Analiza stanu somatycznego i rozwoju płciowego chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy oraz określenie częstości występowania u nich guzów typu *testicular adrenal rest tumor* oraz *ovarian adrenal rest tumor*

Analysis of somatic and pubertal status in patients with congenital adrenal hyperplasia and assessment of testicular adrenal rest tumor and ovarian adrenal rest tumor incidence

¹Katarzyna Ziora, ²Elżbieta Borawska-Dziadek, ¹Joanna Oświęcimska, ³Dariusz Kajdaniuk, ⁴Beata Wikiera, ⁴Jolanta Bieniasz, ⁴Anna Nocyńska, ¹Anna Cieślicka, ⁵Janusz Bursa, ⁶Magdalena Serafin, ⁶Ewa Kluczeńska, ⁷Barbara Kalina-Faska, ⁷Ewa Małecka-Tendera

¹Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, SUM w Katowicach, Katedra i Klinika Pediatrii w Zabrze, ²Oddział Pediatrii, Szpital Ruda Śląska, ³Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze SUM w Katowicach, Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii i Endokrynologii w Zabrze, ⁴Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego, Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wzrostu i Rozwoju, ⁵Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze SUM w Katowicach, Klinika Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka Katedry Pediatrii, ⁶Wydział Lekarski w Zabrze SUM w Katowicach, Katedra i Zakład Radiologii Lekarskiej i Radiodiagnostyki, ⁷Wydział Lekarski w Katowicach SUM w Katowicach, Katedra i Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej w Katowicach

¹School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, SUM in Katowice, Department of Paediatrics in Zabrze, ²Department of Pediatrics, Hospital in Ruda Śląska, ³School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, SUM in Katowice, Department of Pathophysiology in Zabrze, ⁴Wrocław Medical University, Faculty of Postgraduate Medical Training, Department and Clinic of Endocrinology and Diabetology for Children and Adolescents, ⁵School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, SUM in Katowice, Department of Intensive Care and Neonatal Pathology, ⁶School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, SUM in Katowice, Department of Radiology and Radiodiagnostics, ⁷School of Medicine in Katowice, SUM in Katowice, Department of Paediatrics, Paediatrics Endocrinology and Diabetes in Katowice

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

Wstęp. W dostępnym piśmiennictwie niewiele jest prac na temat rozwoju somatycznego i płciowego pacjentów z wrodzonym przerostem nadnerczy (WPN). Dane z piśmiennictwa wskazują, że u tych chorych występuje obniżona płodność, a jej najczęstszą przyczyną jest TART (*testicular adrenal rest tumor*). Dane dotyczące częstości występowania TART i *ovarian adrenal rest tumor* (OART) są rozbieżne. **Cel pracy.** 1. Ocena stanu somatycznego i rozwoju płciowego chorych leczonych z powodu WPN. 2. Ocena stężeń hormonów kory nadnerczy i hormonów płciowych w surowicy krwi u chorych z WPN. 3. Ocena częstości występowania guzów jąder typu TART u chłopców

Abstract

Introduction. In the available literature, there is little research on the somatic and sexual development of patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH). Data from the published studies indicate that these patients have reduced fertility the most common resulting from TART (*testicular adrenal rest tumor*). Data on the incidence of ovarian adrenal rest tumor (OART) are divergent. **The aim of the study.** 1. Evaluation of somatic and sexual development of patients treated for CAH. 2. Assessment of serum adrenal and sex hormones concentrations in patients with CAH. 3. Evaluation of testicular tumors of TART type incidence in males and OART in girls and wo-

i mężczyzn i OART u dziewcząt i kobiet z WPN. **Materiał i metody.** Badaniami objęto 68 osób z WPN (12 mężczyzn i 27 chłopców oraz 13 kobiet i 16 dziewcząt). Przeprowadzono badanie fizykalne (ocena rozwoju płciowego, pomiary antropometryczne) i badanie USG jąder oraz jajników. Oceniono stężenie hormonów w surowicy krwi (ACTH, kortyzol, 17-OHP, DHEA-S, LH, FSH, testosteron, estradiol). **Wyniki.** Wzrost 11,1% chłopców był skrajnie niski, a 50% mężczyzn niski. Skrajnie niski wzrost obserwowano u 43,8% dziewcząt i u 30,8% kobiet. Otyłość stwierdzono u 22,2% chłopców i 18,8% dziewcząt, a w grupie dorosłych u 50% mężczyzn i 53,8% kobiet. Cechy *pubertas precox* występowały u 33,3% chłopców i 25% mężczyzn oraz u 43,7% dziewcząt i 23% kobiet. Obecność TART stwierdzono łącznie u 46,2% pacjentów, w tym u 33,3% chłopców, najczęściej obustronnie. Śr. stęż. ACTH i 17-OHP w surowicy krwi były podwyższone i wynosiły rano $232,0 \pm 353,2$ pg/ml i $50,7 \pm 112,94$ ng/ml odpowiednio, a wieczorem $103,5 \pm 173,8$ pg/ml i $6,95 \pm 6,3$ ng/ml odpowiednio. Śr. stęż. kortyzolu we krwi były podwyższone wieczorem ($13,3 \pm 10,0$ µg/dl), a testosteronu, estradiolu, LH, FSH i DHEA-S nie odbiegały od normy. **Wnioski.** 1. Połowa mężczyzn i około 1/3 kobiet chorujących na WPN wykazuje w wieku dorosłym niski wzrost ostateczny. U około połowy chorych z WPN, zarówno kobiet jak i mężczyzn, występuje otyłość. 2. Rozwój płciowy u ok. 30% chorych z WPN jest przyspieszony, na co wskazują obserwowane u tych chorych cechy przedwczesnego dojrzewania płciowego. 3. U chorych z WPN obserwuje się we krwi w godzinach rannych podwyższone stężenia 17-OHP i ACTH, a w godzinach wieczornych podwyższone stężenia ACTH i kortyzolu, co może wynikać z niewystarczającej kontroli leczenia. 4. Obecność TART wykrywa się u ok. 46% chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy, a u ok. 33% mężczyzn zmiany te pojawiają się już w dzieciństwie i najczęściej są obustronne. 5. Obecność zmian w jajnikach o typie OART wykrywa się rzadko, bo u ok. 3% kobiet.

Pediatr. Endocrinol. 2015.14.2.51.19-36.
© Copyright by PTEIDD 2015

Wstęp

Wrodzony przerost nadnerczy (WPN; CAH *congenital adrenal hyperplasia*), opisywany po raz pierwszy w roku 1865 przez de Crecchio [1], należy do najczęstszych defektów dziedzicznych autosomalnie recesywnie u ludzi, wynikających z deficytu jednego z pięciu enzymów od-

men with CAH. **Material and Methods.** The study involved 68 patients with CAH (12 men, 27 boys and 13 women, 16 girls). Physical examination (sexual development, anthropometric measurements) and ultrasound scan of testes or ovaries were performed. Serum levels of hormones (ACTH, cortisol, 17-OHP, DHEA-S, LH, FSH, testosterone, estradiol) was evaluated. **Results.** Height in 11.1% of boys 50% of men was extremely low or low. Extremely low height was observed in 43.8% of the girls and in 30.8% of women. Obesity was found in 22.2% of boys and 18.8% girls, and among adults, in 50% of men and 53.8% of women. Precocious puberty occurred in 33.3% of boys, 25% of men, 43.7% of girls and 23% of women. The presence of TART were found in 46.2% of total number of patients, including 33.3% of boys, usually bilaterally. Mean ACTH plasma and 17-OHP serum levels were elevated in the morning (232.0 ± 353.2 pg/ml and 50.7 ± 112.94 ng/ml, respectively) and in the evening (103.5 ± 173.8 pg/ml and 6.95 ± 6.3 ng/ml, respectively). Mean serum cortisol was increased in the evening (13.3 ± 10.0 µg/dl) and testosterone, estradiol, LH, FSH, and DHEA-S were normal. **Conclusions.** 1. Half of the men and about 1/3 of women with CAH has low final height. Approximately half of the patients with CAH, both women and men are obese. 2. Sexual development in approximately 30% of patients with CAH is accelerated which is demonstrated by precocious puberty. 3. Elevated morning levels of 17-OHP and ACTH as well as increased evening levels of ACTH and cortisol observed in patients with CAH may result from insufficient control of the treatment. 4. The presence of TART is detected in approximately 46% of patients with CAH, in approximately 33% of men, these changes occur in childhood and are usually bilateral. 5. The presence of OART type changes in the ovaries is rarely detected – in approximately 3% of women.

Endokrynol. Ped. 2015.14.2.51.19-36.
© Copyright by PTEIDD 2015

grywających rolę w procesie biosyntezy kortyzolu z cholesterolu. Najczęstszym zaburzeniem steroidogenezy nadnerczowej jest niedobór 21-hydroksylazy, stwierdzany u 95% pacjentów z wrodzonym przerostem nadnerczy. Drugą co do częstości formą WPN jest niedobór 11β-hydroksylazy. Pozostałe defekty enzymatyczne mogą dotyczyć 17α-hydroksylazy i 17,20-liazy, dehydrogenazy

3 β -hydroksysteroidowej oraz białka StAR [2–4]. Najczęstsze formy WPN: niedobór 21-hydroksylazy i 11 β -hydroksylazy są spowodowane mutacjami w genach CYP21 i CYP11, których ekspresja jest stwierdzana wyłącznie w nadnerczach. Trzy pozostałe postacie, stanowiące razem ok. 5% wszystkich przypadków WPN, są wynikiem defektu genów CYP17A1, dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej (HSD3B2) i białka StAR obecnych zarówno w nadnerczach, jak i gonadach. To powoduje, że poza hamowaniem biosyntezy kortyzolu zmniejsza się również wytwarzanie testosteronu, prowadząc do zaburzeń maskulinizacji u płodów męskich [5–7].

Z uwagi na różny stopień deficytu enzymu niedobór 21-hydroksylazy występuje w kilku postaciach. Są to: 1) postać klasyczna: z zespołem utraty soli (SW, *salt wasting form*) charakteryzująca się całkowitym brakiem aktywności 21-hydroksylazy (ok. 75% przypadków postaci klasycznej WPN) lub bez utraty soli, tzw. prosta wirylizacja (SV, *simple virilising form*), gdy aktywność 21-hydroksylazy wynosi około 2%, oraz 2) postać nieklasyczna (NC, *non-classic form*): późno ujawniająca się (*late onset form*), gdy aktywność 21-hydroksylazy wynosi 10–70% oraz utajona (*cryptic form*) – bez objawów klinicznych, rozpoznawana jedynie na podstawie badań biochemicznych i genetycznych [6–10].

Chorzy z WPN są zagrożeni niskim wzrostem ostatecznym, osteoporozą i osteopenią, wynikającymi z przewlekłego stosowania substytucji glikokortykosteroidami. Mają tendencję do otyłości, obniżoną wrażliwość na insulinę, hiperleptynemię i nadciśnienie tętnicze, co niekorzystnie wpływa na układ sercowo-naczyniowy. Stwierdza się u nich częstsze występowanie guzów nadnerczy typu *incidentaloma* oraz hipertrofię, hiperplazję i rozrost gruczolakowaty nadnerczy, spowodowany nadmiarem ACTH [5,8,9,11–14].

Poważnym problemem u chorych z WPN jest obniżona płodność [7,9,15–23].

U mężczyzn WPN jest dobrze poznana przyczyną azoospermii i niepłodności. Przyczyną niepłodności u większości z nich jest przerost heterotropowych ognisk tkanki nadnerczowej w jądrach (*testicular rest tumor* = TART), powodujący pierwotne uszkodzenie jąder [4,5,9,11,13,16–19,21,24–27]. Inną przyczyną dysfunkcji gonadalnej u mężczyzn z WPN może być supresja osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej z powodu wzrostu stężenia androgenów nadnerczowych we krwi [9,11,19,21,27–29]. Rzadsze opisywane przyczyny niepłodności u mężczyzn z WPN to nadmiar estrogenów powodujących zanik kana-

lików nasieniotwórczych, szkliwienie kanalików i zanik komórek śródmiąższowych jądra lub hamujących sekrecję GnRH [60]. Były także opisywane przypadki niewystępowania komórek rozrodczych (*germinal cell aplasia*, „*Sertolli cell only*”) [30].

Częstość występowania TART u mężczyzn z WPN według różnych autorów 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 [25,31–33]. Częstość występowania TART u pacjentów z WPN wzrasta wraz z wiekiem, a rozpowszechnienie TART u dzieci ocenia się na 24–29% [25, 34]. Zmiany te najczęściej rozwijają się u mężczyzn z niedoborem 21-hydroksylazy, ale mogą wystąpić także w rzadszych formach wrodzonego przerostu nadnerczy, w tym w niedoborze 11 β -hydroksylazy. TART jest częściej wykrywalny u pacjentów z ciężką mutacją CYP21A2 i w tych przypadkach może pojawić się już we wczesnym dzieciństwie [35]. Natomiast u pacjentów z nieklasyczną postacią choroby występuje niezwykle rzadko [9].

U kobiet przyczyną obniżonej płodności może być m.in. hiperandrogenemia, hiperprogesteronemia, hiperinsulinizm z otyłością, *oligomenorrhea*, PCOS, nieprawidłowa budowa pochwy i obniżona aktywność seksualna. W wyniku stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów może dochodzić do endogennego hipoadrogenizmu [5,7,12,13,19,22,25,29,36,37]. Innym niekorzystnym czynnikiem wpływającym na płodność u kobiet z WPN może być obecność *ovarian adrenal rest tumors* [13,36]. Występowanie *ovarian adrenal rest tumor* (OART) u kobiet z WPN jest niezwykle rzadkie [13,36,38,39]. Zdecydowanie częściej spotyka się publikacje dotyczące wpływu TART na tkankę jądra, natomiast danych na temat wpływu OART na jajnik brakuje. Opisano dotąd tylko kilka przypadków pacjentek z WPN i towarzyszącym OART [25,38].

W dostępnym piśmiennictwie można znaleźć tylko nieliczne prace oceniające wpływ leczenia na rozwój somatyczny i płciowy pacjentów poddanych substytucyjnej terapii glikokortykosteroidami z powodu wrodzonego przerostu nadnerczy [5,7,9,40]. Niewiele jest też badań dotyczących rozwoju płciowego u tych pacjentów [41] oraz badań oceniających stężenia hormonów płciowych i gonadotropin (LH i FSH) we krwi u dzieci z WPN [42–44].

Cel pracy

1. Ocena stanu somatycznego, rozwoju płciowego oraz hormonów kory nadnerczy i hormonów płciowych w surowicy krwi u chorych leczonych z powodu wrodzonego przerostu nadnerczy.

2. Ocena częstości występowania guzów jąder typu *adrenal rest tumor* (TART) u chłopców i mężczyzn oraz *ovarian adrenal rest tumor* u dziewcząt i kobiet z wrodzonym przerostem nadnerczy.

Pacjenci i metody

Badaniami objęto grupę 68 osób, w tym 39 osób płci męskiej (12 mężczyzn i 27 chłopców) oraz 29 osób płci żeńskiej (13 kobiet i 16 dziewcząt) z rozpoznaną po urodzeniu postacią klasyczną wrodzonego przerostu nadnerczy, będących pacjentami Katedry i Kliniki Pediatrii w Zabrze i Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach oraz Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Analizie retrospektywnej poddano szpitalną dokumentację medyczną oraz karty ambulatoryjne. Skonstruowano formularz badania, w którym ujęto dane pacjenta: wiek, płeć, wykształcenie, posiadane biologiczne potomstwo, obecność w rodzinie WPN, rozpoznanie postaci choroby podstawowej, aktualne leczenie oraz obecność chorób towarzyszących. Przeprowadzono badanie fizykalne, w którym uwzględniono pomiary antropometryczne (masa ciała, wzrost, BMI, BMI-SDS, powierzchnia ciała) oraz istotne odchylenia w badaniu przedmiotowym, ocenę rozwoju wtórnych cech płciowych według skali Tannera. U dziewcząt przyjęto zakres prawidłowego wieku dla wystąpienia *menarche*: 10–15 r.ż. U osób płci męskiej przeprowadzono badanie palpacyjne jąder oraz oceniono ich objętość przy użyciu orchidometru Pradera.

U wszystkich badanych wykonano oznaczenie w surowicy krwi stężenia kortyzolu, ACTH, 17-OHP, DHEA-S, LH, FSH, testosteronu oraz estradiolu u kobiet metodą *ECLIA* (firma ROCHE).

Do badań nie dobierano grupy kontrolnej zdrowych dzieci, ponieważ zakresy norm biologicznych rozwoju somatycznego i rozwoju płciowego są powszechnie znane i ustalone na podstawie obowiązujących w populacji polskiej siatek centylowych oraz za pomocą skali Tannera, zatem wyniki pomiarów masy ciała, wzrostu, BMI i stop-

nia rozwoju płciowego badanych pacjentów odnoszono do tych norm. Z kolei wyniki badań hormonalnych porównywano do powszechnie obowiązujących zakresów referencyjnych norm dla poszczególnych hormonów, uwzględniając płeć i wiek badanych.

U wszystkich badanych wykonano badanie ultrasonograficzne. W grupie chłopców i mężczyzn przeprowadzono badanie USG jąder, a w grupie dziewcząt i kobiet badanie USG miednicy małej z uwzględnieniem oceny jajników.

Na wykonanie powyższych badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (Uchwała Nr KNW/0022/KB1/1/1/11 z dnia 18.01.2011 r.).

Analiza statystyczna

Uzyskane informacje zebrano w formie tabelarycznej i poddano analizie statystycznej. Bazę danych przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym Excel firmy Microsoft, a następnie opracowano przy pomocy programu MedCalc ver.12.4.0.0.

W obliczeniach statystycznych przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$. W ocenie zgodności posłużono się testem D'Agostino-Pearsona oraz histogramami zmiennych z naniesioną krzywą Gaussa. Homogeniczność wariancji sprawdzono testem Levene'a. Dla oceny istotności statystycznej wykorzystano testy nieparametryczne U Manna-Whitneya, ANOVA Rang Kruskala-Wallisa. Stosowano również testy dla porównań wielokrotnych i obliczono współczynniki korelacji Rang Spearmana. Dla zmiennych skategoryzowanych wykonano analizę tabel wielozmiennych, obliczono Chi-kwadrat Pearsona i współczynniki korelacji Tau c Kendala.

Wyniki

Charakterystyka badanych

Średni wiek badanych wynosił $15,0 \pm 6,4$ lat (zakres wieku: 4–30 lat). Celem dokładnej analizy danych, uwzględniającej wiek i płeć, pacjentów podzielono na cztery grupy: chłopców, mężczyzn, dziewcząt i kobiet. W grupie chłopców średni wiek wynosił $13,1 \pm 3,1$ lat, w grupie mężczyzn $25,3 \pm 3,9$ lat, natomiast w grupie dziewcząt $11,4 \pm 3,6$ lat, w grupie kobiet $21,6 \pm 3,1$ lat. Najliczniejsza była grupa chłopców (39,7% badanych), następnie dziewcząt (23,5%), kobiet (19,1%) i mężczyzn (17,6%).

Średnie wartości pomiarów antropometrycznych w poszczególnych grupach przedstawia tabela I.

Tabela I. Średnie wartości pomiarów antropometrycznych u badanych
Table I. Mean values of antropometric parameters in examined subjects

Grupy badanych z WPN	Masa ciała [kg] (zakres)	Wzrost [cm] (zakres)	BMI [kg/m ²] (zakres)	BMI- SDS (zakres)	Powierzchnia ciała (zakres)
chłopcy	49,3 ± 13,9 (14,0- 68,0)	154 ± 18 (96- 175)	20,17 ± 3,2 (13,4- 26,3)	0,72 ± 1,84 (-2,5-4,9)	1,46 ± 0,29 (0,61-1,75)
mężczyźni	73,1 ± 13,8 (52,0- 91,4)	172 ± 9 (149- 183)	24,61 ± 3,7 (17,8- 28,8)	1,66 ± 1,99 (-2,0- 3,9)	1,84 ± 0,18 (1,55-2,05)
dziewczęta	40,6 ± 17,1 (12,5- 78,0)	138 ± 18 (87- 154)	20,39 ± 5,2 (16,2- 33,0)	1,53 ± 2,31 (-1,38-7,1)	1,26 ± 0,33 (0,55-1,8)
kobiety	64,2 ± 16,3 (44,9- 87,0)	158 ± 9 (142- 170)	25,70 ± 6,1 (17,8- 35,4)	2,8 ± 3,47 (-1,68-8,34)	1,57 ± 0,21 (1,4-2,0)

Wykazano, że wzrost 11,1% chłopców był skrajnie niski (< 3 centyla) oraz że 50% mężczyzn także cechował niski wzrost. Dwóch mężczyzn (16,6% badanych) miało skrajnie niski wzrost (< 3 centyla), a czterech (33,3% badanych) miało wzrost odpowiadający 3–10 centylowi. Skrajnie niski wzrost (< 3 centyla) obserwowano także u 43,8% dziewcząt i u 30,8% kobiet. Ponadto u czterech dorosłych pacjentek z WPN (30,8% badanych) wzrost był niski (3–10 centyl).

Otyłość (BMI-SDS > 2) stwierdzono u 22,2% chłopców i 18,8% dziewcząt, a w grupie dorosłych u 50% mężczyzn i 53,8% kobiet.

Większość pacjentów stanowili chorzy z niedoborem 21-hydroksylazy. W ocenianej grupie 72,1% osób chorowało na klasyczną postać WPN z utratą soli (WPN-SW), 25% stanowili pacjenci z postacią klasyczną bez utraty soli (WPN-SV). U jednej pacjentki (1,5% wszystkich badanych) obraz klinicz-

ny pozwolił rozpoznać postać nieklasyczną (WPN-NC), a jedna pacjentka (1,5% chorych) cierpiała z powodu niedoboru 17- α hydroksylazy (WPN-17 α) (tab. II).

U dziesięciu pacjentów (14,7% wszystkich badanych), w tym u pięciu chłopców, dwóch dziewcząt i trzech kobiet, zanotowano rodzinne występowanie WPN. Dwóch dorosłych mężczyzn spośród wszystkich 12 badanych (2,9% chorych) posiadało biologiczne potomstwo. Dzieci tych pacjentów urodziły się zdrowe.

W grupie kobiet żadna nie posiadała potomstwa i do momentu badania żadna z nich nie zaszła jeszcze w ciążę. Jedna z badanych skarżyła się, że od trzech lat stara się o dziecko, ale ma trudności z zajściem w ciążę.

Łącznie u 61,8% pacjentów stwierdzono odchylenia w badaniu przedmiotowym przeprowadzonym zgodnie ze skonstruowanym formularzem.

Tabela II. Rozkład postaci klinicznych WPN w poszczególnych grupach
Table II. Distribution of clinical types of CAH in subgroups

Grupy badanych z WPN	WPN-SW liczebność (odsetek)	WPN-SV liczebność (odsetek)	WPN-NC liczebność (odsetek)	WPN-17 liczebność (odsetek)
chłopcy	21	6	0	0
mężczyźni	11	1	0	0
dziewczęta	8	8	0	0
kobiety	9	2	1	1
OGÓŁEM	49 (72,1%)	17 (25,0%)	1 (1,5%)	1 (1,5%)

WPN-SW: postać klasyczna WPN z zespołem utraty soli; WPN-SV: postać klasyczna WPN bez utraty soli; WPN-NC: postać nieklasyczna WPN; WPN – 17 α – WPN z niedoborem 17- α hydroksylazy.

U pięciu chorych (7,4%) stwierdzono zaburzone proporcje ciała (wydłużenie tułowia w stosunku do długości kończyn). Spośród innych odchyleń w badaniu fizykalnym najczęściej, bo u 26,5% badanych (18 osób), obserwowano zmiany trądzikowe i łojotokowe. U 16 pacjentów (23,5%) stwierdzono nadmiernie rozwiniętą tkankę mięśniową, u 15 pacjentów (22,1%) cisawe zabarwienie powłok skórnych i/lub przebarwienia skórne, u sześciu badanych kobiet (8,8%) nadmierne owłosienie o typie hirsutyзму.

Częstość występowania odchyleń w badaniu przedmiotowym w grupie badanych osób z podziałem na płeć żeńską i męską przedstawiają ryciny 1 i 2.

Badanie palpacyjne jąder wykazało zmiany (powiększenie, twardość, bolesność) u trzech (7,7%) dorosłych chorych z WPN.

Na podstawie danych z wywiadu i dokumentacji medycznej zanotowano, że ogółem u 32,4%

badanych występowały w przeszłości lub aktualnie objawy przedwczesnego dojrzewania płciowego (*pubertas praecox*). W grupie chłopców cechy te obserwowano u 33,3%, a wśród mężczyzn u 25% badanych. Natomiast u dziewcząt objawy *pubertas praecox* występowały u 43,7%, a wśród kobiet u 23% badanych. Wśród dziesięciu osób płci żeńskiej przeważało rozpoznanie WPN-SV (8 chorych). Pozostałe dwie chorowały na WPN-SW. U osób płci męskiej rozkład pacjentów z objawami przedwczesnego dojrzewania płciowego w zależności od postaci klinicznej kształtował się następująco: siedmiu chorych z WPN-SW i sześciu z WPN-SV. Czterech pacjentów płci męskiej wykazało przedwczesne dojrzewanie płciowe Gn-RH zależne (trzech z WPN-SV i jeden z WPN-SW).

Wiek pierwszej miesiączki u badanych pacjentek wynosił średnio 13,8 lat. Wśród badanych dziewcząt z WPN pięć z nich miesiączkowało, natomiast w grupie 13 dorosłych kobiet miesiączki

Ryc. 1. Częstość stwierdzonych odchyleń w badaniu przedmiotowym u płci żeńskiej

Fig. 1. Frequency of abnormalities in physical examination in females

Ryc. 2. Częstość stwierdzonych odchyleń w badaniu przedmiotowym u płci męskiej

Fig. 2. Frequency of abnormalities in physical examination in males

występowały tylko u sześciu pacjentek, co stanowiło 46,2% badanych w tej grupie. Ogółem u miesiączkujących pacjentek u 66% krwawienia były skąpe i nieregularne.

U pięciu pacjentek (w wieku 19–23 lat) przy prawidłowym rozwoju owłosienia płciowego stwierdzono nieadekwatny do wieku, zbyt słaby rozwój piersi, oceniany według skali Tannera. Wśród tych chorych cztery nie miesiączkowały. U trzech chorych płci męskiej, w tym u dwóch mężczyzn (w wieku 19 i 30 lat) oraz u jednego chłopca (w wieku 15 lat), obserwowano opóźnienie dojrzewania płciowego.

W badaniu USG jąder wykazano, że objętość jąder u mężczyzn była prawidłowa dla wieku (12–30 ml). Średnia objętość jądra prawego wynosiła 30,5 ± 28,0 ml, a lewego 23,5 ± 13,3 ml. W grupie chłopców średnia objętość jądra prawego wynosiła 8,43 ± 7,6 ml, a lewego 8,44 ± 7,8 ml.

Obecność zmian guzowatych w jądrach o typie TART obserwowano łącznie u 18 pacjentów (46,2% wszystkich badanych), w tym u 9 chłopców (33,3% w tej grupie wiekowej). Najmłodsi pacjenci z opisywaną zmianą mieli 13 lat. Poza jednym przypadkiem wszystkie pozostałe guzy TART występowały w jądrach obustronnie.

U 46,2% chorych stwierdzano inne zmiany w badaniu USG jąder. Były to: torbiele u 8 pacjentów (20,5%), w tym u 5 chłopców i 3 dorosłych, żylaki powrózka nasiennego u 6 chorych (15,4%), w tym u 5 chłopców i u jednego dorosłego pacjenta. Zwapnienia w jądrach wykryto u czterech mężczyzn, co stanowiło 10,4% wszystkich badanych.

Wśród badanych pacjentów najwięcej z nich miało wykrytą jedną zmianę w jądrach (33,3%) i najczęściej był to guz typu TART. Z dwoma zmianami było 23,1% chorych. Jeden dorosły pacjent (2,6%) wykazywał wszystkie opisywane patologie w jądrach.

Guz jajnika o typie *ovarian adrenal rest tumor* (OART) stwierdzono tylko u jednej dziewczynki z WPN-SW (3,4% badanych dziewcząt i kobiet), co udokumentowano badaniami dodatkowymi (USG gonad, laparoscopia, badanie histopatologiczne).

Wyniki średnich stężeń badanych hormonów w surowicy krwi podano w tabeli III.

Średnie stężenia ACTH w surowicy krwi w godzinach rannych (6:00–8:00) wynosiły 232,0 ± 353,2 pg/ml, a wieczorem (23:00–24:00) 103,5 ± 173,8 pg/ml i we wszystkich grupach były podwyższone w stosunku do normy. Średnie stężenia kortyzolu w surowicy krwi w godzinach rannych wynosiły 8,39 ± 9,0 µg/dl i mieściły się w normie,

a wieczorem były podwyższone (13,3 ± 10,0 µg/dl). Średnie stężenia 17-OHP w surowicy krwi także były podwyższone (50,7 ± 112,94 ng/ml). Natomiast średnie stężenia DHEAS w surowicy krwi były prawidłowe i wynosiły u chłopców 115,5 ± 118,1 µg/dl, u mężczyzn 97,9 ± 73,1 µg/dl, u dziewcząt 80,3 ± 97,7 µg/dl, a u kobiet 75,9 ± 89,5 µg/dl (tab. III).

Średnie stężenia LH w surowicy krwi nie odbiegały od normy we wszystkich badanych grupach i wynosiły u chłopców 4,08 ± 4,8 mUI/ml, u mężczyzn 4,01 ± 2,7 mUI/ml, u dziewcząt 2,8 ± 3,4 mUI/ml, a u kobiet 4,6 ± 7,0 mUI/ml. Podobnie było ze średnim stężeniem FSH, które wynosiło w surowicy krwi u chłopców 4,16 ± 5,2 mUI/ml, u mężczyzn 4,87 ± 2,3 mUI/ml, u dziewcząt 3,9 ± 2,4 mUI/ml, a u kobiet 8,7 ± 14,5 mUI/ml (tab. III).

Średnie stężenia testosteronu w surowicy krwi także były prawidłowe i w grupie chłopców wynosiły 172,46 ± 141,7 ng/dl, u mężczyzn 405,2 ± 119,2 ng/dl, zaś w grupie dziewcząt 48,5 ± 46,6 ng/dl, a u kobiet 72,5 ± 88,0 ng/dl (tab. III). Jednakże u 10 pacjentek (w wieku 9–27 lat) stężenia testosteronu były podwyższone, większość z nich nie miesiączkowała.

Średnie stężenia estradiolu u dziewcząt wynosiły 55,54 ± 46,5 pg/ml, a u kobiet 69,37 ± 111,3 pg/ml i były w normie (tab. III).

Analiza postępowania terapeutycznego u badanych chorych wykazała, że pacjenci byli leczeni hydrokortyzonem, deksametazonem, prednizonem, a chorzy z WPN-SW dodatkowo fludrokortyzonem. Większość pacjentów (62 chorych, tj. 91,2% wszystkich badanych) była leczona hydrokortyzonem w średniej dawce 13,83 ± 4,3 mg/m². Podaży fludrokortyzonu wymagała większość pacjentów z WPN-SW, a średnie dawki tego leku wynosiły 0,086 ± 0,17 mg/dobę. Deksametazon przyjmowało 15 chorych w średniej dawce 0,42 ± 0,23 mg/dobę. Czterech dorosłych pacjentów otrzymywało prednizon w średniej dawce 8,0 mg/dobę. Rodzaj stosowanego leczenia oraz średnie dawki leków przedstawia tabela IV.

Omówienie

Protokół niniejszego badania zakładał przebadanie chorych z WPN leczonych w trzech ośrodkach klinicznych, bez względu na postać choroby. Dopiero szczegółowa analiza badanej grupy pozwoliła wykazać, jaki był rozkład poszczególnych postaci WPN. Z badań nie zostały wyłączone dwie

Tabela III. Średnie stężenia hormonów w surowicy krwi u badanych chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy
Table III. Mean concentrations of hormones in subjects with congenital adrenal hyperplasia

Grupy badanych z WPN	chłopcy	mężczyźni	dziewczynki	kobiety	wartość średnia całej grupy
ACTH rano (n: 7,2- 63,3 pg/ml)	326,9 ± 441,5 (2,0- 1477,0)	250,4 ± 311,8 (4,86- 1090)	162,1 ± 285,2 (2,3- 929,8)	101,2 ± 196,7 (0,5- 620,2)	232,02 ± 353,2 (0,5- 1477,0)
ACTH wieczór (n: 5,0-37,0 pg/ml)	156,7 ± 204,5 (4,9- 631,0)	25,3 ± 22,4 (9,4 - 41,2)	19,9 ± 0 (19,9)	5,88 ± 0,8 (4,9- 6,2)	103,4 ± 173,8 (4,9- 631,0)
Kortyzol rano (n: 6,2-19,4 µg/dl)	5,1 ± 6,2 (0,15- 30,5)	15,2 ± 8,7 (2,3- 28,4)	4,9 ± 3,0 (0,28- 10,2)	14,2 ± 13,5 (0,1- 42,7)	8,39 ± 9,0 (0,1- 42,7)
Kortyzol wieczór (n: 2,3-11,9 µg/dl)	14,0 ± 10,1 (1,47- 35,1)	21,0 ± 13,3 (11,6- 30,5)	16,6 ± 0,03 (16,62- 16,67)	3,0 ± 3,4 (0,1- 6,8)	13,3 ± 10,0 (0,1- 35,1)
17-OHP (n: 0,5-2,4 ng/ml)	37,9 ± 40,6 (0,09- 134,0)	81,7 ± 115,4 (1,46- 366,0)	72,2 ± 195,6 (0,16- 722,0)	15,5 ± 18,9 (0,77- 57,5)	50,7 ± 112,9 (0,09- 772,0)
FSH (n K: 1,7-13,4 mIU/ml, n M: 2,0-9,2 mIU/ml)	4,1 ± 5,1 (0,19- 25,7)	4,8 ± 2,3 (1,6- 9,2)	3,9 ± 2,3 (0,4- 7,9)	8,6 ± 14,4 (0,1- 52,0)	5,0 ± 7,3 (0,1- 52,0)
LH (n K: 2,4-12,6 mIU/ml, n M: 1,5-9,0 mIU/ml)	4,08 ± 4,8 (0,01- 17,0)	4,01 ± 2,6 (1,4- 8,7)	2,7 ± 3,4 (0,1- 9,7)	4,6 ± 7,0 (0,1- 26,3)	3,8 ± 4,7 (0,01- 26,3)
Testosteron (n K: 6,0- 86,0 ng/dl, n M: 270-1100 ng/dl)	172,46 ± 141,7 (2,55- 382,4)	405,2 ± 119,2 (233,6- 579,0)	48,5 ± 46,6 (2,5- 115,0)	72,5 ± 88,0 (2,56- 289,8)	127,0 ± 169,8 (0,2- 579,0)
Estradiol (n: 12,5-166,0 pg/ml)	-	-	55,5 ± 46,4 (15,7- 164,0)	69,3 ± 111,3 (5,0- 391,0)	61,6 ± 80,3 (5,0- 391,0)
DHEA-S (n: 65,1-386 µg/dl)	115,4 ± 118,1 (4,4- 440,0)	97,8 ± 73,1 (50,4- 271,3)	80,3 ± 97,6 (0,1- 356,0)	75,9 ± 89,5 (15,0- 275,1)	94,8 ± 99,7 (0,1- 440,0)

kobiety z innymi postaciami WPN (formą nieklasyczną niedoboru 21-hydroksylazy i niedoborem 17- α hydroksylazy). Co prawda można było wykluczyć z badań pacjentkę, u której ostatecznie postawiono rozpoznanie nieklasycznej formy niedoboru 21-hydroksylazy, lecz chora ta była w okresie dzieciństwa leczona tak samo jak pacjenci z WPN-SV, a diagnozę WPN-NC postawiono dopiero w wieku dorosłym na podstawie obrazu klinicznego i przebiegu choroby.

Wyraźna rozbieżność pomiędzy dużą częstością występowania postaci nieklasycznej WPN w populacji ogólnej a małą liczbą pacjentów z tą postacią choroby w ocenianej przez nas grupie była zapewne spowodowana rzadkim rozpoznawaniem tej choroby we wczesnym wieku dziecięcym, co wynika z łagodniejszego przebiegu tej formy WPN.

W piśmiennictwie można znaleźć opisy przypadków rodzinnego występowania wrodzonego

przerostu nadnerczy u rodzeństwa [5]. W badaniu przeprowadzonym przez Stikkelbroeck i wsp. [45] w grupie 17 pacjentów płci męskiej chorujących na WPN z powodu niedoboru 21-hydroksylazy były dwie pary rodzeństwa. Podobnie było w badaniu Mouritsen i wsp. [35] przeprowadzonym w grupie 49 mężczyzn z WPN. Inni autorzy [46] opisali przypadek występowania WPN z powodu niedoboru 11- β hydroksylazy u dwóch braci i siostry. W naszym badaniu u prawie 15% osób, bo aż u dziesięciu pacjentów, w tym u pięciu chłopców, dwóch dziewcząt i trzech kobiet, zanotowano rodzinne występowanie wrodzonego przerostu nadnerczy.

Chorzy z WPN leczeni substytucyjnie, ale nieadekwatnie do zapotrzebowania rosną początkowo szybko, lecz wskutek przedwczesnego zarastania chrząstek nasadowych indukowanych przez hormony płciowe ich wzrost ostateczny jest obniżony

Tabela IV. Leki przyjmowane przez pacjentów w badanych grupach
Table IV. Medication used in patients from examined groups

	HYDROKORTYZON		FLUDROKORTYZON		DEKSAMETAZON		PREDNIZON	
GRUPY BADA- NYCH Z WPN	LICZBA LECZO- NYCH	ŚREDNIA DAWKA (mg/m ² pc)	LICZBA LECZO- NYCH	ŚREDNIA DAWKA (mg/dobę)	LICZBA LECZO- NYCH	ŚREDNIA DAWKA (mg/dobę)	LICZBA LECZO- NYCH	ŚREDNIA DAWKA (mg/dobę)
CHŁOPCY	26	15,53±4,5 (8,2-25,0)	19	0,06±0,03 (0,025-0,125)	4	0,40±0,4 (0,125-1,0)	0	0
MĘŻCZYŹNI	11	13,05±3,0 (9,5-19,3)	11	0,05±0,02 (0,025-0,1)	4	0,43±0,12 (0,25-0,5)	2	8,0±0,0 (8,0)
DZIEWCZYNI	16	11,65±3,8 (5,5-20,0)	9	0,19±0,39 (0,025-1,25)	3	0,37±0,33 (0,125-0,75)	0	0
KOBIETY	9	13,69±4,6 (7,5-21,0)	7	0,06±0,01 (0,05-0,075)	4	0,43±0,12 (0,25-0,5)	2	8,0±0,0 (8,0)
WARTOŚĆ ŚREDNIA CA- ŁEJ GRUPY	62	13,82±4,3 (5,5-25,0)	46	0,08±0,17 (0,025-1,25)	15	0,41±0,2 (0,125-1,0)	4	8,0± (0,8)
ODSETEK	91,17%		46,6%		22,05%		5,88%	

w stosunku do potencjału genetycznego. Obserwuje się też u nich często nieprawidłowe proporcje ciała (relatywnie długi tułów w stosunku do długości kończyn). Stosowanie zbyt dużych dawek glikokortykosteroidów może opóźniać wzrost także wskutek hamowania wydzielania hormonu wzrostu [5,3,7,8].

Według niektórych autorów wzrost ostateczny chorych z klasyczną postacią WPN jest często niższy o około 2–3 odchylenia standardowe (SD) w porównaniu do osób zdrowych, natomiast w postaci nieklasycznej jest prawidłowy, zbliżony do wzrostu innych członków rodziny [2,5].

Badanie Cabrera i wsp. [40] prowadzone w grupie 30 mężczyzn (wiek 17–43 lat) z niedoborem 21-hydroksylazy wykazało, że wszyscy badani przez nich chorzy mieli niższy wzrost ostateczny niż przewidywany na podstawie wstępnych szacunków. Nie było istotnych różnic we wzroście pomiędzy pacjentami z formą WPN z utratą soli (WPN-SW) a prostą wirylizacją (WPN-SV). Nie stwierdzono także korelacji pomiędzy wzrostem końcowym a kontrolą hormonalną i wiekiem kostnym u tych pacjentów.

Nasze badanie potwierdza doniesienia innych autorów. Wzrost ostateczny dorosłych pacjentów wskazał na znaczny odsetek niskich osób. Połowę dorosłych mężczyzn z WPN cechował niski wzrost, zaś u ok. 19% chłopców wzrost był skrajnie niski.

Skrajnie niski wzrost zaobserwowano także u 44% dziewcząt i 30% kobiet. Wśród pacjentów z niskim wzrostem zdecydowanie dominowała postać z zespołem utraty soli.

Według niektórych autorów utrzymanie prawidłowego wzrostu jest uzależnione przede wszystkim od prawidłowego leczenia, zwłaszcza w dwóch okresach życia, kiedy szybkość wzrastania jest największa, tj. u niemowląt w pierwszych 6 miesiącach życia oraz w okresie dojrzewania [7,9,41]. Sugeruje się, że w okresie dojrzewania rośnie wrażliwość receptorów na glikokortykosteroidy, co może prowadzić do nasilenia zahamowania wzrostu [17].

Autorzy podkreślają, że przekraczanie dawki 20 mg/m²/dobę u noworodków i 15–17 mg/m²/dobę u dorastających dzieci skutkuje zwolnieniem szybkości wzrastania i niższym wzrostem ostatecznym w wieku dorosłym, niezależnie od płci [9,41].

Według Małeckiej-Tendery i wsp. [47] chorzy z klasyczną formą WPN stosując konwencjonalną terapię mają szansę osiągnąć wzrost końcowy porównywalny z prognozowanym. Gorsze efekty obserwuje się u chorych stosujących prednizon zamiast hydrokortyzonu. Według tych autorów w okresie gwałtownego wzrostu proponowana dawka HCT nie powinna przekraczać 20 mg/m²/dobę. Koreluje to z badaniami przeprowadzonymi przez Bonfiga i wsp. [41]. Autorzy ci wykazali, że

stosowanie rekomendowanych konwencjonalnych dawek HCT (20–25 mg/m²/dobę) przyczynia się do zwolnienia tempa wzrastania w okresie pokwitania u pacjentów z WPN niezależnie od płci, w wyniku czego wzrost ostateczny pozostaje na niższym poziomie. Autorzy ci postulują także, że można poprawić efekt wzrostowy redukując dawkę HCT w okresie dojrzewania do 17 mg/m²/dobę.

Większość ocenianych przez nas pacjentów obu płci była leczona hydrokortyzonem w średniej dawce ok. 13–14 mg/m²/dobę. W grupie chłopców średnie dawki HCT wynosiły 15,5 ± 4,5 mg/m²/dobę, ale rozpiętość stosowanych dawek była duża i wynosiła 8,2–25,0 mg/m²/dobę, zaś w grupie dziewcząt odpowiednio 11,6 ± 3,8 mg/m²/dobę z rozpiętością dawek 5,5–21,0 mg/m²/dobę. Te dane mogą wskazywać, że część dzieci w okresie dorastania być może była leczona zbyt dużymi dawkami hydrokortyzonu, co niekorzystnie wpływa na wzrost ostateczny.

W ostatnim czasie coraz większą uwagę u pacjentów z WPN zwraca się na czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Najczęściej obserwowana jest u nich otyłość. Według wielu badań przez cały okres dzieciństwa pacjenci ci mają podwyższony wskaźnik BMI. Oprócz otyłości u pacjentów z postacią klasyczną WPN częściej niż w normalnej populacji stwierdza się hiperinsulinizm, insulinoporność oraz hiperleptynemię. Nieprawidłowości te sprzyjają rozwojowi zespołu metabolicznego, w tym dysfunkcji śródbłonna i rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [4,9,11,13]. W badaniu przeprowadzonym przez Arita i wsp. [20] w grupie 203 dorosłych pacjentów z WPN u 41% badanych stwierdzono otyłość, u 46% hipercholesterolemię, a u 29% insulinoporność.

Wyniki te korelowały z innym badaniem oceniającym czynniki ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u mężczyzn z WPN. Zanotowano, że u wszystkich pacjentów powyżej 30 r.ż. czynniki ryzyka tych chorób były podwyższone. Ponadto według tych autorów ryzyko rozwinięcia się choroby sercowo-naczyniowej było wyższe u chorych leczonych hydrokortyzonem w porównaniu z terapią prednizolonem [21].

W badaniu przeprowadzonym przez Bonfiga i wsp. [41] wskaźnik BMI mieścił się powyżej średniej u wszystkich pacjentów z WPN niezależnie od płci. U chłopców na początku dojrzewania wskaźnik BMI-SDS wynosił 1,2 ± -0,9 i był znamienne wyższy w porównaniu do okresu po osiągnięciu dojrzałości płciowej: BMI-SDS: 0,9 ± -0,9. Dodatkowo u mężczyzn z prostą wirylizacją (WPN-SV)

wskaźnik BMI był istotnie statycznie wyższy niż w grupie WPN-SW. Natomiast u kobiet nie zanotowano różnic w BMI-SDS na początku i po zakończeniu dojrzewania. Nie było też różnic biorąc pod uwagę obie formy WPN.

Inni autorzy przeprowadzili badania w grupie 19 chłopców z WPN w wieku 2–10 lat. W porównaniu z grupą kontrolną chłopcy chorujący na WPN mieli wyższe wartości BMI [48]. Z kolei Falhammar i wsp. [21] zwrócili uwagę na niekorzystny wpływ otyłości na płodność chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy.

W niniejszej pracy otyłość stwierdzono aż u 22% chłopców i u prawie 19% dziewcząt, a w grupie dorosłych u połowy mężczyzn i ok. 54% kobiet. Otyłość u chłopców i mężczyzn przeważała u chorych z zespołem utraty soli, a wszystkie dziewczęta otyłe miały prostą wirylizację (WPN-SV). Cztery pacjentki leczyły się dodatkowo z powodu otyłości przebiegającej z hiperinsulinizmem.

Większość odchyień od normy wykrywanych w badaniu fizykalnym u pacjentów z WPN wynika z nadmiernej androgenizacji. Hiperandrogenizacja pojawiająca się w życiu płodowym powoduje u dziewcząt maskulinizację zewnętrznych narządów płciowych. W najcięższych postaciach choroby może prowadzić do obojnectwa rzekomego. Zmienny stopień wirylizacji wynika zarówno z różnic w początkowych stężeniach androgenów nadnerczowych, jak i z różnego stopnia ich konwersji obwodowej do aktywniejszych związków. Duże ilości Δ4-androstendionu podlegają w tkankach obwodowych oraz w guzku płciowym rosnącego płodu konwersji do testosteronu, indukującego rozwój wirylizacji. U dziewcząt z maskulinizacją zewnętrznych narządów płciowych konieczne jest wykonanie plastyki łechtaczki (*clitoroplastyka*) z zaoszczędzeniem pęczka naczyniowo-nerwowego oraz plastyki pochwy. Najnowsze doniesienia kliniczne wskazują, że optymalny wiek do wykonania tego zabiegu to wiek niemowlęcy [8,13,49]. Najczęstsze powikłanie plastyki pochwy stanowi zwężenie jej ujścia, które może wymagać powtórnej operacji, zwykle w okresie dojrzewania [8,13,50].

W badanej przez nas grupie ok. 35% pacjentek miało w przeszłości wykonaną plastykę krocza. U czterech z nich z powodu zarośnięcia pochwy lub zwężonego ujścia konieczna była reoperacja z plastyką krocza. W naszym poprzednim badaniu [50] w grupie 43 dziewcząt z obojnaczymi narządami płciowymi (w tym 38 z WPN), u których w dzieciństwie (w wieku 10 miesięcy – 15 lat) wy-

konano plastykę krocza, zanotowano, że u siedmiu dziewcząt była konieczna reoperacja z powodu zwężenia pochwy.

Utrzymujące się wysokie stężenia androgenów w okresie rozwoju dziecka mogą prowadzić u chorych z WPN do przedwczesnego dojrzewania płciowego [5,7,8,38,14]. W badanej przez nas grupie u ok. 1/3 chorych z WPN występowały w przeszłości lub aktualnie objawy przedwczesnego dojrzewania płciowego (*pubertas praecox*). Czterech pacjentów płci męskiej wykazywało prawdziwe przedwczesne dojrzewanie płciowe GnRH- zależne. U pozostałych dziewięciu obserwowano cechy rzekomego przedwczesnego pokwitania.

Objawy przedwczesnego dojrzewania płciowego mogą być pierwszym symptomem nierozpoznanego wcześniej wrodzonego przerostu nadnerczy. Na przykład Erdogan i wsp. [51] opisali przypadek 7-letniego chłopca, który był diagnozowany z powodu przedwczesnego dojrzewania płciowego, hiperpigmentacji oraz powiększenia jąder. W badaniu palpacyjnym oraz USG stwierdzono powiększenie jąder, co w połączeniu z wykonanymi u niego badaniami hormonalnymi pozwoliło na postawienie rozpoznania WPN z powodu niedoboru 21-hydroksylazy.

Wśród badanych przez nas pacjentów nie u wszystkich postawiono rozpoznanie po urodzeniu. Późne rozpoznanie choroby było stawiane w przypadkach WPN-SV, a najczęstszym symptomem choroby, który wskazywał na prawidłowe rozpoznanie, było przedwczesne pojawienie się owłosienia płciowego.

U dorastających dziewcząt i kobiet nadmierna androgenizacja objawia się głównie hirsutyzmem, obserwowanym u prawie 40% pacjentek z nieklasyczną postacią WPN, a także trądzikiem, nasilonym łojotokiem, łysieniem typu męskiego, powiększeniem łechtaczki, zaburzeniami miesiączkowania, zespołem policystycznych jajników, co może w konsekwencji prowadzić do niepłodności. Z kolei u dorastających chłopców występuje nadmierne owłosienie ciała, przedwczesny zarost na twarzy, trądzik, niskie brzmienie głosu, nadmierny rozwój tkanki mięśniowej. Może dochodzić do rozwoju ginekomastii w okresie okołopokwitaniowym, oligospermii i niepłodności [5,3,7,8].

W grupie badanych przez nas chorych z WPN odchylenia w badaniu przedmiotowym były szczególnie dotkliwe u kobiet. Było to nadmierne umięśnienie, trądzik i przebarwienia skóry. Za cisawe zabarwienie skóry u chorych z WPN jest odpowiedzialny wysoki poziom ACTH, którego N-

-końcowy fragment jest identyczny z hormonem -melanotropowym (-MSH). Fakt ten tłumaczy pobudzający wpływ ACTH na melanocyty [52]. Cisawe zabarwienie skóry obserwowano aż u ok. 22% badanych przez nas chorych, co mogło wskazywać na wyższe stężenia ACTH we krwi u tych pacjentów.

Są dowody na to, że na rozwój płciowy i zachowanie płodności u chorych z WPN wpływają niekorzystnie zaburzenia hormonalne wynikające z choroby podstawowej. Wiadomo, że płodność jest znacząco obniżona zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet z WPN [7,9,15–23].

U pięciu badanych przez nas pacjentek dorosłych, mimo prawidłowego rozwoju owłosienia płciowego, stwierdzono nieadekwatny do wieku rozwój piersi według skali Tannera. Wśród tych chorych aż cztery nie miesiączkowały. Z kolei u trzech chorych płci męskiej, w tym u dwóch mężczyzn oraz u jednego chłopca, obserwowano znaczne opóźnienie dojrzewania płciowego.

Bonfig i wsp. [41] oceniając rozwój płciowy pacjentów z WPN zauważyli, iż rozwój piersi był słabiej zaawansowany u pacjentek z WPN w porównaniu ze zdrowymi dziewczętami, ale rozpoczynał się zmiennie wcześniej u pacjentek z postacią WPN-SV aniżeli u chorujących na zespół utraty soli. U chłopców z WPN początek rozwoju płciowego (stadium 2 według skali Tannera) występował wcześniej w porównaniu ze zdrową populacją i zdecydowanie szybciej w grupie z postacią WPN-SV niż WPN-SW. Owłosienie łonowe było wcześniej obserwowane zarówno u dziewcząt, jak i chłopców z WPN w stosunku do dzieci zdrowych ze zdecydowanie wcześniejszą tendencją do *adrenarche* dla postaci WPN-SV aniżeli WPN-SW. Dane te korelują z wynikami naszych badań, w których zaobserwowano, że stopień zaawansowania rozwoju płciowego wcześniej przebiegał u pacjentów obu płci z prostą wirylizacją, a nie z zespołem utraty soli.

W badaniu opisywanym przez Bonfiga i wsp. pierwsza miesiączka występowała u pacjentek z WPN w $13,5 \pm 1,6$ roku życia i nie wykazano istotnych różnic w wieku występowania *menarche* w porównaniu z grupą dziewcząt zdrowych oraz w zależności od postaci choroby [41]. U badanych przez nas pacjentek wiek pierwszej miesiączki był podobny i wynosił średnio 13,8 lat. Natomiast miesiączki występowały tylko u ok. 46% dorosłych kobiet z WPN, a u ok. 66% były nieregularne i skąpe.

Niekorzystnym czynnikiem wpływającym na płodność u kobiet z WPN jest obecność *ovarian ad-*

renal rest tumors (OART). Resztkowa tkanka nadnerczowa może uszkadzać funkcję jajnika u pacjentek z WPN poprzez ucisk na jego prawidłową tkankę oraz przez miejscową produkcję steroidów, których działanie koliduje z prawidłową czynnością jajnika [36,53].

W niniejszym badaniu tylko u jednej chorej dziewczynki z WPN- SW na podstawie badań histopatologicznych potwierdzono guz jajnika o typie OART.

W badaniach obrazowych (USG, MRI) przeprowadzonych przez Stikkelbroeck i wsp. [53] w grupie 13 pacjentek z WPN w wieku 14,8–23,5 lat nie znaleziono u żadnej z nich zmiany o typie OART w jajnikach. Dotychczas opisano tylko kilka przypadków chorych kobiet z tą zmianą [25,38]. Claahsen i wsp. [54] opisali 4-miesięczną dziewczynkę zmarłą wskutek ostrej niewydolności nadnerczy z powodu wcześniej nierozpoznanego WPN, u której w badaniu sekcyjnym wykryto OART. Inni autorzy opisali przypadek *ovarian adrenal rest tumor* u 18-letniej pacjentki z WPN, u której wykonane badanie USG wykazało obecność nieprawidłowych mas w jajniku, a badania PET/CT z F-fluorodeoksyglukozą ujawniły kolejne nieprawidłowe masy w tkance brunatnej zlokalizowanej w typowych miejscach położonych nadprzeponowo. Badanie histopatologiczne usuniętych laparoskopowo zmian w jajniku potwierdziły u tej chorej diagnozę OART [38].

Guz OART jest trudny do wizualizacji. U mężczyzn tkanka jądra otaczająca zmianę jest na ogół homogenna, natomiast tkanka jajnika jest znacznie bardziej heterogenna. W badaniu USG OART daje obraz małych hipoechogenicznych torbieli, a nawet może przypominać morfologicznie policystyczne zmiany w obrębie jajnika, co dodatkowo utrudnia wykrycie hipoechogenicznej resztkowej tkanki nadnerczowej [13,36,53]. W związku z powyższym rodzi się pytanie, czy występujący u pacjentek z WPN częściej niż u zdrowej populacji zespół policystycznych jajników niejednokrotnie nie jest nierozpoznanym guzem typu OART.

Wrodzony przerost nadnerczy jest dobrze poznaną przyczyną azoospermii i niepłodności u mężczyzn. Ogólnie wiadomo, że pacjenci z WPN mają obniżone zdolności reprodukcyjne, a główną przyczyną niepłodności u większości z nich jest przerost heterotropowych ognisk tkanki nadnerczowej w jądrach (TART), powodujących pierwotne uszkodzenie jąder [4,5,9,11,13,16–19,21,24–27]. Drugą co do częstości występowania przyczyną dysfunkcji gonadalnej u mężczyzn z WPN może

być supresja osi podwzgórze-przysadka-gonady z powodu wzrostu we krwi stężenia androgenów nadnerczowych. Stwierdza się wówczas niskie poziomy gonadotropin z często prawidłowym poziomem testosteronu i objętością jąder w dolnym zakresie normy jako wynik braku normalnego rozwoju jąder, spowodowanego nadmiarem androgenów nadnerczowych. Po okresie pokwitania występuje postępujący zanik spermatogenezy [9,11,19,21,27–30].

W niniejszym badaniu dwóch dorosłych mężczyzn spośród wszystkich 12 badanych, co stanowi ok. 3%, posiadało biologiczne potomstwo. Dzieci tych pacjentów były zdrowe i nie chorowały na wrodzony przerost nadnerczy. Jeden z tych mężczyzn chorował na WPN-SW i miał stwierdzone obustronne guzy TART w jądrach, natomiast drugi pacjent cierpiał z powodu WPN-SV i nie wykryto u niego zmian guzowatych w jądrach.

W celu wykrycia heterotropowych ognisk tkanki nadnerczowej w jądrach oprócz badania fizykalnego jąder wykorzystuje się badania obrazowe. Powszechnie uznaje się, że tylko guzy o średnicy powyżej 2 cm są wykrywane w badaniu palpacyjnym. Typowa lokalizacja TART wewnątrz sieci jądra powoduje, że guzy te można łatwo przeoczyć bez dodatkowych technik obrazowania, takich jak USG czy MRI [14,19,25,31,48].

U pacjentów z dużymi guzami typu TART w jądrach stwierdza się badaniem palpacyjnym powiększenie jąder, często bolesne, ich nieregularność oraz obrzęk moszny. Częściej, jak wskazują badania, zmiany te przebiegają bezobjawowo, a kliniczna manifestacja występuje zazwyczaj w drugiej dekadzie życia [16,51]. U większości pacjentów guzy są obustronne [25,51].

W niniejszej pracy badanie palpacyjne jąder wykazało zmiany (powiększenie, stwardnienie i bolesność) u 1/4 dorosłych chorych z WPN. Wszyscy oni mieli obustronne duże ogniska TART w jądrach.

Zgłaszana częstość występowania TART u mężczyzn jest bardzo zmienna i zależy w głównej mierze od odpowiedniej selekcji pacjentów (wiek, kontrola hormonalna) oraz od metody obrazowania służącej do wykrywania zmian [18,25,31,32]. Zmiany te najczęściej rozwijają się u mężczyzn z niedoborem 21-hydroksylazy, zwłaszcza u pacjentów z ciężką mutacją CYP21A2, i mogą pojawić się już we wczesnym dzieciństwie [25,35,45]. Opisywano także występowanie TART w rzadszych formach wrodzonego przerostu nadnerczy, w tym w niedoborze 11 β -hydroksylazy [55]. Czę-

stość występowania tych guzów w formie nieklasycznej WPN jest także różna. Według niektórych autorów TART u pacjentów z nieklasyczną postacią choroby występuje bardzo rzadko [9]. Inni autorzy z kolei donoszą, że TART nigdy nie był opisany u pacjentów z postacią nieklasyczną WPN, co było najpewniej spowodowane bardzo niską frekwencją tych pacjentów na badaniach kontrolnych, w tym obrazowych [56]. Według Erdogana i wsp. [51] częstość występowania obustronnych guzów typu TART u pacjentów z nieklasyczną postacią WPN sięga 18%.

USG i MRI są w równej mierze dobrymi metodami do wykrywania i monitorowania TART. Jednakże zgodnie z zaleceniami badaniem z wyboru do wykrywania TART i monitorowania zmian powinno być badanie ultrasonograficzne, ponieważ jest nieinwazyjnym, najtańszym, najszybszym i najbardziej dostępnym badaniem obrazowym [14,19,25,36,48]. Guzy w jądrze mogą być wykryte za pomocą USG, gdy osiągają wielkość co najmniej 2 mm [29].

W naszym badaniu wybrano badanie ultrasonograficzne jako metodę obrazowania służącą do wykrywania zmian w jądrach ze względu na większą dostępność, mimo iż metoda badania MRI jest dokładniejsza. Niektórzy autorzy wskazują jednak na wyższość badania MRI nad USG w przypadku oceny brzegów zmiany. Według nich rozróżnienie licznych drobnych, sąsiadujących ze sobą zmian od jednej dużej jest łatwiejsze w rezonansie magnetycznym, dlatego też to badanie jest bardziej preferowane zwłaszcza wtedy, gdy należy dokładnie ocenić zmianę przed planowanym zabiegiem częściowej orchidektomii [36,57].

Także według Fitoza i wsp. [58] badanie MRI jest badaniem obrazowym bardziej przydatnym do wykrywania zmian z uwagi na lepszą rozdzielczość kontrastową niż badanie ultrasonograficzne. Autorzy ci opisali przypadek 16-letniego chłopca z niedoborem 21-hydroksylazy, u którego dopiero badanie MRI wykazało obecność guza w jądrze. Podkreślają oni, że badanie MRI powinno być w przypadkach podejrzenia TART rekomendowane z uwagi na większą rozdzielczość pomagającą dokładniej określić zakres zmian aniżeli badanie ultrasonograficzne.

Inni autorzy również opisali obecność zmian guzowatych w jądrach u chorych z WPN, wykrytych badaniem rezonansu magnetycznego, a których nie stwierdzono wcześniej w badaniu USG. Należy jednak zaznaczyć, że okres od wykonania badania USG jąder do wykonania MRI wynosił 4–7

miesiące, zaś badanie kontrolne USG wykonane 6–13 miesięcy od badania MRI ujawniło wcześniej niewidoczne w USG, a opisywane w MRI zmiany. To potwierdza fakt, że guz TART u chorych z WPN może rosnąć oraz zmieniać rozmiary. Są też interesujące obserwacje u pojedynczych pacjentów, że wykryty zarówno w badaniu USG, jak i MRI guz TART uległ zanikowi [36].

W naszym badaniu u pacjentów na podstawie oceny USG jąder wykazano, że objętość jąder u mężczyzn była prawidłowa dla wieku. Natomiast stwierdzono dość znaczącą przewagę objętości jądra prawego w porównaniu z lewym jądrem w grupie dorosłych mężczyzn.

Obecność zmian guzowatych w jądrach o typie TART zaobserwowano łącznie u 18 pacjentów, co stanowi blisko 50% wszystkich badanych, w tym u 1/3 chłopców i 75% mężczyzn. Najmłodsi pacjenci z opisywaną zmianą mieli 13 lat. Prawie wszystkie, bo tylko poza jednym przypadkiem, guzy TART występowały w jądrach obustronnie. Zdecydowaną większość (89%) pacjentów ze stwierdzonym guzem w jądrach stanowili chorzy z zespołem utraty soli, a pozostali cierpieli z powodu prostej wirylizacji.

Według danych z piśmiennictwa średnia częstość występowania TART u dzieci mieści się w zakresie 24%–29%. W badaniu przeprowadzonym przez Aycana i wsp. [34] w grupie 60 pacjentów w wieku 2–18 lat wynosiła ona 18,3%. Najmłodszy pacjent z wykrytym TART miał cztery lata.

Avila i wsp. [59] opisał wykryte za pomocą USG zmiany typu TART u ośmiu z 38 mężczyzn w wieku 6–31 lat. Średni wiek pacjentów wynosił 14,8 lat. Aż siedmiu z ośmiu pacjentów ze stwierdzonym TART mieściło się w wieku poniżej 18 lat. Najmłodszy pacjent miał 6 lat.

Z kolei Vanzulli i wsp. [60] opisali obecność TART u 27% z grupy 30 pacjentów z WPN w wieku 9–32 lat. W tym z grupy 24 pacjentów w wieku poniżej 18 lat u siedmiu (29%) wykryto TART.

Podobne wyniki zanotował Mouritsen i wsp. [35], poddając badaniu grupę 49 mężczyzn z WPN w wieku 2,6–40,3 lat. U 27 z nich (55%) stwierdzono TART. Z grupy 23 pacjentów poniżej 18 roku życia jedenastu (48%) prezentowało opisywane zmiany w jądrach, w tym u dwóch z siedmiu pacjentów poniżej 10 roku życia. Najmłodszy pacjent był w wieku 7,5 lat.

Claahsen-van i wsp. [25] przebadali populację 34 dzieci płci męskiej z WPN w wieku 2–18 r.ż. Stwierdzili, że TART był obecny u ośmiorga dzieci (24%) oraz że częstość występowania zmian

w jądrach zwiększała się wraz z wiekiem. Siedmiu pacjentów miało postać WPN-SW, zaś jeden WPN-SV. Dwoje dzieci z TART było w wieku między 5 a 10 lat (10% grupy z potwierdzonym TART). Żaden guz nie był dostępny w badaniu palpacyjnym.

Podobne badanie przeprowadzili inni autorzy w grupie 19 chłopców z WPN w wieku 2–10 lat, oceniając częstość występowania TART. Badaniem USG jąder znaleziono siedem zmian u 4 z 19 pacjentów (21%), a obustronne guzy występowały u trzech chłopców. Żaden guz jąder nie był dostępny badaniem palpacyjnym [48].

W badaniu Cakir i wsp. [61], prowadzonym w grupie 14 młodych chłopców w średnim wieku $9,6 \pm 5,1$ lat, u 14,3% chorych stwierdzono TART obustronnie.

Opisano także obecność TART już u 2-letniego chłopca z WPN, który zmarł w wyniku ostrej niewydolności nadnerczy [33].

Zdecydowanie większą częstość występowania guzów TART u pacjentów dorosłych w porównaniu z wynikami naszych badań potwierdzili w swoim badaniu Stikkelbroeck i wsp. [31,45]. Autorzy ci zbadali grupę 17 pacjentów z WPN w wieku powyżej 16 roku życia. Obecność TART stwierdzono aż u 94% osób, ale tylko u sześciu z nich guzy te były dostępne badaniem palpacyjnym. U 10 pacjentów zmiany były obustronne, a u pozostałych sześciu jednostronne, ze zdecydowaną przewagą zmian po stronie lewej (5:1), co nie pokrywa się z danymi w piśmiennictwie i wynikami uzyskanymi w naszym badaniu, gdzie zdecydowana większość zmian była obustronna.

Interesujące jest to, że aż u 46% ocenianych przez nas chorych stwierdzano jeszcze inne zmiany w badaniu USG jąder. Były to najczęściej torbiele, żylaki powrózka nasiennego oraz zwapnienia w jądrach u mężczyzn.

Podobne obserwacje poczynili inni autorzy [62]. Wykazali obecność mikrozwapnień u czterech z dziewięciu badanych pacjentów z TART. W tej grupie tylko u jednego pacjenta z TART stwierdzono żylaki powrózka nasiennego. Stwierdzono także, że częstość występowania mikrozwapnień w jądrach u pacjentów z WPN jest większa w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną oraz że mogą one współistnieć jednocześnie z TART [62]. Wielu autorów potwierdza, że guzom typu TART często towarzyszą małe punkcikowate zwapnienia [25,58,61] oraz że mikrozwapnienia częściej występują u pacjentów z WPN i TART w porównaniu ze zdrową populacją [61]. Częstość występowania mikrozwapnień w zdrowej populacji wynosi od

0,6% do 9%. W badanej przez Cakira grupie 14 młodych pacjentów z WPN wskaźnik występowania mikrozwapnień wynosił 28% czyli zdecydowanie więcej aniżeli w populacji ludzi zdrowych [61].

Wśród badanych przez nas pacjentów najwięcej z nich, bo aż 33%, miało jedną zmianę wykrytą badaniem USG w jądrach i najczęściej był to guz typu TART. Z dwiema zmianami było 23% chorych. U jednego dorosłego pacjenta wykryto wszystkie cztery opisywane patologiczne zmiany w jądrach.

TART nie ma cech guza złośliwego i w związku z tym wydaje się, że nie ma potrzeby usuwania go na wczesnym etapie rozwoju. Jednak z drugiej strony centralna lokalizacja guza obok tkanki śródmiąższowej jądra, kompresyjne działanie na kanaliki nasienne, które może doprowadzić do obturacyjnej azoospermii, przekrwienia kanalików nasiennych i nieodwracalnych uszkodzeń w otaczających guza tkankach jądra, powodują, że rodzą się pytania, czy zmiany te nie powinny być usuwane przed spowodowaniem opisywanych uszkodzeń [18,25,27].

W celu zminimalizowania szkód spowodowanych przez TART konieczne jest wczesne wykrycie tej patologii [31,34]. Wiek rozpoczęcia skriningowych badań USG w kierunku wykrycia TART u młodych pacjentów z WPN budzi nadal kontrowersje, 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. [34] w oparciu o własne doświadczenia zalecają rozpoczęcie badań w jak najmłodszym wieku celem wykrycia zmiany w stadium 2 zaawansowania, zwłaszcza u pacjentów ze złą kontrolą hormonalną, gdyż według nich im wcześniej zostanie wykryta zmiana, tym lepsze są efekty leczenia farmakologicznego, prowadzące nawet do zaniku guza, a tym samym do zachowania płodności. Autorzy proponują wykonywanie badania USG jąder u chłopców co dwa lata we wczesnym dzieciństwie i co rok w okresie okołopokwitaniowym.

Budzyńska i wsp. [57] zalecają regularne badanie USG gonad u pacjentów z WPN już od pierwszej dekady życia, gdyż utrzymanie prawidłowej funkcji gonad i płodności u pacjentów z WPN na drodze wczesnego wykrycia zmian w jądrach oraz odpowiedniego leczenia powinno być priorytetem.

Mourisen i wsp. [27] opisali redukcję wielkości TART i powrót płodności po zastosowaniu kombinacji leczenia 3 razy dziennie HCT z wieczorną dawką deksametazonu. Taki schemat leczenia pacjentów z TART uważają za optymalny.

Podobnie Claahsen i wsp. [18] na podstawie własnych obserwacji postulują, że u pacjentów z WPN i TART płodność można przywrócić poprzez zastąpienie hydrokortyzonu równoważną dawką deksametazonu, ale tylko w krótkich cyklach leczenia celem uniknięcia niepożądanych działań ubocznych.

Stikkelbroeck i wsp. [45] oceniali zależność wielkości guza w jądrach od stosowanego schematu leczenia. Wykazali oni, że na podstawie żadnego z wymienionych parametrów, tj. dobowej dawki leków, sposobu podawania leków (2 czy 3 razy na dobę), przyjmowania wyższej dawki glikokortykosteroidów wieczorem czy rano, nie można było przewidzieć zmian wielkości guza.

Według innych autorów [51] tłumienie wysokich poziomów ACTH poprzez stosowanie zastępczej terapii glikokortykosteroidami zazwyczaj powoduje szybką regresję wielkości guza w 75% przypadków. Fitoz i wsp. [58] opisali przypadek 16-letniego chłopca z WPN z niedoborem 21- hydroksylazy, z obustronnymi guzami jąder, które po 13 miesiącach leczenia glikokortykosteroidami ustąpiły całkowicie. U pacjenta pozostały tylko uwidocznione wcześniej w badaniu USG mikrozwapnienia. Podobnie było u 26-letniego pacjenta, opisanego przez Collet i wsp. [63]. Kontrolne badanie USG po 13 miesiącach od wdrożenia leczenia ujawniło znaczną redukcję hiperplazji nadnerczy oraz zanik TART. Inny autor [55] opisał przypadek 15-letniego chłopca z niedoborem 11 β -hydroksylazy, u którego po wdrożeniu leczenia wysokimi dawkami hydrokortyzonu przez dwa lata doszło do prawie całkowitego zaniku obecnego wcześniej w badaniu USG jąder guza typu TART. Podobne wyniki leczenia, tj. szybką regresję wielkości zmian, uzyskano u młodego mężczyzny z niedoborem 11 β -hydroksylazy z obustronnym guzem jądra po wdrożonej adekwatnej terapii glikokortykosteroidami [64]. Inni autorzy wykazali, że optymalizacja leczenia wprowadzona w grupie młodych mężczyzn z WPN i bezobjawowym TART spowodowała zmniejszenie guza u większości z nich, natomiast u kilku pacjentów, pomimo adekwatnego leczenia, zmiany w jądrach uległy powiększeniu [65]. Wyniki te potwierdzają obserwacje jeszcze innych autorów, którzy zauważyli, że optymalizacja leczenia może tylko w niektórych przypadkach doprowadzić do zmniejszenia guza, a tym samym przyczynić się do poprawy płodności [14,27].

Te różnice w uzyskanych wynikach mogą być spowodowane tym, że na różnym etapie rozwoju TART włączano adekwatne do potrzeb leczenie

glikokortykosteroidami. Uważa się, że jeśli zmiany o typie TART trwają krótko, to leczenie doprowadza do zmniejszenia masy guza, zaś jeżeli długo, to mimo zastosowania dużych dawek glikokortykosteroidów guz może nie ulec regresji.

W niniejszym badaniu średnie stężenia ACTH w surowicy krwi w godzinach rannych i wieczornych we wszystkich grupach były podwyższone w stosunku do normy. Jednakże w grupie mężczyzn i chłopców wartości ACTH były zdecydowanie wyższe (2-3-krotnie) aniżeli w grupie kobiet i dziewcząt. Grupą najbardziej zagrożoną rozwojem TART byli chłopcy, którzy oprócz wysokiego rannego poziomu ACTH mieli bardzo wysokie stężenia ACTH wieczorem.

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi monitorowania leczenia pacjentów z WPN, oprócz prawidłowej oceny stanu klinicznego o dobrze kontrolowanej chorobie świadczą unormowane wyniki pomiarów androgenów (testosteronu i androstendionu). W niniejszej pracy wykazano, że średnie wartości stężeń testosteronu i androstendionu we krwi we wszystkich grupach były prawidłowe w momencie badania, lecz nie można się opierać na wynikach jednorazowego oznaczenia tych hormonów. Wywiad wskazujący na cechy przedwczesnego pokwitania oraz cechy androgenizacji w badaniu fizykalnym świadczyły o tym, że stężenia androgenów były u tych pacjentów podwyższone.

W dostępnej literaturze uznanym parametrem hormonalnym oceniającym skuteczność leczenia pacjentów z wrodzonym przerostem nadnerczy jest 17-OHP [66]. Norma dla 17-OHP w surowicy krwi wynosi 0,5–2,4 ng/ml, jednakże zaleca się, aby w czasie leczenia chorych z WPN nie dążyć do normalizacji jego stężeń, gdyż wymagałoby to stosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów, a tym samym mogłoby doprowadzić do rozwinięcia się jatrogennego zespołu Cushinga [4,5,7–9,13,16,29].

Według wielu autorów wartości 17-OHP we krwi poniżej 13 ng/ml świadczą o dobrej kontroli leczenia, stężenia w zakresie 13–20 ng/ml – o średniej, a stężenia 20–100 ng/ml – o słabej, natomiast wartości powyżej 100 ng/ml o bardzo słabej kontroli leczenia [6]. Merck i wsp. [13] uznają, że wartości stężeń 17-OHP w surowicy krwi dla dzieci z WPN powinny mieścić się w zakresie 4–12 ng/ml. Dla dorosłych wartości są podobne, ale dostosowywane indywidualnie. Na przykład młode kobiety planujące ciążę powinny mieć wartości 17-OHP poniżej 8 ng/ml, a dorosły mężczyzna bez TART w badaniach obrazowych poniżej 25 ng/ml.

W niniejszej pracy średnie stężenia 17-OHP w surowicy krwi w całej badanej grupie były znacznie podwyższone. Najwyższe stężenia obserwowano w grupie mężczyzn i grupie dziewcząt. Obserwacje te dowodzą, że odtworzenie fizjologicznego wydzielania kortyzolu w organizmie u pacjentów z WPN przy użyciu suplementacji glikokortykosteroidów jest wciąż niedoskonałe lub być może wynika w niektórych przypadkach z niesubordynacji pacjentów co do przyjmowania leków [29,67]. Jednak u 10 pacjentów obserwowano bardzo niskie wartości stężeń 17-OHP i ACTH w surowicy krwi, co z kolei może świadczyć o stosowaniu zbyt wysokich dawek glikokortykosteroidów mogących wywołać objawy hiperkortyzolemii. Jest to dowód na to, że leczenie WPN jest niezwykle trudne, wymagające od lekarza balansowania pomiędzy objawami hiperkortyzolemii i hiperandrogenemii, a od pacjenta – rygorystycznego przestrzegania zalecanego leczenia [9,13,20,40].

Wnioski

Połowa mężczyzn i około 1/3 kobiet chorujących na wrodzony przerost nadnerczy cechuje się

w wieku dorosłym niskim wzrostem ostatecznym. U około połowy chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy, zarówno kobiet jak i mężczyzn, występuje otyłość.

Rozwój płciowy u ok. 30% chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy jest przyspieszony, na co wskazują obserwowane u tych chorych cechy przedwczesnego dojrzewania płciowego.

U chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy obserwuje się we krwi w godzinach rannych podwyższone stężenia 17-OHP i ACTH, a w godzinach wieczornych podwyższone stężenia ACTH i kortyzolu, co może wynikać z niewystarczającej kontroli leczenia.

Obecność zmian guzowatych w jądrach o typie TART wykrywa się u około 46% chorych z wrodzonym przerostem nadnerczy, a u ok. 33% mężczyzn zmiany te pojawiają się już w dzieciństwie i najczęściej są obustronne.

Obecność zmian w jajnikach o typie OART wykrywa się rzadko, bo u ok. 3% kobiet z wrodzonym przerostem nadnerczy.

- Klingensmith G., Garcia S., Jones H. et al.: Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: Effects on height, sexual maturation and fertility. *J. Pediatr.*, 1977;90, 996-1004.
- Rymkiewicz-Kluczyńska B.: Endokrynologia wieku rozwojowego w Polsce – postęp, standardy diagnostyki i leczenia. *Pediatr. Pol.*, 2008;83(6), 712-718.
- Ratajczak R. Wrodzony przerost kory nadnerczy. *Endokrynol. Pol.*, 2005;5, 813-814.
- Auchus R.: Congenital adrenal hyperplasia in adults. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2010;17, 210-216.
- Krysiak R., Okopień B., Herman S.H.: Wrodzony przerost nadnerczy na tle niedoboru 21-hydroksylazy steroidowej. *Pol. Merk. Lek.*, 2006;20, 236-241.
- Turowska O., Ferenc T., Lewiński A.: Choroby kory i rdzenia nadnerczy uwarunkowane zaburzeniami genetycznymi. *Postępy Hig. Med. Dosw.*, 2004;58, 506-513.
- 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.
- Oświęcimska J.: Choroby kory nadnerczy. [w:] *Pediatrica Red. Dyduch A.*, Katowice: Śląski Uniwersytet Medyczny 2009: t. II, 308-328.
- 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.
- Nimkarn S., Lin-Su K., New M.: Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 2009;38, 699-718.
- 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.
- Witchel S.F.: Management of CAH during pregnancy: optimizing outcomes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2012;19, 489-496.
- Merke D.: Approach to the adult with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase Deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008;93, 653-660.
- Zöllner E., Pitcher R.: Adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia. *S. Afr. Med. J.*, 2007;97, 1254-1256.
- Nermoen I., Husebye E., Svartberg J. et al.: Subjective health status in men and women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based survey in Norway. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010;163, 453-459.
- 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.
- Otten B., Stikkelbroeck M., Claahsen-van der Grinten H. et al.: Puberty and fertility in congenital adrenal hyperplasia. *Endocr. Dev.*, 2005;8, 54-66.
- 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.
- 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.
- Arit W., Willis D., Wild S. et al.: Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;95, 5110-5121.
- Falhammar H., Filipsson Nystrom H., Wedell A. et al.: Cardiovascular risk, metabolic profile, and body composition in adult males with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur. J. Endocrinol.*, 2011;164, 285-293.
- Casteras A., De Silva P., Rumsby G. et al.: Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): Normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin. Endocrinol.*, 2009;70, 833-837.
- Kulshreshtha B., Marumudi E., Khurana M. et al: Fertility among women with classical congenital adrenal hyperplasia: Report of seven cases where treatment was started after 9 years of age. *Gynecol. Endocrinol.*, 2008;24, 267-272.
- Ogilvie C., Rumsby G., Kurzwinski T. et al.: Outcome of bilateral adrenalectomy in congenital adrenal hyperplasia: one unit's experience. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006;154, 405-408.
- Claahsen-van der Grinten H., Otten B., Stikkelbroeck M. et al.: Testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia. *Best. Pract. Res. 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.
- 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 tumours. *Int. J. Androl.*, 2010;33, 518-520.
- Arit W., Krone N.: Adult Consequences of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Horm. Res.*, 2007;68, 158-164.
- Conway G.: Congenital adrenal hyperplasia: adolescence and transition. *Horm. Res.*, 2007;68, 155-157.
- Kruś S.: Gonady. Podłoże morfologiczne objawów chorób układu płciowego męskiego. [w:] *Patomorfologia kliniczna. Red. Kruś S. Skrzypek – Fakhoury E.*, Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL. 1996, 644-648, 700-706.
- 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.
- 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.
- Claahsen-van der Grinten H., Sweep F., Blickman J. et al.: Prevalance of testicular adrenal rest tumours in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur. J. Endocrinol.*, 2007;157, 339-344.
- 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.
- 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.
- Stikkelbroeck N., Hermus R., Braat D. et al.: Fertility in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hy-

- droxylase deficiency. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2003;58, 275-283.
37. Hagenfeldt K.: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency – the adult women. *Growth. Horm. IGF. Res.*, 2004;14, 67-71.
 38. Tiosano D., Vlodavsky E., Filmar S. et al.: Ovarian adrenal rest tumor in a congenital adrenal hyperplasia patient with adrenocorticotropin hypersecretion following adrenalectomy. *Horm. Res. Pediatr.*, 2010;74, 223-228.
 39. 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 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Eur. J. Endocrinol.*, 2008;159, 489-491.
 40. Cabrera M., Vogiatzi M., New M.: Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001;86, 3070-3078.
 41. Bonfig W., Bechtold Della Pozza S., Schmidt H. et al.: Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: An Evidence-Based Recommendation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009;94, 3882-3888.
 42. Meachem S.J., Nieschlag E., Simoni M.: Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. *Eur. J. Endocrinol.*, 2001;145, 561-571.
 43. Chada M., Prusa R., Bronsky J. et al.: Inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and testosterone during childhood and puberty in males: changes in serum concentrations in relation to age and stage of puberty. *Physiol. Res.*, 2003;52, 45-51.
 44. Andersson A.M., Juul A., Petersen J. et al.: Serum inhibin B in healthy pubertal and adolescent boys: relation to age, stage of puberty, and follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone and estradiol levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997;82, 3976-3982.
 45. 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.
 46. Entezari P., Kajbafzadeh A.M., Mahjoub F. et al.: Leydig cell tumor in two brothers with congenital adrenal hyperplasia due 11 β -hydroxylase deficiency; a case report. *Int. Urol. Nephrol.*, 2012;44, 133-137.
 47. Malecka-Tendera E., Gawlik A.: Postępy w endokrynologii wieku rozwojowego w 2007 roku. *Med. Prakt. Pediatr.*, 2008;4, 18-21.
 48. 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.
 49. Clayton P.E., Miller W.L., Oberfield S.E. et al.: Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002;87, 4048-4053.
 50. Ziara K., Paradysz A., Oświęcimska J. et al.: Odległe wyniki chirurgicznej korekcji zewnętrznych narządów płciowych u dzieci z obojnaczymi narządami płciowymi. *Endokrynol. Pediatr.*, 2005;2, 39-45.
 51. 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.
 52. Kokot F.: Choroby kory nadnerczy. Choroby gonady męskiej. [w:] Red. Kokot F. Choroby wewnętrzne. Warszawa: Wydawnictwo lekarskie PZWL, 1996, 662-684.
 53. 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.
 54. Claahsen-van der Grinten H., Hulsbergen-van de Kaa C., Otten B. et al.: Ovarian adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia – a patient report. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2006;19, 177-182.
 55. Bayhan G., Cetinkaya S., Cinar H. et al.: Testicular adrenal rest tumor in a patient with 11 β -hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2010;23, 729-732.
 56. 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.
 57. 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;17, 239-242.
 58. 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.
 59. 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.
 60. Vanzulli A., Delmaschio A., Paesano P.: Testicular masses in association with adrenogenital syndrome: US Findings. *Radiology.*, 1992;183, 425-429.
 61. 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.
 62. 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.
 63. Collet T., Prolong F.: Reversal of primary male infertility and testicular adrenal rest tumors in salt-wasting congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;95, 2013-2014.
 64. Vajda Z., Borbely G., Riesz P. et al.: Bilateral testicular tumor in a young man with 11 β -hydroxylase deficiency. *Orv. Hetil.*, 2010;151, 1863-1868.
 65. Stikkelbroeck N., Hermus R., Suliman H. et al.: Asymptomatic testicular adrenal rest tumours in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia: basal and follow-up investigation after 2,6 years. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2004;17, 645-653.
 66. 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.
 67. Bryan S., Honour J., Hindmarsh P.: Management of altered hydrocortisone pharmacokinetics in boy with congenital adrenal hyperplasia using a continuous subcutaneous hydrocortisone infusion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009;94, 3477-3480.