

Wpływ hormonu anty-Mullerowskiego (AMH) na folikulogenezę

The influence of anti-Mullerian hormone on folliculogenesis

Skałba Piotr, Cygal Anna, Dąbkowska-Huć Anna

Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Streszczenie

Główna rola biologiczna hormonu anty-Mullerowskiego (AMH) polega na wywołaniu inwolucji przewodów Mullera w zarodkach podczas różnicowania płci w kierunku męskim. U kobiet AMH jest produkowany przez komórki ziarniste pęcherzyków pierwotnych, preantralnych i małych antralnych. Ekspresja AMH rozpoczyna się niezwłocznie od momentu rekrutacji pęcherzyka i trwa do fazy rozwoju pęcherzyka do stadium antralnego.

Stężenie hormonu zmniejsza się wraz z wiekiem, a w okresie pomenopauzalnym jest on niewykrywalny we krwi. AMH może zatem być użytecznym klinicznie markerem oceny rezerwy jajnikowej.

Liczne badania wykazały podwyższenie stężenia AMH u kobiet z PCOS, co jest konsekwencją wzrostu liczby małych pęcherzyków antralnych. AMH pełni istotną rolę w folikulogenezie. Hamuje on bowiem proces rekrutacji zarodkowych pęcherzyków, a ponadto modyfikuje wzrost pęcherzyków preantralnych i antralnych poprzez zmniejszenie wrażliwości pęcherzyków na stymulujące działanie FSH.

W pracy dokonano przeglądu aktualnej wiedzy na temat budowy i działania AMH. Omówiono udział AMH w folikulogenezie oraz zmiany stężenia AMH zależne od struktury i wieku jajnika. Zwrócono uwagę na najnowsze badania sugerujące możliwość wykorzystania AMH do oceny rezerwy jajnikowej, czy skuteczności stymulacji owulacji u niepłodnych kobiet.

Poszerzenie wiedzy o AMH może przyczynić się do poprawy diagnostyki i leczenia niepłodności związanej z brakiem owulacji.

Słowa kluczowe: **hormon anty-Mullerowski (AMH) / jajniki / zespół policystycznych jajników /**

Abstract

The main biological role of the anti-Mullerian hormone (AMH) is to induce the involution of the Muller ducts in embryos during differentiation of masculine gender. In case of women, AMH is produced in granular cells of primary, preantral and antral follicles. The expression of AMH initiates at the moment of the follicle recruitment and it lasts until the stage of an antral follicle. The level of this hormone decreases with age and in postmenopausal period is undetectable in blood. Therefore, AMH could be a useful marker of ovarian reserve.

Multiple investigations have revealed higher AMH levels in the blood of PCOS patients. It is believed to be the consequence of the increased amount of small antral follicles.

Adres do korespondencji:

Piotr Skałba
Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. Medyków 14
40-752 Katowice
e-mail: annahuc@gazeta.pl

Otrzymano: 28.12.2007

Zaakceptowano do druku: 30.01.2008

AMH is considered to have an essential role in folliculogenesis. It inhibits the process of recruitment of primordial follicles and modifies the growth of preantral and antral follicles by diminishing the sensitivity of follicles for FSH stimulation.

The paper is a review of the present knowledge of the structure and activity of AMH. AR gene and protein. Participation of AMH in folliculogenesis and changes of AMH levels depending on structure and age of the ovary have also been discussed. Recent findings concerning the possibility of using AMH to assess ovarian reserve and efficiency of the stimulation of ovulation in infertile women have been presented.

It is believed that increased knowledge concerning AMH might improve the diagnosis and treatment of infertility caused by lack of ovulation.

Key words: anti-mullerian hormone / ovary – polycystic ovary syndrome /

Hormon anty-Mullerowski (AMH) zwany także czynnikiem hamującym Mullera (MIS) jest glikoproteiną należącą do nadrodziny peptydowych czynników wzrostu i różnicowania TGF β [1]. Ludzki gen *AMH* znajduje się na końcu ramienia krótkiego chromosomu 19. AMH syntetyzowany jest w postaci prekursora zawierającego 560 aminokwasów.

Po usunięciu sekwencji prowadzącej złożonej z 24 aminokwasów, hormon ulega glikozylacji i dwie identyczne podjednostki wiążą się mostkami siarczkowymi. Utworzony w ten sposób dimer ulega następnie proteolizie dając kompleks N-końcowy oraz dimer C-końcowy. Wiadomo, że dimer C-końcowy łączy się z receptorem, jednak dla osiągnięcia pełnej aktywacji hormonalnej konieczny jest kompleks N-końcowy [2].

W przekazywaniu sygnału z udziałem AMH udział biorą dwa typy receptorów AMHRI i AMHRII oraz białka Smad. Receptor AMH typu I nie został jeszcze do końca poznany [3]. Receptor AMH typu II (AMHR-II) został wyizolowany u szczurów [4], królików [5], myszy [6] i ludzi [7]. Składa się on z 11 egzonów: egzony 1-3 kodują zewnątrzkomórkowe domeny, egzon 4 koduje przezbłonowe domeny, a egzon 2 wydaje się być niezbędny do przyłączenia ligandów [5]. Ekspresja mRNA tego receptora została stwierdzona w mezenchymalnych komórkach otaczających przewody Mullera oraz w płodowych i dojrzałych gonadach obu płci [4, 8].

Białka Smad (nazwa pochodzi od Sma i MAD – *homologów genowych Caenorhabditis elegans* i *Drosophila melanogaster*), stanowią unikatową rodzinę cząsteczek przewodzących sygnał, który mogą przekazywać bezpośrednio z receptorów znajdujących się na powierzchni komórki do jądra komórkowego. Na podstawie budowy i funkcji rodzina białek Smad została podzielona na trzy podklasy: białka aktywowane przez receptor (R-Smad), białko współpośredniczące Smad 4 (Co-Smad) oraz białka inhibitorowe (I-Smad) [9].

AMH wykazuje duże powinowactwo do receptora typu II i braku powinowactwa do AMHRI. Dlatego też na początku ligand wiąże się z AMHRII, co pozwala następnie na przyłączenie receptora typu I. W ten sposób powstaje duży kompleks ligand-receptor składający się z dimeru białka AMH oraz dwóch cząsteczek AMHRI i dwóch AMHRII. Dzięki takiemu połączeniu dochodzi do aktywacji receptora AMH I typu przez typ II. Aktywny kompleks białek Smad jest transportowany do jądra komórkowego, gdzie w połączeniu z innymi jądrowymi białkami kofaktorowymi reguluje proces transkrypcji określonych genów [10, 11].

Główna rola biologiczna AMH polega na wywołaniu involucji przewodów Mullera w zarodkach podczas różnicowania płci w kierunku męskim [12].

U płodów i noworodków płci męskiej AMH jest wytwarzany jedynie przez niedojrzałe komórki Sertoliego w jądrach. Początek transkrypcji AMH został stwierdzony ok. 8 tygodnia życia płodowego. Maksymalne wydzielanie tego hormonu stwierdza się około 12 do 16 tygodnia życia płodowego i poziom jego wzrasta do drugiego roku życia, następnie do okresu pokwitania stopniowo zmniejsza się, a u dorosłych mężczyzn obniża się do granicy wykrywalności [13].

U kobiet AMH jest produkowany przez komórki ziarniste pęcherzyków pierwotnych, preantralnych i małych antralnych [14]. U płodów płci żeńskiej ekspresję AMH stwierdza się od 36 tygodnia ciąży [12]. Ekspresja AMH rozpoczyna się niezwłocznie od momentu rekrutacji pęcherzyka i trwa do fazy rozwoju pęcherzyka do stadium antralnego (rozmiar ok. 4mm) [15].

W okresie od urodzenia do osiągnięcia dojrzałości płciowej jajnik zawiera głównie powstałe w rozwoju zarodkowym pęcherzyki pierwotne. Najwięcej oocytów (około 7 000 000) występuje około 20 tygodnia życia płodowego, w momencie urodzenia liczba ta spada do 2 000 000, a w okresie dojrzewania wynosi już tylko 400 000. Z tej liczby w czasie całego życia kobiety tylko 0,1%, czyli około 400 pęcherzyków ulega pełnemu rozwojowi, a zawarta w nich komórka płciowa uwalniana jest z jajnika do jajowodu.

Wzrost i różnicowanie pęcherzyków jest złożonym procesem. Działanie gonadotropin na folikulogenezę modulują liczne czynniki parakryne. Istotny dla losów pęcherzyka jest balans pomiędzy działaniem aktywiny i follistatyny oraz aktywiny i inhibiny. Uważa się, że aktywina promuje rozwój i podtrzymywanie produkcji estrogenów przez pęcherzyki oraz zapobiega ich przedwczesnej luteinizacji, podczas gdy follistatyna działa przeciwnie: promuje luteinizację lub atreję.

Ważną rolę w tych procesach pełni AMH wytwarzany w komórkach ziarnistych [16].

Obecnie najczęściej używaną klasyfikacją pęcherzyków jajnikowych jest klasyfikacja stworzona przez A. Gougeon w 1986 roku [17].

Zgodnie z klasyfikacją A. Gougeon wyróżniamy pęcherzyki:

1. zarodkowe (*primordial*) – oocyty z jedną warstwą płaskich komórek przedziarnistych,
2. pierwotne (*primary*) – oocyty z jedną warstwą walcowatych komórek ziarnistych,
3. małe wtórne (*small secondary*) – dwie do sześciu warstw komórek ziarnistych bez komórek tekalnych,
4. preantralne (*preantral*) – klasa 1,

5. antralne (*antral stages*):

- | | |
|-------------------------|---------------------------------------|
| – średnica <1mm | – klasa 2 i 3, |
| – średnica 1-2mm | – klasa 4, |
| – średnica 2-4mm | – klasa 5 najwyższy poziom AMH |
| – średnica 4-8mm | – klasa 6, |
| – średnica >8mm | – klasa 7. |

AMH jest nieobecny w pęcherzykach primordialnych a pojawia się w pęcherzykach pierwotnych we wczesnych stadiach tworzenia jamki. [16]. Stężenie AMH w komórkach ziarnistych drobnych pęcherzyków jest około 3 razy wyższe w porównaniu do pęcherzyka przedowulacyjnego i pozostaje w ujemnej korelacji ze stężeniem estradiolu, co sugeruje, że FSH negatywnie reguluje wydzielanie AMH. [18]. Najwyższe stężenie AMH wykazują pęcherzyki antralne klasy 5 (o średnicy 2-4mm) [17].

Stwierdzono, że komórki ziarniste małych pęcherzyków antralnych wydzielają AMH, który na drodze parakrynej działa na pęcherzyki primordialne hamując ich rozwój. AMH osłabia również działanie FSH na wzrastające pęcherzyki poprzez hamowanie zależnej od FSH aromatazy i ekspresji receptora dla lutropiny (LH) [19].

Stężenie AMH we krwi u kobiet koreluje z liczbą pęcherzyków antralnych obliczoną na podstawie USG i jest wykładnikiem rezerwy jajnikowej. Stężenie hormonu zmniejsza się wraz z wiekiem a w okresie pomenopauzalnym jest on niewykrywalny we krwi. AMH może zatem być użytecznym klinicznie markerem oceny rezerwy jajnikowej [16].

Lokalizacja AMH w obrębie jajników oraz różnice ekspresji AMH w zależności od etapu rozwoju pęcherzyka świadczą o roli tego hormonu w folikulogenezie. Wydaje się, że AMH wywiera wpływ na pęcherzyki jajnikowe działając przez komórki ziarniste i tekalne, a nie poprzez komórkę jajową. Badając transgeniczne myszy wykazujące zwiększoną ekspresję AMH stwierdzono, że obecność AMH podczas życia płodowego zaburza rozwój jajników. Myszy płci żeńskiej są bezpłodne i większość z nich ma ślepo zakończoną pochwę oraz brak macicy i jajowodów. Mimo, iż u myszy tych obecne są jajniki, to nie zawierają one komórek rozrodczych. Prawdopodobnie ukształtowane jajniki występowały tylko u myszy z niskimi stężeniami AMH. Zatem wyniki tych badań sugerują niekorzystny wpływ AMH na rozwój komórek rozrodczych.

Istnieją kontrowersje dotyczące znaczenia obniżonych stężeń AMH w procesach folikulogenezy. Badania Behringera i wsp. [20] prowadzone na transgenicznym myszom pozbawionych AMH nie wykazały niekorzystnego wpływu deficytu AMH u myszy płci żeńskiej na płodność i budowę jajników. Durlinger i wsp. [21] stwierdzili natomiast, iż u myszy pozbawionych genu dla AMH pęcherzyki zarodkowe w jajnikach zanikają w młodszym wieku niż u typu dzikiego, co jest spowodowane wzmoczoną ich rekrutacją i przemianą w pęcherzyki preantralne i antralne. Wynikiem tych przemian jest dwukrotny wzrost wielkości i masy jajnika u myszy pozbawionych AMH w stosunku do typu dzikiego [21]. Heterozygoty wykazują pośredni fenotyp w zakresie masy i struktury jajników, co świadczy o roli aktywności genu AMH w syntezie AMH w jajnikach [22]. Powyższe wyniki dowodzą, że AMH może inicjować wzrost pęcherzyków. Ekspresja AMH w jajnikach występuje również po okresie rekrutacji pęcherzyków aż do etapu

selekcji (średnica pęcherzyków 4-6mm) [15]. Potwierdzają to badania Durlinger'a i wsp. [22] na jajnikach noworodków myszy hodowanych *in vitro* w środowisku zawierającym i nie zawierającym AMH. Obecność AMH powodowała 40-50% spadek liczby wzrastających pęcherzyków oraz spadek ekspresji mRNA podjednostki α inhibiny, natomiast ekspresja receptora dla AMH (AMHRII) nie ulegała zmianie, co świadczy, iż AMH prawdopodobnie wywiera hamujący wpływ na pęcherzyki zarodkowe na drodze parakrynej.

Hamujący wpływ AMH na pęcherzyki zarodkowe jest zauważalny u samic, u których w wyniku obniżonego stężenia AMH dochodzi do wcześniejszego zmniejszenia ich rezerwy. Wydaje się, że u myszy pozbawionych genu AMH owulacje kończą się w młodszym wieku niż u typu dzikiego, gdyż istnieje pozytywna korelacja pomiędzy długością okresu reprodukcyjnego a rozmiarem pola zajmowanego przez pęcherzyki zarodkowe. Badania *in vitro* nad wpływem AMH na hodowlę pęcherzyków antralnych myszy wskazują, iż AMH hamuje wzrost pęcherzyków zależny od FSH. Działanie to jest wynikiem zmniejszenia liczby podziałów komórek ziarnistych [23].

Ponadto AMH zmniejsza ekspresję mRNA dla aromatazy i liczbę receptorów LH w hodowli komórek ziarnistych, a także proliferację hodowli komórek ziarnistych zależną od EGF. Badania na myszach pozbawionych genu dla AMH wykazały, że zarówno w przypadku wysokich, jak i niskich stężeń FSH w surowicy wzrost pęcherzyków był silniej wyrażony w przypadku myszy pozbawionych genu AMH, niż u zdrowych, co dowodzi, iż w przypadku braku AMH wzrasta wrażliwość pęcherzyków na FSH. Wydaje się, iż w zakresie wzrostu i rozwoju pęcherzyków primordialnych i preantralnych AMH jest znacznie silniejszym regulatorem niż FSH, co pokazały badania Durlinger i wsp. [23]. Wykazano w nich, iż pozbawienie myszy genu *FSH* nie ma wpływu na pęcherzyki zarodkowe i preantralne. Tymczasem jednoczesny brak genu *AMH* i *FSH* powoduje bardzo silnie wyrażony fenotyp typowy dla myszy pozbawionych AMH.

Udział AMH w procesie folikulogenezy u ludzi nie został w pełni wyjaśniony. Badania Weenen i wsp. [15] na jajnikach uzyskanych od zdrowych, regularnie miesiączkujących kobiet wskazują, iż ekspresja AMH nie jest obecna w obrębie pęcherzyków zarodkowych, chociaż w 74% pęcherzyków pierwotnych wykazano niewielkie ilości AMH w komórkach ziarnistych. Wyższe stężenia AMH obserwowano w komórkach ziarnistych pęcherzyków wtórnych, preantralnych i małych antralnych o średnicy do 4mm. W większych pęcherzykach (4-8mm) AMH stopniowo zanikał. Zatem, podobnie jak w jajnikach myszy, czy szczurów, u ludzi AMH dominuje w obrębie małych pęcherzyków, co spowodowało zainteresowanie AMH u kobiet z zespołem policystycznych jajników (PCOS). Liczne badania wykazały podwyższenie stężenia AMH u kobiet z PCOS, co jest konsekwencją wzrostu liczby małych pęcherzyków antralnych [24].

Należy jednak podkreślić, iż pojedynczy pęcherzyk produkuje typowe ilości AMH. Ponadto Pigny i wsp. [24] stwierdzili negatywną korelację stężenia AMH i FSH, natomiast pozytywną stężenia AMH oraz testosteronu i androstendionu, co jest zapewne związane ze wzrostem liczby małych pęcherzyków. Laven i wsp. [25] wykazali wzrost stężenia AMH w grupie kobiet z normogonadotropowym brakiem jajczkowania

(2 grupa WHO), przy czym najwyższe wartości hormonu autorzy ci uzyskali u kobiet z PCOS. Ostatnie badania wydają się sugerować możliwość użycia oznaczeń AMH w przewidywaniu odpowiedzi otyłych kobiet z PCOS na utratę masy ciała [26]. Wykazano bowiem lepszy efekt utraty masy ciała na występowanie regularnych cykli miesięczkowych u pacjentek o niższym wyjściowym stężeniu AMH [26]. Badając wpływ stosowania metforminy u kobiet z PCOS wykazano obniżenie stężenia AMH, towarzyszące spadkowi liczby pęcherzyków antralnych i objętości jajników u pacjentek poddanych takiej terapii [27].

Kolejnym badaniem potwierdzającym związek wydzielania AMH z liczbą małych pęcherzyków są badania Fanchin i wsp. [18], w których stwierdzono stopniowe obniżanie się stężenia AMH u pacjentek poddanych stymulacji przy użyciu FSH, co prawdopodobnie wiązało się z dojrzewaniem pęcherzyków jajnikowych i zmniejszeniem liczby małych pęcherzyków antralnych.

AMH wydaje się być dobrym markerem rezerwy jajnikowej. Badania nad użyciem AMH jako markera „starzenia” się jajników u kobiet wykazały, że jego stężenie w surowicy obniża się zanim pojawiają się takie oznaki zbliżającej się menopauzy, jak: zmiany stężenia FSH i inhibiny B, czy liczby pęcherzyków antralnych [28]. Stwierdzono, że stężenie AMH u kobiet w okresie rozrodczym obniża się z wiekiem do stężeń nieoznaczalnych po menopauzie [28]. Stężenie AMH obniża się zarówno u kobiet zdrowych, jak i pacjentek z PCOS, przy czym u tych drugich wykazuje wyższe wartości wyjściowe [27].

Ponadto wykazano, że niskie stężenie AMH współistnieje z małą liczbą pęcherzyków antralnych. Podobna zależność występowała u kobiet poddawanych IVF w trakcie pierwszych dni stymulowanych cykli [29]. U kobiet tych oceniano rozmiar i ilość pęcherzyków w 3 dniu cyklu. Wyniki analizowano po podziale pacjentek na prawidłowo odpowiadające (≥ 4 pęcherzyki) i słabo odpowiadające (< 4 pęcherzyków) na stymulację prowadzoną w trakcie IVF.

Stwierdzono, iż ilość rosnących pęcherzyków antralnych i stężenie AMH były znacząco wyższe u kobiet wykazujących prawidłową odpowiedź na stymulację niż u słabo odpowiadających. Poziom AMH korelował z powierzchnią zajmowaną przez pęcherzyki antralne, z liczbą uzyskanych pęcherzyków rosnących, z inhibiną B, FSH i wiekiem.

Zatem stężenie AMH wydaje się być dobrym markerem rezerwy jajników. Badania nad rolą AMH jako markera rezerwy jajnikowej prowadzono również u kobiet po chemioterapii przeprowadzonej w dzieciństwie [30]. W badaniach tych wykazano częściową utratę rezerwy jajnikowej, której towarzyszyło obniżenie stężenia AMH w surowicy, wzrost FSH i obniżenie objętości jajników. Wyniki te świadczą, że AMH może być markerem rezerwy jajników również u młodych kobiet po chemioterapii.

Podsumowując: AMH pełni istotną rolę w folikulogenezie. Hamuje on bowiem proces rekrutacji zarodkowych pęcherzyków, a ponadto modyfikuje wzrost pęcherzyków preantralnych i antralnych poprzez zmniejszenie wrażliwości pęcherzyków na stymulujące działanie FSH.

Piśmiennictwo

1. Massagué J. The transforming growth factor-beta family. *Annu Rev Cell Biol.* 1990, 6, 597-641.
2. Jarmańska-Jackowski T, Warenik-Szymankiewicz A, Trzeciak W. Hormon antymullerowski. Struktura i rola w różnicowaniu płci. *Ginekol Pol.* 1995, 66, 51-58.
3. Gouédard L, Chen Y, Thevenet L. Engagement of bone morphogenetic protein type IB receptor and Smad1 signaling by anti-Müllerian hormone and its type II receptor. *J Biol Chem.* 2000, 275, 27973-27978.
4. Baarends W, van Helmond M, Post M, [et al.]. A novel member of the transmembrane serine/threonine kinase receptor family is specifically expressed in the gonads and in mesenchymal cells adjacent to the müllerian duct. *Development.* 1994, 120, 189-197.
5. di Clemente N, Wilson C, Faure E, [et al.]. Cloning, expression, and alternative splicing of the receptor for anti-Müllerian hormone. *Mol Endocrinol.* 1994, 8, 1006-1020.
6. Mishina Y, Rey R, Finegold M, [et al.]. Genetic analysis of the Müllerian-inhibiting substance signal transduction pathway in mammalian sexual differentiation. *Genes Dev.* 1996, 10, 2577-2587.
7. Imbeaud S, Faure E, Lamarre I, [et al.]. Insensitivity to anti-müllerian hormone due to a mutation in the human anti-müllerian hormone receptor. *Nat Genet.* 1995, 11, 382-388.
8. Tsuji M, Shima H, Yonemura C. Effect of human recombinant müllerian inhibiting substance on isolated epithelial and mesenchymal cells during müllerian duct regression in the rat. *Endocrinology.* 1992, 131, 1481-1488.
9. Wrana J, Attisano L. The Smad pathway. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2000, 11, 5-13.
10. Gouédard L, Chen Y, Thevenet L, [et al.]. Engagement of bone morphogenetic protein type IB receptor and Smad1 signaling by anti-Müllerian hormone and its type II receptor. *J Biol Chem.* 2000, 275, 27973-27978.
11. Heldin C, Miyazono K, ten Dijke P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature.* 1997, 390, 465-471.
12. Durlinger A, Visser J, Themmen A. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction.* 2002, 124, 601-609.
13. Josso N, Lamarre I, Picard J, [et al.]. Anti-müllerian hormone in early human development. *Early Hum Dev.* 1993, 33, 91-99.
14. Baarends W, Uilenbroek J, Kramer P, [et al.]. Anti-Müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology.* 1995, 136, 4951-4962.
15. Weenen C, Laven J, Von Bergh A, [et al.]. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod.* 2004, 10, 77-83.
16. Skałba P. Endokrynologia ginekologiczna. Warszawa: PZWL, 1998.
17. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod.* 1986, 1, 81-87.
18. Fanchin R, Schonauer L, Righini C, [et al.]. Serum anti-Müllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Human Reprod.* 2003, 18, 328-332.
19. Josso N, Racine C, di Clemente N, [et al.]. The role of anti-Müllerian hormone in gonadal development. *Mol Cell Endocrinol.* 1998, 145, 3-7.
20. Behringer R, Cate R, Froelick G, [et al.]. Abnormal sexual development in transgenic mice chronically expressing müllerian inhibiting substance. *Nature.* 1990, 345, 167-170.
21. Durlinger A, Kramer P, Karels B, [et al.]. Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology.* 1999, 140, 5789-5796.
22. Durlinger A, Grujters M, Kramer P, [et al.]. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology.* 2002, 143, 1076-1084.
23. Durlinger A, Grujters M, Kramer P, [et al.]. Anti-Müllerian hormone attenuates the effect of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology.* 2001, 142, 4891-4899.
24. Pigny P, Merlen E, Robert Y, [et al.]. Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88, 5957-5962.
25. Laven J, Mulders A, Visser J. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 318-323.
26. Moran L, Noakes M, Clifton P, [et al.]. The use of anti-müllerian hormone in predicting menstrual response following weight loss in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, 92, 3796-3802.
27. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, [et al.]. Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005, 20, 1820-1826.
28. de Vet A, Laven J, de Jong F, [et al.]. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril.* 2002, 77, 357-362.
29. van Rooij I, Broekmans F, te Velde E, [et al.]. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2002, 17, 3065-3071.
30. Bath L, Wallace W, Shaw M, [et al.]. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod.* 2003, 18, 2368-2374.

P R A C E K A Z U I S T Y C Z N E

Postać brzuszna chłoniaka Burkitta o obrazie klinicznym raka jajnika. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Abdominal Burkitt lymphoma mimicking the ovarian cancer. Case report and review of the literature

Gottwald Leszek¹, Korczyński Jerzy¹, Góra Ewa¹, Pasz-Walczak Grażyna²,
Jesione-Kupnicka Dorota², Bieńkiewicz Andrzej¹

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Zakład Patologii Nowotworów, Katedra Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Chłoniak Burkitta zaliczany jest do bardzo agresywnych chłoniaków nieziarniczych z komórek B. Występowanie jego brzusznej postaci z zajęciem wewnętrznych narządów płciowych należy do rzadkości.

Cel pracy: Celem pracy była analiza przypadku 27-letniej chorej leczonej z powodu brzusznej postaci chłoniaka Burkitta. Obecność obustronnych guzów jajnika z wodobrzuszem i dolegliwościami bólowymi oraz stężenie CA 125 w surowicy powyżej 900 IU/ml wskazywały na pierwotnego raka jajnika.

Śródoperacyjnie stwierdzono zaawansowaną chorobę nowotworową w jamie brzusznej. Usunięto obustronnie zmienione guzowato przydatki oraz sieć większą. Dokonano resekcji guza nowotworowego okolicy zastawki krętniczko-kątniczej celem prewencji niedrożności przewodu pokarmowego. W ostatecznym badaniu histopatologicznym rozpoznano chłoniaka Burkitta.

Zastosowano chemioterapię wg schematu COP, a następnie wg programu CODOX-M+IVAC. Mimo zaawansowanej choroby nowotworowej leczenie to pozwoliło na uzyskanie ponad 36-miesięcznej remisji nowotworu trwającej do chwili obecnej.

Wnioski: Brzuszną postać chłoniaka Burkitta mogą charakteryzować objawy kliniczne i laboratoryjne sugerujące raka jajnika co powoduje, że pierwszym etapem leczenia jest u tych chorych zabieg operacyjny.

Podstawową metodą leczenia chorych na chłoniaka Burkitta pozostaje jednak chemioterapia. Nawet w zaawansowanej klinicznie brzusznej postaci choroby celowana chemioterapia daje szansę na wyleczenie, lub przynajmniej uzyskanie długotrwałej remisji choroby.

Słowa kluczowe: **chłoniak Burkitta / jajnik / diagnostyka, leczenie /**

Adres do korespondencji:

Andrzej Bieńkiewicz
Klinika Ginekologii Onkologicznej Katedry Onkologii UM w Łodzi
ul. Paderewskiego 4, 93-509 Łódź
e-mail: abienkiewicz@wp.pl

Otrzymano: 20.04.2007

Zaakceptowano do druku: 28.12.2008