Endokrynologia Pediatriczna Pediatric Endocrinology

Zespół dysgenetycznych jąder: patogeneza i konsekwencje kliniczne

Testicular Dysgenesis Syndrome: Pathogenesis and Clinical Consequences

¹Jolanta Słowikowska-Hilczler, ²Maria Szarras-Czapnik, ¹Katarzyna Marchlewska, ¹Eliza Filipiak,
³Elżbieta Oszukowska, ³Renata Walczak-Jędrzejowska i ³Krzysztof Kula

¹Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Klinika Endokrynologii i Diabetologii; Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

³Zakład Andrologii, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji:

dr hab. med. prof. nzw. Jolanta Słowikowska-Hilczler, Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 91-425 Łódź, ul. Sterlinga 5, tel./fax: 42 633-07-05, e-mail: jolanta.slowikowska-hilczler@umed.lodz.pl

Słowa kluczowe: jądro, dysgenезja gonad, zaburzenia różnicowania płciowego, wnetrostwo, niepłodność, nowotwór jądra z komórek płciowych, ksenoestrogeny

Key words: testis, gonadal dysgenesis, disturbances of sexual differentiation, cryptorchidism, infertility, testicular germ cell neoplasia, xenoestrogens

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Niepełna organogeneza (dysgenезja) gonad dotyczy zwykle jąder i łączy się z zaburzeniem ich czynności hormonalnej już w życiu płodowym. Brak lub zmniejszenie wydzielania testosteronu przez płodowe komórki Leydiga prowadzi do zaburzeń różnicowania męskich wewnętrznych i zewnętrznych narządów płciowych, a także zaburzeń determinacji płci psychicznej. Z kolei nieprawidłowe wydzielanie hormonu antymüllerskiego (AMH) przez komórki Sertoliego łączy się z przetrwaniem przewodów Müllera i obecnością żeńskich wewnętrznych narządów płciowych u osobników z męską płcią genetyczną. Dalszą konsekwencją kliniczną zaburzeń organogenezy jąder jest rozwój hipogonadyzmu hipergonadotropowego i brak płodności. Oprócz klasycznej dysgenезji gonad, ujawniającej się odwróceniem cech płciowych, istnieją prawdopodobnie jej niepełne, utajone formy. Można zaliczyć tu wnetrostwo i obniżoną płodność. Wszystkim formom dysgenезji jąder towarzyszy zwiększone ryzyko zmian nowotworowych wywodzących się z komórek płciowych. Ponieważ zaburzenia te mogą być spowodowane niepełną organogenezą jąder, zaproponowano, aby utworzyć z nich jeden zespół chorobowy nazywany zespołem dysgenetycznych jąder (ang. *testicular dysgenesis syndrome*, TDS). W ostatnich 50 latach obserwuje się postępujące zwiększenie częstości występowania zaburzeń należących do zespołu TDS. Uważa się, że ich przyczyną jest zanieczyszczenie środowiska naturalnego substancjami o działaniu estrogenopodobnym. Endokrynol. Ped. 12/2013;1(42):67-76.

Incomplete gonadal organogenesis (dysgenesis) usually concerns testes and is associated with disturbances in their hormonal function already in the foetal life. Lack or decreased secretion of testosterone by foetal Leydig cells leads to disorders of male external and internal sex organs differentiation, and determination of gender identity. Disturbed

secretion of antimüllerian hormone (AMH) by Sertoli cells is associated with the persistence of Müllerian ducts and the presence of female internal sex organs in persons with the male genetic sex. Further clinical consequences of disturbed testicular organogenesis are the development of hypergonadotropic hypogonadism and infertility. Besides the classical testicular dysgenesis, revealing as the reversal of sex characteristics, there are probably incomplete, latent forms. They may be represented by cryptorchidism and lower fertility potential. All forms of testicular dysgenesis are accompanied by the increased risk of germ cells neoplasia. Since these disorders may be due to incomplete testicular organogenesis, it has been proposed to create one clinical entity called testicular dysgenesis syndrome (TDS). The progressing increase of the frequency of defects belonging to TDS are observed during the last 50 years. It is supposed that they might be caused by the contamination of natural environment with estrogen-like compounds. *Pediatr. Endocrinol.* 12/2013;1(42):67-76.

Wstęp

Klasycznie terminem „dysgeneza gonad” określa się różnego stopnia zahamowanie organogenezy gonad, najczęściej jąder. Histopatologicznie wyróżnia się trzy typy dysgenezy jąder: 1) czystą lub całkowitą, gdzie zamiast struktury jądra obustronnie stwierdza się pasma łącznotkankowe przypominające zrąb jajnika, 2) mieszaną, gdzie po jednej stronie znajduje się słabo rozwinięta struktura jądra, a po drugiej pasmo łącznotkankowe i 3) częściową, kiedy stwierdza się obustronnie strukturę jądra, jednak z zaburzeniami rozwoju kanalików plemnikotwórczych [1, 2] (ryc. 1). Niepełna organogeneza jąder łączy się z zaburzeniami ich czynności hormonalnej już w życiu płodowym, czego konsekwencją są zaburzenia różnicowania i rozwoju męskich narządów płciowych oraz zaburzenia determinacji męskiej identyfikacji płciowej [3].

Jednak oprócz klasycznej dysgenezy jąder, ujawniającej się m.in. pełnym odwróceniem męskich cech płciowych w kierunku żeńskim (u osób z męską płcią genetyczną), istnieją jej niepełne, utajone formy, przy których nie występują zaburzenia różnicowania płciowego [4]. Skakkebaek i wsp. [5] stworzyli hipotezę, według której zaburzenia rozwojowe męskiego układu płciowego, m.in. wnętrostwo, spodziewstwo, a także niepłodność spowodowana uszkodzoną spermatogenezą i nowotwory jąder wywodzące się z komórek płciowych (ang. *germ cell tumours*, GCT), można zaliczyć do jednej grupy, nazwanej zespołem dysgenetycznych jąder (ang. *testicular dysgenesis syndrome*, TDS). TDS obejmuje nieodwracalne zaburzenia, które wynikają z nieprawidłowego rozwoju jąder w okresie prenatalnym. Charakterystyczną cechą wszystkich zaburzeń zaliczanych do tego zespołu jest zwiększone ryzyko wystąpienia GCT. Różne odmiany TDS łą-

Ryc. 1. Struktura histologiczna: A) gonady pasmowatej, B) dysgenetycznego jądra u 3-letniego dziecka. Barwienie: hematoxylina-eozyna, powiększenie 400x

Fig. 1. Histological structure: A. strand gonad, B. dysgenetical testis in 3 age old child (enlargement x 400)

czą podobne zmiany histopatologiczne w strukturze jąder. Kanaliki plemnikotwórcze mają zmniejszoną średnicę i zawierają niedojrzałe komórki Sertoliego, czasem same komórki Sertoliego (ang. *Sertoli cell only syndrome*, SCOS), ciała hialinowe i zwapnienia oraz komórki wewnątrzkanalikowego raka jądra (*carcinoma in situ*, CIS) [6, 7] (ryc. 2). Przestrzenie międzykanalikowe są poszerzone, a komórki Leydiga występują w nadmiernej liczbie.

Ryc. 2. Struktura histologiczna dysgenetycznego jądra u dorosłego mężczyzny. Charakterystyczne cechy: zmniejszona średnica kanalików plemnikotwórczych, pogrubiałe błony kanalikowe, poszerzone przestrzenie międzykanalikowe, zatrzymanie spermatogenezy. Barwienie: hematoksylina-eożyna, powiększenie 400x

Fig. 2. Histological structure of dysgenetical testis in adult man (enlargement x 400)

Ciężkie postaci TDS (klasyczna forma dysgenезji jąder, której towarzyszą zaburzenia różnicowania narządów płciowych) występują stosunkowo rzadko: 0,77/10 tys. żywych urodzeń/rok w Europie w latach 1980–2003. W Niemczech wady narządów płciowych występują z częstością 2/10 tys. urodzeń/rok. Natomiast łagodne formy TDS są bardziej powszechne, np. wnętrostwo – 120–150/10 tys. noworodków płci męskiej/rok, spodziectwo – 7,96/10 tys. noworodków płci męskiej/rok [przeгляд piśmiennictwa 8, 9]. Tendencje w obniżaniu się liczebności plemników w nasieniu odnotowano w kilku krajach europejskich oraz w USA [10, 11].

Patogeneza TDS

Obecny stan wiedzy nie pozwala na pełne zrozumienie mechanizmów patogenezy TDS. Badania kliniczne i doświadczalne potwierdziły, że za-

burzenie organogenezy jąder spowodowane różnymi przyczynami prowadzi do upośledzenia czynności komórek Sertoliego i Leydiga w okresie płodowym, co z kolei jest przyczyną zaburzeń rozwojowych męskiego układu płciowego (ZRP, ang. *disorders of sex development*, DSD) [12–16]. Stwierdzono, że procesy różnicowania płodowych komórek Leydiga są regulowane przez komórki Sertoliego [12, 17, 18]. Zaburzenie interakcji między tymi komórkami może być przyczyną zmniejszonej sekrecji testosteronu przez płodowe komórki Leydiga, co z kolei może prowadzić do zahamowania proliferacji komórek Sertoliego [19–21]. Liczba komórek Sertoliego zwiększa się w tym samym czasie, kiedy poziomy testosteronu są wysokie, w okresie płodowym i kilka miesięcy po urodzeniu. W jądrach dojrzałych mężczyzn liczba komórek Sertoliego jest głównym determinantem odpowiedniej wydajności wytwarzania plemników. Tak więc obniżenie poziomu testosteronu w dysgenetycznych jądrach płodowych i noworodkowych prowadzi do zmniejszenia liczby komórek Sertoliego, a w konsekwencji do zmniejszenia liczby plemników [12]. Ponadto z powodu nieprawidłowego różnicowania komórek somatycznych jądra (Sertoliego) nie wytwarzają one czynników parakrynych i hormonów, co w konsekwencji prowadzi do braku stymulacji różnicowania płodowych komórek płciowych (gonocytów) i często do ich przemiany nowotworowej [22]. Ostatnie dane wskazują, że androgeny stymulują także ekspresję czynnika *Insl3* (ang. *insulin-like factor 3*, *INSL3*), który ma istotne znaczenie dla procesu zstępowania jąder [23].

Podłożem TDS mogą być czynniki genetyczne, np. liczbowe i strukturalne aberracje chromosomów płciowych [24, 25]. Przypuszcza się także, że TDS może być związany z występowaniem specyficznej haplogrupy chromosomu Y – *hp26*, która jest najczęściej stwierdzana w populacji duńskiej i być może jest szczególnie wrażliwa na czynniki środowiskowe. Może to być przyczyną wysokiej zachorowalności na GCT w Danii [26].

W ostatnich 50 latach obserwuje się wzrastającą częstość występowania zaburzeń dotyczących męskiego układu płciowego. Przypuszcza się, że przyczyną tych zaburzeń mogą być zanieczyszczenia środowiska naturalnego przez substancje pochodzenia przemysłowego, zwłaszcza w regionach o wysokim poziomie rozwoju gospodarczego. Wzrasta liczba dowodów, że może to być problem globalny, chociaż stwierdza się znaczne różnice geograficzne w częstości występowania tych zaburzeń. Po-

jawiają się doniesienia opisujące zaburzenia czynności układu płciowego nie tylko u ludzi, ale także w świecie zwierzęcym, włączając ssaki, ptaki, ślimaki, ryby i gady. Nawet niedźwiedzie polarne na Dalekiej Północy mają problemy z rozrodem [27].

Wiele badań wykazało związek między częstością występowania zaburzeń układu rozrodczego a wzmożoną ekspozycją na czynniki środowiskowe o działaniu biologicznym naśladującym estrogeny (tzw. ksenoestrogeny), które mają także działanie antyandrogenne [8, 14, 22, 28, 29]. Ksenoestrogeny zalicza się do szerokiej grupy nazywanej w piśmiennictwie angielskim *endocrine disrupting compounds* (EDC) lub *endocrine disruptors* (ED). W nomenklaturze polskiej brakuje dobrego określenia dla EDC, a stosowane czasem sformułowanie „modulatory hormonalne” nie do końca oddaje charakter tych związków, które raczej zaburzają niż modulują gospodarkę hormonalną. Lepszym określeniem wydaje się termin „pseudohormony”.

Pseudohormony, w tym ksenoestrogeny, nie mają jednolitej struktury chemicznej. Do tej grupy zalicza się zarówno związki alifatyczne, jak i aromatyczne, niektóre z nich zawierają w strukturze metale ciężkie lub halogeny. Przynależność poszczególnych związków do pseudohormonów determinowana jest nie przez strukturę chemiczną, ale przez sposób działania na organizmy żywe. Mogą one zaburzać biosyntezę estrogenów i androgenów, zwiększać lub zmniejszać metabolizm hormonów i zmieniać hormonalną homeostazę. Wydaje się, że ich wpływ na męski układ płciowy jest szczególnie niebezpieczny w okresie płodowym. Męski płód wytwarza białka alfa-fetoproteinę (AFP) i globulinę wiążącą steroidy płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*, SHBG), które wiążą estrogeny pochodzące od matki. W ten sposób płód jest chroniony przed działaniem matczynych estrogenów. Ksenoestrogeny nie są wiązane przez te białka. Prowadzi to do ekspozycji płodów męskich na estrogeny wpływ czynniki środowiska zewnętrznego [30]. Podejrzewa się, że dzięki temu mogą one uczestniczyć w patogenezie TDS oraz patogenezie GCT [22]. Podając ksenoestrogen ftalan dibutyli (*dibutyl phthalate*, DBP) stworzono model zwierzęcy naśladujący zmiany, jakie są obserwowane u mężczyzn z TDS [19–21]. U 60% noworodków szczura płci męskiej poddanych w okresie płodowym działaniu DBP obserwowano zaburzenia organogenezy jąder, wnętrstwo, spodziectwo i niepłodność. Opisywano zahamowanie wydzielania testosteronu, hiperplazję komórek Leydiga, obecność tych komórek

wewnątrz kanalików plemnikotwórczych, występowanie wielojądrzastych gonocytów i kanalików z niedojrzałymi komórkami Sertoliego oraz opóźnienie różnicowania komórek okołokanalikowych. Innymi czynnikami, które mogą zaburzać rozwój jąder w okresie płodowym, są wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, wcześniactwo, palenie papierosów przez matkę w okresie ciąży [31, 32].

Przypuszcza się, że patogeneza TDS i GCT jest wspólna. Skakkebaek [33] przedstawił hipotezę, według której wszystkie GCT, oprócz nasienia-ka spermatocytarnego, wywodzą się z pierwotnych płodowych komórek płciowych, gonocytów. Uległy one przemianie nowotworowej w okresie płodowym, przetrwały aż do okresu dojrzałości płciowej w obrębie kanalików plemnikotwórczych (*carcinoma in situ jądra*, CIS), a następnie dały początek jawnym, inwazyjnym formom GCT. Podstawą tej teorii było stwierdzenie, że wszystkie GCT zawierają komórki o cechach morfologicznych i antygenowych podobnych do gonocytów. W ostatnich latach metodami immunohistochemicznymi zidentyfikowano wiele antygenów na powierzchni komórek CIS, takich jak: PLAP (ang. *placental like alkaline phosphatase*, fosfataza zasadowa typu łożyskowego) [34, 35], M2A, 43-9F, TRA-1-60 [36, 37], receptor c-kit [38], SCF (ang. *stem cell factor*, czynnik komórek pnia) [39], Gb3 [40], NSE (ang. *neuron-specific enolase*, enolasa specyficzna dla neuronów) [41], OCT3/4, NANOG, AP2γ [42–44] i inne. Większość z tych antygenów jest obecna w płodowych komórkach płciowych oraz w komórkach inwazyjnych form GCT [45, 46].

Wykazano także, że w dysgenetycznych jądrach dzieci komórki płciowe mogą być zmienione nowotworowo i wykazywać aneuploidalną zawartość DNA, typową dla GCT już we wczesnym okresie przeddojrzewaniowym [47, 48]. Znalezienie nowotworowych komórek płciowych u dzieci z zaburzeniami rozwoju płciowego potwierdza przeddojrzewaniowe pochodzenie GCT. Ponieważ stwierdzono, że w komórkach CIS oraz w płodowych i niemowlęcych komórkach płciowych występuje ekspresja tych samych białek, zaproponowano hipotezę, że inicjacja transformacji nowotworowej komórek płciowych odbywa się wcześniej w okresie płodowym. W wyniku wielu badań ustalono, że ekspresja białek płodowych jest hamowana lub opóźniona w prawidłowych gonocytach, kiedy różnicują się one do prespermatogonii [49]. Jedną z teorii mówi, że przyczyną powstania GCT mogą być mutacje genów odpowiedzialnych za postęp spermatogenezy,

zlokalizowanych w regionie AZFb na ramieniu długim chromosomu Y. Produkt białkowy genów tego regionu, tzw. białko RBM (ang. *RNA binding motif*, element wiążący RNA), jest obecny w prawidłowych komórkach spermatogenezy przez całe życie, począwszy od drugiego trymestru ciąży. Natomiast nie stwierdzono ekspresji tego białka w komórkach GCT i CIS u dojrzałych płciowo mężczyzn i w jądrach dzieci z zaburzeniami organogenezy [50].

Dlaczego zjawisko to występuje tylko w niektórych przypadkach, nie jest do końca wyjaśnione. Przypuszcza się, że w dysgenetycznych jądrach przyczyną zmian nowotworowych nie są zaburzenia samych gonocytów, ale raczej ma tutaj udział zaburzenie czynności komórek somatycznych znajdujących się w otoczeniu komórek płciowych (Leydiga i Sertoliego lub ich prekursorów) [14, 51–53]. Nieprawidłowa czynność komórek somatycznych jest przyczyną obumierania większości komórek płciowych, ale niektóre z nich mają zdolność przeżycia i proliferacji. Płodowe gonocyty, które przeżyły w obrębie już wytworzonych kanalików jądra, mają lepsze warunki do przetrwania w niezmienionej, ale opóźnionej rozwojowo formie przez wiele lat jako komórki CIS. Mogą one ulec zanikowi, ale także mogą dać początek GCT w okresie dojrzewania lub późniejszym.

Istnieją hipotezy, że podwyższające się stężenie gonadotropin w okresie dojrzewania i dojrzałości płciowej u pacjentów z TDS działa na komórki CIS, wywołując ich proliferację i jest być może ostatnim ogniwem promocji nowotworu jądra. U dzieci z dysgenезją jąder już w okresie przeddojrzewaniowym stwierdzono znamienne dodatnią korelację między liczebnością komórek CIS a stężeniem gonadotropin we krwi [54]. Postulowany jest także udział androgenów w patogenezie GCT [28]. Zwiększone działanie androgenów w okresie rozwojowym zmniejsza ryzyko nowotworowe. U kobiet rasy czarnej obserwuje się większe stężenia androgenów w okresie ciąży w porównaniu z kobietami rasy białej. Wiązane z tym zjawiskiem jest rzadkie występowanie GCT u Afrykanów, ale za to częste występowanie raka prostaty [55].

Konsekwencje kliniczne

Prawidłowa czynność hormonalna płodowych jąder warunkuje organogenezę wewnętrznych i zewnętrznych męskich narządów płciowych. Różnicowanie narządów płciowych w kierunku męskim

odbywa się pomiędzy 6 a 20 tygodniem życia płodowego pod wpływem wytwarzanych przez jądra androgenów, a także hormonu antymüllerowskiego (AMH). Testosteron stymuluje przekształcanie przewodów śródnerczowych (Wolffa) w wewnętrzne narządy płciowe męskie, tj. najądrza, nasieniowody, pęcherzyki nasienne i brzuszna część gruczołu krokowego. Do powstania zewnętrznych narządów płciowych męskich z wzgórka płciowego i zatoki moczowo-płciowej niezbędny jest dihydrotestosteron (DHT), 3-krotnie silniejszy androgen powstający z testosteronu przy udziale enzymu 5-alfa reduktazy w tkankach obwodowych. Z kolei AMH wywołuje zanik zawiązków żeńskich wewnętrznych narządów płciowych (przewody przyśródnerczowe Müllera) u płodów męskich [56].

Prawdopodobnie testosteron wydzielany przez jądra w okresie okołoporodowym ma znaczenie w determinacji rozwoju struktur mózgu odpowiedzialnych za męską identyfikację płciową. Wykazano, że raz wykształcone poczucie przynależności płciowej jest nieodwracalne, a obustronna kastracja w okresie przeddojrzewaniowym nie zmienia wcześniej zdeterminowanego kierunku rozwoju identyfikacji płciowej [57].

Brak lub zmniejszenie wydzielania testosteronu przez komórki Leydiga prowadzi do zaburzeń rozwoju płciowego (ZRP). Nieprawidłowe wydzielanie AMH przez komórki Sertoliego łączy się z przetrwaniem przewodów Müllera i obecnością żeńskich wewnętrznych narządów płciowych u osobników z męską płcią genetyczną [58]. W przypadku całkowitego braku organogenezy gonad obustronnie obecne są pasma tkanki łącznej włóknistej, przypominające zrąb jajnika, ale bez pęcherzyków jajnikowych. Narządy płciowe wewnętrzne i zewnętrzne, a także identyfikacja płciowa są tu zwykle typu żeńskiego, gdyż gonada taka nie wydziela testosteronu.

W przypadku słabego różnicowania gonad w kierunku jąder stwierdza się strukturę gonady męskiej, ale z zaburzeniami rozwoju kanalików plemnikotwórczych. Zaburzenie czynności hormonalnej takich jąder może być różnie nasilone (brak do prawie prawidłowej czynności) i w związku z tym narządy płciowe mogą być żeńskie lub nie w pełni zmaskulinizowane. Płeć psychiczna w takich przypadkach jest trudna do przewidzenia w okresie noworodkowym [59].

Klinicznie najważniejszymi objawami ciężkich postaci dysgenезji jąder są: 1) lokalizacja gonad w jamie brzusznej lub kanałach pachwinowych,

2) obojnacze lub żeńskie zewnętrzne narządy płciowe u osobnika z chromosomem Y lub jego częścią w kariotypie, 3) słabo rozwinięte męskie i żeńskie lub tylko żeńskie narządy płciowe wewnętrzne, 4) niskie stężenie testosteronu we krwi i obniżona w stosunku do rówieśników rezerwa wydzielnicza testosteronu w teście z hCG przed i w okresie dojrzewania, 5) podwyższone stężenia LH i FSH już w okresie przeddojrzewaniowym i bardzo wysokie u dorosłych (tab. I).

Wady rozwojowe męskiego układu płciowego występują coraz częściej. W Polsce stanowią one ok. 13% wad wrodzonych i zajmują trzecie miejsce po wadach układu krążenia i układu kostnego [60]. Najczęstszą wadą jest spodziectwo (lokalizacja ujścia cewki moczowej przesunięta w kierunku kroczu na brzusznej stronie trzonu prącia). Wiele danych wskazuje także na coraz częstsze występowanie wnętrstwa [61].

Tymczasem fenotyp TDS może się ujawniać u zdrowych pod innymi względami mężczyzn w trakcie lub po dojrzewaniu płciowym, dlatego te przypadki mogą być niezauważone w okresie dziecięcym (tab. II). Prawdopodobnie najczęstszym objawem TDS jest uszkodzenie spermatogenezy (azoospermia lub dużego stopnia oligozoospermia

<5 mln/ml plemników w nasieniu) i związana z tym niepłodność. Badania Carlsen i wsp. [10] wykazały pogarszające się od ok. 50 lat parametry jakości nasienia. Autorzy przeprowadzili tzw. metaanalizę na podstawie publikacji z lat 1938–1990 dotyczących płodności mężczyzn. Stwierdzili, że liczba plemników w tym okresie stopniowo zmniejszała się ze średnio 113 mln/ml w latach 40. do 66 mln/ml w latach 80. XX wieku. W późniejszych badaniach opisywano także pogarszanie się morfologii (cech budowy) plemników, a także ich ruchliwości. Takiej tendencji nie zaobserwowano jednak w Finlandii, gdzie średnia liczebność plemników w nasieniu wynosi 124 mln/ml i jest największa w Europie. W Danii 20% młodych zdrowych mężczyzn ma koncentrację plemników poniżej 20 mln/ml (dolna granica normy zalecanej przez WHO w 1999 r., według nowszych zaleceń z 2010 r. – 15 mln/ml) i ok. 40% ma mniej plemników niż 40 mln/ml, co uznaje się za granicę, poniżej której występuje liniowa zależność między liczebnością plemników i częstością występowania ciąży [62]. Analiza wyników badania nasienia przeprowadzona w Poradni Andrologii i Endokrynologii Płodności przy Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym nr 3 w Łodzi nie wykazała pogarszania się liczebności plemników

Tabela I. Objawy ciężkiej formy zespołu dysgenetycznych jąder u dzieci

Table I. Several form of dysgenetical testis syndrom in children

Badanie przedmiotowe	Badania hormonalne	Histopatologia jądra
<ol style="list-style-type: none"> 1. Obojnacze lub żeńskie zewnętrzne narządy płciowe 2. Słabo rozwinięte męskie i żeńskie lub tylko żeńskie wewnętrzne narządy płciowe 3. Brak wyczuwalnych gonad lub wyczuwalne w kanałach pachwinowych 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Możliwe podwyższone stężenia FSH i LH w okresie przeddojrzewaniowym 2. Obniżone stężenie Inhibiny B 3. Podwyższone stężenie AMH 4. Bardzo niskie stężenia testosteronu (niższe niż u rówieśników) 5. Brak odpowiedzi w teście z hCG <p style="text-align: center;">USG jąder</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Położenie gonad w jamie brzusznej lub w kanałach pachwinowych 2. Gonady pasmowate lub o niejednorodnej strukturze 3. Możliwe mikrozwapnienia 4. Mała objętość gonad 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sama tkanka łączna podścieliska gonady lub słabo rozwinięta struktura jądra 2. Poszerzone przestrzenie międzykanalikowe (zmniejszona ilość kanalików jądra) 3. Zmniejszona ilość lub brak komórek płciowych w kanalikach jądra 4. Zmiany nowotworowe (carcinoma in situ jądra, gonadoblastoma, inwazyjny nowotwór z komórek płciowych) 5. Obecność ciał hialinowych /zwapnień w obrębie kanalików jądra

Tabela II. Objawy łagodnej formy zespołu dysgenetycznych jąder u dorosłych mężczyzn**Table II.** Mild form of dysgenetical testis syndrom in adult men

Badanie przedmiotowe	Badania hormonalne	Histopatologia jądra
<ol style="list-style-type: none"> 1. Prawidłowy lub słaby rozwój zewnętrznych narządów płciowych (małe prącie) 2. Możliwe spodziewanie 3. Małe jądra 4. Możliwe wnętrostwo 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Podwyższone stężenie FSH 2. Obniżone stężenie Inhibiny B 3. Podwyższone stężenie AMH 4. Prawidłowe lub podwyższone stężenie LH 5. Prawidłowe lub obniżone stężenie testosteronu <p>Badanie nasienia Azoospermia lub oligozoospermia (<5 mln/ml plemników)</p> <p>USG jąder</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Niejednorodna struktura 2. Mikrozwapnienia 3. Objętość jąder <12 ml 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zmniejszona średnica kanalików plemnikotwórczych 2. Zwiększona grubość błon kanalikowych 3. Uszkodzona spermatogeneza (brak komórek płciowych lub zatrzymanie spermatogenezy) 4. Kanalki z niedojrzałymi komórkami Sertoliego 5. Zmiany nowotworowe (carcinoma in situ jądra, inwazyjny nowotwór z komórek płciowych) 6. Obecność ciał hialinowych/zwapnień w obrębie kanalików 7. Poszerzone przestrzenie międzykanalikowe 8. Zwiększona liczebność komórek Leydiga

u polskich mężczyzn w latach 1982–2000. Stwierdzono jednak zmniejszanie się odsetka plemników z prawidłową morfologią.

Gorszy stan nabłonka plemnikotwórczego wiąże się z innymi parametrami dysgenetycznych jąder, m.in. zmniejszoną średnicą kanalików plemnikotwórczych, pogrubiałą błoną kanalikową, poszerzonymi przestrzeniami międzykanalikowymi, obecnością kanalików z niedojrzałymi komórkami Sertoliego [63]. W badaniu USG stwierdza się niehomogenną strukturę jąder i liczne mikrozwapnienia. Objętość jąder z TDS jest zmniejszona (poniżej 12 ml).

Należy jednak podkreślić, że nie wszystkie przypadki gorszych parametrów nasienia, a przez to obniżonego potencjału płodności, oraz wnętrostwa i zaburzeń rozwoju męskich narządów płciowych są konsekwencją zaburzeń rozwoju jąder i TDS [64]. Przyczyna męskiej niepłodności może mieć podłoże czysto genetyczne, np. mutacje odcinka AZF (ang. *azoospermic factor*) na ramieniu długim chromosomu Y. Nieprawidłowe wyniki badania nasienia mogą być także spowodowane niedrożnością przewodów najądrza lub nasieniowodów, stanem zapalnym w układzie płciowym lub trybem życia. Z kolei zaburzenia zstępowania jąder czy wady rozwojowe układu płciowego mogą być spowodowane brakiem wrażliwości na androgeny lub niedoborem 5 α -reduktazy. TDS może jednak odgrywać istotną rolę w gwałtownym zwiększaniu się problemów związanych z męskim układem płciowym, czego nie

można tłumaczyć jedynie zmianami genetycznymi, a raczej wpływem środowiska [65].

We wszystkich zaburzeniach składających się na TDS występuje zwiększone ryzyko rozwoju GCT [13, 14]. Pacjenci z „klasyczną” dysgenetyczną jąder mają największe ryzyko rozwoju GCT [47, 54, 66]. Słowikowska-Hilczer i wsp. [67] stwierdzili, że najczęściej, bo w 91% przypadków, zmiany nowotworowe występują przy częściowej dysgenetycznej gonad (najslabiej wyrażonym zaburzeniu organogenezy jąder), rzadziej w mieszanej (77% przypadków), a najrzadziej w czystej (23%). Częstość występowania jawnych GCT zwiększa się w tempie 2–3,5%/rok w krajach skandynawskich i ok. 5%/rok w Polsce i Niemczech. Większe tempo wzrostu częstości zachorowań na te nowotwory występuje u mężczyzn młodych, poniżej 30 roku życia. Najczęściej nowotwory jąder stwierdzane są w Danii (ok. 12 nowych przypadków/100 tys. mężczyzn/rok). Nowotwory jąder są obecnie najczęstszymi nowotworami u młodych mężczyzn rasy białej [26, 68].

Podsumowanie

Objawy kliniczne TDS pojawiają się w różnych formach i z różnym nasileniem, dlatego są diagnozowane i leczone przez lekarzy różnych specjalności, m.in. pediatrów, endokrynologów, urologów, ginekologów, seksuologów, onkologów. Stwierdzono, że występowanie kilku objawów TDS u jednej oso-

by może być częstsze niż dotychczas przypuszczano na podstawie oceny pojedynczych objawów. Wskazuje to na potrzebę umieszczania problematyki TDS w programach szkoleń lekarzy różnych specjalności, aby uwzględniali oni te zaburzenia w diagnosty-

ce i zdawali sobie sprawę z ich konsekwencji, przede wszystkim z zagrożenia nowotworowego.

Praca finansowana z funduszy projektu badawczego MNiSW nr N N407 277339

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Nezelof C.: Gonadal dysgenesis and agenesis: anatomical expression. *Bull. Assos. Anat.*, 1991;75, 43-45.
- [2] Berkovitz G.D., Seeherunvong T.: Abnormalities of gonadal differentiation. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998;12, 133-142.
- [3] Słowikowska-Hilczer J., Kula K.: Kliniczne konsekwencje zaburzeń organogenezy jądra i obwodowego działania steroidów płciowych. *End. Diab. Chor. Przem. Mat.*, 2000;6, Supl. 1, 51-56.
- [4] Wohlfart-Vejø C., Main K.M., Skakkebaek N.E.: Testicular dysgenesis syndrome: foetal origin of adult reproductive problems. *Clin. Endocrinol.*, 2009;71, 459-465.
- [5] Skakkebaek N.E., Rajpert-DeMeyts E., Main K.M.: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum. Reprod.*, 2001;16, 972-978.
- [6] Hoei-Hansen C.E., Holm M., Rajpert-De Meyts E. et al.: Histological evidence of testicular dysgenesis in contralateral biopsies of 218 patients with testicular germ cell cancer. *J. Pathol.*, 2003;200, 370-374.
- [7] Rajpert-DeMeyts E., Hoei-Hansen C.E.: From gonocytes to testicular cancer: the role of impaired gonadal development. *Ann. N. York Acad. Sci.*, 2007;1120, 168-180.
- [8] Słowikowska-Hilczer J.: Xenobiotics with estrogen or antiandrogen action – disruptors of the male reproductive system. *Centr. Europ. J. Med.*, 2006;3, 205-227.
- [9] Thyen U., Lanz K., Holterhus P.M., Hiort O.: Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Horm. Res.*, 2006;66, 195-203.
- [10] Carlsen E., Giwercman A., Keiding N. et al.: Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Brit. Med. J.*, 1992;305, 467-471.
- [11] Swan S.H., Elkin E.P., Fenster L.: The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ. Health Perspect.*, 2000;108, 961-966.
- [12] Sharpe R.M., McKinnell C., Kivlin C. et al.: Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction*, 2003;125, 769-784.
- [13] Skakkebaek N.E., Holm M., Hoei-Hansen C. et al.: Association between testicular dysgenesis syndrome (TDS) and testicular neoplasia: Evidence from 20 adult patients with signs of maldevelopment of the testis. *APMIS*, 2003;111, 1-11.
- [14] Skakkebaek N.E.: Testicular dysgenesis syndrome: new epidemiological evidence. *Int. J. Androl.*, 2004;27, 189-191.
- [15] Andersson A.-M., Jørgensen N., Frydelund-Larsen L. et al.: Impaired Leydig cell function in infertile men: A study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004;89, 3161-3167.
- [16] Joensen U.N., Jørgensen N., Rajpert-DeMeyts E. et al.: Testicular Dysgenesis Syndrome and Leydig cell function. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2008;102, 155-161.
- [17] Risbridger G.P., Kerr J.B., De Kretser D.M.: Evaluation of Leydig cell function and gonadotrophin binding in unilateral and bilateral cryptorchidism: evidence for local control of Leydig cell function by the seminiferous tubule. *Biol. Reprod.*, 1981;24, 534-540.
- [18] Booth J.D., Merriam G.R., Clark R.V. et al.: Evidence for Leydig cell dysfunction in infertile men with a selective increase in plasma follicle-stimulating hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987;64, 1194-1198.
- [19] Mylchreest E., Cattley R.C., Foster P.M.D.: Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to di(n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism? *Toxicol. Sci.*, 1998;43, 47-60.
- [20] Mylchreest E., Sar M., Wallace D. et al.: Fetal testosterone insufficiency and abnormal proliferation of Leydig cells and gonocytes in rats exposed to di(n-butyl) phthalate. *Reprod. Toxicol.*, 2002;16, 19-28.
- [21] Fisher J.S., Macpherson S., Marchetti N. et al.: Human "testicular dysgenesis syndrome": a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. *Hum. Reprod.*, 2003;18, 1383-1394.
- [22] Rajpert-DeMeyts E.: Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum. Reprod. Update*, 2006;12, 303-323.
- [23] McKinnell C., Sharpe R.M., Mahood K. et al.: Expression of insulin-like factor 3 protein in the rat testis during fetal and postnatal development and in relation to cryptorchidism induced by in utero exposure to di (n-butyl) phthalate. *Endocrinol.*, 2005;146, 4117-4126.
- [24] Lim H.N., Freestone S.H., Romero D. et al.: Candidate genes in complete and partial XY sex reversal: Mutation analysis of SRY, SRY-related genes and FTZ-F1. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1998;140, 51-58.
- [25] Müller J., Ritzen E.M., Ivarsson S.A. et al.: Management of males with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. *Horm. Res.*, 1999;52, 11-14.

- [26] Møller H., Evans H.: Epidemiology of gonadal germ cell cancer in males and females. *APMIS*, 2003;111, 43-46.
- [27] Vos J.G., Dybing E., Greim H.A. et al.: Health effects on endocrine-disrupting chemicals on wildlife, with special reference to the European situation. *Crit. Rev. Toxicol.*, 2000;30, 71-133.
- [28] Rajpert-DeMeyts E., Skakkebaek N.E.: The possible role of sex hormones in the development of testicular cancer. *Eur. Urol.*, 1993; 23, 54-59.
- [29] Sharpe R.M.: Hormones and testis development and the possible adverse effects of environmental chemicals. *Toxicol. Lett.*, 2001; 120, 221-232.
- [30] Bonde J.P., Giwercman A.: Occupational hazards to male fecundity. *Reprod. Med. Rev.*, 1995;4, 59-73.
- [31] Jensen T.K., Jorgensen N., Punab M. et al.: Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1770 young men from the general population in five European countries. *Am. J. Epidemiol.*, 2004;159, 49-58.
- [32] Main K.M., Jensen R.B., Asklund C. et al.: Low birth weight and male reproductive function. *Horm. Res.*, 2006;65, 116-122.
- [33] Skakkebaek N.E.: Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet*, 1972;9, 516-517.
- [34] Jacobsen G.K., Nørgaard-Pedersen B.: Placental alkaline phosphatase in testicular germ cell tumours and in carcinoma-in-situ of the testis. *APMIS*, 1984;92, 323-329.
- [35] Rajpert-DeMeyts E., Bartkova J., Samson M. et al.: The emerging phenotype of the testicular carcinoma in situ germ cell. *APMIS*, 2003;111, 267-279.
- [36] Giwercman A., Andrews P.W., Jørgensen N. et al.: Immunohistochemical expression of embryonal marker TRA-1-60 in carcinoma in situ and germ cell tumours of the testis. *Cancer*, 1993;72, 1308-1314.
- [37] Giwercman A., Cantell L., Marks A.: Placental-like alkaline phosphatase as a marker of carcinoma-in-situ of the testis. Comparison with monoclonal antibodies M2A and 43-9F. *APMIS*, 1991;99, 586-594.
- [38] Rajpert-DeMeyts E., Skakkebaek N.E.: Expression of the c-kit protein product in carcinoma in situ and invasive germ cell tumours. *Int. J. Androl.*, 1994;17, 85-92.
- [39] Strohmeier T., Reese D., Press M. et al.: Expression of the c-kit proto-oncogene and its ligand stem cell factor (SCF) in normal and malignant human testicular tissue. *J. Urol.*, 1995;153, 511-515.
- [40] Kang J.L., Rajpert-DeMeyts E., Wiels J. et al.: Expression of the glycolipid globotriaosylceramide (Gb3) in testicular carcinoma in situ. *Virchows Arch.*, 1995;426, 369-374.
- [41] Kang J.L., Rajpert-DeMeyts E., Skakkebaek N.E.: Immunoreactive neuron-specific enolase (NSE) is expressed in testicular carcinoma-in-situ. *J. Pathol.*, 1996;178, 161-165.
- [42] Rajpert-DeMeyts E., Hanstein R., Jorgensen N. et al.: Developmental expression of POU5F1 (OCT-3/4) in normal and dysgenetic human gonads. *Hum. Reprod.*, 2004;19, 1338-1344.
- [43] Hoei-Hansen C.E., Nielsen J.E., Almstrup K. et al.: Transcription factor AP-2gamma is a developmentally regulated marker of testicular carcinoma in situ and germ cell tumors. *Clin. Cancer Res.*, 2004;10, 8521-8530.
- [44] Hoei-Hansen C.E., Almstrup K., Nielsen J.E. et al.: Stem cell pluripotency factor NANOG is expressed in human fetal gonocytes, testicular carcinoma in situ and germ cell tumors. *Histopathol.*, 2005;47, 48-56.
- [45] Rajpert-DeMeyts E., Kvist M., Skakkebaek N.E.: Heterogeneity of expression of immunohistochemical tumour markers in testicular carcinoma in situ: pathogenetic relevance. *Virchows Arch.*, 1996;428, 133-139.
- [46] Andrews P.W.: Teratocarcinomas and human embryology: pluripotent human EC cell lines. Review article. *APMIS*, 1998;106, 158-167.
- [47] Ślówkowska-Hilczner J., Szarras-Czapnik M., Kula K.: Testicular pathology in 46,XY dysgenetic male pseudohermaphroditism: an approach to pathogenesis of testis cancer. *J. Androl.*, 2001;22, 781-792.
- [48] Chemes H., Fuzulin P.M., Venara M.C. et al.: Early manifestation of testicular dysgenesis in children: pathological phenotypes, karyotype correlations and precursor stages of tumour development. *APMIS*, 2003;111, 12-23.
- [49] Rajpert-DeMeyts E., Jorgensen N., Muller J. et al.: Prolonged expression of the c-kit receptor in germ cells of intersex fetal testes. *J. Pathol.*, 1996;178, 166-169.
- [50] Schreiber L., Lifschitz-Mercer B., Paz G. et al.: Double immunolabeling by the RBM and the PLAP markers for identifying intratubular (in situ) germ cell neoplasia of the testis. *Int. J. Surg. Pathol.*, 2003;11, 17-20.
- [51] Cools M., Stoop H., Kersemaekers A.M.F. et al.: Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006;91, 2404-2413.
- [52] Looijenga L., Gillis A.J.M., Stoop H. et al.: Dissecting the molecular pathways of (testicular) germ cell tumour pathogenesis; from initiation to treatment-resistance. *Int. J. Androl.*, 2011;34, e234-e251.
- [53] Looijenga L., Hersmus R., Leeuw H. et al.: Gonadal tumours and DSD, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;24, 291-310.
- [54] Ślówkowska-Hilczner J.: Nuclear DNA content and proliferative potential of human carcinoma in situ cells in testes of intersex children. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 2001;39, 167-168.
- [55] English P.B., Goldberg D.E., Wolff C. et al.: Parental and birth characteristics in relation to testicular cancer risk among males born between 1960 and 1995 in California (United States). *Cancer Causes Control*, 2003;14, 815-825.

- [56] Conte F.A., Grumbach M.M.: Zaburzenia determinacji i różnicowania płci. W: Endokrynologia ogólna i kliniczna (Greenspan F.S. i Gardner D.G., wyd. pol. Lewiński A.), Czelej, Lublin 2004, 545-584.
- [57] Swaab D.F., Hofman M.A. Sexual differentiation of the human brain: A historical perspective. *Prog. Brain Res.*, 1990;61, 361-374.
- [58] Rey R.A., Belville C., Nihoul-Fekete C. et al.: Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum anti-Müllerian hormone measurement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999;84, 627-631.
- [59] Kula K., Słowikowska-Hilcz J.: Konsekwencje zaburzeń działania hormonów płciowych w obrębie centralnego układu nerwowego: zmiany behawioralne, anatomiczne i czynnościowe. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2003;4, 19-39.
- [60] Latos-Bieleńska A., Materna-Kiryluk A., Krawczyński M.R. et al.: Genital malformations in Poland – data from the Polish Registry of Congenital Malformations, *Horm. Res.*, 1999;5, 78.
- [61] Thonneau P.F., Candia P., Mieusset R.: Cryptorchidism: Incidence, risk factors, and potential role of environment; an update. *J. Androl.*, 2003;24, 155-162.
- [62] Bonde J.P., Ernst E., Jensen T.K. et al.: Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet*, 1998;352, 1172-1127.
- [63] Guminska A., Oszukowska E., Kuzanski W. et al.: Less advanced testicular organogenesis is associated with a higher incidence of germ cell neoplasia. *Int. J. Androl.*, 2010;33, 153-162.
- [64] Jorgensen N., Rajpert-DeMeyts E., Main K.M., Skakkebaek N.: Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. *Int. J. Androl.*, 2010;33, 298-303.
- [65] Toppari J., Virtanen H.E., Main K.M., Skakkebaek N.E.: Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome (TDS): Environmental connection. *Birth Defects Res. Clin. Mol. Teratol.*, 2010;88, 910-919.
- [66] Dieckmann K.P., Pichlmeier U.: Clinical epidemiology of testicular germ cell tumours. *World J. Urol.*, 2004;22, 2-14.
- [67] Słowikowska-Hilcz J., Romer T.E., Kula K.: Neoplastic potential of germ cells in relation to disturbances of gonadal organogenesis and changes in karyotype. *J. Androl.*, 2003;24, 270-278.
- [68] Shah M.N., Devesa S.S., Zhu K. et al.: Trends in testicular germ cell tumours by ethnic group in the United States. *Int. J. Androl.*, 2007;30, 206-213.