

Virilizácia ako prejav hypertestosteronizmu pri ovariálnom tumore: kazuistika

Michal Mokáň¹, František Nehaj¹, Juraj Sokol², Peter Vaňuga³, Marián Mokáň¹

¹I. interná klinika JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika

²Klinika hematológie a transfúziológie, Národné centrum hemostázy a trombózy, JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika

³Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n.o., Ľubochňa, Slovenská republika

Súhrn

Hypertestosteronizmus ako súčasť hyperandrogénnych stavov u žien je všeobecne definovaný ako nadbytok mužských hormónov (v tomto prípade testosterónu). Spektrum klinických príznakov zahŕňa okrem porúch menštruácie až amenoreu, rôzne stupne hirsutizmu a virilizáciu. Tento raritný tumor produkuje veľké množstvo testosterónu, ale aj jeho prekursor androstendión. Najčastejšie sa tento tumor vyskytuje v období medzi 20.–40. rokom života, ale aj v postmenopauzálnom období. Liečba je zásadne chirurgická, s postupnou úpravou hormonálneho statusu pacientov.

Kľúčové slova: hyperandrogénny stav – testosterón – tumory produkujúce androgény – virilizácia

Virilization as demonstration of hypertestosteronism by ovarian tumor: case report

Summary

Hypertestosteronism as part of hyperandrogenic states in women is generally defined as abundance of male hormones (in this case abundance of testosterone). Spectrum of clinical symptoms include menstrual disorders, amenorrhoea, different range of hirsutism and virilization. Statistically, most androgen secreting tumors are ovarian aetiology (testosterone secreting tumors located in suprarenal gland are very rare). This rare tumor may produce excess amounts of testosterone, as well as its precursor androstenedione. The highest incidence is between 20–40 years and in postmenopausal period. The treatment is essentially surgical; with gradual adjustment of the hormones.

Key words: androgen secreting ovarian tumors – hyperandrogenic states – testosterone – virilisation

Úvod

Postmenopauzálny hyperandrogenizmus je stav absolútneho alebo relatívneho prebytku androgénov pochádzajúcich z nadobličiek alebo vaječníkov, ktorý sa klinicky manifestuje virilizáciou a hirsutizmom [1–4]. Ku príznakom virilizácie radíme atrofiu prs, nárast svalovej hmoty, zmeny kontúr tela, frontálne plešatenie, hlboký hlas a klitoromegáliu. Hirsutizmus je charakteristický prítomnosťou typicky mužského ochlpenia u žien na miestach, v ktorých sa za normálnych okolností nevyskytuje (horná pera, brada, tvár, stredná oblasť hrudníka, linea alba, lumbálna oblasť zasahujúca až do intergluteálnej ryhy a taktiež zvýšené ochlpenie aj na končatinách). Hirsutizmus najčastejšie spôsobuje syndróm polycystických ovárií (polycystic ovary syndrom – PCOS), neklasická vrodená adrenálna hyperplázia (non-classic congenital adrenal hyperplasia – NCAH), tumory ovárií produkujúce androgény, alebo nadobličkové androgén secerujúce

tumory [5–7]. Diagnóza hyperandrogenizmu po menopauze je založená na podrobnej anamnéze a fyzikálnom vyšetrení. Je však potvrdená až biochemickými a morfológickými dôkazmi. Ovariálne tumory sú obvyčajne veľké a môžu byť ľahko identifikované ultrasonografickým vyšetrením alebo vyšetrením magnetickou rezonanciou (magnetic resonance imaging – MRI) [8,9]. Samotné androgény produkujúce ovariálne tumory predstavujú relatívne malú a vzácnu skupinu tumorov ovárií, pričom ich percentuálne zastúpenie medzi tumormi ovárií predstavuje približne 0,4 % zo všetkých tumorov ovárií, z toho 20 % je malígnych. Vekové ohraničenie výskytu jednotlivých tumorov varíruje medzi 10.–75. rokom života jedince, pričom 75 % androgény produkujúcich tumorov sa objavuje častejšie pred 40. rokom života. Na prítomnosť tumoru môže upozorniť asymetria ovárií [9,10]. Adenómy nadobličiek sa vyskytujú menej často, avšak podobne ako ovariálne tumory sú pomerne veľké. Adenóm

nadobličiek sa u dospeljej populácie vyskytuje v 7 %. Avšak adenóm býva len zriedka príčinou hyperandrogenizmu [10].

Kazuistika

66-ročná polymorbídna pacientka s anamnézou arteriovej hypertenzie, ischemickej choroby srdca, osteopénie, bronchiálnej astmy, vertebrogénneho algického syndrómu, psoriázy, exogénnej obezity a hyperlipoproteínémie, bola odoslaná na ambulantné vyšetrenie do Národného endokrinologického ústavu (NEDÚ) v Ľubochni spádovým endokrinológom pre zachytenú vysokú koncentráciu celkového testosterónu – 13,33 nmol/l (referenčné hodnoty u žien: 0,21–3,54 nmol/l) a klinické príznaky hypertestosteronizmu, pričom toto obdobie od prvej symptomatickej k počiatočnej diagnostike trvalo približne 2 roky. Z dokumentácie bolo zistené, že pacientka je po polypektómii uteru bez atypií v minulosti, pričom ultrazvukové vyšetrenie malej panvy neprekázalo žiadnu patológiu. Pacientka je v rámci rodinnej anamnézy bez endokrinopatií, v menopauze od 47. roku života. V liekovej anamnéze má uvedené lieky na liečbu arteriovej hypertenzie, osteopénie, bronchiálnej astmy, psoriázy a hyperlipoproteínémie.

Zo subjektívnych ťažkostí, ktoré dominovali podľa slov pacientky približne posledné 2 roky, boli prítomné problémy s dýchaním, výrazné zhrubnutie hlasu, rednutie vlasov, kašeľ a výrazné zarastanie na tvári. Z objektívnych príznakov okrem spomínaných príznakov virilizácie až hirsutizmu je treba spomenúť hyperstenický habitus s miernym zvýšením hmotnosti v posledných rokoch (váha 90 kg pri výške 164 cm) a vyššie položené hodnoty tlaku krvi (na úrovni 170/100 mm Hg).

Ambulantne realizované ultrasonografické vyšetrenie štítnej žľazy s nálezom nezväčšenej normoechogénnej štítnej žľazy s malouzlou prestavbou parenchýmu, funkčne známky eutyreózy s negatívnymi protilátkami v observácii. Z laboratórnych odberov boli zistené zvýšené hodnoty celkového testosterónu (17,11 nmol/l), s odporúčením hospitalizácie na lôžkovej časti NEDÚ za účelom doplnenia dynamických testov a posúdenia hormonálneho statusu (tab).

V rámci hospitalizácie na lôžkovom oddelení NEDÚ bol pacientke vyšetrený kortizolový status (kortizol v moči, diurnálny profil kortizolu, hladiny adrenokortikotropného hormónu, synachténový test a 2mg dexametazónová blokáda) so záverom normokortizolizmu. Vzhľadom k nálezu pretrvávajúcej vysokej koncentrácie celkového testosterónu v synachténovom teste a bez akejkoľvek supresie v dexametazónovej blokade bolo doporučené pacientke doplniť si CT vyšetrenie nadobličiek a MR vyšetrenie malej panvy pre podozrenie na tumorózny proces s autonómnou produkciou testosterónu.

CT vyšetrenie bolo bez preukázania suspektného tumorózneho procesu na nadobličkách, avšak MR vyšetrenie malej panvy preukázalo prítomnosť solidného tumorózneho procesu pravého ovária o rozmeroch 35 × 22 mm nehomogénnej štruktúry. Na základe nálezov bolo spádovým gynekológom indikované u pacientky operačné odstránenie spomínaného tumorózneho procesu na pravom ováriu. Následne bola pacientka prijatá na gynekologické oddelenie vo FN s poliklinikou v Banskej Bystrici za účelom vyššie spomínanej plánovanej operatívnej intervencie. Bola realizovaná laparoskopicky asistovaná vaginálna hysterektómia s obojstrannou adnexektómiou. Následne bol materiál zaslaný na histologizáciu.

Tab. Dynamické testy vyšetrené v prípade našej pacientky

| skrátенý ACTH test s androgénmi po aplikácii 10 µg Synacténu i.v. | | | | |
|---|-------|---------|---------|-----------------------|
| čas | min | 30. min | 60. min | norma |
| kortizol v plazme | 494,3 | 765,7 | 785,1 | 118–618 nmol/l |
| androstendión | 9,4 | 12,7 | 12,4 | 1,40–14,30 nmol/l |
| 17 α-hydroxyprogesterón | 4,9 | 9,4 | 8,6 | 0,3–3,9 nmol/l |
| pregnenolón | 13,0 | 21,5 | 17,5 | 3,4–21,8 nmol/l |
| dehydroepiandrosterón-sulfát | 3,8 | 7,4 | 5,3 | 0,70–12,49 µmol/l |
| testosterón celkový | 14,6 | 18,6 | 13,1 | 0,49–2,53 nmol/l |
| 2 mg dexametazónová blokáda s androgénmi | | | | |
| progesterón | | 0,83 | | N: 0,48–4,45 nmol/l |
| testosterón celkový | | 14,09 | | N: 0,46–2,96 nmol/l |
| androstendión | | 7,14 | | N: 1,40–14,30 nmol/l |
| 17-OH-progesterón | | 4,7 | | N: 0,5–7,9 nmol/l |
| pregnenolón | | 15,6 | | N: 3,4–21,8 nmol/l |
| dehydroepiandrosterón-sulfát | | 3,39 | | N: 0,70–12,49 µmol/l |
| kortizol ranný | | 33,85 | | N: 118,6–618,0 nmol/l |

N – norma

Histologicky bol potvrdený benígny nádor zo Sertolliho-Leidigových buniek (non-hilárny typ). Treba pripomenúť, že časový úsek medzi diagnostikou a realizáciou exstirpácie tumoru predstavoval približne 3 mesiace.

Pacientka bola približne 3 mesiace od operácie opätovne vyšetrená v NEDÚ z dôvodu kontroly hormonálneho statusu po exstirpácii tumoru v pravom ováriu. Subjektívne pretrvával hrubší hlas, zarastanie na tvári bolo ale výrazne redukované (len so svetlými chlpkami a s postupným rastom vlasov). Laboratórne bol prítomný výrazný pokles celkového testosterónu (1,360 nmol/l). Konštelácia hormónov hypofýzo-ovariálnej osi zodpovedala menopauze, pričom hladina androgénov bola v norme.

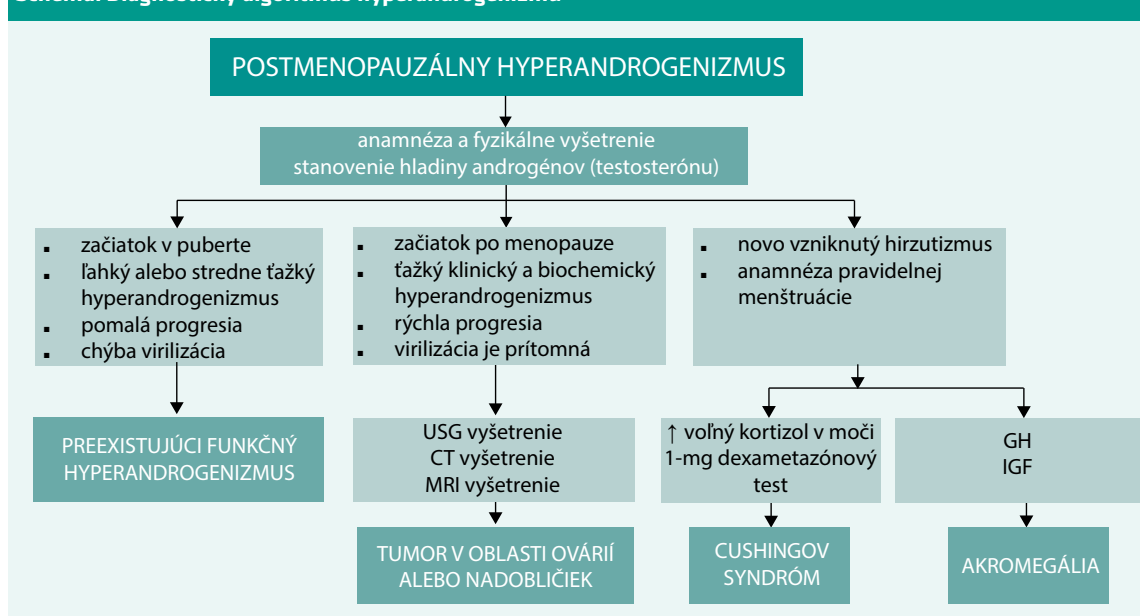
Diskusia

Nadbytok mužských hormónov u ženského pohlavia, tzv. hyperandrogenizmus, predstavuje stav spojený s mnohými nešpecifickými klinickými prejavmi, tak ako aj so zmenami v laboratórnom obraze pacienta. Vekové rozpätia pacientiek, u ktorých býva prítomný tumor produkujúci androgény, býva medzi 20.–40. rokom života a taktiež v postmenopauzálnom období [5–8]. Z etiopatogenetického hľadiska hyperandrogenizmu, do ktorého radíme aj hypertestosteronizmus v prípade našej pacientky, pripadajú do úvahy 3 základné príčiny, a to: genetické príčiny, tumory a iatrogénne príčiny. U našej pacientky boli v rámci širokého spektra klinických symptómov prítomných pri hyperandrogénnych stavoch prítomné predovšetkým zvýraznené ťažkosti s dýchaním, známky virilizácie a hirsutizmu a zároveň vyššie polohované hodnoty tlaku krvi s miernym zvýšením hmotnosti v posledných rokoch.

Ako bolo spomínané už v úvodnej časti, androgény produkujúce ovariálne tumory predstavujú relatívne vzácnu a nerozsiahlu skupinu tumorov ovárií, s percentuálnym zastúpením približne na úrovni 0,4 % zo všetkých tumorov ovárií, z toho 20 % je tumorov malígnych. Treba pripomenúť aj ten fakt, že 75 % androgény produkujúcich tumorov sa objavuje častejšie pred 40. rokom života [2–4].

Sú známe rôzne možné príčiny hirsutizmu, ako sú napr. Cushingova choroba alebo nadbytok rastového hormónu. V úvode je potrebné objasniť dynamiku rozvoja príznakov hyperandrogenizmu (počiatok vzniku príznakov, rýchlosť rozvoja a závažnosť). Symptómy pri netumoróznych procesoch, napr. pri PCOS a NCAH, sa vyvíjajú už pred menopauzou [4,5,8]. Nedostatok premenopauzálnych hyperandrogénnych symptómov a nástup symptómov až po menopauze určite nesúvisí s nerozpoznanou formou funkčného hyperandrogenizmu. Naopak klitoromegália by sa vždy mala priamo spájať s prítomnosťou ovariálneho tumoru produkujúceho androgény. Avšak klinický fenotyp nemôže sám o sebe určiť prítomnosť alebo neprítomnosť tumorózneho procesu [8,9]. Veľmi vysoké hladiny testosterónu [> 200 ng/dl ($6,94$ nmol/l)] alebo dehydroepiandrosterónu [> 700 µg/dl (19 µmol/l)] favorizujú prítomnosť ovariálneho alebo nadobličkového tumoru [6]. Podobne vysoké hladiny testosterónu však môžeme pozorovať aj pri ovariálnej stromálnej hypertekóze (OH). Podanie analógov gonadotropínu uvoľňujúceho hormónu (GnRH) normalizuje zvýšené hladiny testosterónu u pacientov s hyperandrogenizmom z ovariálnej príčiny. Analógy GnRH nenormalizujú hladinu testosterónu u pacientov s OH a tumorom produkujúcim androgény [8–10].

Schéma. Diagnostický algoritmus hyperandrogenizmu



CT – výpočtová tomografia/computed tomography GH – rastový hormón/growth hormone IGF – inzulínu podobný rastový faktor/insulin-like growth factor MRI – zobrazenie magnetickou rezonanciou USG – ultrasonografia

Vzhľadom k raritnému výskytu tumorov zo Sertolliho-Leidigových buniek (predstavujú menej ako 5 % ováriálnych tumorov) je tento prípad zaujímavý a ojedinelý. V prípade, že tieto spomínané tumory spôsobujú virilizáciu, ako to bolo aj v prípade našej pacientky, sú tieto tumory nazývané androblastómy. Sú len zriedka malígne a zväčša unilaterálne, pričom odstránení samotného tumoru vedie často k úplnej strate abnormálneho ochlpenia [7–10].

Bolo už viackrát v predchádzajúcom texte spomenuté, že interval od objavenia sa prvých príznakov u pacientky po započatie diagnostiky predstavoval časový úsek na úrovni 2 rokov. Počas tohto úseku pacientka navštívila viacerých lekárov, od obvodného lekára, cez obvodného endokrinológa, až po ambulantnú návštevu v NEDÚ v Ľubochni, a na koniec bola hospitalizovaná. Z daného hľadiska je na mieste otázka, prečo došlo k takému oneskoreniu sa v rámci celkovej diagnostiky a taktiež je na polemiku včasnosť rozpoznania príznakov samotným pacientom a posúdenie klinického stavu zdravotníckym personálom, s ktorým pacientka v našom prípade prišla do styku, až po samotnú hospitalizáciu v NEDÚ v Ľubochni.

Záver

Hormonálne aktívne tumory ovárií predstavujú v súčasnosti veľmi variabilnú skupinu nádorov so širokým klinickým súborom príznakov u jednotlivých pacientov. Do tejto skupiny hormonálne aktívnych tumorov patria aj tumory zo Sertolliho-Leidigových buniek, tak ako to bolo aj v prípade našej pacientky. Klinické známky hirsutizmu až virilizácie predstavujú častokrát prvý a neraz aj jediný dôkaz prítomnosti ložiskového procesu v ováriách. Z toho dôvodu je nevyhnutné v rámci diferenciálnej diagnostiky virilizácie myslieť aj na rarnejšiu etiopatogenetickú alternatívu ochorení, ako sú syndróm polycystických ovárií, neklasická vrodená adrenálna hyperplázia, eventúálne iatrogénne navodená virilizácia. Zároveň je dôležité upozorniť na zásadný význam klinického zhodnotenia pacienta, ako aj na vy-

šetrovacie metodiky ako nepostrádateľnú súčasť diagnostiko-terapeutického procesu.

Táto práca bola podporená grantami VEGA 1/0187/17.

Literatúra

1. Markopoulos MC, Kass E, Alexandraki KI et al. Hyperandrogenism after menopause. *Eur J Endocrinol* 2015; 172(2): R79–R91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-14-0468>>.
2. Stárka L, Dušková M. Androgeny a alopecie. *DMEV* 2005; 8(2): 75–78.
3. Stárka L. Syndromy necitlivosti na androgeny. *DMEV* 1999; 2(3): 128–132.
4. Dumic M, Simunic V, Ilic-Forko J et al. Extraovarian steroid cell tumor "not otherwise specified" as a rare cause of virilization in twelve-year-old girl. *DMEV* 2000; 3(3): 210–211.
5. Rittmaster RS. Hirsutism. *Lancet* 1997; 349(9046): 191–195. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07252-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07252-2)>.
6. Lazúrová I, Figurová J, Lazúrová Z. Diagnostika polycystických ovárií. *Vnitř Lék* 2015; 61(12 Suppl 5): S540–S544.
7. Vrbíková J. Vrozená adrenální hyperplazie v dospělosti. *Vnitř Lék* 2016; 62(9 Suppl 3): S5131–S5134.
8. Unluhizarci K, Kalsas G, Kelestimur F. Non polycystic ovary syndrome-related endocrine disorders associated with hirsutism. *Eur J Clin Invest* 2012; 42(1): 86–94. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02550.x>>.
9. Rothman MS, Wierman ME. How should postmenopausal androgenexcess be evaluated? *Clin Endocrinol* 2011; 75(2): 160–164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04040.x>>.
10. Markopoulos MC, Rizos D, Valsamakis G et al. Hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome persists after menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3): 623–631. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-0130>>.

MUDr. Juraj Sokol, PhD.

✉ juraj.sokol@me.com

Klinika hematológie a transfúziológie, Národné centrum hemostázy a trombózy JLF UK a UNM, Martin, Slovenská republika

www.unm.sk

Doručeno do redakce 16. 4. 2017

Přijato po recenzi 2. 1. 2018