

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Kiaušidės Leidigo ląstelių naviko sukelta alopecija
Alopecia Caused by an Ovarian Leydig Cell Tumour**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė:

Radvilė Karalevičiūtė VI kursas, 1 gr.

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas:

Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Darbo vadovas

Doc. dr. Daiva Bartkevičienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas (jei yra)

(pareigos, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-13

Studento elektroninio pašto adresas: radvile.karaleviciute@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Leydig ląstelių navikai yra retos kiaušidžių steroidinių ląstelių neoplazmos [1].

Daugiau nei 50% pacienčių būdingi tokie virilizacijos simptomai kaip alopecija, hirsutizmas, aknė, balso pokyčiai dėl padidėjusios testosterono produkcijos [2]. Pateiktame klinikiniame atvejuje aprašoma situacija, kurios metu 71 metų pacientei gydytojo endokrinologo konsultacijos metu pastebėta alopecija ir padidėjusi testosterono koncentracija leido įtarti ir diagnozuoti dešinėsios kiaušidės Leydig ląstelių naviką. Tolimesnio klinikinio ištyrimo metu atlikta pilvo kompiuterinė tomografija neparodė jokių pakitimų kiaušidėse, tačiau ginekologinės konsultacijos metu atlikus transvaginalinį moters dubens organų ultragarsinį tyrimą nustatytas abiejų kiaušidžių padidėjimas bei nustatytas 21 mm dydžio solidinis darinys dešinėje kiaušidėje. Diagnozės patikslinimui atlikta dubens organų magnetinio rezonanso tomografija, kurios metu abipus gimdos priedų, kiaušidžių srityse buvo matomi ne visai homogeniški solidiniai dariniai. Darinių dydis – dešinėje 21 x 19 mm, kairėje 23 x 18 mm. Dėl įtariamų abipus kiaušidžių Leydigo ląstelių navikų buvo atlikta abipusė laparoskopinė salpingoovarektomija. Po operacijos patologinio – histologinio tyrimo metu patvirtinta įtariama diagnozė – dešiniojoje kiaušidėje esantis Leydig ląstelių navikas; kairėje kiaušidėje Leydig ląstelių hiperplazija. Po chirurginio gydymo pacientei plaukų slinkimas sumažėjo, testosterono koncentracija kraujo serume - normos ribose.

Raktažodžiai: alopecija, kiaušidės Leydig ląstelių navikas, hirsutizmas, testosteroną sekretuojantis navikas.

ABSTRACT

Leydig cell ovarian tumours are rare ovarian steroid cell neoplasms [1].

More than 50 percent of patients are concerned with virilization symptoms such as, alopecia, hirsutism, acne and the typical changes in the voice due to the increased production of testosterone [2]. In the report a clinical case is presented where a 71 year old woman was concerned with alopecia and an increased testosterone level in the blood. During an endocrinologist consultation these findings led to further clinical examination and diagnosis of a Leydig cell tumour of the right ovary. After undergoing a computed tomography scan there were no significant changes obtained in the ovaries. However, during a gynecologist consultation a transvaginal ultrasound scan was done to further examine the patient. The findings included an increase of the size of both ovaries and a solid mass of 21 mm diameter in the right ovary. In order to obtain a precise diagnosis a magnetic resonance imaging scan of the pelvis was performed. The results of the scan were non-homogeneous solid masses by the ovaries and the accessory glands. The size of the founded mass on the right was 21 x 19 mm, on the left - 23 x 18 mm. Due to the suspicion of a possibility of Leydig cell tumours being present in both ovaries, a bilateral laparoscopic salpingo-oophorectomy was performed. After the surgery the histopathological analysis was conducted. As a result, the diagnosis of a Leydig cell tumour in the right ovary and Leydig cell hyperplasia in the left ovary was confirmed. After the surgical treatment, the hair loss of the patient significantly decreased. In addition, normal testosterone serum levels were obtained.

Keywords: Alopecia, Leydig cell ovarian tumour, Hirsutism, Testosterone secreting tumour.

IVADAS

Apie 50 moters gyvenimo metus kiaušidėse esantys primordialiniai folikulai yra išsekvojami, sumažėja estrogeno ir progesterono sekrecija, padidėja stimuliuojantis androgenų poveikis plaukų folikulams ir riebalinėms liaukoms [3]. Dėl šių priežasčių postmenopauzės metu esanti nestipriai išreikšta alopecija ir nedidelis hirsutizmas – gali būti dažnai pasireiškiantis, normalus fiziologinis atsakas į minėtus pakitimus moters organizme. Po menopauzės kiaušidės išlieka dalinai funkcionuojančios, išskiria androgenus ir estrogenus [4]. Postmenopauzės metu išryškėjančią virilizaciją gali sąlygoti antinksčių navikai, androgenus išskiriančios karcinomos ir adenomos, kiaušidžių navikai, Sertoli – Leidigo ląstelių navikai, granulosa – theca ląstelių navikai. Taip pat gali lemti ir nepiktybinės būklės, tokios kaip kiaušidžių stromos hiperplazija bei kiaušidžių hipertekozė [5]. Todėl, kai hirsutizmas pasireiškia kartu su tokiais virilizacijos požymiais kaip ryški alopecija, balso sustorėjimas ar klitoriomegalija, svarbu ištirti dėl androgenus sekretuojančio naviko [6]. Pacientėms, kurioms stebima alopecija reikalinga išsamiai surinktą ligos anamnezę, rekomenduojami tokie tyrimai kaip fizinis ištyrimas, bendras kraujo tyrimas, svarbu išsiaiškinti skydliaukę stimuliuojančio hormono TSH/TTH ir feritino koncentracijas kraujo serume. Taip pat rekomenduojama tirti dehidroepiandrosterono sulfato koncentraciją, bendro ir laisvo testosterono (TTE) koncentracijas kraujyje.

Šiame darbe pateikiamas ir aptariamas klinikinis atvejis, kurio metu 71 metų pacientei, besiskundžiančiai padidėjusiu plaukų slinkimu, įtartas ir, atlikus išsamų tyrimą, diagnozuotas androgenus sekretuojantis Leydig ląstelių navikas dešiniojoje kiaušidėje.

Šio darbo tikslas – aprašyti ir aptarti klinikinį atvejį, kurio metu 71 metų pacientei stebėta alopecija leido įtarti ir diagnozuoti dešinėsios kiaušidės Leydig ląstelių naviką.

KLINIKINIS ATVEJIS

71 metų moteris skundėsi apie du metus stipriai slenkančiais ir išretėjusiais galvos plaukais, padidėjusiu plaukuotumu žastų ir blauzdų srityje nuo jaunystės, taip pat yra pavieniai plaukai veido odoje.

Svoris svoris 80 kg, stabilus. Pacientės ūgis 165 cm, kūno masės indeksas 29,38. Pacientė serga pirmine arterine hipertenzija be stazinio širdies nepakankamumo, vartoja antihipertenzinius vaistus (metoprololis, moksonidinas, perindoprilio argininas / indapamidas). Prieš 50 metų buvo atlikta laparotominė apendektomija.

Ginekologinė anamnezė: menopauzė nuo 52 m., vienas gimdymas natūraliais gimdymo takais, daug kartų pasikartojantys savaiminiai persileidimai, 2019 m. atlikta histeroskopinė polipektomija, gimdos frakcinė abraziija. Paveldimas ginekologines ligas neigia.

Dėl minėtų skundų pacientė buvo nukreipta endokrinologo konsultacijai.

Konsultacijų pas gydytoją endokrinologą metu nustatyta ryškiai padidėjusi testosterono koncentracija (pirmosios konsultacijos metu nustatyta 3,23 nmol/l; po dviejų mėnesių - 3,95 nmol/l; norma – moterims, kurioms yra daugiau nei 50m. 0,43 – 1,24 nmol/l), stebėta alopecija; dėl šių priežasčių tolimesniam ištyrimui pacientė siūsta į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Akušerijos ir ginekologijos centrą ginekologinei konsultacijai įtariant hiperandrogenizmą ir pakitimus kiaušidėse.

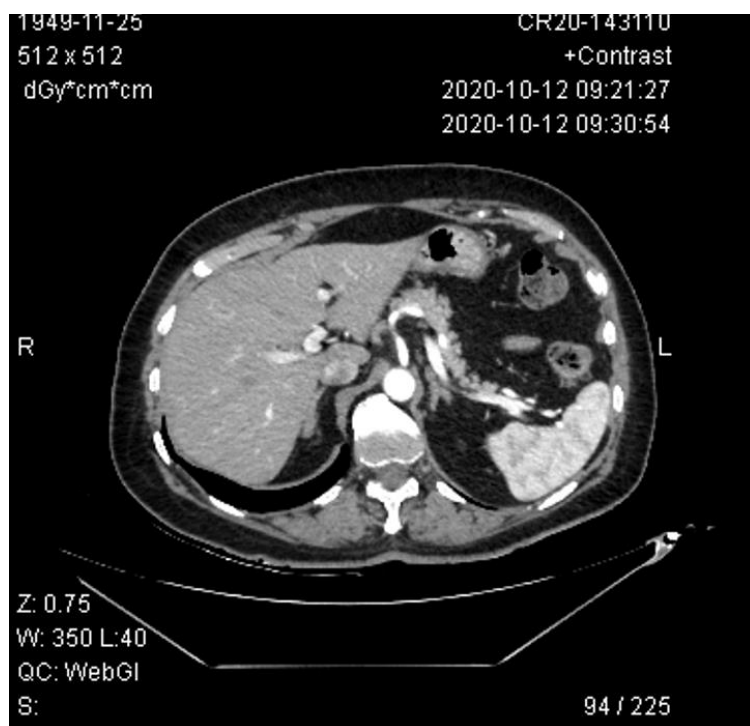
Apsilankymo pas gydytoją endokrinologą metu diagnozuota netoksinė daugiamazgė struma. Atlikus biocheminius kraujo tyrimus rastas padidėjęs testosteronas 3,23 nmol/l (norma – moterims, kurioms yra daugiau nei 50m. 0,43 – 1,24 nmol/l). Dėl pasireiškusio hiperandrogenizmo pacientei taikytas gydymas spironolaktonu 50 mg x 1.

Po dviejų mėnesių, antrosios endokrinologo konsultacijos metu pacientės skundai išlieka tokie patys.

Atlikti biocheminiai kraujo tyrimai: rasta padidėjusi kalio koncentracija (5,5 mmol/l), padidėjęs TTE testosterono kiekis 3,95 nmol/l (norma – moterims, kurioms yra daugiau nei 50m. 0,43 – 1,24 nmol/l).

Atlikta pilvo kompiuterinė tomografija (**1pav.**) Antinksčiai tipinės padėties, nepadidėję. Kairiajame antinkstyje rastas apie 10 mm kontrastinės medžiagos nekaupiantis riebalinės struktūros darinys - panašus į smulkią miololipomą. Dešiniojo antinksčio lateralinėje kojytėje stebimas apie 8 mm mazginis sustorėjimas – galimai lokali hiperplazija. Kepenys nepadidėjusios, kontūras lygus. Parenchimoje keletas žemo tankio per smulkių diferencijuoti darinių – galimai cistos. Tulžies latakai nedilatuoti. Kasos kontūras skiltėtas, parenchima kontrastuojasi tolygiai, matomi riebalinis intarpas apie 9 mm, kasos latakas neprasiplėtęs. Inkstuose keli hipodensiniai židiniai: dešiniajame inkste didžiausias viduriniame trečdalyje apie 18 mm dydžio, kairiajame inkste didžiausias viduriniame trečdalyje apie 10 mm, panašus į cistas.

Išvados: Kairiojo antinksčio darinys – panašus į smulkią miololipomą. Dešiniojo antinksčio mazginė hiperplazija. Smulkūs kepenų židiniai – gali būti cistos. Inkstų cistos (Bosniak I – II).



1 pav. Pilvo kompiuterinė tomografija. Kairiojo antinksčio darinys (miololipoma)

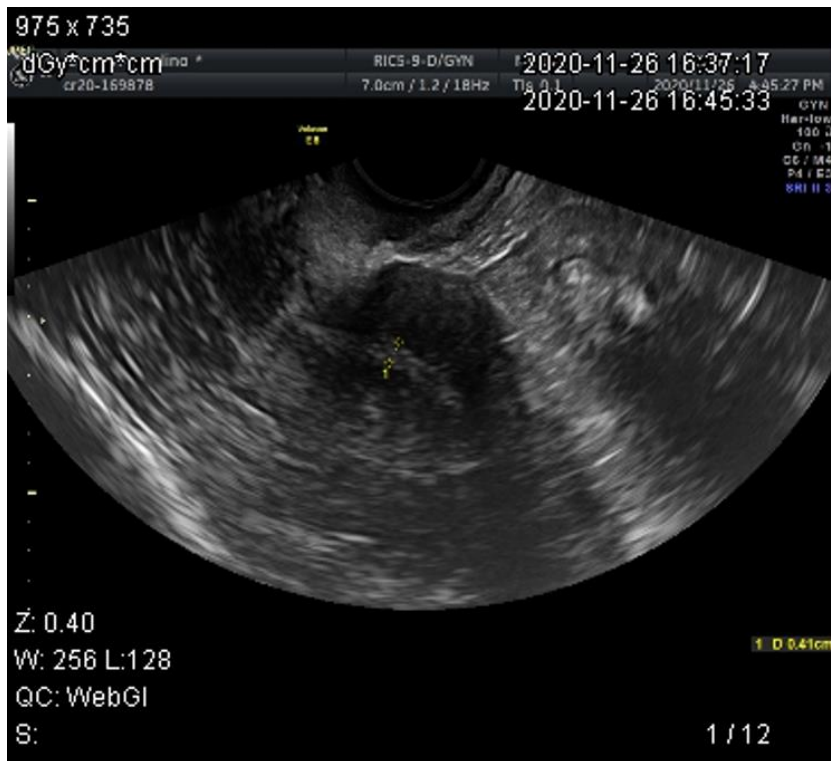
Dėl progresuojančio hiperandrogenizmo ir galimų pakitimų kiaušidėse pacientė siūsta ginekologo konsultacijai.

Ginekologinės apžiūros metu išoriniai lytiniai organai be patologijos, makštyje stebėtos negausios baltos išskyros, gimdos kaklelis epitelizuotas.

Atliktas transvaginalinis moters dubens organų ultragarsinis tyrimas: gimdos kūnas SAG - 45 mm, AP – 36 mm (2 pav.); endometro storis 4,1 mm, struktūra normali (3 pav.); dešinėsios kiaušidės struktūra lygi, aptiktas solidinis darinys iki 21 mm (4 pav., 5 pav.); kairiosios kiaušidės struktūra nelygi (6 pav.), abi kiaušidės padidėjusios. Laisvo skysčio mažajame dubenyje nestebėta.



2 pav. Transvaginalinis moters dubens organų ultragarsinis tyrimas, gimdos kūnas



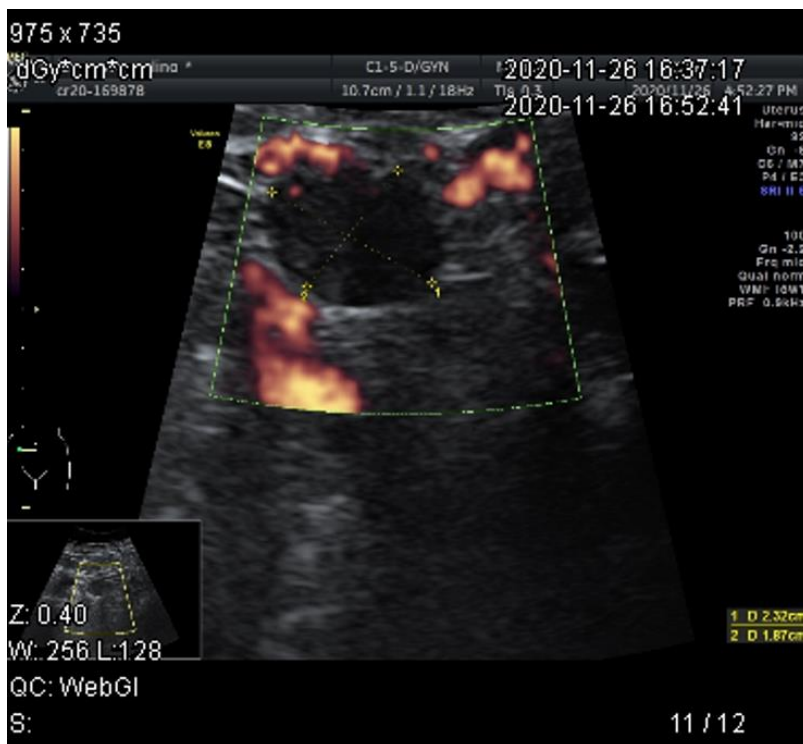
3 pav. Transvaginalinis moters dubens organų ultragarsinis tyrimas, endometras



4 pav. Transvaginalinis moters dubens organų ultragarsinis tyrimas, dešinioji kiaušidė



5 pav. Transvaginalinis moters dubens organų ultragarsinis tyrimas, solidinis darinys dešiniojoje kiaušidėje.



6 pav. Transvaginalinis moters dubens organų ultragarsinis tyrimas, kairioji kiaušidė

Diagnozės patikslinimui atlikta dubens organų magnetinio rezonanso tomografija, taikytas dinaminis intraveninis kontrastavimas: abipus gimdos priedų, kiaušidžių srityse

matomi ne visai homogeniško signalo solidiniai dariniai. Darinių dydis – dešinėje 21 x 19 mm, kairėje 23 x 18 mm. Gimda nepadidėjusi, anteversio anteflexio padėtyje, dešinėje sienelėje intramuralinis darinys 11 mm, įtariama mioma. Endometro storis - 4 mm. Rekomenduotas operacinis gydymas dėl ginekologinio ištyrimo metu aptiktų kiaušidžių solidinių darinių, įtariami abipus kiaušidžių Leidigo ląstelių navikai.

Taip pat diagnozės patikslinimui atlikti imunofermentiniai tyrimai. Vėžio žymuo CA 125, HE4, ROMA indeksas normos ribose.

Pacientė hospitalizuota Vilniaus Universiteto ligoninėje Santaros Klinikose, jai atlikta abipusė laparoskopinė operacija.

Rasta: dešinioji kiaušidė padidėjusi apie 3 cm, dešinysis kiaušintakis be pokyčių; gimda be pokyčių. Kairioji kiaušidė padidėjusi apie 4 cm. Kepenys gausiose sąaugose (Fitz-Hugh-Curtis sąaugos). Taukinė, žarnynas be pokyčių.

Į pilvo ertmę suleista Sol. NaCl 0,9 % - 50 ml, kurio dalis išsiurbta ir išsiųsta citologiniam tyrimui. Bipoliniu elektrokauteriu koaguluojant ir žirklemis kerpant abipus ligamentu suspensorium ovarii, mezoovarium, ligamentum ovarii proprii ir kiaušintakius ties gimdos kampais pašalinti gimdos priklausiniai. Gimdos priedai pašalinti iš pilvo ertmės endomaišelyje.

Operacija atlikta be komplikacijų.

Biopsinė medžiaga išsiųsta patologiniam – histologiniam tyrimui: pilvo ertmės skystis citologiniam tyrimui; abipusiai gimdos priedai.

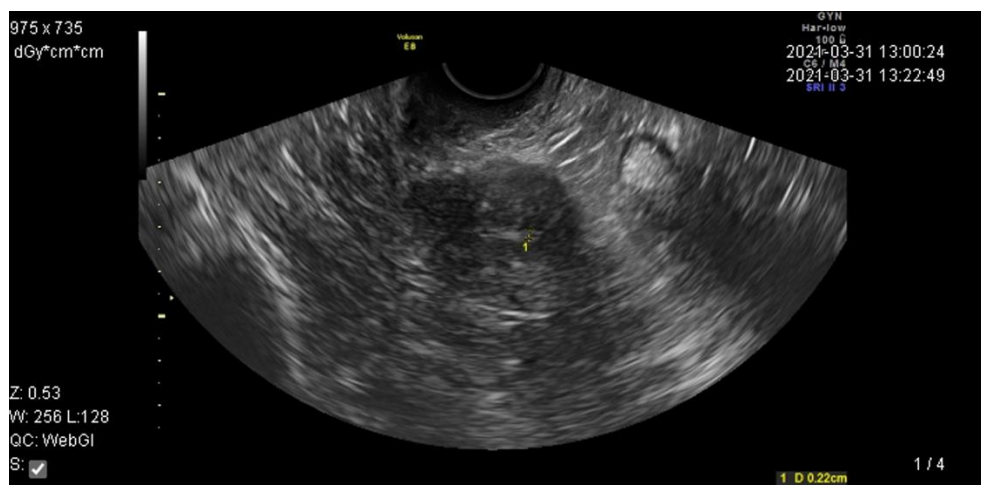
Galutinė patologijos diagnozė – Dešinėsios kiaušidės Leydig ląstelių navikas (0,8 cm). Radikalus naviko pašalinimas. Leydig ląstelių hiperplazija. Kiaušintakis normalios histologinės struktūros. Kairėje kiaušidėje Leydig ląstelių hiperplazija (židiniai iki 2 mm). Mezonefriniai relikvūs. Kiaušintakis normalios histologinės struktūros.

Atliktas pilvo ertmės skysčio citologinis tyrimas, gauta 40 ml skaidraus skysčio. Galutinė patologijos diagnozė – mezotelis.

Pacientė atvyko ginekologinei konsultacijai praėjus 2 mėnesiams po operacijos. Savijauta gera, plaukai slenka mažiau.

Atliktas transvaginalinis moters dubens organų ultragarsis tyrimas. Endometro storis 2,2 – 2,5 mm, struktūra normali (7 pav.); kiaušidės pašalintos; laisvo skysčio mažajame dubenyje nestebėta. Taip pat atlikti biocheminiai kraujo tyrimai: testosterono koncentracija normos ribose 0,46 nmol/l (norma – moterims, kurioms yra daugiau nei 50m. 0,43 – 1,24 nmol/l), alfa fetoproteino koncentracija normos ribose 3,44 kU/l (norma moterims – 0,5 – 5,5 kU/l).

Gydymas: paskirtas testosteronas dėl pašalinto Leidigo ląstelių naviko, rekomenduojamas stebėjimas, kontrolė po 6 mėnesių. Chemoterapija neindikuotina.



7 pav. Transvaginalinis moters dubens organų ultragarsinis tyrimas, endometras

Ginekologinės konsultacijos metu atlikti biocheminiai kraujo tyrimai: testosterono koncentracija normos ribose 0,52 nmol/l (norma – moterims, kurioms yra daugiau nei 50m. 0,43 – 1,24 nmol/l). Tęsimas gydymas testosteronu dėl pašalinto Leidigo ląstelių naviko, rekomenduojamas stebėjimas, kontrolė po 6 – 12 mėnesių.

APTARIMAS

Leidigo ląstelių navikai dažnai yra maži, iki 5 cm dydžio, šiek tiek didesni nei normalaus dydžio kiaušidė [8], [9], [10].

Leidigo ląstelių navikai yra ganėtinai reti, jie sudaro mažiau nei 0,1 % visų kiaušidžių navikų [11].

Leidigo ląstelių navikai beveik visada lokalizuojasi vienoje kiaušidėje, jų sąlygojami pasireiškia įvairūs androgenų pertekliaus simptomai, tokie kaip androgeninė alopecija, balso sustorėjimas, padidėjęs plaukuotumas. Dažniausiai jie stebimi moterims, esančioms perimenopauziniame ar postmenopauziniame laikotarpyje. Leidigo ląstelių navikai, esantys abejose kiaušidėse yra ypač reti, literatūroje aprašyti septyni tokie atvejai [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18]. Pirmasis atvejis aprašytas 1949m. [16].

Daugumoje aprašytų atvejų pacienčių amžius siekia ar yra didesnis nei 60 metų [6], [19], [20].

Pateiktame klinikiniame atvejuje pacientės skundai apie du metus stipriai slenkančiais ir išretėjusiais galvos plaukais bei nuo jaunystės padidėjusiu plaukuotumu žastų ir blauzdų srityje, pavieniai plaukais veido odoje leido įtarti galimą virilizuojantį naviką. Tokioms pacientėms, kurioms stebimi minėti hiperandrogeniniai požymiai, būtinas išsamus ginekologinis ištyrimas, siekiant įvertinti būklę. Taip pat, svarbu iširti androgenų koncentraciją serume, siekiant diferencijuoti tarp kiaušidžių naviko, sekretuojančio androgenus, ir tarp galimo antinksčių naviko. Postmenopauzės laikotarpiu virilizaciją sąlygojantys kiaušidžių pakitimai yra dažnesni nei antinksčių [6]. Tuo tarpu, dažniausios hirsutizmo priežastys reproduktyvaus amžiaus moterims yra policistinių kiaušidžių sindromas ir klasikinė bei neklasikinė įgimta antinksčių hiperplazija [7].

Hirsutizmas apibūdinamas kaip atsiradęs ar padidėjęs plaukuotumas moterims tose kūno vietose, kuriose paprastai nebūdingi ilgesni, storesni plaukai ar žymus plaukuotumas. Terminaliniai plaukai hirsutizmo atveju pradeda augti veido, krūtinės bei vidinių šlaunų srityse. Šis simptomas paveikia iki 8 procentų populiacijos [34]. Hirsutizmas dažnai siejamas su

androgenų pertekliumi, kurį gali sąlygoti androgenus sekretuojantys tumorai, polisicitinių kiaušidžių sindromas bei antinksčių hiperplazija [35]. Siekiant tiksliai diagnozuoti ir įvertinti pacienčių būklę svarbu pasitelkti standartizuotą hirsutizmo įvertinimo sistemą. Plačiausiai naudojama tokia sistema pirmą kartą buvo sukurta Ferriman ir Gallwey 1961m., kurioje klasifikuojamas terminalinių plaukų augimas įvairiose kūno srityse [36]. Pradinė skalės versija apėmė 11 kūno sričių, tokių kaip smakras, lūpų sritis, krūtinė, viršutinė ir apatinė pilvo sritys, žasto, dilbio sritys, šlaunys, blauzdos, viršutinė ir apatinė nugaros sritys [36]. Tačiau vėliau ši skalė buvo modifikuota (modified Ferriman – Gallwey score) ir vietoj 11 kūno sričių įtrauktos tik 9. Atsisakyta vertinti dilbio ir blauzdų sritis, nes plaukų augimas šiose srityse nėra sąlygojamas androgenų pertekliaus [36].

Modifikuotoje Ferriman – Gallwey skalėje kiekviena kūno sritis vizualiai įvertinama skalėje nuo 0 iki 4. 0 reiškia terminalinių plaukų nebuvimą, tuo tarpu 4 įvertinamas toks plaukuotumas, kuris pilnai atkartoja vyriško plaukuotumo bruožus [37]. Vis dėlto, ši skalė turi trūkumų. Mokslinėje literatūroje aprašomi atvejai, kurių metu skirtingų specialistų įžvalgos įvertinant hirsutizmą pagal modifikuotą Ferriman – Gallwey skalę nesutapo [38] [39]. Taip pat, pastebima, jog kai kurių kūno sričių vertinimas yra informatyvesnis lyginant su kitomis, kaip pavyzdžiui lūpų sritis, smakro ir apatinės pilvo sritis [40] [38].

Aprašytame atvejyje pacientės aukšta TTE testosterono koncentracija (3,95 nmol/l; norma – moterims, kurioms yra daugiau nei 50m. 0,43 – 1,24 nmol/l) leido įtarti esamą virilizuojančią neoplazmą, tuo tarpu normos ribose esanti dehidroepiandrosterono sulfato (DHEA-SO₄) koncentracija 1,36 μmol/l leido atmesti būklės, susijusias su pakitimais antinksčiuose (norma moterims, kurioms yra nuo 65m. iki 70m. – 0,9 – 2,1 μmol/l). Kušingo sindromo požymiai pacientei nestebėti, kortizolio koncentracija normos ribose 273 nmol/l, (norma ryte 101 – 536 nmol/l, po pietų – 79 – 478 nmol/l); dehidroepiandrosterono sulfato koncentracijos normos ribose 1,36 μmol/l (norma moterims, kurioms yra nuo 65m. iki 70m. – 0,9 – 2,1 μmol/l). Atlikus pilvo kompiuterinės tomografijos tyrimą, matome, jog antinksčiai normalaus dydžio. Testosterono koncentracijai serume esant virš 200 ng/dL (6.94 nmol/L) reikėtų įtarti androgenus sekretuojantį naviką, tuo tarpu dehidroepiandrosterono sulfato (DHEA-S) koncentracija, esanti virš 600 mg/dL (20.82 nmol/L) gali reikšti pakitimus antinksčiuose [6].

Taigi, atsižvelgus į minėtus tyrimų rezultatus galima daryti išvadą, jog hirsutizmo ir virilizacijos (alopecijos) priežastys susijusios su per didele testosterono gamyba kiaušidėse.

Nors Leidigo ląstelės gali būti ir nesekretuojančios hormonų, apie 75 % pacienčių stebima padidėjusi testosterono gamyba, kaip ir pacientei šiame klinikiniam atvejuje. Pirmosios konsultacijos pas gydytoją endokrinologą metu TTE testosterono koncentracija siekė 3,23 nmol/l, o antrosios – 3,95 nmol/l (norma – moterims, kurioms yra daugiau nei 50m. 0,43 – 1,24 nmol/l). Vis dėlto retais atvejais postmenopauzės laikotarpiu pacientės gali pasižymėti ir hiperestrogenizmu, pasireiškiančiu atsinaujinusiomis menstruacijomis, o dar rečiau – gimdos gleivinės karcinoma [21].

Po menopauzės moters organizme estrogenų koncentracija ypač sumažėja, tuo tarpu androgenų sekrecija laipsniškai mažėja reproduktyvaus laikotarpio metu. Dėl šių priežasčių menopauzės metu susidaro disbalansas tarp estrogenų ir androgenų. Šį pokytį dar labiau sustiprina lytinius hormonus surišančio globulino (sex hormone binding globulin SHBG) koncentracijos sumažėjimas. Būtent dėl šių priežasčių gali pasireikšti hiperandrogeniniai simptomai [22]. Tačiau šiuo atveju, pacientės lytinius hormonus surišančio globulino koncentracija yra normos ribose ir nėra padidėjusi – 60,6 nmol/l (norma moterims – 19,8 – 155,2 nmol/l).

Androgenų sekrecija kiaušidėse prieš menopauzę ir po menopauzės priklauso nuo liuteinizuojančio hormono (LH) stimuliacijos. Labai aukštos gonadotropinų koncentracijos menopauzės metu gali sąlygoti besitęsiančią androgenų gamybą kiaušidėse. Dėl šios priežasties gali pasireikšti padidėjęs viso kūno plaukuotumas, nežymus skalpo srities plaukų slinkimas. Tai galimi normalūs veiksniai menopauzės metu. Tačiau tikrasis hirsutizmas, taip pat pasireiškianti alopecija ar aknė, nėra normalūs požymiai postmenopauzės laikotarpiu. Jei moterims po menopauzės stebimi tokie simptomai, kaip žymus galvos plaukų slinkimas, balso sustorėjimas ar klitoriomegalija, svarbu išsiaiškinti priežastis ir tirti toliau dėl galimo androgenus sekretuojančio naviko [23].

Moterims, esančioms postmenopauziniame laikotarpyje, identifikuoti hiperandrogenizmo židinių bei tiksliai diagnozuoti esamą ligą yra išties nelengva. Kaip minėta anksčiau, virilizacija po menopauzės gali būti susijusi su antinksčių ar kiaušidžių navikais,

kurie sekretuoja androgenus, arba nepiktybine antinksčių hiperplazija. Vis dėlto, vaizdiniai tyrimų, tokių kaip ultragarsinis tyrimas, kompiuterinė tomografija ar magnetinio branduolinio rezonanso tyrimas, rezultatai ne visada parodo hiperandrogenizmo priežastis be to, rezultatai gali būti klaidingi [6].

Radiologiniai vaizdiniai tyrimai ne visada parodo androgenus sekretuojančių navikų lokalizaciją, dalinai dėl neaiškaus radinių ribų vaizdo mažajame dubenyje atliekant ultragarsinį tyrimą, o kompiuterinės tomografijos tyrimo metu radiniai gali būti izodensiniai gimdai [24], [25].

Vis dėlto, transvaginalinis ultragarsinis tyrimas išlieka jautriausias tyrimo metodas, siekiant nustatyti kiaušidžių naviką [6].

Dėl šių priežasčių, siekiant tikslios diagnozės ypač svarbi detali pacientės klinikinė anamnezė, fizinis ištyrimas ir laboratoriniai tyrimai [6].

Tarptautinės kiaušidžių navikų analizės grupės (IOTA - International Ovarian Tumour Analysis group) klasifikacijos sistema naudojama kiaušidžių navikams diagnozuoti ir klasifikuoti [41]. Ši sistema apima penkius požymius būdingus gerybiniams navikams (benign tumors, B – features) ir penkius požymius, kurie yra tipiški piktybiniams navikams (malignant tumors, M – features) [41]. Atliekant ultragarsinį tyrimą ir pasitelkiant šią paprastą taisyklių sistemą (The Simple Rules) galima teisingai klasifikuoti 77 procentus rastų darinių į gerybinius ir į piktybinius navikus [42]. Požymiai būdingi gerybiniams navikams (B – features): B1 – pavienė cista, B2 – solidiniai dariniai, iš kurių didžiausio darinio perimetras <7 mm, B3 – akustiniai šešėliai, B4 – lygus, daugybinis navikas, kurio didžiausias perimetras <100 mm, B5 – darinio kraujotakos nėra. Požymiai būdingi piktybiniams navikams (M – features): M1 – nelygus solidinis navikas, M2 – ascitas, M3 – rasta ne mažiau keturių papiliarinių struktūrų, M4 – nelygus, daugybinis navikas, kurio didžiausias perimetras ≥ 100 mm, M5 – fiksuojama stipriai išreikšta kraujotaka [41].

Navikas klasifikuojamas priklausomai nuo to, kurie požymiai jam būdingi: jei stebimi tik gerybinių navikų požymiai (B – features), navikas priskiriamas prie gerybinių; jei būdingi tik piktybinių navikų požymiai (M – features), navikas priskiriamas prie piktybinių; jei priskiriami

abeji, ir gerybinių, ir piktybinių navikų požymiai – navikas įvertinamas kaip neaiškios ar nežinomos eigos navikas (inconclusive) [41].

Šiame klinikiniam atvejuje pacientei transvaginalinio moters dubens organų ultragarsinio tyrimo metu dešiniojoje kiaušidėje aptiktas solidinis darinys, kurio diametras iki 21 mm, kraujotaka nefiksuoja, laisvo skysčio mažajame dubenyje nestebėta. Tokiu atveju darinys gali būti įvertintas kaip neaiškios ar nežinomos eigos navikas. Vis dėlto, dešiniojoje kiaušidėje aptiktas darinys yra solidinis, jo diametras iki 21 mm; šie radiniai leidžia įtarti galimą naviko piktybiškumą.

Pilvo ir dubens organų kompiuterinės tomografijos tyrimas dažniausiai yra pirminis vaizdinis radiologinis tyrimas, pasitelkiamas siekiant identifikuoti ir įvertinti galimą androgenų sekrecijos šaltinį kiaušidėse [6].

Magnetinio rezonanso tyrimas taip pat gali būti atliekamas moterims postmenopauzės laikotarpiu, kurioms padidėjusi androgenų koncentracija. Šis tyrimas turi aukštą prognostinę teigiamo testo vertę (78%) ir aukštą prognostinę neigiamo testo vertę (100%) [26], [27].

Taip pat, kaip alternatyvą galima atlikti pozitronų emisijos tomografijos tyrimą (PET) naudojant F-2-fluorodeoksi-D-gliukozę. Šis tyrimas gali padėti tiksliau diagnozuoti hiperandrogenizmo simptomų priežastis bei identifikuoti šaltinį [28], [29], [30].

Taip pat, jei, laboratorinių tyrimų rezultatai nurodo esamą naviką, tačiau vaizdiniai tyrimai jo nelokalizuoja, gali būti atliekamas ir kitas tyrimas – tiriama testosterono koncentracija imant kraujo mėginį iš kiaušidės venos [31].

Šis tyrimas padeda identifikuoti androgenus sekretuojantį naviką. Mokslinėje literatūroje aprašyti atvejai, kuomet moterims, esančioms postmenopauziniame laikotarpyje ir pasireiškus virilizacijos požymiams, tokiems kaip alopecija ar hirsutizmas, imamas kraujo mėginys iš kiaušidės venos, siekiant patvirtinti androgenų pertekliaus šaltinį. Atsižvelgiant į tai, kad tikimybė atsitiktinai rasti naviką antinksčiuose pacientams, kuriems yra virš 70 metų, yra 7 %, Alpanes ir bendraautorai pasiūlė veiksmų algoritmą, siekiant diagnozuoti ir mažinti

postmenopauzės metu pasireiškusius hiperandrogenizmo simptomus. Pacientams, kuriems radiologinių tyrimų metu nebuvo identifikuotas antinksčių ar kiaušidžių navikas, arba tiems, kuriems rasta nedidelė antinksčių adenoma, turėtų būti paimti kraujo mėginiai iš antinksčių bei kiaušidžių venų. Vis dėlto, kartu atliekama antinksčių ir kiaušidžių venų kateterizacija yra sudėtinga intervencija, sėkmingai atlikta procedūra tesiekia tik 26 – 45 % [6].

Pacientėms, esančioms postmenopauzės laikotarpyje ir pasireiškus virilizacijos požymiams, esant padidėjusiai testosterono koncentracijai ir atmetus su antinksčiais susijusias androgenų koncentracijos padidėjimo priežastis, reikėtų apsvarstyti operacinį gydymą, atliekant salpingoovarektomiją [32].

Nors esant Leidigo ląstelių navikams pirmenybė teikiama chirurginiam gydymui, gonadotropinus atpalaiduojančio hormono analogai (gonadotropinus atpalaiduojančio hormono receptorių agonistai) dažnai skiriami prieš operaciją, siekiant palengvinti kitas galimas su hiperandrogenizmu susijusias būkles, tokias kaip kiaušidžių hipertekozė, kurios moterims, esančioms postmenopauziniame laikotarpyje, pasireiškia dažniau nei Leidigo ląstelių navikai. Pavyzdžiui, Klotz ir bendraautoriai aprašė atvejį, kuomet pacientei, kuriai diagnozuotas kiaušidžių Leidigo ląstelių navikas, buvo gonadotropinus atpalaiduojančio hormono receptorių agonistas ir tai lėmė ženklų testosterono koncentracijos kraujo serume sumažėjimą. Vis dėlto, pacientei taip pat buvo atliktas ir chirurginis gydymas [33].

Šiame darbe aptartame klinikiniam atvejyje pacientei taikytas chirurginis gydymas. Dėl įtariamų abipus kiaušidžių Leidigo ląstelių navikų buvo atlikta abipusė laparoskopinė salpingoovarektomija.

Ši chirurginė intervencija leido patvirtinti galutinę Leidigo ląstelių naviko diagnozę. Po operacijos patologinio – histologinio tyrimo metu buvo patvirtinta įtariama diagnozė – dešiniojoje kiaušidėje esantis Leydig ląstelių navikas, kairėje kiaušidėje Leydig ląstelių hiperplazija. Kaip ir tikėtasi, po naviko šalinimo operacijos pacientei plaukų slinkimas sumažėjo, testosterono koncentracija kraujo serume normos ribose 0,52 nmol/l (norma – moterims, kurioms yra daugiau nei 50m. 0,43 – 1,24 nmol/l).

IŠVADOS

Kiaušidžių Leidigo ląstelių naviko diagnostika yra sudėtinga. Tiriant pacientes, esančias postmenopauziniame laikotarpyje, kurių testosterono koncentracija kraujo serume padidėjusi ir pasireiškia tokie simptomai, kaip alopecija, svarbu pasitelkti įvairius tyrimo metodus: diagnozę grįsti ne tik tokių vaizdinių tyrimų, kaip transvaginalinis ultragarsinis tyrimas, pilvo ir dubens kompiuterinės tomografijos ar magnetinio rezonanso tomografijos rezultatais, tačiau įvertinti ir detalią pacientės klinikinę anamnezę, fizinį ištyrimą, laboratorinius tyrimų rezultatus.

Vis dėlto, transvaginalinis ultragarsinis tyrimas išlieka jautriausias tyrimo metodas, siekiant nustatyti kiaušidžių naviką. Kiaušidžių navikai įvertinami pagal IOTA klasifikaciją, pasitelkiant transvaginalinio ultragarsinio tyrimo metu gautus rezultatus ir IOTA klasifikacijos skalėje pateikiamus požymius, navikas priskiriamas prie gerybinių ar piktybinių kiaušidžių navikų.

Svarbu ištirti androgenų koncentraciją serume, siekiant diferencijuoti tarp kiaušidžių naviko, sekretuojančio androgenus, ir tarp galimo antinksčių naviko. Postmenopauzės laikotarpiu virilizaciją sąlygojantys kiaušidžių pakitimai yra dažnesni nei antinksčių. Šiuo atveju, hirsutizmo ir virilizacijos (alopecijos) priežastys buvo susijusios su testosteroną sekretuojančiu kiaušidžių Leidigo ląstelių naviku.

Galutinė diagnozė patvirtinama tik histologiškai ištyrus operacinę medžiagą.

Pirmojo pasirinkimo gydymas – chirurginis gydymas, laparoskopinė salpingoovarektomija.

Kaip ir tikėtasi, po naviko šalinimo operacijos pacientei plaukų slinkimas sumažėjo, testosterono koncentracija kraujo serume - normos ribose.

LITERATŪROS SARAŠAS

1. Seidler S.J., Huber A., Nef J., Huber D.E. (2020) Sertoli-Leydig Cell Ovarian Tumors: Is Fertility or Endocrine-Sparing Surgery an Option upon Relapse? *Case Rep Oncol* 2020;13:935–940 <https://www.karger.com/Article/Pdf/508532>
2. Sherf S., Martinez D. (2016) Leydig cell tumors in the post-menopausal woman: case report and literature review *Acta Biomed* 2016; Vol. 87, N. 3: 310-313 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28112699/>
3. Blume-Peytavi U, Atkin S, Gieler U, Grimalt R (2012) Skin academy: hair, skin, hormones and menopause- current status/ knowledge on the management of hair disorders in menopausal women. 22: 310-318. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22503791/>
4. Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, Paulson RJ (2007) Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3040-3043. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17519304/>
5. Barberi RL, Ehrman DA (2012) Pathogenesis and causes of hirsutism. *UpTo Date in Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia:Wolters Kluwer Health.
6. Alpañés M, González-Casbas JM, Sánchez J, Pián H, Escobar-Morreale HF. Management of postmenopausal virilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(8):2584-8.) <https://academic.oup.com/jcem/article/97/8/2584/2823216>
7. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, Pugeat MM, Rosenfield RL (2018) Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Apr 1; 103(4):1233-1257. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29522147/>
8. Nardo LG, Ray DW, Laing I, Williams C, McVey RJ, Seif MW. Ovarian Leydig cell tumor in a peri-menopausal woman with severe hyperandrogenism and virilization. *Gynecol Endocrinol*. 2005;21(4):238-41.
9. Aimakhu VE, Adeleye JA, Hendrickse M, de Von Hendrickse JP, Iloabachie G. Masculinizing tumors of the ovary. *J Natl Med Assoc*. 1976;68(1):34-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2609538/>
10. Hill WE, Clark JFJ. Functional ovarian tumors: a ten year study at Freedmen's Hospital. *J Natl Med Assoc*. 1964;56 (1):66-70.)
11. An ovarian Leydig cell tumor of ultrasound negative in a postmenopausal woman with hirsutism and hyperandrogenism: A case report. Chen M, Zhou W, Zhang Z, Zou Y, Li C

- Medicine (Baltimore). 2018 Mar; 97(10):e0093.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5882447/>
12. Andola U.S., Waddenkeri S., Patil P., Andola S.K. Bilateral Leydig cell tumor of ovary: a rare case report. *Indian J Obstetrics Gyn.* 2019;103(2):334–336.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19136796/>
 13. Sanz O.A., Martinez P.R., Guarch R.T., Goñi M.J., Alcazar J.L. Bilateral Leydig cell tumour of the ovary: a rare cause of virilization in postmenopausal patient. *Maturitas.* 2007;57(2):214–216. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17289310/>
 14. Luton J.P., Clerc J., Paoli V., Bonnin A., Dumez Y., Vacher-Lavenu M.C. Bilateral Leydig cell tumor of the ovary in a woman with congenital adrenal hyperplasia. The first reported case. *Presse Med.* 1991;20(3):109–112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1825720/>
 15. Duun S. Bilateral virilizing hilus (Leydig) cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994;73(1):76–77. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8304034/>
 16. Sternberg W.H. The morphology, androgenic function, hyperplasia, and tumors of the human ovarian hilus cells. *Am J Pathol.* 1949; 25(3):493–521.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18127138/>
 17. Baramki T.A., Leddy A.L., Woodruff J.D. Bilateral hilus cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol.* 1983;62(1):128–131. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6856214/>
 18. Langley F.A. Sertoli and Leydig cell in relation to ovarian tumors. *J Clin Pathol.* 1954;7(1):10–17. <https://jcp.bmj.com/content/jclinpath/7/1/10.full.pdf>
 19. Mehta JM, Miller JL, Cannon AJ, Mardekian SK, Kenyon LC, et al. (2014) Ovarian leydig cell hyperplasia: An unusual case of virilization in post- menopausal woman. *Case Reports in Endocrinology.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25045549/>
 20. Roth LM (2003) Sex cord stromal tumor of the ovary. Young RH, Scully RE. Steroid cell tumor of the ovary. In: Fox H, Wells M, eds. *Obstetrical and Gynaecological pathology (5th edn)* United Kingdom.
 21. Huang T.Y., Holaday W.J. An ovarian hilus-cell tumor associated with endometrial carcinoma: report of a case. *Am J Clin Pathol.* 1970;54(1):147–150.
 22. Gershagen S, Doeberl A, Jeppsson S, Rannevik G (1989) Decreasing serum levels of sex-hormone binding globulin around the menopause and temporary relation to changing levels of ovarian steroids, as demonstrated in a longitudinal study. *Fertil Steril* 51: 616-621.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2924930/>

23. Rothman MS, Wierman ME (2011) How should postmenopausal androgen excess be evaluated? *Clin Endocrinol(Oxf)* 75: 160-164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21521309/>
24. Wang PH, Chao HT, Lee RC, Lai CR, Lee WL, Kwok CF, et al. Steroid cell tumors of the ovary: clinical, ultrasonic, and MRI diagnosis--a case report. *Eur J Radiol.* 1998;26(3):269-73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9587754/>
25. Monteagudo A, Heller D, Husami N, Levine RU, McCaffrey R, Timor-Tritsch IE. Ovarian steroid cell tumors: sonographic characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10(4):282-8.) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9383882/>
26. Yance VRV, Marcondes JAM, Rocha MP, Barcellos CRG, Dantas WS, Avila AFA, Baroni RH, Carvalho FM, Hayashida SAY, Mendonca BB, Domenice S. Discriminating between virilizing ovary tumors and ovary hyperthecosis in postmenopausal women: clinical data, hormonal profiles and image studies. *Eur J Endocrinol.* 2017 Jul; 177(1):93-102. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28432270/>
27. Sarfati J, Bachelot A, Coussieu C, Meduri G, Touraine P. Impact of clinical, hormonal, radiological, and immunohistochemical studies on the diagnosis of postmenopausal hyperandrogenism. Study Group Hyperandrogenism in Postmenopausal Women. *Eur J Endocrinol.* 2011 Nov; 165(5):779-88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21896622/>
28. Mattsson C, Stanhope CR, Sam S, Young WF Jr. Image in endocrinology: testosterone-secreting ovarian tumor localized with (fluorine-18)-2-deoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar; 91(3):738-9.
29. Kong J, Park Y M, Choi Y S, Cho S, Lee B S, Park J H. Diagnosis of an indistinct Leydig cell tumor by positron emission tomography-computed tomography. *Obstet Gynecol Sci.* 2019;62(3):194–198. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31139598/>
30. Kozan P., Chalasani S., Handelsman D.J., Pike A.H., Crawford B.A. A Leydig cell tumor of the ovary resulting in extreme hyperandrogenism, erythrocytosis, and recurrent pulmonary embolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):12–17 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24152686/>
31. Ozgun M.T., Batukan C., Turkyilmaz C., Dolanbay M., Mavili E. Selective ovarian vein sampling can be crucial to localize a Leydig cell tumor: an unusual case in a postmenopausal woman. *Maturitas.* 2008;61(3):278–280.) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930614/>
32. Hofland M, Cosyns S, De Sutter P, Bourgain C, Velkeniers B. Leydig cell hyperplasia and Leydig cell tumour in postmenopausal women: report of two cases. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(3):213-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22835278/>

33. Klotz R.K., Müller-Holzner E., Fessler S. Leydig-cell-tumor of the ovary that responded to GnRH-analogue administration – case report and review of the literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(5):291–297. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20198556/>
34. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1345–50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16449347/>
35. Landay M, Huang A, Azziz R. Degree of hyperinsulinemia, independent of androgen levels, is an important determinant of the severity of hirsutism in PCOS. *Fertil Steril*. 2009;92:643–7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18722607/>
36. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair in women. *J Clin Endocrinol Meta*. 1961;21:1440–7 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13892577/>
37. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update*. 2010;16:51–64 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19567450/>
38. Api M, Badogly B, Alecra A, Api O, Gorgen H, Cetin A. Interobserver variability of modified Ferriman-Gallwey hirsutism score in a Turkish population. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;279:473–9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18677501/>
39. Wild RA, Vesely S, Beebe L, Whitsett T, Owen W. Ferriman-Gallwey self scoring: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4112–14 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15827102/>
40. Hines G, Moran C, Huerta R, Folgman K, Azziz R. Facial and abdominal hair growth in hirsutism: a computerized evaluation. *J Acad Dermatol*. 2001;45:846–50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11712028/>
41. Garg S, Kaur A, Mohi JK, Sibia PK, Kaur N. Evaluation of IOTA Simple Ultrasound Rules to Distinguish Benign and Malignant Ovarian Tumours. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):TC06-TC09 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5620878/>
42. Kaijser J, Bourne T, Valentin L, Sayasneh A, Van Hosbeke C, Vergote I, Testa A, Franchi D, Van Calster B, Timmerman D. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 9–20 <https://praenatal-zuerich.ch/wp-content/uploads/2015/06/Kaijser-IOTA-summary-Dec-2012-uog12323.pdf>