

Guzy typu *testicular adrenal rest tumor* (TART) i *ovarian adrenal rest tumor* (OART) u chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy

Testicular adrenal rest tumor (TART) and ovarian adrenal rest tumor (OART) in patients with congenital adrenal hyperplasia

¹Elżbieta Borawska-Dziadek, ²Karolina Ziara-Jakutowicz, ³Katarzyna Ziara

¹Oddział Pediatrii, Szpital w Rudzie Śląskiej, ²Instytut Psychiatrii i Neurologii Warszawa, ³Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze SUM w Katowicach, Katedra i Klinika Pediatrii w Zabrzu

¹Department of Paediatrics, Hospital in Ruda Śląska, ²Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw, ³School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, SUM in Katowice, Department of Paediatrics in Zabrze

Słowa kluczowe

Testicular adrenal rest tumors, ovarian adrenal rest tumor, wrodzony przerost nadnerczy

Key words

Testicular adrenal rest tumors, ovarian adrenal rest tumor, congenital adrenal hyperplasia

Streszczenie

W pracy omówiono zagadnienia dotyczące aspektów klinicznych guzów typu *testicular adrenal rest tumor* (TART) oraz *ovarian adrenal rest tumor* (OART) występujących u chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy. Przedstawiono aktualne poglądy na temat pochodzenia i patogenyzy tych guzów. Zwrócono uwagę na trudności diagnostyczne w rozpoznawaniu TART i OART oraz omówiono sposób postępowania terapeutycznego.

Abstract

The study discusses the clinical aspects of *testicular adrenal rest tumor* (TART) and *ovarian adrenal rest tumor* (OART) in patients with congenital adrenal hyperplasia and presents current view on etiology and pathogenesis of these tumors. It also pays attention to diagnostic difficulties in TART and OART and discusses the possible treatment approach.

Endokrynol. Ped. 2015.14.2.51.67-78.
© Copyright by PTEIDD 2015

Pediatr. Endocrinol. 2015.14.2.51.67-78.
© Copyright by PTEIDD 2015

Testicular Adrenal Rest Tumor (TART)

Guzy te były po raz pierwszy opisywane przez Wilkinsa, Fleishmanna i Howarda w czasopiśmie endokrynologicznym w roku 1940 [1–7]. Od tego czasu ukazały się dość liczne doniesienia i publikacje na temat guzów jąder u pacjentów z wrodzonym przerostem nadnerczy (WPN) [1–12].

Ponieważ wiele badań wskazuje, że guzy te są morfologicznie i funkcjonalnie podobne do tkanki nadnerczowej, stąd nazwa *testicular adrenal rest tumors* [10,12]. Spotkać można w piśmiennictwie także inne określenia, jak: *testicular tumor of the*

adrenogenital syndrome, testicular adrenal rest tissue, testicular adrenal-like tissue [13].

Opisywane zmiany są łagodne, jednakże poprzez ucisk na kanaliki nasienne mogą prowadzić do obstrukcyjnej azoospermii, nieodwracalnego uszkodzenia tkanek jądra otaczających guzy i w konsekwencji do niepłodności. Wiedza o etiologii, patogenyzy i cechach funkcjonalnych TART jest ważna z punktu widzenia wyboru odpowiedniej strategii leczenia [6,10,12,14].

Dokładne pochodzenie TART jest wciąż kontrowersyjne [3,8,15,16]. W piśmiennictwie spotyka się bowiem wiele hipotez tłumaczących rozwój

TART. Jedną z nich zakłada, iż resztkowa tkanka nadnerczowa rozwija się z multipotencjalnej komórki, która u zdrowych osób zanika w czasie wczesnego dzieciństwa. W przypadku WPN stale podwyższone stężenia ACTH we krwi powodują hiperplazję tych komórek, które rozrastają się w jądrach, tworząc masy guzowate [3].

Inne teorie zakładają, że guzy te mogą pochodzić ze swoistych ACTH- zależnych komórek Leydiga, nieodróżnionych komórek podścieliska, komórek podobnych do nadnerczowych lub komórek podobnych do komórek Leydiga [3,17].

Obecnie ogólnie akceptowaną hipotezą jest ta, że TART pochodzi z ektopowych komórek nadnerczowych, które migrują z prymitywnymi komórkami gonadalnymi z rowka urogenitalnego około 8 tygodnia życia płodowego [5,6,8,16–21]. Kora nadnerczy zawiązuje się na początku 5 tygodnia życia płodowego jako dwa skupienia komórek mezenchymy. Komórki te wywędrowują z mezodermalnej blaszki wyścielającej jamę ciała. Później zawiązki te obniżają się ku górnym końcom nerki ostatecznej [22]. W tym okresie w bezpośrednim sąsiedztwie nadnerczy rozwijają się także gonady i ich rozdzielenie następuje dopiero, gdy staje się widoczny rowek nadnerczy. Przed tą separacją komórki kory nadnerczy mogą przyłączyć się do gonad i dalej wędrować razem z jądrami. Dlatego też resztki tkanki nadnerczowej można wykryć na drodze normalnego zstępowania jądra [3,10,11,19,21–26].

Pozajądrową lokalizację TART wykryto też obok prawidłowych nadnerczy wzdłuż drogi migracji nerek, w okolicy splotu trzewnego, w obszarach nadprzeponowych, w powrózku nasiennym, w więzadle obłym macicy jak również w różnych częściach żeńskich narządów płciowych (np. w jajniku). Zdecydowanie rzadziej spotykano je w wątrobie i kanale kręgowym [6,8,19,20,25,27,28].

Są doniesienia, że komórki *adrenal rest cells* znajdowano u 50% zdrowych noworodków, z lokalizacją w jądrach u 7–15% badanych [3,4,10,12,23]. Sugeruje się, że te dane są prawdopodobnie заниżone z powodu obecności albo pojedynczych komórek nadnerczowych, albo nielicznych grup tych komórek, które bez bodźca stymulującego ich wzrost (podwyższonych stężeń ACTH we krwi) są trudne do wykrycia. Naturalna historia resztkowej tkanki nadnerczowej u zdrowych noworodków jest niedostatecznie poznana, ale wydaje się, że spontanicznie zanika w ciągu pierwszych lat życia. Można zakładać, że regresja tych komórek występuje także u chłopców z WPN, kiedy czynniki promujące wzrost TART są skutecznie tłumione

w pierwszych latach życia. Z kolei u pacjentów z WPN ze słabą kontrolą leczenia komórki te zachowują zdolność proliferacji i czynności hormonalnej [3,4,7,10,12,23]. Częstość występowania *adrenal rest tumors* w ogólnej populacji dorosłych szacuje się na około 1% [3,4,10–12,20,22,23,27].

Były prowadzone badania *in vivo* i *in vitro* u pojedynczych pacjentów z WPN, które miały na celu wyjaśnienie etiologii i cech funkcjonalnych TART. Badania oceniające pochodzenie TART przeprowadzili m.in. Claahsen i wsp. [10]. Wykazali oni ekspresję CYP11 β 1 i CYP11 β 2 w tkankach guza jąder u wszystkich badanych pacjentów, co może sugerować, że guzy te mają cechy czynnościowe obu warstw kory nadnerczy: pasmowatej i kłębkowatej [4,10].

Najważniejszym czynnikiem stymulującym wzrost guza z resztkowych komórek nadnerczowych jest nadmiar ACTH. Wskazuje na to fakt, że TART obserwuje się w innych jednostkach chorobowych przebiegających z podwyższonym poziomem ACTH, takich jak zespół Nelsona (guz przysadki wydzielający ACTH, będący częstym późnym powikłaniem obustronnej adrenalektomii), choroba Cushinga czy choroba Addisona [1,3–6,10,12,16,23–25,29,30]. Z drugiej strony obecność TART wykrywa się także u pacjentów z prawidłowo prowadzonym leczeniem, co wskazywałoby na udział innych czynników promujących wzrost guza [4,6,10,15,16]. Na przykład ostatnio bierze się pod uwagę angiotensynę II (AII) [7,10,20,21,31].

Liczne badania dowodzą, że AII wykazuje silne troficzne działanie na korę nadnerczy, zwłaszcza na warstwę kłębkowatą. To troficzne działanie opisywane u dorosłych szczurów pokazuje, że u pozbawionych wody gryzoni następuje wzrost poziomu AII bez wpływu na stężenie ACTH, co doprowadza do wzrostu masy warstwy kłębkowatej kory nadnerczy. Hamowanie produkcji AII przez podanie leków z grupy inhibitorów ACE znacząco obniża masę nadnerczy, pozwalając przypuszczać, że AII jest ważnym czynnikiem stymulującym rozrost nadnerczy. Można zatem spekulować, że rozrost TART u pacjentów z WPN może być spowodowany nie tylko na drodze stymulacji przez podwyższone stężenia ACTH, ale także z powodu wzrostu poziomu AII, co obserwuje się u pacjentów z postacią zespołu utraty soli, ze słabą kontrolą hormonalną. Interesujące jest też to, że u pacjentów z postacią łagodną WPN, bez wyraźnie podwyższonych stężeń ACTH i AII, nie były opisywane guzy jąder [4,10,30].

Wielu autorów dowiodło w swoich pracach, że guz typu TART pochodził z resztkowej tkanki nad-

nerczowej oraz że w sytuacjach nadmiaru ACTH spowodowanego nieoptymalnym leczeniem uległ on hipertrofii i hiperplazji jak również posiadał obecne receptory dla ACTH i AII [25].

Inną odpowiedzią na pytanie o obecność guzów w jądrach przy dobrej kontroli leczenia mogą być obserwacje poczynione przez Claahsena i wsp. [10]. Według nich TART wykrywa się już w okresie dzieciństwa, nawet u pacjentów z WPN odpowiednio leczonych. Jeśli tkanka resztkowa nadnerczy jest obecna w jądrach, to już nawet łagodny bądź okresowy wzrost stężenia ACTH (i AII) może zaindukować proliferację tych komórek wewnątrz jądra. Natomiast utrzymujące się podwyższone stężenia ACTH we krwi, świadczące o słabej kontroli leczenia, mogą przyspieszać ten proces. Stymulacja komórek nadnerczowych u chorych z WPN może być już zaznaczona w okresie życia płodowego w związku z podwyższonymi stężeniami ACTH we krwi w tym okresie [10].

Niektórzy autorzy uważają, że w patogenezie rozrostu guza szczególne znaczenie ma zarówno stężenie czynników stymulujących wzrost TART, jak i czas trwania narażenia na działanie tych czynników [10,12,15].

Badania Reisch i wsp. [30] prowadzone u homozygot z niedoborem 21-hydroksylazy, u których były powiększone nadnercza mimo utrzymujących się prawidłowych stężeń ACTH we krwi, wskazują, że nawet niewielkie „stresowe” zwyczajki wydzielania ACTH mogą indukować proliferację komórek nadnerczowych u tych pacjentów. Autorzy ci twierdzą, że słaba kontrola hormonalna leczenia WPN skutkuje rozwojem TART tylko wtedy, gdy trwa długo.

Z kolei interesujące są obserwacje, że u części pacjentów ze złą kontrolą hormonalną leczenia WPN nie dochodzi do rozwoju TART mimo przewlekłego wzrostu stężeń ACTH we krwi [4,10,15,16]. Najbardziej prawdopodobnym wyjaśnieniem powyższych obserwacji jest to, że w okresie embrionalnym resztkowe komórki nadnerczowe nie zagnieżdżają się w jądrach u wszystkich noworodków. Koniecznym warunkiem rozwoju TART jest więc obecność ektopicznej tkanki nadnerczowej w jądrach. Wobec tego u pacjentów z WPN bez resztkowej tkanki nadnerczowej w jądrach nigdy nie rozwinię się TART [10].

Inna hipoteza mówi, że wzrost sekrecji hormonu luteinizującego (LH) w okresie dojrzewania może stanowić dodatkowy czynnik stymulujący rozrost guza, co wyjaśniałoby fakt, że u chorych z WPN znacznie rośnie częstość występowania TART w okresie dojrzewania i później w wieku

dorosłym, nawet przy dobrej kontroli hormonalnej leczenia. Teorię tę popiera wykrycie receptorów dla LH w tkankach guza [7,10,12,15].

Fitoz i wsp. [15] wymieniają także ludzką gonadotropinę łożyskową (HCG) jako możliwy czynnik odpowiedzialny za powstanie i wzrost TART.

Zgłaszana częstość występowania TART u mężczyzn z WPN jest różna (waha się pomiędzy 0 a 94%) i zależy w głównej mierze od odpowiedniej selekcji pacjentów pod względem wieku, kontroli hormonalnej oraz metody obrazowania służącej do wykrywania zmian [2,4,10,12]. Częstość występowania TART u chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy wzrasta wraz z wiekiem [10]. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa u dzieci wynosi od 24% do 29% [7]. Najczęściej zmiany o typie TART rozwijają się u mężczyzn z niedoborem 21-hydroksylazy. U pacjentów z ciężką mutacją CYP21A2 TART może pojawić się już we wczesnym dzieciństwie [16]. Zmiany te mogą jednak wystąpić także u chorych z nieklasyczną postacią choroby, choć występuje to niezwykle rzadko [32], oraz w innych formach WPN, np. w niedoborze 11 β -hydroksylazy.

Niektórzy autorzy twierdzą, że zmiany guzowate w jądrach są znacząco większe u homozygot z delecją lub konwersją genu CYP21 aniżeli u chorych bez tego genotypu. Delecja i konwersja genu CYP21 wiąże się z całkowitym brakiem aktywności enzymu. Brak obu allelów genu CYP21 powoduje, że poziomy ACTH są już ekstremalnie wysokie w okresie życia płodowego, prawdopodobnie przyczyniając się właśnie do rozwoju TART [4,5,20].

W celu wykrycia opisywanych zmian w jądrach oprócz badania fizykalnego wykorzystuje się badania obrazowe. Badaniem palpacyjnym stwierdza się często bolesne powiększenie jąder, ich nieregularność oraz obrzęk moszny. Częściej jednak, jak wskazują badania, zmiany te przebiegają bezobjawowo, a kliniczna manifestacja występuje zazwyczaj w drugiej dekadzie życia [3,8,26].

Dobrze jest znany ultrasonograficzny wygląd *testicular arenal rest tumor*. TART daje obraz wyraźnie odgraniczonych homogennych, hipoechogenicznych, często licznych okrągłych lub owalnych zmian zlokalizowanych w okolicy śródjądrza. Większe zmiany nie ograniczają się wyłącznie do tego regionu [2,10,13,15,22,33–35]. W zmianach długotrwałych obecne włóknienie może dawać obraz hyperechogenicznych refleksów [2,10,15,26,34]. Zmiany guzowate mogą rozwijać się z kilku małych hypoechogenicznych wieloogniskowych zmian zlewających się do dużych hypoechogenicznych z hiperechogenicznymi refleksami w badaniu USG.

Niezależnie od wielkości, guz może być słabo, dobrze lub nadmiernie unaczyniony w badaniu dopplerowskim. TART nie powoduje zmiany kalibru naczyń oraz nie zaburza przepływu naczyniowego [2,10,15,26,34]. Niektórzy autorzy sugerują, że taki wygląd naczyń może być przydatny do różnicowania *testicular adrenal rest tumors*, ponieważ nie został opisany w żadnej innej zmianie guzowatej jąder [36]. Ponadto guzom TART często towarzyszą małe punkcikowate zwapnienia [6,10,15]. W badaniu przeprowadzonym przez Cakir i wsp. [6] mikrozwapnienia występują częściej u pacjentów z WPN i TART aniżeli w zdrowej populacji.

Niedawno opisano charakterystyczne cechy TART w badaniu MRI. W badaniu tym w stosunku do normalnego mięszu jądra zmiany TART są izolub hipertensyjne w obrazowaniu T1- zależnym i hipotensyjne w T2- zależnym, bez ewidentnej torebki czy pseudotorebki. Jednorodnie wzmocnienie występuje po podaniu kontrastu. Opiswane zmiany w jądrach przypominają w badaniu MRI normalną korę nadnerczy (izotensyjne w stosunku do mięśni w obrazowaniu T1- i T2- zależnym) [2,15,22,26]. Fitoz i wsp. [15] opisali dodatkową cechę guza: w obrazowaniu T2- zależnym zmiany przypominają cel na tarczy (tarczę strzelniczą). Obraz taki jest spowodowany większą hipotensyjnością obwodowego halo wokół zmiany. Zaobserwowane zmiany nie były weryfikowane badaniem histopatologicznym, ponieważ biopsja jądra według tych autorów byłaby dla nich zbyt inwazyjna.

Karnak i wsp. [37] opisywali charakterystyczny histopatologiczny wygląd *testicular adrenal rest tumors*. Biała, elastyczna warstwa zewnętrzna składała się z kanalików nasiennych pozbawionych komórek plemnikotwórczych, z obrzękiem śródmiąższowym i włóknieniem, oraz z małej grupy komórek Leydiga. Natomiast warstwa wewnętrzna o twardej konsystencji była ciemnopomarańczowa i składała się z dużych wielokątnych eozynofilowych komórek z okrągłym jądrem.

Stwierdzone przez Fitoza i wsp. [15] w badaniu MRI hipotensyjne halo może być spowodowane obecnością opisywanej przez wyżej wymienionych autorów tkanki włóknistej w warstwie zewnętrznej TART.

Zgodnie z zaleceniami wszyscy pacjenci z WPN powinni mieć wykonywane regularne badania obrazowe (zwłaszcza w okresie dojrzewania) w celu wykrycia lub wykluczenia występowania TART [1,15,16,38,39].

W badaniu makroskopowym guzy *testicular adrenal rest tumors* są sprężyste, twarde i wielozrazi-

kowe, na przekroju koloru żółtego i jasnobrazowego, z wąskimi pasmami tkanki włóknistej. Typową lokalizacją jest sieć jądra. U większości pacjentów guzy są obustronne [3,10,14,40].

Histologicznie TART przypomina tkankę nadnerczową. Guzy te są ostro odgraniczone, ale nie posiadają torebki. Składają się z warstw lub zlewających się sznurów dużych, wielokątnych komórek z obfitą drobnoziarnistą eozynofilową cytoplazmą, oddzielone przez gęste pasma tkanki włóknistej. Wewnątrz guza pola te są przedzielone regularnymi cienkimi włóknisto-naczyniowymi przegrodami. Nie stwierdza się strefowego układu kory nadnerczy. Cytoplazma komórek guza zawiera różne ilości żłotobrazowego barwnika – lipofuscyny. Jądro jest okrągłe, często ogromne i hiperchromatyczne z centralnie widocznym jąderkiem, wykazuje wyraźne zróżnicowanie wielkości, czasami z wewnątrzjądrowymi wtrętami. Nie stwierdza się figur podziału mitotycznego. Można czasami stwierdzić nacieki limfocytarne podścieliska oraz drobne zwapnienia wewnątrzkanalikowe [3,10,14,20,23,34,40,41].

Claahsen-van i wsp. [10] zaproponowali podział rozwoju TART na pięć stadiów, uwzględniając wygląd histologiczny TART i otaczającego go mięszu jądra oraz obserwacje kliniczne:

- Stadium I: ten okres może być definiowany jako obecność resztkowych komórek nadnerczowych w sieci jądra, bez potwierdzonej obecności w badaniu USG. U zdrowych chłopców komórki te prawdopodobnie ulegają regresowi w życiu płodowym lub w pierwszych latach życia.

- Stadium II: u pacjentów z WPN *adrenal rest cells* mogą proliferować w odpowiedzi na podwyższone stężenia czynników stymulujących ich wzrost, takich jak ACTH i prawdopodobnie także AII. W tym okresie resztkowe komórki nadnerczowe mogą stać się widoczne w badaniu USG jako pojedyncze lub mnogie, małe hypoechogeniczne zmiany. Początek wzrostu komórek może zależeć od skumulowanej w czasie ekspozycji na ACTH i AII oraz od ilości receptorów dla ACTH i AII na tych komórkach.

- Stadium III: w tym okresie następuje dalszy wzrost nadnerczowych komórek ekotopowych z kompresją sieci jądra. Pacjenci z WPN w okresie dojrzewania i późniejszym mogą wykazywać już oligo- i/lub azoospermie z powodu ucisku na kanaliki nasienne przez rosnący guz. Mogą być także obecne oznaki dysfunkcji gonad, takie jak obniżenie poziomu inhibiny B oraz wzrost FSH i LH. W tym okresie wielkość guza może jeszcze

być zredukowana poprzez zwiększenie dawki glikokortykoidów. Ponieważ oczekuje się, że guz znacznie ponownie rosnąć po zmniejszeniu dawki glikokortykoidów, jest to rozwiązanie wyłącznie tymczasowe.

- Stadium IV: w tym okresie następuje dalsza hipertrofia i hiperplazja zmiany z narastającym uciskiem na sieć jądra, co może prowadzić do włóknienia guza i ogniskowych nacieków limfocytarnych. Kilka małych guzów w okolicy sieci jądra łączy się, tworząc pojedyncze okrągłe struktury oddzielone od pozostałej tkanki jądra przez pasma tkanki włóknistej. W tym stadium zwiększenie dawki glikokortykoidów, aby zmniejszyć wielkość guza jest już prawdopodobnie nieefektywne, ponieważ część guza, zawiera tkankę włóknistą oraz nadnerczowe komórki resztkowe, które mogą ulec odróżnicowaniu się, tracąc ACTH i AII- zależność. Postępujące okołokanalikowe włóknienie może obejmować pozostałą otaczającą tkankę, powodując dalsze uszkodzenie jądra.

- Stadium V: w tym okresie przewlekły ucisk prowadzi do uogólnionego włóknienia tkanki śródmiąższowej jądra z nieodwracalnym jego uszkodzeniem i bezpłodnością [6,10].

Zmiany typu TART u pacjentów z WPN należy różnicować z innymi guzami jąder, chłoniakami, naciekami białaczkowymi, przerzutami nowotworowymi i guzami z komórek zarodkowych [20]. W badaniach obrazowych cechy *testicular adrenal rest tumors* są bardzo podobne do nowotworów złośliwych jąder.

Najczęściej TART wymaga różnicowania z guzem wywodzącym się z komórek Leydiga (LCT, *Leydig cell tumors*), co ze względu na duże podobieństwo bywa niejednokrotnie trudne. Nawet wykonanie biopsji jądra z badaniem histopatologicznym nie zawsze jest rozstrzygające, ponieważ TART często przypomina guza z komórek Leydiga także w badaniu histopatologicznym [3,4,5,8,13,26,35,42]. Klinicznie oba te guzy mogą objawiać się obecnością patologicznych mas w jądrach (ograniczone zmiany) oraz przedwczesnym dojrzewaniem płciowym [41]. LCT jest najczęstszym nowotworem podścieliska jądra [41]. Stanowi 3 % nowotworów złośliwych jąder. LCT często bywa aktywny hormonalnie, prowadząc do objawów feminizacji i wirylizacji [43]. Często przebiega z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym u dzieci i ginekomastią oraz obniżonym popędem seksualnym u mężczyzn [41,43,44]. Etiologia LCT pozostaje nieznaną. W przeciwieństwie do guzów zarodkowych jądra LCT nie są związane z wewnątrzem. Uważa się, że rozwój tych zmian

może być spowodowany zaburzeniami endokrynnymi. Zakłócenie osi podwzgórze–przysadka–jądra prowadzi do nadmiernej stymulacji komórek Leydiga przez nadmiar hormonu luteinizującego (LH) i może wywoływać w komórkach Leydiga procesy onkogenetyczne. Także wysokie poziomy estrogenu mogą odgrywać rolę w procesie nowotworzenia [41]. U dzieci ten guz jest guzem łagodnym, ale w 10% przypadków może ulec transformacji nowotworowej w wieku dorosłym [10,23,41,43]. W badaniu palpacyjnym guz z komórek Leydiga jest twardy, niebolesny. Makroskopowo jest koloru żółtokremowego, ze spoistą konsystencją. Histologicznie LCT daje obraz wielokształtnych komórek ułożonych w skupiska i beleczki w obrębie tkanki jądra, z okrągłym, regularnym pęcherzykowym jądrem z widocznym jąderkiem, obfitą kwasochłonną cytoplazmą i skąpyimi lipochromowymi barwnikami [41,43].

Jednoznaczne histologiczne odróżnienie guzów jąder z powodu WPN od LCT jest ważne z punktu widzenia postępowania terapeutycznego i zachowania płodności. Niektóre kliniczne cechy mogą być pomocne w odróżnieniu tych guzów. TART występuje często w młodym wieku, nie daje przerzutów, zmiany są w ok. 80% przypadków obustronne i wielogniskowe, często daje dolegliwości bólowe. Natomiast guzy z komórek Leydiga są obustronne tylko w 3% przypadków, najczęściej niebolesne. Makroskopowo oba guzy są twarde i spoiste, ale LCT ma barwę żółtokremową w przeciwieństwie do TART o barwie brązowej dzięki dużej ilości lipofuscyny. W badaniu mikroskopowym w TART komórki są ułożone w sznury, obserwuje się obfite włóknienie oraz obecność dużej ilości barwnika. W LCT komórki są ułożone w skupiska, włóknienie jest niewielkie oraz stwierdza się małą ilość barwnika. Ponadto krystaloidy Reinkego, będące charakterystyczną cechą prawidłowych komórek Leydiga, są stwierdzane w 25–40% guzów z komórek Leydiga. Nie są natomiast obecne w guzach typu TART [1,3,5,10,15,23,41,43]. Brak krystaloidów Reinkego nie wyklucza rozpoznania LCT [41].

Ponadto lokalizacja zmian w okolicy sieci jądra jest typowa dla TART, [10,23,41,43], natomiast LCT leży głównie w tkance śródmiąższowej jądra obok kanalików nasiennych [41,43].

Zezłośliwienie zmian obserwuje się u około 10% guzów typu *Leydig cell tumors*, natomiast nie opisano do tej pory tego procesu u pacjentów z TART [10,23]. W przypadku LCT zaleca się operacyjne usunięcie zmiany, zaś w przypadku TART najczęściej wystarczy leczenie farmakologiczne [41].

Dodatkową cechą przemawiającą za rozpoznaniem TART jest odpowiedź w postaci zmniejszenia wielkości guza po podaniu odpowiedniej dawki egzogennych glikokortykosteroidów [1,8,27]. Z kolei w przypadku braku odpowiedzi guza jąder na leczenie glikokortykosteroidami należy podejrzewać LCT [34]. Obniżenie stężenia testosteronu w krwi i 17-ketosterydów w moczu u chorego po chirurgicznym usunięciu zmiany guzowatej jądra wskazuje na LCT [41].

W różnicowaniu obu guzów, oprócz cech histopatologicznych i reakcji na leczenie, bardzo pomocne są charakterystyczne nieprawidłowości w profilu biochemicznym, stwierdzane u pacjentów z WPN, oraz analiza DNA potwierdzająca rozpoznanie choroby podstawowej [3,5]. Należy jednak pamiętać, że niektóre guzy typu LCT mogą wydelać duże ilości 17-OHP [23]. Także niektóre markery biochemiczne mogą być pomocne w rozpoznawaniu LCT. Na przykład podwyższony poziom 17-ketosterydów w moczu wskazuje bardziej na LCT niż na TART, choć może także być podwyższony w TART. Uważa się, że czułym markerem immunohistochemicznym dla LCT może być inhibina A [43].

Znane są opisy współwystępowania u pacjentów z WPN guzów typu TART i LCT [43]. Zdarzało się też, że masy guzowate w jądrach błędnie zostały ocenione jako LCT, co skutkowało usunięciem jądra [34]. Dlatego też orchidektomia jest nieuzasadniona przed wykonaniem szczegółowej diagnostyki różnicowej [3]. Pacjenci ze stwierdzonym obustronnym guzem jądra, nawet bez klinicznych symptomów, powinni być poddani specjalistycznym badaniom celem wykluczenia lub potwierdzenia TART [15]. Należy ponadto pamiętać, że w diagnostyce różnicowej męskiej niepłodności powinno się też brać pod uwagę obecność w jądrach guzów typu TART [24].

Poważną konsekwencją obecności tego typu guzów w jądrach u mężczyzn jest niepłodność. Wskaźnik płodności mężczyzn z wrodzonym przerostem nadnerczy jest obniżony w porównaniu ze zdrową populacją [1,45]. W wielu publikacjach autorzy przedstawiali dodatnią korelację pomiędzy częstością występowania TART u pacjentów z WPN a ich niepłodnością. Podkreślano także, że zmiany te mogą mieć swój początek już w okresie dzieciństwa [1,7,46,45]. Główną przyczyną niepłodności jest uszkodzenie funkcji gonad [1,46]. Badania wykazują, że pacjenci z TART mają gorszą jakość nasienia [46]. Przyczyny powodujące uszkodzenie nasienia są złożone. Obejmują: me-

chaniczny ucisk mas guzowych na kanaliki nasienne, wydzielanie w nadmiarze substancji steroidowych mogących zakłócać produkcję przez przysadkę FSH i LH, a także na drodze działania parakrynnego wywoływać toksyczny efekt na tkankę jądra, uszkadzając ich funkcję endokrynną, a tym samym spermatogenezę i produkcję testosteronu [1,2,5,6,8,17,18,20,21,27,40,46]. TART nie ma cech guza złośliwego, dlatego nie ma konieczności usuwania go na wczesnym etapie rozwoju. Jednakże centralna lokalizacja guza obok tkanki śródmiąższowej jądra, kompresyjne działanie na kanaliki nasienne, mogące doprowadzić do obturacyjnej azoospermii, przekrwienie kanalików nasiennych oraz nieodwracalne uszkodzenia w otaczających guza tkankach jądra powodują, iż rodzi się pytanie, czy nie lepiej usunąć stwierdzonej zmiany, wyprzedzając spowodowanie uszkodzeń jądra [9,10,23,46].

W celu zminimalizowania szkód spowodowanych przez TART konieczne jest wczesne wykrycie zmian [2,7]. Nie przyjęto jednak jeszcze tzw. złotego standardu w diagnostyce TART [15].

Wiek rozpoczęcia skriningowych badań USG w kierunku wykrycia TART u młodych pacjentów z WPN jest dyskusyjny, co jest spowodowane ograniczeniem doświadczenia klinicznego w tej kwestii. Niektóre ośrodki kliniczne rekomendują wykonywanie tych badań u chłopców po 8 roku życia. Aycan i wsp. [7] w oparciu o własne doświadczenia zalecają rozpoczęcie tych badań w jak najmłodszym wieku celem wykrycia zmiany już w II stadium zaawansowania, zwłaszcza u pacjentów ze złą kontrolą hormonalną, gdyż według tych autorów im wcześniej wykryta zmiana, tym lepsze efekty leczenia farmakologicznego, prowadzące nawet do zaniku guza, a tym samym do zachowania płodności w wieku starszym. Autorzy ci proponują wykonywanie badania USG jąder u chłopców co 2 lata we wczesnym dzieciństwie i co roku w okresie okołopokwitaniowym.

Także inni autorzy [1,15,16,38,39] zalecają, aby wszyscy pacjenci z WPN mieli wykonywane regularne badania obrazowe (zwłaszcza w okresie dojrzewania) w celu wykrycia *adrenal rest tumors*. Inni z kolei [47,48] zalecają wykonywanie takich badań co roku.

Zalecanym i preferowanym leczeniem TART jest intensyfikacja leczenia glikokortykosteroidami, która może prowadzić do zmniejszenia wielkości zmiany, a nawet do jej całkowitego zaniku [5,19,26,47]. Uważa się jednak, że niewielkie guzy stwierdzone w badaniu USG nie zawsze wymaga-

ją zwiększenia dawki glikokortykosteroidów, gdyż mogą ulec zmniejszeniu lub nawet zanikowi bez zmiany leczenia. Niektórzy autorzy zalecają intensywną glikokortykoterapię dopiero wówczas, gdy następuje znaczący wzrost wielkości guza [13].

Ponieważ u chorych z postacią nieklasyczną WPN ryzyko rozwinięcia TART jest niskie, nie ma wskazań do leczenia farmakologicznego w ramach prewencji przed rozwojem tego guza [32,28].

W podjęciu decyzji co do leczenia może być pomocny zaproponowany przez cytowanych wyżej autorów podział na stadia rozwoju TART. W stadiach II i III można z sukcesem leczyć chorych z WPN zwiększając dawki, zaś w stadium IV zwiększenie dawki glikokortykosteroidów nie powoduje już efektu zmniejszenia guza [10].

Hydrokortyzon jest najczęściej stosowanym lekiem w terapii wrodzonego przerostu nadnerczy, ale jego efekt działania wynosi 6 do 8 godzin po spożyciu leku. Stąd pacjenci leczeni trzy razy dziennie lub rzadziej są narażeni na znaczący brak substytucji kortyzolem tuż przed kolejną dawką leku. Pacjenci mający pewną endogenną aktywność enzymu mogą być w stanie zrekompensować częściowo ten brak substytucji i w związku z tym mają niższe ryzyko rozwoju TART, podczas gdy pacjenci mający całkowity lub prawie całkowity brak aktywności enzymatycznej są bardziej uzależnieni od ciągłej substytucji glikokortykosteroidów. U dorosłych pacjentów można rozważyć w terapii łączenie HCT trzy razy dziennie z długodziałającym deksametazonem podanym przed snem [9].

Często zdarza się, że leczenie farmakologiczne powoduje tymczasową poprawę. Guz może ponownie powiększać się wraz ze zmniejszeniem dawki glikokortykosteroidów [10].

Próba podjęcia leczenia większymi dawkami glikokortykosteroidów, szczególnie u pacjentów ze słabą kontrolą hormonalną, jest ważna celem określenia, czy wzrost guza jest jeszcze w fazie odwracalności (stadium III). Najpewniej w przyszłości nowe glikokortykosteroidy o powolnym uwalnianiu bądź selektywne ACTH-inhibitory będą mogły pomóc w efektywniejszym tłumieniu ACTH bez ryzyka działań niepożądanych [10].

Powinno się także zoptymalizować leczenie mineralokortykosteroidami z uwagi na to, że wzrost guza może być stymulowany przez angiotensynę II [10,21,30,31].

Po miesiącu zintensyfikowanego leczenia w celu oceny odpowiedzi guza na farmakoterapię zaleca się wykonanie kontrolnej ultrasonografii jąder [2,5,9,10,13,18, 26,34].

W przypadku niewrażliwości guza na leczenie farmakologiczne (stadium IV i V) wielu autorów zaleca wykonanie tzw. zabiegu oszczędzającego jądro (wyłuszczenie zmiany) w celu zapobieżenia dalszemu uszkodzeniu gonad [1,2,5,9,10,18,26,34].

Podobnie Budzyńska i wsp. [20] postulują interwencję chirurgiczną w przypadku zaawansowanych zmian (stadium IV i V). Wskazaniem do wykonania zabiegu operacyjnego jest zagrażająca bezpłodność, hipogonadyzm, zła kontrola hormonalna pomimo rygorystycznego leczenia, bóle jąder. Niektórzy autorzy podkreślają, że poprawa płodności po interwencji chirurgicznej nie jest do końca zadowalająca i w związku z tym metoda ta powinna być zastrzeżona tylko dla pacjentów, którzy nie reagują na leczenie zachowawcze [9].

Wprawdzie Tiryaki i wsp. [34] opisali dwóch pacjentów z steroidoopornym TART, których poddano leczeniu operacyjnemu oszczędzającemu jądro, ale autorzy nie badali funkcji osi przysadkowo-gonadalnej u tych chorych przed i po zabiegu.

Z kolei Claahsen-van i wsp. [40] oceniali funkcję osi przysadka-gonady oraz jakość nasienia u ośmiu pacjentów z WPN i TART z niepłodnością, poddanych zabiegowi oszczędzającemu jądra. Po operacji w wykonanych kontrolnych badaniach obrazowych nie wykryto resztkowej tkanki guza, przepływ naczyniowy był prawidłowy. Po 6 i 22 miesiącach od zabiegu operacyjnego nie doszło do poprawy parametrów czynności osi przysadka – gonady, występowała azoospermia lub oligospermia, a wszyscy badani mieli niskie stężenia inhibiny B, co odzwierciedlało trwałe uszkodzenie komórek Sertoliego. U dwóch pacjentów zgłaszane przed zabiegiem dolegliwości bólowe i dyskomfort zniknęły po usunięciu zmiany. Ponieważ TART może produkować steroidy, które mogą podnosić poziom androstendionu i 17-OHP we krwi, zakłada się, że usunięcie tych zmian powinno skutkować obniżeniem stężeń owych hormonów. Jednak po operacji stężenia tych hormonów we krwi nie uległy znaczącej zmianie. Sugeruje się więc, że zabieg operacyjny nie pomaga w poprawie parametrów hormonalnych. Reasumując, zabieg oszczędzający jądra u pacjentów z długotrwale utrzymującymi się zmianami o charakterze TART, z ogniskami włóknienia i hialinizacji w jądrach, nie poprawia jakości nasienia. Autorzy uważają, że powinny być przeprowadzone badania oceniające, czy leczenie chirurgiczne TART wykonane we wcześniejszym etapie rozwoju guza może zapobiec nieodwracalnemu uszkodzeniu jąder.

W celu oceny parametrów pozostałej tkanki jądrowej otaczającej guz po zabiegu oszczędzają-

cym jądro Clahssen-van i wsp. [14] przeprowadzili badanie u siedmiu mężczyzn z WPN i długotrwałym obustronnym TART, poddanych zabiegowi z powodu bezpłodności, złej kontroli hormonalnej, bólu jąder lub dyskomfortu, u których w czasie zabiegu drogą biopsji pobrano próbkę tkanki mięsistej jądra otaczającej guz. Stwierdzono, że u żadnego z pacjentów po zabiegu wyłuszczenia guza parametry nasienia nie uległy poprawie jak również utrzymywał się niski poziom inhibiny B. We wszystkich próbkach uzyskanych z biopsji stwierdzono obniżoną spermatogenezę, niski wskaźnik Johnsen (wynik > 8 świadczy o zachowanej płodności), zredukowaną liczbę wszystkich typów komórek germinalnych, a zwłaszcza spermatyd, oraz zmniejszenie średnicy kanalików z okołokanalikowym włóknieniem i hialinizacją. Zwrócono uwagę, że u pacjenta, który był leczony wysokimi dawkami GSK, przez długi czas wystąpiła bardzo nasilona hialinizacja. Nie wykryto ognisk niedokrwienia, krwawienia czy uszkodzenia naczyń. Obecność hialinizacji kanalików świadczy o schyłkowym uszkodzeniu jąder, a tym samym próby przywrócenia funkcji gonad wszelkimi dostępnymi metodami leczenia są w tych przypadkach nieskuteczne.

Wiele innych badań także potwierdza obserwację, że zabieg oszczędzający jądro u pacjentów z długotrwałym TART nie przynosi korzystnego efektu z punktu widzenia poprawy funkcjonowania gonad. Najprawdopodobniej jest to spowodowane nieodwracalnymi zmianami w pozostałej tkance jądra, np. w wyniku chronicznego ucisku na kanaliki nasienne [14,31].

W związku z tym wskazane by było przeprowadzenie badań w młodszej grupie wiekowej chorych z WPN, mogące odpowiedzieć na pytanie, czy wyłuszczenie guza w stadium II–IV oraz zastosowanie innych technik operacyjnych może zapobiec nieodwracalnemu uszkodzeniu jądra [10].

Niektórzy autorzy uważają, iż u pacjentów z długotrwałym TART prowadzącym do niepłodności (stadium IV i V) można zalecać wykonanie biopsji jądra celem oceny jakości reszty jego tkanki mięsistej [7,10]. Biopsja jądra bywa szczególnie zalecana przed leczeniem operacyjnym. Jej ograniczeniem jest jednak to, że dostarcza informację tylko o zawężonym obszarze jądra [10].

W czasie wykonywania biopsji jądra należy pamiętać o tym, że pacjenci z WPN mogą także mieć nowotwory złośliwe. Avila i wsp. [13] opisali dwóch pacjentów z WPN, u których stwierdzono zmiany nowotworowe. U jednego z nich był to

złośliwy guz z komórek Leydiga z przerzutami zaotrzewnowymi, a u drugiego nasieniak.

Dla pacjentów z WPN powinny być dostępne wszelkie możliwe metody wspomaganego rozrodu. U pacjentów w młodszym wieku powinna być oferowana kriokonserwacja, ponieważ prognoza płodności u tych pacjentów, także po zabiegu oszczędzającym jądro, jest niestety niepewna [5,10,32,38]. W przypadku azoospermii spowodowanej utrudnionym wpływem nasienia można drogą biopsji jądra pobrać prawidłowe plemniki i z powodzeniem zastosować je do zapłodnienia, wykorzystując techniki wspomagające rozród (np. ICSI- docytoplazmatyczna iniekcja plemników) [8,9,14].

Ponieważ wzrost guza jest związany z kontrolą hormonalną, szczególnie ważne staje się wczesne monitorowanie poziomów ACTH, 17-OHP, reniny i androstendionu we krwi u tych chorych [1,10]. Pomiary metabolitów steroidów kory nadnerczy z próbki krwi pobranej z żyły jądrowej mogą także pomóc w rozpoznaniu TART, jednak ta inwazyjna metoda nie jest dostępna w większości ośrodków [2,15].

Ocena funkcji gonad poprzez pomiar w krwi stężeń inhibiny B, LH i FSH oraz testosteronu może być pomocna w określeniu stopnia uszkodzenia jąder, jaki obserwuje się od trzeciego stadium rozwoju TART. Należy jednak zaznaczyć, że LH i FSH mają ograniczoną wartość, jeśli chodzi o ocenę funkcji gonad u pacjentów z WPN, ponieważ wymienione gonadotropiny mogą być tłumione przez podwyższone androgeny nadnerczowe, które są częściowo aromatyzowane do estronu i estradiolu w tkankach obwodowych, w tym także w centralnym układzie nerwowym [10,23]. W związku z tym uważa się obecnie, że inhibina B jest lepszym markerem do oceny funkcji komórek Sertoliego i może być używana do oceny funkcji gonad także u dzieci w okresie przedpokwitaniowym, podobnie jak hormon antymüllerowski [1,7,10,17,40].

Podsumowując, ponieważ tylko pacjenci, u których ektopowe komórki nadnerczowe zagnieździły się w jądrach w okresie rozwoju embrionalnego, są narażeni na ryzyko rozwoju TART, szczególnie ważne i korzystne staje się identyfikowanie tych pacjentów jak najszybciej, gdyż niestety guzy te są wykrywalne po osiągnięciu znacznego wzrostu. Być może w przyszłości bardziej czułe, nowe techniki obrazowania będą pomocne w wykrywaniu TART w pierwszych latach życia w celu zapobiegania destrukcji tkanki śródmięsistej [10].

Z kolei szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów ze stwierdzonym obustronnym guzem

jądra, nawet bez klinicznych symptomów, ponieważ *testicular adrenal rest tumors* może okazać się pierwszą manifestacją wrodzonego przerostu nadnerczy [5,32,49].

Ovarian Adrenal Rest Tumor (OART)

Występowanie OART u kobiet z wrodzonym przerostem nadnerczy jest niezwykle rzadkie [21,25,28,50]. W literaturze zdecydowanie częściej spotyka się publikacje dotyczące wpływu TART na tkankę jądra, natomiast danych na temat wpływu OART na jajnik brakuje. Opisano dotąd bowiem tylko kilka przypadków pacjentek z WPN z towarzyszącym OART [10,21]. Na przykład Claahsen-van i wsp. [51] opisali kilkumiesięczną dziewczynkę, u której w badaniu sekcyjnym wykryto OART. Dziewczynka ta zmarła wskutek ostrej niewydolności nadnerczy z powodu wcześniej nierozpoznanego WPN. Tiosano i wsp. [21] przedstawili opis przypadku *ovarian adrenal rest tumor* u 18-letniej chorej z wrodzonym przerostem nadnerczy, u której badanie USG wykazało obecność nieprawidłowych mas w jajniku, a badanie PET/CT z F-fluorodeoksyglukozą ujawniło także nieprawidłowe masy w tkance brunatnej zlokalizowanej w typowych miejscach położonych nadprzeponowo. Badanie histopatologiczne usuniętych laparoskopowo zmian w jajniku potwierdziły u tej pacjentki diagnozę OART.

Uderzającą różnicę w częstości występowania *adrenal rest tumors* pomiędzy mężczyznami i kobietami z WPN Claahsen-van i wsp. [10] tłumaczą następująco. W piątym tygodniu życia płodowego grzebień gonadalny ma potencjał do rozwoju albo męskiej, albo żeńskiej gonady, w zależności od kariotypu migrującej komórki zarodkowej. U męskiego i żeńskiego zarodka z przewodu mezonefrytycznego formują się pierwotne sznury płciowe, z których powstają cewki nasienne jądra, zawierające nie-dojrzałe jeszcze komórki płciowe – spermatogonie. Rozwój jądra rozpoczyna się w połowie 2 miesiąca życia zarodka. W tym czasie sznury płciowe rozrastają się na długość, a ich końcowe odcinki, łącząc się ze sobą wielokrotnie, tworzą zawiązek sieci jądra [10]. W tych pierwotnych sznurach płciowych nieprawidłowe komórki nadnerczowe z rozwijających się w pobliżu kory nadnerczy mogą łatwo się zagnieżdżyć. Dla kontrastu u zarodka żeńskiego pierwotne sznury płciowe ulegają regresji, a wtórne sznury płciowe rozwijają się razem z pogrubieniem powierzchni nabłonka. Dlatego u kobiet komórki

nadnerczowe, które zagnieżdżają się w pierwotnych sznurach płciowych, ulegają regresji [10].

Natomiast Tiosano i wsp. [21] dopatrują się w częstości występowania TART i OART różnicy spowodowanej nieco innym rozwojem ontogenetycznym gonady męskiej i żeńskiej. Głównym czynnikiem transkrypcyjnym w rozwoju ontogenetycznym jajnika jest gen *Wnt 4*. Tłumi on migrację komórek steroidowych do gonady żeńskiej, zapobiegając tworzeniu się męskich narządów oraz ektopowemu wydzielaniu steroidów. W przypadku mutacji genu *Wnt4* nie dochodzi do tłumienia syntetyzujących androgeny enzymów w komórkach jajnikowych i następuje wzrost produkcji testosteronu. Wynika z tego, że obecność genu *Wnt 4* w jajniku i jego brak w jądrach może być przyczyną różnicy w częstości występowania TART/OART u kobiet i mężczyzn. W jajniku gen *Wnt 4* tłumia rozwój komórek zawiązkowych nadnerczy do *adrenal rest tumors*, a przy braku *Wnt 4* u mężczyzn wiele tych komórek zawiązkowych przekształca się w TART. W normalnych warunkach u kobiet nie rozwija się OART, ale w sytuacjach długodziałającej aktywności ACTH, przy niewystarczającej supresji genu *Wnt 4*, guz może się rozwinąć.

Jeszcze innym wytłumaczeniem różnicy w częstości rozpoznawania OART i TART jest fakt, że zmiany w jądrach są częściej wykrywane, ponieważ są bardziej dostępne badaniem palpacyjnym oraz częściej powodują dolegliwości bólowe [50,52]. Poza tym OART jest trudno obrazować. U mężczyzn tkanka jądra otaczająca zmianę jest bardziej homogenna, natomiast tkanka jajnika jest bardziej heterogenna. W badaniu ultrasonograficznym OART daje obraz małych hipoechogenicznych torbielek, a nawet może przypominać morfologicznie policystyczne zmiany jajnika, co dodatkowo utrudnia wykrycie hipoechogenicznej resztkowej tkanki nadnerczowej w USG. Ponadto badanie USG wykonywane u młodych dziewcząt tylko przez powłoki brzuszne daje zdecydowanie mniejszą jakość obrazu [28,50,52]. W związku z tym, w odróżnieniu od mężczyzn, rutynowe badanie obrazowe obejmujące USG miednicy mniejszej w kobiet z WPN nie jest zalecane rutynowo [28,52].

Liczni autorzy podkreślają, że obecność OART u pacjentek z WPN, podobnie jak TART u mężczyzn, wpływa niekorzystnie na płodność. Może uszkadzać funkcję jajnika poprzez ucisk na prawidłowe jego tkanki i wywołuje miejscową produkcję steroidów, których działanie koliduje z prawidłową czynnością jajnika [52].

- Martinez-Aguayo A., Rocha A., Rojas N. et al.: Testicular adrenal rest tumors and Leydig and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007;92, 4583-4589.
- Stikkelbroeck N., Suliman H., Otten B. et al.: Testicular adrenal rest tumors in postpubertal males with congenital adrenal hyperplasia: sonographic and MR features. *Eur. Radiol.*, 2003;13, 1597-1603.
- Erdogan S., Ergin M., Cevlik F. et al.: Testicular adrenal rest hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: A case report. *Endocr. Pathol.*, 2006;17, 83-88.
- Claahsen-van der Grinten H., Otten B., Sweep F. et al.: Testicular tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency show functional features of adrenocortical tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007;92, 3674-3680.
- Stikkelbroeck N., Otten B., Pasic A. et al.: High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001;86, 5721-5728.
- Cakir E.D., Mutlu F.S., Eren E. et al.: Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 2012;4, 94-100.
- Aycan Z., Bas V.N., Centinkaya S. et al.: Prevalence and long-term follow-up outcomes of testicular adrenal rest tumors in children and adolescent males with congenital adrenal hyperplasia. *Clin. Endocrinol.*, 2013;78, 667-672.
- Murphy H., George C., de Kretser D. et al.: Successful treatment with ICSI of infertility caused by azoospermia associated with adrenal rest in the testes. *Hum. Reprod.*, 2001;16, 263-267.
- Claahsen-van der Grinten H., Otten B., Sweep F. et al.: Repeated successful induction of fertility after replacing hydrocortisone with dexamethasone in a patient with congenital adrenal hyperplasia and testicular adrenal rest tumors. *Fertil. Steril.*, 2007;88, 5-8.
- Claahsen-van der Grinten H., Otten B., Stikkelbroeck M. et al.: Testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia. *Best. Pract. Re. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009;23, 209-220.
- Delfino M., Elia J., Imbrogno N. et al.: Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J. Ultrasound. Med.*, 2012;31, 383-388.
- Claahsen-van der Grinten H., Sweep F., Blickman J. et al.: Prevalence of testicular adrenal rest tumors in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur. J. Endocrinol.*, 2007;157, 339-344.
- Avila N., Shawker T., Jones J. et al.: Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: serial sonographic and clinical findings. *Am. J. Roentgenol.*, 1999;172, 1235-1238.
- Claahsen-van der Grinten H., Otten B., Hermus A. et al.: Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia can cause severe testicular damage. *Fertil. Steril.*, 2008;89, 597-601.
- Fitoz S., Atasoy C., Adiyaman P. et al.: Testicular adrenal rest in patient with congenital adrenal hyperplasia: US and MRI features. *Comput. Med. Imaging. Graph.*, 2006;30, 465-468.
- Mouritsen A., Jorgensen N., Main K. et al.: Testicular adrenal rest tumors in boys, adolescents and adult men with congenital adrenal hyperplasia may be associated with the CYP21A2 mutation. *Int. J. Androl.*, 2010;33, 521-527.
- Reisch N., Flade L., Scherr M. et al.: High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009;94, 1665-1670.
- Zöllner E., Pitcher R.: Adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia. *S. Afr. Med. J.*, 2007;97, 1254-1256.
- Rastogi A., Walia R., Saikia U.N. et al.: Macroorchidism: consequence of untreated congenital adrenal hyperplasia. *Indian. Pediatr.*, 2012;49, 577-579.
- Budzyńska E., Beń-Skowronek I.: Testicular adrenal rest tumors in boys with congenital adrenal hyperplasia: case report and literature review. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.*, 2011;7, 239-242.
- Tiosano D., Vlodavsky E., Filmar S. et al.: Ovarian adrenal rest tumor in a congenital adrenal hyperplasia patient with adrenocorticotropic hypersecretion following adrenalectomy. *Horm. Res. Pediatr.*, 2010;74, 223-228.
- Barwick T., Mathotra A., Webb J. et al.: Embryology of the adrenal glands and its relevance to diagnostic imaging. *Clin. Radiol.*, 2005;60, 953-959.
- Bercovici J.P., Fiet J., Gibault L. et al.: Testicular adrenal rest tumors in salt wasting congenital adrenal hyperplasia (*in vivo* and *in vitro* studies). *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 2005;93, 67-72.
- Niedziela M., Talarczyk J., Jędrzejczak P.: Testicular adrenal rest tumors (TARTs) as a male infertility factor. Case report. *Ginekol. Pol.*, 2012;83, 700-702.
- Claahsen-van der Grinten H., Duthoi K., Otten B. et al.: An adrenal rest tumor in the perineal region in a patient with congenital adrenal hyperplasia due to congenital 3-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Eur. J. Endocrinol.*, 2008;159, 489-491.
- Maizlin Z., Strauss S.: Testicular adrenal rest tumors. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2005;7, 206-207.
- Ambroziak U., Bednarczuk T., Ginalska-Malinowska M. et al.: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency- management in adults. *Endokrynol. Pol.*, 2010;61, 142-155.
- Merke D.: Approach to the adult with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008;93, 653-660.
- Romer T.E. Zaburzenia endokrynne. [W:] *Pediatrics. Red. A. Dobrzańska, J. Ryżko, Elsevier Urban and Partner, Wrocław 2004, 427-491.*
- Reisch N., Scherr M., Flade L. et al.: Total adrenal volume but not testicular adrenal rest tumor volume is associated with hormonal control in patients with 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;95, 2065-2072.
- Arit W., Krone N.: Adult consequences of congenital adrenal hyperplasia. *Horm. Res.*, 2007;68, 158-164.
- Speiser Ph., Azziz R., Baskin L. et al.: Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;95, 4133-4160.
- Ogilvie C., Croucht N., Rumsby G. et al.: Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clin. Endocrinol.*, 2006;64, 2-11.
- Tiryaki T., Aycan Z., Hücümenoglu S. et al.: Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors of the congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr. Surg. Int.*, 2005;21, 853-855.
- Proto G., Di Donna A., Grimaldi F. et al.: Bilateral testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: US and MR features. *J. Endocrinol. Invest.*, 2001;24, 529-531.

36. Avila N.A., Premkumer A., Shawker T.H. et al.: Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: findings at Gray-scale and color Doppler US. *Radiology.*, 1996:198, 99-104.
37. Karnak I., Senocak M.E., Gügüs S. et al.: Testicular enlargement in patients with 11-hydroxylase deficiency. *J. Pediatr. Surg.*, 1997:32, 756-758.
38. Conway G.: Congenital adrenal hyperplasia: adolescence and transition. *Horm. Res.*, 2007:68, 155-157.
39. Bayhan G., Cetinkaya S., Cinar H. et al.: Testicular adrenal rest tumor in a patient with 11beta-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2010:23, 729-732.
40. Claahsen-van der Grinten H., Otten B.: Testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia: Evaluation of Pituitary – Gonadal Function before and after Successful Testis – Sparing Surgery in Eight Patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007:92, 612-615.
41. Entezari P., Kajbafzadeh A.M., Mahjoub F. et al.: Leydig cell tumor in two brothers with congenital adrenal hyperplasia due 11beta-hydroxylase deficiency; a case report. *Int. Urol. Nephrol.*, 2012:44, 133-137.
42. Fenichel P., Bstandig B., Roger C. et al.: Unilateral testicular tumor associated to congenital adrenal hyperplasia; Failure of specific tumoral molecular markers to discriminate between adrenal rest and leydigioma. *Ann. Endocrinol.*, 2008:69, 453-458.
43. Charfi N., Kamoun M., Mnif M.F. et al.: Leydig cell tumor associated with testicular adrenal rest tumors in a patient with congenital adrenal hyperplasia due to 11beta-hydroxylase deficiency. *Hindawi. Publishing. Corporation.*, 2012, Article ID 648643, URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/648643> [wydruk u autora]
44. Kokot F. *Choroby kory nadnerczy. Choroby gonady męskiej. [w:] Choroby wewnętrzne, Red. F. Kokot, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1996, 662-684.*
45. Falhammar H., Nystrom H.F., Ekstrom U. et al.: Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Eur. J. Endocrinol.*, 2012:166, 441-449.
46. Mouritsen A., Juul A., Jorgensen N.: Improvement of semen quality in an infertile man with 21-hydroxylase deficiency, suppressed serum gonadotropins and testicular adrenal rest tumors. *Int. J. Androl.*, 2010:33, 518-520.
47. Auchus R.: Congenital adrenal hyperplasia in adults. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2010:17, 210-216.
48. Poyrazoglu S., Saka N., Agayev A. et al.: Prevalence of testicular microlithiasis in male with congenital adrenal hyperplasia and its association with testicular adrenal rest tumors. *Horm. Res. Paediatr.*, 2010:73, 443-448.
49. Forest M.: Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum. Reprod. Update.*, 2004:10, 469-485.
50. Stikkelbroeck N., Hermus R., Braat D. et al.: Fertility in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2003:58, 275-283.
51. Claahsen-van der Grinten H., Hulsbergen-van de Kaa C., Otten B.: Ovarian adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia – a patient report. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2006:19, 177-182.
52. Stikkelbroeck N., Hermus R., Schouten D. et al.: Prevalence of ovarian adrenal rest tumors and polycystic ovaries in females with congenital adrenal hyperplasia: results of ultrasonography and MRI imaging. *Eur. Radiol.*, 2004:14, 1802-1806.