

## Όγκος ωοθήκης εκ στερεοειδών κυττάρων σε βρέφος 19 μηνών

Αικ. Στράντζια-Μιχαήλ<sup>1</sup>, Α. Παπαδανασιού<sup>2</sup>, Χ. Χατζηαδανασιού<sup>3</sup>, Ευ. Μαρίνος

### **Steroid cell tumor of the ovary in an infant 19 mo old**

Strantzia-Michail C.<sup>1</sup>, Papathanasiou A.<sup>2</sup>, Hatzathanasiou C.<sup>2</sup>, Marinos Ev.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pathology and <sup>2</sup>Endocrinology Department "P. & A. Kyriakou Children's Hospital Athens, <sup>3</sup>Laboratory of Histology and Embryology Medical School, University of Athens

A 19-month-old female infant presented with progressive isosexual precocious pseudopuberty. The clinical picture was associated with marked elevation of serum dehydroepiandrosterone-sulfate, oestradiole, testosterone and androstendione. A LHRH-test showed basal and peak LH levels in normal prepubertal range. U/S disclosed a right ovarian enlargement and exploratory laparotomy revealed a right ovarian solid, yellow-brown circumscribed tumor 6 cm in diameter. The clinical, morphological and immunohistochemical findings classify it as "a steroid cell tumor not otherwise specified" and differentiate it from the subtypes: stromal luteoma and Leydig-cell tumor hilar or non-hilar type.

Within five months after excision of the tumor there is complete regression of characteristics of precocious pseudopuberty. One and a half year later there is no evidence of tumor relapse. Steroid cell tumors, which account for only 0,1% of ovarian neoplasms in adults, are extremely rare in childhood. (To our knowledge 23 cases in the literature considered in investigating cases with precocious pseudopuberty, virilization or Cushing's syndrome).

**Key Words:** Ovary, steroid-cell tumor, precocious puberty.

Κορίτσι 19 μηνών παρουσιάσθηκε με προοδευτική εμφάνιση ήβης από διμήνου, χαρακτηριζόμενη από αύξηση του βάρους και του ύψους του σώματος, διόγκωση μαστών, μεγάλων χειλέων και της κλειτορίδος και εμφάνιση τριχώσεως του εφηβαίου. Η κλινική εικόνα συνοδευόταν από αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης, οιστραδιόλης, ανδροστενδιόνης και της δεϊϊκής - δεϋδροεπιανδροστενδιόνης. Η δοκιμασία LHRH έδειξε φυσιολογικά επίπεδα LH σε προεφηβική διακύμανση. Απεικονιστικές

<sup>1</sup>Παθολογοανατομικό και <sup>2</sup>Ενδοκρινολογικό Τμήμα Νοσ. Παίδων "Π. & Α. Κυριακού" <sup>3</sup>Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Υποβλήθηκε: 15.7.2000  
Εγκρίθηκε: 20.9.2000

μέθοδοι απεκάλυψαν διόγκωση της δεξιάς ωοθήκης λόγω αναπτύξεως όγκου διαμέτρου 6 εκ. Τα μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα καθιστούν δυνατή την ταξινόμησή του στους "Όγκους εκ στεροειδών κυττάρων του τύπου *steroid cell tumor not otherwise specified*" και τη διαφοροποίησή του από τους άλλους δύο υποτύπους, το στρωματικό ωχρίνωμα (*stromal luteoma*) και τον όγκο από κύτταρα Leydig (*Leydig-cell tumor*).

Οι όγκοι εκ στεροειδών κυττάρων, οι οποίοι αποτελούν μόνο το 0,1% των όγκων των ωοθηκών στους ενήλικες, είναι εξαιρετικά σπάνιοι στα παιδιά, έχουν καλοήγητη βιολογική συμπεριφορά και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη διερεύνηση πρωίμου ήβης, αρρενοποιητικών συνδρόμων ή συνδρόμου Cushing.

**Λέξεις κλειδιά:** Νεόπλασμα ωοθήκης, πρώιμη ήβη, *al-inhibin* αντίσωμα

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρόωρη ήβη στα κορίτσια προκαλεί γόνιμο προβληματισμό, αφού η αναζήτηση της αιτιολογίας απαιτεί εκτεταμένη κλινική και εργαστηριακή διερεύνηση. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι αποτέλεσμα της επιδράσεως αυξημένων επιπέδων θηλεοποιητικών και αρρενοποιητικών ορμονών στο αίμα. Η δοκιμασία LHRH αξιόπιστα καθιστά δυνατό τον προσδιορισμό της κεντρικής - υποφυσιακής αιτιολογίας ή της περιφερικής επινεφριδιακής ή ωοθηκικής. Στα παιδιά η πλέον συνήθης αιτία είναι η συγγενής υπερπλασία της φλοιώδους μοίρας των επινεφριδίων και σπανιότερα νεοπλασματικές εξεργασίες των ωοθηκών. Ορμονοεκκριτικοί όγκοι των ωοθηκών, υπεύθυνοι για την εκδήλωση πρωίμου ήβης, είναι ο όγκος από κύτταρα Sertoli-Leydig, από κύτταρα της κοκκιοκυτταρικής στιβάδος του ωοθυλακίου και οι όγκοι από "στεροειδή" κύτταρα.

Η παρούσα ανακοίνωση αφορά τη διερεύνηση ενός "όγκου ωοθήκης από στεροειδή κύτταρα" σε κορίτσι 19 μηνών και σκοπό έχει να καταδείξει ότι τέτοιοι όγκοι μπορεί να αναπτυχθούν ακόμα και στη βρεφική ηλικία και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη διαφορική διάγνωση σε περιπτώσεις πρόωρου ήβης, αρρενοποιητικών συνδρόμων ή συνδρόμου Cushing.

## ΙΣΤΟΡΙΚΟ

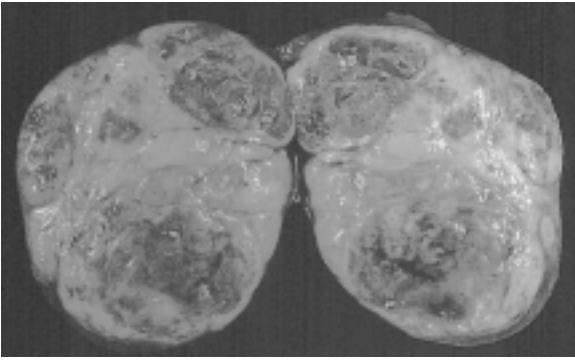
Κορίτσι 19 μηνών παραπέμφθηκε από παιδίατρο στο ενδοκρινολογικό τμήμα για την διερεύνηση προοδευτικής διογκώσεως της κλειτορίδος και των μεγάλων χειλέων του αιδοίου, των μαστών, εμφάνιση τριχώσεως στο εφήβαιο και δυσαναλόγου προς την ηλικία του αύξησης

βάρους, και ύψους του σώματος. Η κλινική εικόνα συνοδευόταν από αυξημένα επίπεδα της δεικτικής-δεϋδροεπιανδροστενδιόνης, της ανδροστενδιόνης, της τεστοστερόνης και της οιστραδιόλης στο αίμα. Τα επίπεδα της ACTH ήσαν φυσιολογικά, ενώ η δοκιμασία LHRH έδειξε επίπεδα LH σε φυσιολογική προεφηβική διακύμανση, προσανατολίζοντας την διερευνητική προσπάθεια σε αναζήτηση ενός περιφερικού αιτίου και μάλιστα εκτός επινεφριδίων. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος απεκάλυψε διόγκωση της δεξιάς ωοθήκης και αποφασίσθηκε ερευνητική λαπαροτομία, κατά την οποία έγινε ωοθηκτομή δεξιά, ενώ τα υπόλοιπα εξαρτήματα και τα επινεφρίδια ελέγχθηκαν και ήσαν φυσιολογικά. Πέντε ημέρες μετά την εξαίρεση του όγκου, ο ορμονικός προσδιορισμός έδειξε συγκεντρώσεις ορμονών σε φυσιολογικά επίπεδα, ενώ οι κλινικές εκδηλώσεις της επιδράσεως των θηλεο-και αρρενοποιητικών ορμονών υφέθησαν πλήρως σε διάστημα πέντε μηνών. Η κλινικοεργαστηριακή διερεύνηση της ασθενούς μετά ενάμιση χρόνο απέδειξε ότι το παιδί είναι σε άριστη κατάσταση χωρίς καμία ένδειξη υποτροπής του όγκου.

## ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

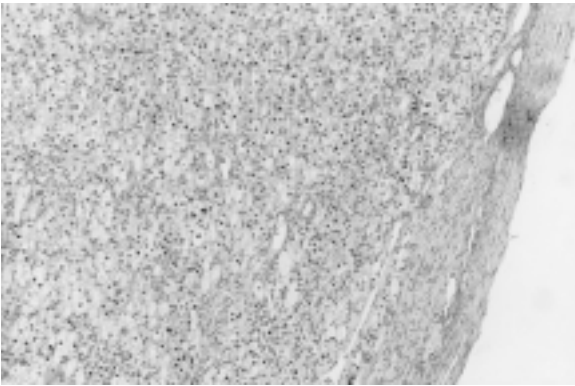
Η εξαιρεθείσα δεξιά ωοθήκη βάρους 40 γραμ. και διαμέτρου 6 εκ. έχει αντικατασταθεί πλήρως από έναν καλά περιγεγραμμένο όγκο συμπαγούς υφής και πορτοκαλοχρόου χροιάς στην επιφάνεια διατομής (Εικ. 1).

Ιστολογικώς, ο όγκος χαρακτηρίζεται από την παρουσία πυκνών αδρούσεων ευμεγέδων, στρογγύλων ή πολυγωνικών κυττάρων με άφθονο κοκκίωδες, αραιοχρωματικό ή ηωσινό-

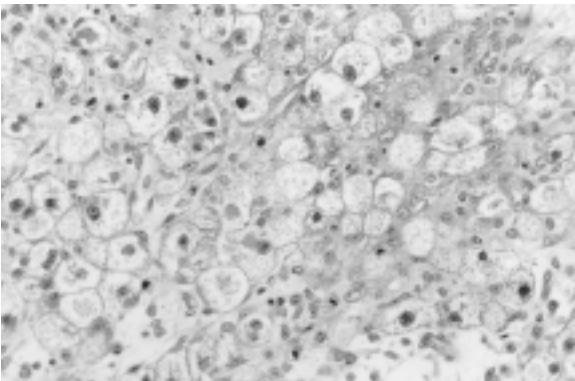


Εικόνα 1

φιλο, συχνά κενοτοπιώδες, PAS αρνητικό, πρωτόπλασμα και ευδιάκριτες κυτταρικές μεμβράνες με κεντρική δέση του πυρήνος και εμφανές πυρήνιο (Εικ. 2, 3). Σε σπάνιες δέσεις παρατηρείται μετρίου βαθμού πολυμορφία, χωρίς την παρουσία πυρηνοκινησιών ή νεκρώσεων. Τα νεοπλασματικά κύτταρα διατάσσου-



Εικόνα 2



Εικόνα 3

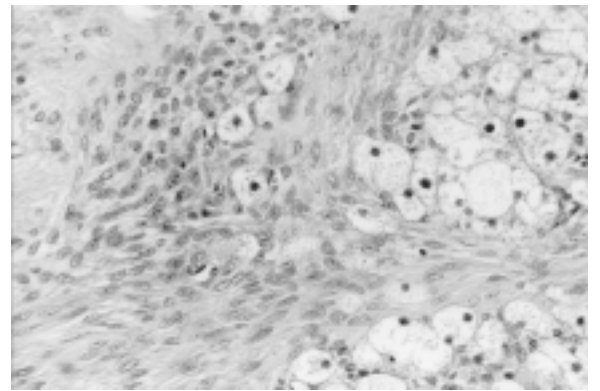
νται σε φωλεές ή νησίδες αφοριζόμενες από λεπτούς αγγειοσυνδετικούς άξονες, ενώ εμφανής είναι η βαθμιαία εξέλιξη των κυττάρων του στρώματος της ωοθήκης, τα οποία παρουσιάζουν διόγκωση και λιπώδη μετατροπή της κυτταρο-πλασματικής μάζας τους. (Εικ. 4). Κρύσταλλοι Reinke δεν παρατηρήθηκαν. Ο όγκος καταλαμβάνει σχεδόν πλήρως την ωοθήκη, εκτός από μικρό μηνοειδές τμήμα που αναγνωρίζεται μόνο στην περιφέρεια αυτής.

Η εξέταση υλικού στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έδειξε ομοιόμορφα κύτταρα, τα οποία περιλαμβάνουν πλούσιο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο και πολυάριθμα διογκωμένα μιτοχόνδρια. Σταγονίδια λιποειδών είναι εμφανή μέσα στο πρωτόπλασμα και μεταξύ των μιτοχονδρίων. Κρύσταλλοι Reinke δεν αναγνωρίσθηκαν στο προς εξέταση υλικό (Εικ. 5).

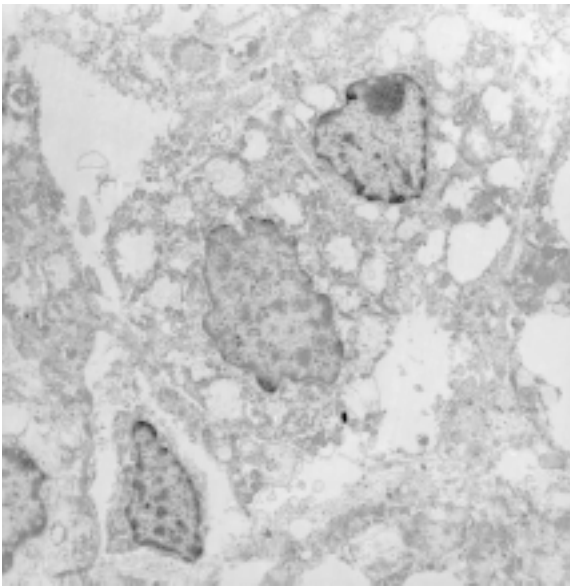
#### ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Για τη διερεύνηση και τη διαφορική διάγνωση ενός όγκου ωοθήκης, ο οποίος αποτελείται από αδρούσιες πολυγωνικών κυττάρων με άφθονο διαυγές ή ηωσινοφιλο πρωτόπλασμα, αναζητείται η παρουσία της  $\alpha 1$ -inhibin<sup>1</sup>, γλυκοπρωτεϊνικής ορμόνης, η οποία συνίσταται από την  $\alpha$  και  $\beta$  υποομάδα και φυσιολογικά παράγεται από τα κύτταρα της κοκκιοκυτταρικής στιβάδας και τα ωχρινοποιητικά κύτταρα της ωοθήκης και από τα κύτταρα Sertoli του όρχεος. Η  $\alpha 1$ -inhibin αποτελεί αξιόπιστο δείκτη διαφορικής διάγνωσης όγκων προερχομένων από κύτταρα της γεννητικής ταινίας-στρώματος ή από άλλα πρωτοπαθή ή μεταστατικά επιδηλιακά νεοπλάσματα.

Τα κύτταρα του υπό εξέταση όγκου εκφρά-



Εικόνα 4

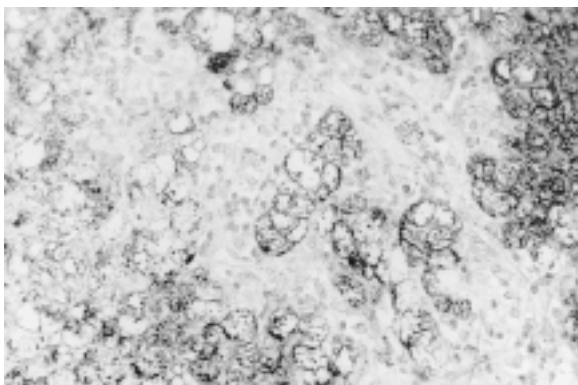


Εικόνα 5

στηκαν εντόνως θετικά στην  $\alpha 1$ -inhibin όπως και στους δείκτες EMA, βιμεντίνη, κερατίνη χαμηλού μοριακού βάρους (AE1), (Εικ. 6), ενώ αρνητική ήταν η απάντηση στους δείκτες CEA, a-FP και χρωμογρανίνη.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά δεδομένα σε συνδυασμό με τα ευρήματα από την παρατήρηση στο Η/Μ, καθιστούν δυνατή την ταξινόμηση του νεοπλασματος στους "όγκους των ωοθηκών εκ στεροειδών κυττάρων" ασαφούς προελεύσεως, οι οποίοι δεν είναι δυνατό να προσδιοριστούν (Steroid-cell tumors



Εικόνα 6

not otherwise specified-NOS)<sup>2-4</sup>.

Ο όρος προτάθηκε τελευταία από τον Scully για να αντικαταστήσει τις παλαιότερες ονομασίες "όγκος από λιπιδικά ή λιποειδικά κύτταρα", ως ο πλέον συμβατός με τους μορφολογικούς χαρακτήρες, δεδομένου ότι, τα κύτταρα αυτά συχνά περιλαμβάνουν ελάχιστες ή και καθόλου λιποειδείς ουσίες. Περιγράφει κατά τον ακριβέστερο τρόπο τους όγκους, των οποίων τα κύτταρα προσομοιάζουν με εκείνα που εκκρίνουν στεροειδείς ορμόνες, δηλαδή τα ωχρινοποιητικά κύτταρα, τα κύτταρα Leydig και τα κύτταρα της φλοιώδους μοίρας των επινεφριδίων<sup>4</sup>.

Αναδρομή στην βιβλιογραφία αποκαλύπτει ότι οι όγκοι εκ στεροειδών κυττάρων τύπου NOS παρατηρούνται κατά την παραγωγική ηλικία και την εμμηνόπαυση σε ποσοστό 0,1% όλων των όγκων των ωοθηκών. Στα παιδιά είναι εξαιρετικά σπάνιοι και παγκοσμίως έχουν ανακοινωθεί 23 περιπτώσεις σε ασθενείς 2,5-3,5 ετών. Η περίπτωση που παρουσιάζεται εδώ αναφέρεται στον νεότερο ασθενή της βιβλιογραφίας.

Οι όγκοι εκ στεροειδών κυττάρων τύπου NOS αποτελούν την μία από τις τρεις υπομάδες και πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από το στρωματικό ωχρίνωμα (stromal luteoma) και από τους όγκους εκ κυττάρων Leydig (Leydig-cell tumor).

Το στρωματικό ωχρίνωμα (ή stromal luteoma) αναφέρεται σε μεμονωμένες διάσπαρτες μικρές αδροίσεις στεροειδών κυττάρων μέσα σε υπερπλαστικό στρώμα της φλοιώδους μοίρας της ωοθήκης και προέρχεται από τα ωχρινοποιημένα κύτταρα του ινώδους υποστρώματος.

Οι όγκοι από κύτταρα Leydig (ή Leydig-cell tumors) χαρακτηρίζονται από στεροειδοεκκριτικά κύτταρα, που προσομοιάζουν με τα κύτταρα Leydig του όρχεος και εντός του πρωτοπλάσματος περιλαμβάνουν κρυστάλλους Reinke. Οι όγκοι αυτοί θεωρείται ότι μοιράζονται κοινούς μορφολογικούς χαρακτήρες με έναν άλλο τύπο Leydig-cell tumor, του οποίου τα κύτταρα δεν περιλαμβάνουν κρυστάλλους Reinke, προσομοιάζουν με τα κύτταρα Leydig του όρχεος και προέρχονται από κύτταρα ευρισκόμενα στην πύλη της ωοθήκης (Hilus-cells).

Μέχρι σήμερα κανένας όγκος εκ στεροειδών κυττάρων (NOS) στα παιδιά δεν εκδήλωσε κακοήδη βιολογική συμπεριφορά. Οι Taylor και Norris<sup>5</sup> περιέγραψαν 6 κακοήδεις με-

ταξύ 30 στεροειδών όγκων και μόνον σε ενήλικες γυναίκες. Οι Hayes και Scully<sup>6</sup> αναφέρουν 18 κακοήδεις όγκους τύπου NOS, ωστόσο κανένα σε ασθενή ηλικίας μικρότερης των 15 ετών. Σύμφωνα με την εργασία των στοιχείων όπως: η μεγάλη ηλικία του ασθενούς, μέγεθος του όγκου μεγαλύτερο των 7 εκ. σε διάμετρο, οι συχνές πυρηνοκινήσεις και η παρουσία νεκρώσεων συνηγορούν υπέρ της κακοήδους συμπεριφοράς.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rishi M, Howard L, Bratthaver G et al. Use of Monoclonal Antibody against Inhibin as a marker for sexcord-stromal tumors of ovary. *Am J Surg Pathol* 21(5):583-589, 1997.
2. Harris A, Wakely P, Kaplowitz P, Lovinger R. Steroid Cell Tumor of the ovary in a child. *Arch Pathol Lab Med* 115:150-154, 1991.
3. Dengg K, Fink F, Heitger A, Tabarelli M et al. Precocious Puberty due to Lipid-cell tumor of the ovary. *Eur J Pediatr* 152:12-14, 1993.
4. Scully R, Young R, Clement P. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. *Atlas of Tumor Pathology, AFIP, Washington*, 227, 1998.
5. Taylor HB, Norris HJ. Lipid cell tumors of the ovary. *Cancer* 20:1853-1962, 1967.
6. Hayes NC, Scully RE. Ovarian steroid cell tumors (NOS): a clinicopathological analysis of 63 cases. *Am J Surg Pathol* 11:835-845, 1987.