

DÜŞÜK SERUM FOLLİKÜL STİMÜLAN HORMON SEVİYELİ SEKONDER AMENORE SEBEBİ OLARAK GRANULOZA HÜCRELİ TÜMÖR

SECONDARY AMENORRHEA WITH LOW SERUM FOLLICLE STIMULATING HORMONE CAUSED BY GRANULOSA CELL TUMOR

Tolga Taşçı, Günsu Kimyon, Karalök Alper, Işın Üreyen,
Taner Turan, Gökhan Tulunay

ÖZET

Amaç: Hormonal olarak aktif ovaryen tümörler sekonder amenorenin nadir nedenlerinden olup tanıda zorluk nedeni ile gözden kaçabilmektedir. Adult granuloza hücreli tümör (AGHT); overin seks-kord stromal tümörleri arasında en yaygın görülen tipidir ve tüm over tümörlerinin %3-5'ini oluşturur. Bu makalede düşük folikül stimulan hormon ile sekonder amenore (hipogonadotropik amenore) gelişen 2 AGHT olgusu sunulmuştur.

Olgu: 44 (hasta no #1) ve 41 (hasta no# 2) yaşında iki hasta son 1 yıldır adet görememe nedeniyle polikliniğimize başvurdu. FSH düzeyi iki olguda bazalin altında (sırasıyla; 1.94 IU/L ve 3.32 IU/L saptandı. Beta-human koryonik gonadotropini (β -hCG) negatif; tiroid fonksiyon testleri (tiroksin, triiyodotironin, tiroid stimule edici hormon), prolaktin, lüteinizan hormon, östradiol ve tümör belirteçleri (CA-125, CEA, AFP, CA 15-5, CA19-9) normaldi. İnhibin-B düzeyi iki hastada >900ng/ml'ydi (normal aralık:16-225ng/ml). Transvajinal ultrasonografide kitle sol over kaynaklı olup boyutları 5x3 cm (hasta no #1) ve 8x6 cm (hasta no#2) idi. Laparatomide her iki hastada batında asit saptandı. Sol salpingo-ooforektomi yapılarak patolojiye gönderildi. İntraoperatif patoloji konsültasyonunun AGHT olarak rapor edilmesi üzerine hastalara total abdominal histerektomi+sağ salpingo-ooforektomi+bilateral pelvik-paraaortik lenfadenektomi+infrakolik omentektomi yapıldı. Nihai patoloji sonuçları AGHT olarak bildirildi (Evre Ia). Postoperatif 2. haftanın sonunda bakılan FSH düzeyi 2. hastada 115 IU/L iken 1.hastada postoperatif FSH değeri bakılmamıştı. Hastaların operasyon sonrası takiplerinde (sırasıyla; 16 ay ve 19 ay) nüks saptanmadı.

Sonuç: Premenopozal dönemde düşük FSH düzeyiyle seyreden amenore ayırıcı tanısında erken tanı sayesinde kontrol altına alınabilecek olan AGHT gözden kaçırılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sekonder amenore; Granuloza hücreli tümör; Düşük folikül stimulan hormon (FSH); İnhibin.

ABSTRACT

Aim: Hormonally active ovarian tumors are rare causes of secondary amenorrhea and can be misdiagnosed. Adult granulosa cell tumor (AGCT) is the most common sex-cord stromal tumor of the ovary and it constitutes 3-5% of all ovarian tumors. We presented here 2 cases of secondary amenorrhea with low serum follicle stimulating hormone (FSH) caused by AGCT.

Case: Two patients who were 44 (#patient1) and 41(#patient2) years old applied to our institution with amenorrhea for 1 year. FSH levels were 1.94 IU/L and 3.32 IU/L, respectively, below the basal level. Beta human chorionic gonadotropin (β hCG) levels were negative and thyroid function tests were normal. Besides high serum inhibin levels (>900 in both patients) tumor markers (CA-125, CEA, AFP, CA 15-5, CA19-9), serum luteinizing hormone, estradiol, and prolactin levels were in the normal ranges. Transvaginal sonography revealed 5x3 cm and 8x6 cm sized left adnexal masses, respectively. During laparotomy, acidic fluid was detected in both patients, left salpingo-oophorectomy was performed and specimens were sent for frozen-section examination. Frozen-section revealed AGCT intraoperatively in both patients and surgical staging procedure was performed (total abdominal hysterectomy + right salpingo-oophorectomy + bilateral pelvic and para-aortic lymphadenectomy and omentectomy). Final pathology confirmed the diagnosis of stage IA AGCT. FSH level was 115IU/L at postoperative second week in #patient 2. No FSH level was obtained for #patient 1 postoperatively. There were no recurrences during the follow-up period (16 and 19 months, respectively).

Conclusion: AGCT should be considered as a cause of amenorrhea with low serum FSH levels.

Key Words: Secondary amenorrhea; Granulosa cell tumor; Low follicle stimulating hormone level; İnhibin.

Geliş Tarihi: 06/04/2015

Kabul Tarihi: 15/07/2015

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji, Ankara

İletişim: Dr. Tolga Taşçı

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji, Ankara

Tel: 0312 567 40 00

E-posta: drtasci@gmail.com

Bu çalışma X. Türk-Alman Jinekoloji Kongresi'nde sunulmuştur

GİRİŞ

Sekonder amenore daha önce menstruasyonu olan bir kadında 6 ay veya önceki 3 siklusun toplamı kadar sürede menstruasyon görmemesidir. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization; WHO) sınıflamasına göre endojen östrojen üretiminin olmadığı, normal veya düşük follikül stimüle edici faktör (FSH) ve normal prolaktin (PRL) düzeyleriyle birlikte hipotalamo-hipofizer bölgede lezyon izlenmeyen amenore hipogonadotropik hipogonadizm (WHO-grup I) olarak tanımlanmaktadır (1). Normal pelvik anatomiye ve sekonder seks karakterlerine sahip kadında sekonder amenore nedenleri sıklıkla gebelik, polikistik over sendromu, hiperprolaktinemi, prematür ovaryan yetmezlik, menapoz ve hipotalamik nedenlerdir. Nadir görülen ancak atlanması gereken nedenlerden biri hormonal olarak aktif ovaryen tümörlerdir (2).

Adult granuloza hücreli tümör (AGHT); overin seks-kord stromal tümörleri arasında en yaygın görülen tipidir ve tüm over tümörlerinin %3-5'ini oluşturur (3). Çoğunlukla reproduktif çağda ve postmenopozal dönemde (adult tip) görülmesinin yanı sıra %5 oranında prepubertal dönemde (juvenil tip) rastlanabilir (4, 5). Hiperöstrojenik eğiliminden dolayı başvuru anında semptomları sıklıkla düzensiz menstruasyon, menoraji, postmenopozal kanamadır. Nadiren sekonder amenore ve abdominal ağrı görülebilir (3, 6, 7).

OLGULAR

44 (hasta no#1) ve 41 (hasta no#2) yaşında iki hasta son 1 yıldır adet görememe şikayetiyle polikliniğimize başvurdu. Her iki hastanın vajinal muayenesinde sol adneksiyal alanda dolgunluk haricinde bulgu saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde beta-human koryonik gonadotropini (β -hCG) negatif; tiroid fonksiyon testleri (tiroksin [T4], triiyodotironin [T3], tiroidstimüle edici hormon [TSH]), prolaktin (PRL), lüteinizan hormon (LH), östradiol (E2) ve tümör belirteçleri (CA-125, CEA, AFP, CA 15-5, CA19-9) normal olarak saptandı. Değerler Tablo 1'de ayrıntılı şekilde belirtilmiştir. FSH

düzeyi iki olguda bazalin altında (sırasıyla; 1.94 IU/L ve 3.32 IU/L [alt sınır: 5 IU/L]) saptandı. İnhibin-B düzeyi ise iki hastada da >900ng/ml (normal aralık:16-225ng/ml) olarak ölçüldü. Transvajinal ultrasonografide kitleler her iki olguda da sol over kaynaklı olup boyutları 5x3 cm (hasta no #1) ve 8x6 cm (hasta no#2) idi. Ancak kitle hastalardan birinde kistik (hasta no#1) diğeri ise solid ağırlıklı heterojen yapıdaydı (hasta no#2). İkinci hastada yapılan doppler incelemede kitlede yaygın vaskülarizasyon izlendi. Bu hastada bilgisayarlı tomografi sol adneksiyal lojdaki heterojen ve solid kitle lezyonunu doğruladı ve hipofizin manyetik rezonans görüntülemesinde milimetrik mikro-adenom mevcuttu. Hastalara adneksiyel kitle ön tanısıyla laparotomi yapıldı. Her iki hastada batında asit (sırasıyla; <50cc ve 200cc) saptandı; sağ over ve tuba, uterus, batin eksplorasyonu normal olarak değerlendirildi. Hastaların her ikisinde sol over kaynaklı, yaklaşık 8'er cm, yer yer kistik yer yer solid komponentler içeren ve yüzeyi intakt kitle gözlemlendi. Hastalara sol salpingo-ooforektomi yapılarak patolojiye gönderildi. İntraoperatif patoloji konsültasyonu sonuçlarının AGHT olarak rapor edilmesi üzerine tip 1 total abdominal histerektomi, sağ salpingo-ooforektomi, bilateral pelvik-paraaortik lenfnodu disseksiyonu ve infrakolik omentektomi yapıldı. Nihai patoloji sonuçları AGHT olarak bildirildi (Evre Ia). Postoperatif 2. haftanın sonunda bakılan FSH düzeyi 2.hastada 115 IU/L iken ilk hastada postoperatif FSH değeri bakılmamıştı. Hastaların operasyon sonrası takiplerinde (sırasıyla; 16 ay ve 19 ay) ultrasonografi ve laboratuvar sonuçları normaldi, nüks saptanmadı.

TARTIŞMA

AGHT uzun süreli doğal seyre ve iyi prognoza sahip olup düşük dereceli malignensi olarak değerlendirilir. En sık başvuru nedeni anormal uterin kanama veya abdominal distansiyondur (6).

AGHT'de sekonder amenore oldukça nadir rastladığımız başvuru şikayetidir. Sekonder amenoreye eşlik eden hormonal tablo çeşitlilik gösterebildiğinden dolayı olgular gözden kaçabilmekte ve geç tanı ko-

Tablo 1 • İki Olgunun Hormonal ve Tümör Marker Profili.

	Yaş	T4 (pmol/L)	T3 (pmol/L)	TSH (IU/mL)	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	E2 (pg/mL)	PRL (ng/mL)	CA 125 (IU/mL)	İnhibin-B (ng/mL)
Olgu 1	44	11.5 (N)	5 (N)	3.7 (N)	1.9 (D)	23 (N)	41 (N)	7.8 (N)	12 (N)	>900 (Y)
Olgu 2	41	13 (N)	4.2 (N)	1.1 (N)	3.3 (D)	18 (N)	37 (N)	9.8 (N)	5 (N)	>900 (Y)

T4:tiroksin; T3: triiyodotironin; FSH: Follikül stimüle edici hormon; LH: Lüteinizan hormon; E2: Östradiol; PRL: Prolaktin; CA: Kanser antijen; AFP: Alfa fetoprotein; CEA: Karsino embriyojenik antijen; (N): Normal; D: Düşük; Y: Yüksek.

nulmasına neden olabilmektedir. Sıklıkla bazal FSH düşüklüğü beraberinde normal E2 ve LH düzeylerine rastlanılmaktadır (8). FSH düşüklüğünün nedeninin granuloza hücreli tümör nedeniyle oluşan inhibin artışından kaynaklandığı düşünülmektedir (9). Krishnan ve arkadaşları sekonder amenore ile birlikte ovaryen kitle varlığı ve normal E2 eşliğinde düşük FSH düzeyi bulgularının bulunduğu tabloyu 'pseudo-izole FSH düşüklüğü' olarak tanımlamış ve bu durumda granuloza hücreli tümörün ayırıcı tanıda akla gelmesi gerektiğini vurgulamışlardır (10). LH yüksekliği görülen üç AGHT olgusu bildirilmiştir (3, 8, 11). Nasu ve arkadaşları LH yüksekliğinden overdeki tümör hücrelerinden salgılanan bir faktörün sorumlu olabileceği ve bu faktörün de gonadotropin stimule edici hormon (GnRH) olabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir (3). Maerzieh ve arkadaşları sekonder amenore ile FSH ve LH düşüklüğü, normal E2 düzeyi varlığında hipotalamik amenore tanısı koymadan önce inhibin düzeyi değerlendirilerek inhibin salgılayan ovaryen tümör ayırıcı tanısının yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (9). Granuloza hücreli tümörlerin %89'unda inhibin-B, %67'inde inhibin A yüksekliği saptanmaktadır (12). Sekonder amenore şikayetine sahip her iki olgumuzda FSH değerleri düşük saptandığından hipotalamik amenore şüphesi uyandırmıştır. Ancak daha ileri incelemeye gidildiğinde inhibin B değerinin yüksek (>900 ng/mL [normal aralık: 16-225ng/ml]) olması ve ovaryen kitle saptanması ile ön tanı olarak AGHT düşünülmüş ve operasyon kararı verilmiştir. Postoperatif 2. haftada bakılan FSH düzeylerinin 115 IU/L (hasta no#2) olması inhibin baskısının kalktığını gösterdi.

AGHT'de en önemli prognostik faktör evredir. Erken evrede saptandığında oldukça iyi prognozlu olup rekkürrens nadirdir (13). Bu nedenle premenopozal yaş grubunda (40-50 yaş) sekonder amenore özellikle de hipogonadotropik amenore ayırıcı tanısında erken tanı sayesinde kontrol altına alınabilecek olan AGHT gözden kaçırılmamalıdır.

KAYNAKLAR

- Rowe PJ, Comhaire FH, Organization WH: WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male: Cambridge University Press; 2000.
- Practice Committee of American Society for Reproductive M: Current evaluation of amenorrhoea. Fertility and sterility 2008, 90(5 Suppl):S219-225.
- Nasu K., Fukuda J., Yoshimatsu J., Takai N., Kashima K., Narahara H.: Granulosa cell tumor associated with secondary amenorrhoea and serum luteinizing hormone elevation. International journal of clinical oncology 2007, 12(3):228-230.
- Schumer S. T., Cannistra S. A.: Granulosa cell tumor of the ovary. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2003, 21(6):1180-1189.
- Berek J.S., Longacre T. A., Friedlander M.: Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Cancer. In: *Berek and Novak's Gynecology*. edn. Edited by Berek JS: Wolters Kluwer Health; 2012: 1407-1410.
- Pectasides D., Pectasides E., Psyrris A.: Granulosa cell tumor of the ovary. Cancer treatment reviews 2008, 34(1):1-12.
- Kurihara S., Hirakawa T., Amada S., Ariyoshi K., Nakano H.: Inhibin-producing ovarian granulosa cell tumor as a cause of secondary amenorrhoea: case report and review of the literature. The journal of obstetrics and gynaecology research 2004, 30(6):439-443.
- Lappohn R. E., Burger H. G., Bouma J., Bangah M., Krans M., De Bruijn H. W.: Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. The New England journal of medicine 1989, 321(12):790-793.
- Marzieh A.H., Ashraf A. , Leili S., K. L.: Secondary amenorrhoea with low serum luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone caused by an inhibin A- and inhibin B-producing granulosa cell tumor. Taiwanese journal of obstetrics & gynecology 2009, 48(1):72-75.
- Krishnan A., Murdock C., Allard J., Cisar M., Reid E., Nieman L. *et al*: Pseudo-isolated FSH deficiency caused by an inhibin B-secreting granulosa cell tumour: case report. Human reproduction 2003, 18(3):502-505.
- Taylor H. C., Velasco M. E., Flores S. G., Berg G., Brown T. R.: Amenorrhoea and failure to virilize in a patient with a testosterone secreting granulosa cell tumour. Clinical endocrinology 1982, 17(6):557-567.
- Mom C. H., Engelen M. J., Willems P. H., Gietema J. A., Ten Hoor K. A., De Vries E. G. *et al*: Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. Gynecologic oncology 2007, 105(2):365-372.
- Divya Khosla, Kislay Dimri, Awadhesh K. Pandey, Rohit Mahajan, Romeeta Trehan: Ovarian Granulosa Cell Tumor: Clinical Features, Treatment, Outcome, and Prognostic Factors. N Am J Med Sci Mar 2014, 6(3):133-138.