

# Juveniles Arrhenoblastom

Von

F. LÁNCOS, M. CSILLAG und J. KUBINYI

I. Kinderklinik (Direktor: Prof. Dr. P. GEGESI KISS) und II. Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. I. ZOLTÁN) der Medizinischen Universität Budapest

(Eingegangen am 7. Juli 1962)

Die Virilisierung von Mädchen ist in der Mehrzahl der Fälle suprarenal bedingt. Am häufigsten kommt das von der Nebennierenhyperplasie verursachte adrenogenitale Syndrom, nicht selten aber auch eine Nebennierengeschwulst vor. Wesentlich seltener sind virilisierende Eierstockgeschwülste zu beobachten, bei denen es sich meistens um hypernephroide (das Gewebsbild der Nebenniere nachahmende) Tumoren handelt (LÉVESQUE, 10; JONES, 7; BRIGAIRE, 3).

Die von den undifferenzierten Ovarialmesenchymzellen ausgehende, den geweblichen Aufbau des Hodens nachahmende, Androgen erzeugende und virilisierende Geschwulst hat ROBERT MEYER [11] 1925 Arrhenoblastom ge-

nannt. Dem Differenzierungsgrad entsprechend unterscheidet man histologisch drei Formen: 1. Adenoma tubulare testiculare (PICK), 2. die intermediäre Mischform und 3. die sarkomatöse undifferenzierte Form. Die Malignität steht im Verhältnis zur Undifferenziertheit.

Das Arrhenoblastom stellt eine ziemlich seltene Tumorform dar. PEDOWITZ und O'BRIEN [14] haben bis 1960 in der Weltliteratur 240 Fälle gefunden. In Ungarn hat als erster SZATMÁRI [15] einen Fall beschrieben, und bis heute wurden weitere 5 Fälle bei Erwachsenen [5, 6, 2, 13, 1] festgestellt. In der Regel wird der Tumor bei sexuell reifen Frauen, in der Kindheit jedoch seltener beobachtet. Die

Autor	Jahr	Alter der Kranken	Seite, Größe	Histologie	Epikrise
1. EVANS P. R. JONES R. O.	1955	15jährig	links, tennisballgroß	intermed.	3 Jahre symptomfrei
2. THOMAS C. Y. FISCHER E. R.	1960	11¾jährig	?	?	?
3. KRONE H. A. KÜBLER W.	1961	14jährig	links, männerfaustgroß	intermed.	Metastasen, Ascites
4. Unser Fall	1962	14jährig	links, hühner-eigroß	intermed.	1½ Jahre symptomfrei

Übersicht der zur Verfügung stehenden Literatur ergab drei 15jährige oder jüngere Kinder mit Arrhenoblastom. Ein vierter Fall, der von uns beobachtet wurde, soll weiter unten mitgeteilt werden.

Das Arrhenoblastom erscheint meistens unilateral, bisweilen auch bilateral. Unter den von PEDOWITZ und O'BRIEN [14] zusammengestellten 240 Fällen waren 8 bilateral und 51 (21%) bösartig. Das stimmt mit der Auffassung von JOHNSTON [8] überein, nach dessen Angaben in 20% der Fälle Rezidive bzw. Metastasen nach Entfernung der Geschwulst auftreten.

Laut NOVAK [17] wurden bei  $\frac{1}{4}$  der operierten Fälle Metastasen und Rezidive beobachtet, weshalb er die Entfernung des tumorösen Ovariums nicht für ausreichend hält und die radikale Operation empfiehlt.

Das Arrhenoblastom führt zu charakteristischen klinischen Symptomen. Erst verblassen die weiblichen Eigenschaften (Defeminisierung). Das weibliche Fettpolster verschwindet, die Stimme wird tiefer, der Adamsapfel ausgeprägter, die Brüste entwickeln sich zurück, dann erscheinen die Virilisierungssymptome: Hypertrichose, die Pubesbehaarung nimmt virilen Charakter an, die Klitoris wächst, es treten Kahlheit und Aknen auf. Nach Exstirpation der Geschwulst entwickeln sich die Begleiterscheinungen mit Ausnahme der Hypertrichose und der Klitorisvergrößerung verhältnismäßig rasch zurück.

Nach KRONE [9] steht die Hormonproduktion im umgekehrten Verhältnis zur Differenziertheit der Ge-

schwulst, d. h. die differenzierteste Form erzeugt die geringste Hormonmenge, während die am wenigsten differenzierten malignen Formen die größte Hormonproduktion aufweisen. Von den Hormonbestimmungen wird am häufigsten die Untersuchung der 17-Ketosteroidausscheidung vorgenommen. Bei Nebennierenhyperplasie und Adenom ist die 17-Ketosteroidausscheidung in gleicher Weise erhöht.

Wird indessen Cortison verabreicht, so läßt die 17-Ketosteroidausscheidung bei Nebennierenhyperplasie stark nach (Cortison-Hemmung); liegt ein Tumor vor, bleibt sie unverändert. Diese einfache Methode bietet somit einen Anhaltspunkt bei der Differentialdiagnose.

#### BESCHREIBUNG EINES FALLES

Im Dezember 1960 wurde wegen anderthalbjähriger Menopause ein 14-jähriges Mädchen in die I. Kinderklinik aufgenommen (Reg. Nr. 3190/960).

Familienanamnese negativ. Gut entwickeltes Mädchen, das früher Morbilli, Varizellen, Pertussis und Parotitis überstanden hat, sonst aber nicht krank war. Die erste Menstruation trat im Alter von 11 Jahren auf, von den ersten 3 Monaten abgesehen immer regelmäßig, der Pubertät des gesunden Mädchens entsprechend. Die sich  $1\frac{1}{2}$  Jahre pünktlich wiederholenden Menses blieben im Juli 1959 aus. Wegen »Hormonstörung« verordnete der Arzt Stilböstrol, Östronazetat und Vitamin E, die keinen Erfolg brachten. Nach 6 Monaten, seit Januar 1960 wurde die Stimme des Mädchens immer tiefer, am ganzen Körper, insbesondere am Gesicht, war zunehmender Haarwuchs zu beobachten. Im

Sommer 1960 gesellten sich Haarausfall und Akne zu diesen Beschwerden.

Bei der Aufnahme war bei dem 160 cm großen, 53 kg schweren Mädchen mit männlicher Statur (breite Schultern, schmale Hüften) (Abb. 1) am ganzen Körper, hauptsächlich aber am Gesicht, vermehrter Haarwuchs bzw. Schnurrbart- und Bartwuchs zu sehen (Abb. 2 und 3). Die Schambehaarung zeigte männlichen Charakter. Die physikalische Untersuchung ergab keine Abweichungen. Thoraxdurchleuchtung, Ekg, SG, Blutbild, Harn, Augenhintergrund waren normal, Blutdruck 115/80 mm Hg, Serumcholesterin 190 mg%.

Psychologische Untersuchung: Über recht gute intellektuelle Fähigkeiten verfügendes, praktisch eingestelltes, etwas gefühlsarmes Mädchen mit maskuliner Grundeinstellung, das die weiblichen Reaktionsformen ablehnt.

Hormonbestimmung: 17-Ketosteroid im 24stündigen Harn 23 bzw. 21 mg. Die Cortison-Hemmungsprobe (wir gaben 6 Tage hindurch 30 mg Prednisolon pro die) fiel negativ aus, die 17-Ketosteroidmenge war nicht vermindert (22,6 mg). Infolgedessen wurde der Verdacht auf Nebennierenhyperplasie hinfällig, hingegen schien die Wahrscheinlichkeit einer androgen-erzeugenden Nebennieren- oder Ovarialgeschwulst bestärkt.

Laparoskopie: Das linke Ovarium ist hühnereigroß, graubläulich, seine Kapsel ist verdickt, es sind Anzeichen der Follikelreifung wahrnehmbar. Das Untersuchungsergebnis bestätigte unseren Verdacht auf einen Ovarialtumor, doch kam auch die Möglichkeit des Stein-Leventhalschen Syndroms in Frage (bei dem allerdings der 17-Ketosteroidwert nicht so hoch zu sein pflegt).

Wenn sich die Veränderung als tumorös erwiese, wollten wir den Eierstock entfernen, falls es sich um das Stein-Leventhalsche Syndrom handele, eine Teilresektion aus dem Ovarium vornehmen, die wir früher bereits mehrmals erfolgreich ausgeführt hatten.

Operation am 8. Februar 1961: Wir entfernten das linksseitige Adenom und ließen die rechtseitige, intakt scheinende Tube und das Ovarium zurück.

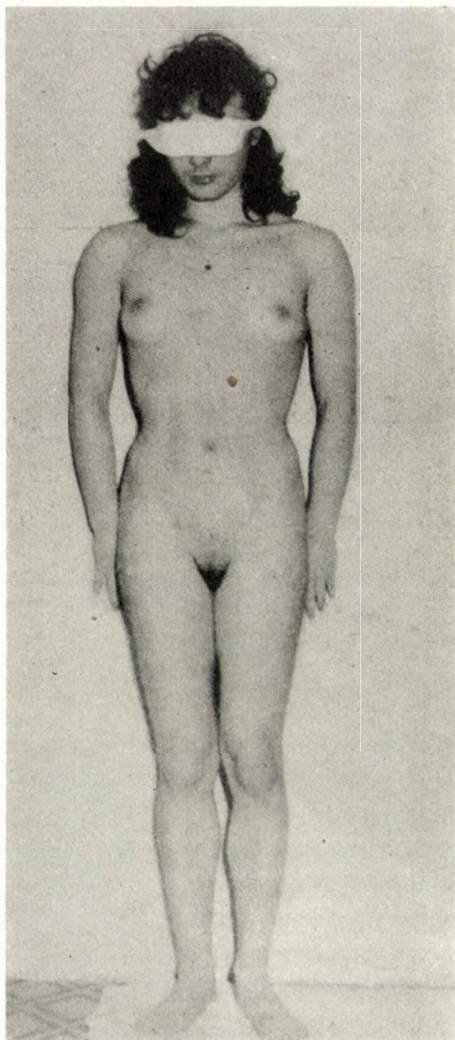


ABB. 1

Pathologisch-anatomische Beschreibung des linksseitigen Adnexes: Nr. 251/61. Der Eierstock hat sich zu einem kleineren, eigroßen Gebilde umgestaltet (Abb. 4). An seiner Schnittfläche sieht man eine walnußgroße massive Geschwulst, die 1—2



ABB. 2

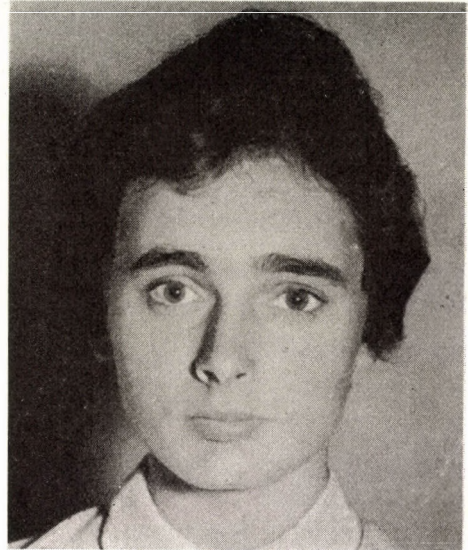


ABB. 2A

mm dick kapselartig von Eierstocksubstanz umgeben ist (Abb. 5). Von grauweißen Fasern wird die Schnittfläche der Geschwulst in dunkelbraune und gelbliche Felder geteilt. Die Tube ist bleistift dick.

Mikroskopischer Befund: Die Kapsel der Geschwulst besteht aus faserigem

Bindegewebe, in dem die Gewebelemente des atrophischen Eierstockparenchyms mit wenigen Primordialfollikeln zu erkennen sind. Von den aus faserigem Bindegewebe bestehenden Septen wird die Geschwulst in Kammern geteilt, in denen das Tumorgewebe nischenartige Anordnung zeigt.



ABB. 3



ABB. 3A

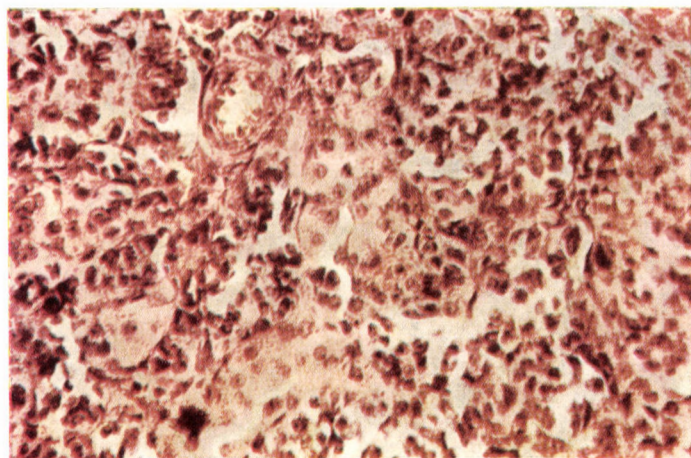


ABB. 6

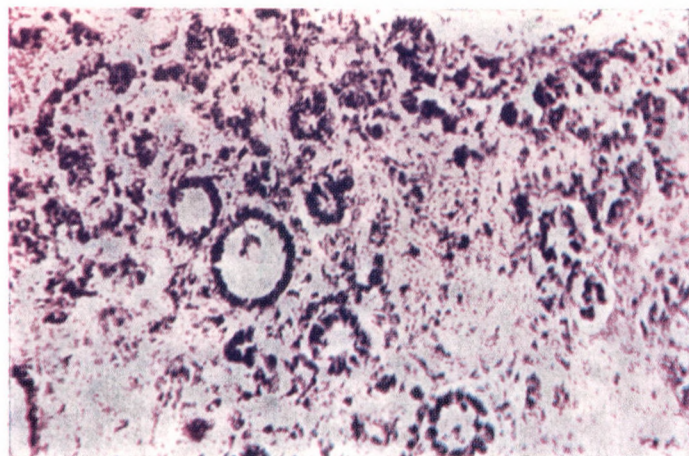


ABB. 7



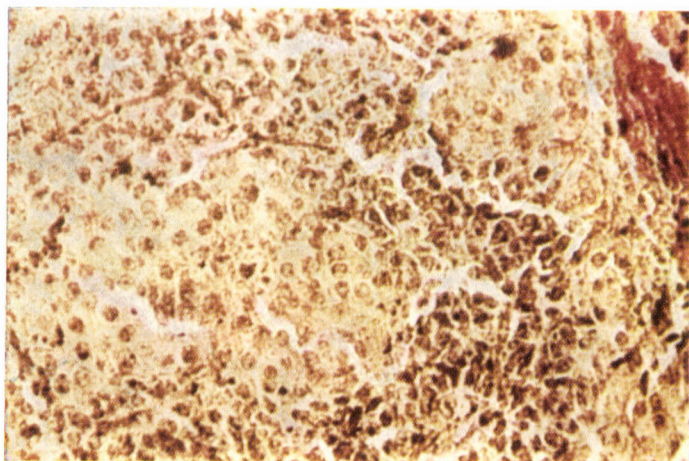


ABB. 8

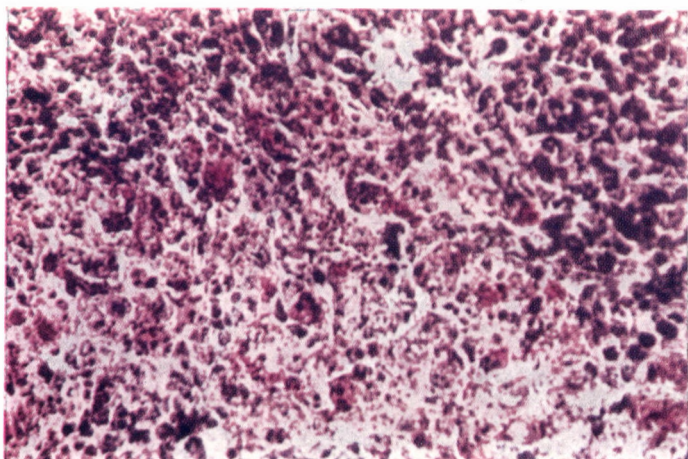


ABB. 9





Die Hauptmasse des Parenchyms besteht aus chromatinreichen Zellen mit ovalen oder spindelförmigen Kernen und schmalen Protoplasma. Sie bilden an einzelnen Stellen tubuläre Drüsenlumina (Abb. 6), die an anderen Stellen jedoch in parallelen Reihen angeordnet sind (Abb. 7). In einzelnen Geschwulstabschnitten sind die Zellen nicht typisch angeordnet, vielmehr sind hier ausgeprägte Atypie und Polymorphis-

seit der Operation verstrichenen 1½ Jahren sind die Virilisierungssymptome verschwunden, die Hypertrichosis hat sich bedeutend zurückentwickelt, jedoch ist in der psychischen Einstellung noch kein Wechsel eingetreten.

Es wurde keine radikale Operation durchgeführt, weil das Mädchen dadurch asexuell geworden wäre. Da



ABB. 4



ABB. 5

mus mit zahlreichen anomalen Kernteilungen zu beobachten. Zwischen diesen Zellen sieht man größere, den Leydigischen interstitiellen Hodenzellen ähnliche Zellgruppen mit rundem Kern und reichhaltigerem Protoplasma (Abb. 8), in denen die Fettfärbung viele Lipoidgranula zeigt. Die Tube ist intakt.

Diagnose: Arrhenoblastoma ovarii sinistri (Intermediärtyp).

Postoperativ trat ungestörte Heilung ein; schon 7 Tage später erschien wieder die Menstruation, die seither 28tägig wiederkehrt und 4—5 Tage anhält. In den

jedoch das Adenom auch im intakt scheinenden Ovarium zutage treten kann und auch die Rezidiv- und Propagationsmöglichkeit (wie in dem von KRONE und KÜBLER [9] mitgeteilten Fall) gegeben ist, muß das Kind regelmäßig nachuntersucht werden. Ein neuerliches längeres Ausbleiben der Menstruation und die vermehrte 17-Ketosteroidausscheidung würde die Radikaloperation unvermeidlich machen.

## ZUSAMMENFASSUNG

Bei einem seit 1½ Jahren menstruierenden 13jährigen Mädchen traten Amenorrhoe, Defeminisierung und Virilisierung auf. Die nach einjähriger Amenorrhoe im Alter von 14 Jahren ausgeführte Hormonbestimmung, perirenale Insufflation und Laparoskopie erweckten Verdacht auf Ovarialtumor bzw. Arrhenoblastom. Die histologische Untersuchung des linken Adnexes ergab ein Arrhenoblastom von Intermediärtyp. Im Hinblick

auf das jugendliche Alter der Kranken wurde von der radikalen Operation abgesehen, d. h. die rechte Tube und das Ovarium, die intakt schienen, zurückgelassen. Die Menstruation setzte am 7. Tage nach der Operation ein; Pat. ist seit 1½ Jahren beschwerdefrei. Die Virilisierungssymptome haben sich größtenteils zurückentwickelt.

Der Fall stellt das vierte juvenile Arrhenoblastom dar. Die bisher mitgeteilten juvenilen Fälle werden kurz besprochen.

## SCHRIFTTUM

1. ANTAL, G., ÁBRAHÁM, K.: Beiträge zu den hormonaktiven Geschwülsten des Eierstockes. Zbl. Gynäk. **84**, 406 (1962).
2. BODÓKY, GY., TANKA, R., BETLÉRI, I.: Heveny hasi tünetegyüttest okozó arrhenoblastoma. Magy. Nőorv. Lap. **22**, 28 (1959).
3. BRIGAIRE, H., THOYER—ROZOT, J., TOURNEUR, R.: Tumeur virilisante de l'ovaire chez une enfant de 13 ans. Ann. Endocr. (Paris) **21**, 104 (1960).
4. EVANS, P. R., JONES, R. O.: Virilism Due to Ovarian Arrhenoblastoma. Lancet **2**, 436 (1955).
5. FONYÓ, J. L.: Férfias átalakulást előidéző jóindulatú petefészkek daganat (arrhenoblastoma). Gyógyászat **79**, 115 (1939).
6. FÖRGÁCS, J.: A petefészkek masculinális daganatairól. Magy. Nőorv. Lap. **13**, 309 (1950).
7. JONES, H. W., SCOTT, W. W.: Hermaphroditism, Genital anomalies. William & Wilkins. Baltimore 1958.
8. JOHNSTON, J. W., KERNODLE, J. R., SAUNDERS, C. L.: Arrhenoblastoma of the Right Ovary. Amer. J. Obstet. Gynec. **78**, 800 (1959).
9. KRONE, H. A., KÜBLER, W.: Klinische, histologische und histochemische Beobachtungen an einem Arrhenoblastom. Arch. Gynäk. **196**, 35 (1961).
10. LEVESQUE, J., PLANSON BENOIT, H., BENOIT, P.: Maturité précoce par arrhéoblastome de l'ovaire chez un enfant de 4 ans. Arch. franc. Pédiat. **11**, 742 (1954).
11. MEYER, R.: Über einen Fall von doppel-seitigen Ovotestis beim Neugeborenen. Arch. Gynäk. **123**, 675 (1925).
12. NOVAK, E.: Gynecology and Obstetric Pathology. Saunders, Philadelphia (1952). S. 423.
13. OZSVÁTH, I., FABER, V.: Terhesség éi szülés arrhenoblastoma ovarii műtéts eltávolítása után. Orv. Hetil. **100**, 62 (1960).
14. PEDOWITZ, P., O'BRIEN, F. B.: Arrhenoblastoma of the Ovary. Obstet. and Gynec. **16**, 62 (1960).
15. SZATMÁRI, Z.: Másodlagos férfias átalakulást előidéző petefészkek daganat. Arrhenoblastoma ovarii. Orvosképzés **24**, 239 (1934).
16. THOMAS, C. Y., FISCHER, E. R., TURNBULL R. B., KRIEGER, J. S.: Arrhenoblastoma of the Ovary. Ann. Surg. **135**, 543 (1952).

DR. F. LÁNKOS  
Bókay J. u. 53,  
Budapest VIII., Ungarn