار می‌رود. البته رادیوتراپی برای جلوگیری از عود موضعی تومور بعد از عمل جراحی هم به کار می‌رود.<sup>۲۲،۲۳</sup> درمان دارویی در کارسینوم آدرنال برای کنترل ترشح هورمون‌ها و جلوگیری

i- Hounsfield

ii- Attenuation value

## References

- Cordera F, Grant C, van Heerden J, Thompson G, Young W. Androgen-secreting adrenal tumors. *Surgery* 2003; 134: 874-80
- Stewart PM. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams textbook endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders 2003. p. 539-40.
- Gabrilove JL, Seman AT, Sabet R, Mitty HA, Nicolis GL. Virilizing adrenal adenoma with studies on the steroid content of the adrenal venous effluent and a review of the literature. *Endocr Rev* 1981; 2: 462-70.
- Bertagna C, Orth DN. Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (1951 to 1978). *Am J Med* 1981; 71: 855-75.
- Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska BM, Zgliczyński S, Makowska AM. Adrenocortical carcinoma. A clinical study and treatment results of 52 patients. *Cancer* 1995; 75: 2587-91.
- Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska BM, Zgliczyński S, Makowska AM. Adrenocortical carcinoma. A clinical study and treatment results of 52 patients. *Cancer* 1995; 75: 2587-91.
- Moreno S, Montoya G, Armstrong J, Leteurtre E, Aubert S, Vantyghe MC, et al. Profile and outcome of pure androgen-secreting adrenal tumors in women: experience of 21 cases. *Surgery* 2004; 136: 1192-8.
- Ghazi AA, Mofid D, Rahimi F, Sadeghi-Nejad A. Cortisol and estradiol secretion by a benign virilizing adrenocortical tumor in a prepubertal girl. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 235-8.
- Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda EC, Caran E, Oliveira-Filho AG, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol* 2004; 22: 838-45.
- Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 9330-5.
- Schteingart DE, Homan D. Management of adrenal cancer. In: Margioris AN, Chrousos GP, editors. *Adrenal Disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press 2001. p. 231-48.
- Stewart PM, Walker BR, Holder G, O'Halloran D, Shackleton CH. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase activity in Cushing's syndrome: explaining the mineralocorticoid excess state of the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3617-20.
- Pereira RM, Michalkiewicz E, Sandrini F, Figueiredo BC, Pianovski M, França SN, et al. Childhood adrenocortical tumors. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48: 651-8.
- Rebierionc- Sandrini F, Figueiredo B, Zambetti GP, Michalkiewicz E, Lafferty AR et al. An inherited P53 mutation that contribute in a tissue- specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. *Procnatl Acad Sci USA*. 2001 Jul 31; 98(16): 9330-5.
- Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 273-87.
- Conton F, Macino B, Mantero F. Adrenal cancer. In: Degroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. 5th ed. Philadelphia: Sawnders 2006. p. 2455-60.
- Ross NS, Aron DC. Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 1990; 323: 1401-5.
- Saeger W. Histopathological classification of adrenal tumours. *Eur J Clin Invest* 2000; 30 Suppl 3: 58-62.
- Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, Evans DB. Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg* 2001; 25: 914-26.
- Lee JE, Berger DH, el-Naggar AK, Hickey RC, Vassilopoulou-Sellin R, Gagel RF, et al. Surgical management, DNA content, and patient survival in adrenal cortical carcinoma. *Surgery* 1995; 118: 1090-8.
- Zografos GC, Driscoll DL, Karakousis CP, Huben RP. Adrenal adenocarcinoma: a review of 53 cases. *J Surg Oncol* 1994; 55: 160-4.
- Schulick RD, Brennan MF. Long-term survival after complete resection and repeat resection in patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 719-26.
- Didolkar MS, Bescher RA, Elias EG, Moore RH. Natural history of adrenal cortical carcinoma: a clinicopathologic study of 42 patients. *Cancer* 1981; 47: 2153-61.
- Bergental D, Lipsett M, Moy R, Hertz R. Regression of adrenal cancer and suppression of adrenal function in men by o,p'-DDD. *Trans Assoc Am Physicians* 1959; 72: 341.
- Schteingart DE. Conventional and novel strategies in the treatment of adrenocortical cancer. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33: 1197-200.
- Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 1993; 72: 3145-55.
- Hutter AM Jr, Kayhoe DE. Adrenal cortical carcinoma. Results of treatment with o,p'-DDD in 138 patients. *Am J Med* 1966; 41: 581-92.
- Berruti A, Terzolo M, Pia A, Angeli A, Dogliotti L. Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Italian Group for the Study of Adrenal Cancer. *Cancer* 1998; 83: 2194-200.
- Burgess MA, Legha SS, Sellin, RV. Chemotherapy with cisplatin and etoposide (UP 16) for patients with advanced adrenal cortical carcinoma (ACC). *Proc Ann Soc Clin Oncol* 1993; 12: 188.
- Feldman D. Ketoconazole and other imidazole derivatives as inhibitors of steroidogenesis. *Endocr Rev*. 1986; 7: 409-20.
- Allolio B, Schulte HM, Kaulen D, Reincke M, Jaurisch-Hancke C, Winkelmann W. Nonhypnotic lowdose etomidate for rapid correction of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome. *Klin Wochenschr* 1988; 66: 361-4.

## Case Report

# Androgen- Secreting Adrenal Tumors, 3 case reports

Shahbazian H. Zakerkish M.

Department of Endocrinology, Golestan Hospital, Ahvaz University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

e-mail: hjb\_shahbazian@yahoo.com

### Abstract

Adrenal tumors that secrete androgens are rare; the tumor may be an adenoma or a carcinoma. This paper discusses the signs and symptoms, diagnostic methods, treatment and prognosis of these tumors, witnessed in 3 cases of androgen producing adrenal tumors. The first case was a 14 year old girl presented with hirsutism and virilism and primary amenorrhea. Testosterone and DHEAS showed very high levels while other adrenal hormones were within in normal limits. A pure androgen producing adrenal adenoma was diagnosed in this patient. The second case was a 7 year old girl with hirsutism, virilism and cushingoid facial features, acne and weight gain and a large abdominal mass. An adrenal carcinoma producing cortisol, testosterone, and DHEAS was diagnosed in this patient. The third case was a 10 month old baby with weight gain cushingoid facial features, acne and growth of pubic hair. High level of DHEAS, testosterone and cortisol due to an adrenocortical carcinoma, detected in this patient.

**Key words:** Androgen, Adrenal Tumor, Adenoma, Carcinoma