

Testislerde kitle ile başvuran testiküler ve intraabdominal adrenal rest tümörlü bir konjenital adrenal hiperplazi olgusu

Metin Alış (*), Levent Özşarı (*), Gökhan Özışık (*), Sinan Çağlayan (*), M. Emin Önde (*)

ÖZET

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) steroid sentezindeki bozukluk sonucu oluşur. Olguların % 90'ından fazlasında 21-hidroksilaz enzim eksikliği vardır. 21-hidroksilaz eksikliğinin üç farklı klinik formu vardır. Bunlar tuz kaybettiren, basit virilizan ve klasik olmayan tiplerdir. Enzim eksikliği nedeni ile steroid sentezi azalır ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyi artar. Tüm adrenal korteks kaynaklı hücreler çoğalır. KAH'lı erkek hastaların % 8.2'sinde testiküler tümör bulunur. Genellikle bilateraldir ve tedavi almayan hastalarda görülür. Fonksiyonel ve morfolojik olarak adrenal dokuya benzediği için testiküler adrenal rest tümör (TART) olarak isimlendirilir. 20 yaşında erkek hasta bilateral testiküler kitle ile başvurdu. Özgeçmiş puberte prekoks ile uyumlu olarak değerlendirildi. Yapılan tetkikleri sonucu semptomatik olmayan hipoglisemi saptandı. Yapılan ileri tetkikleri sonucu primer adrenal yetersizlik ve bilateral adrenal hiperplazi, intraabdominal ve testiküler kitleler saptandı. Steroid replasman tedavisi sonrası bilateral orşiektomi ve unilateral adrenalectomi ve adrenal bez komşuluğundaki kitle eksizyonu operasyonları uygulandı.

Anahtar kelimeler: Adrenal rest tümör, konjenital adrenal hiperplazi, hipoglisemi

SUMMARY

A Case of congenital adrenal hyperplasia with testicular and intraabdominal adrenal rest tumor presented with testicular mass

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is a disease that occurs with enzyme defect in steroid synthesis. 21-hydroxylase enzyme deficiency is presented in over 90 per cent of the cases. 21-hydroxylase deficiency has three different clinical forms which are salt wasted, simple virilizing and non-classical. Because of the enzyme deficiency, steroid synthesis decreases and adrenocorticotropic hormone release increases. All adrenal cortical cells increase. % 8.2 of the male patients with CAH have testicular mass. It is presented in patients with no treatment and generally bilateral. Because of the morphological and functional similarity with adrenal tissue, it is called testicular adrenal rest tumor (TART). A 20 year-old man presented with bilateral testicular masses. His history is accorded with puberty precocity. Laboratory tests showed hypoglycemia without symptoms. Further laboratory and imaging tests showed primary adrenal insufficiency, bilateral adrenal hyperplasia, intraabdominal and testicular masses. After steroid replacement therapy, bilateral orchiectomy and unilateral adrenal mass excision performed.

Key words: Adrenal rest tumor, congenital adrenal hyperplasia, hypoglycemia

Giriş

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH), adrenal steroid sentezinin bozulduğu kalıtsal bir hastalıktır (1). Olguların % 90'ında 21-hidroksilaz enzim eksikliği vardır (2). Glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliğini telafi etmek için adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonu artar. Adrenal bezler uyarılarak aşırı androjen öncülleri üretirler. 21-hidroksilaz enzim eksikliğinin derecesine göre farklı fenotipler oluşur. Glukokortikoid ve aldosteron eksikliği varsa mineralokortikoid replasmanı yapılmalıdır. Erişkin KAH'lı hastalarda karşılaşılan en önemli problemlerden biri infertilitedir (3-5). En önemli nedeni ise primer gonad yetmezliğine neden olan testis tümörleridir. Morfolojik ve fonksiyon olarak adrenal dokuya benzediği için testiküler adrenal rest tümör (TART) olarak isimlendirilirler (1). Lezyonun histopatolojik olarak Leydig hücre tümörü ile ayrımı zordur(1). Her iki testiste kitle ve intraabdominal rest tümör ile karşımıza gelen konjenital adrenal hiperplazili bir olgu sunulacaktır.

Olgu Sunumu:

20 yaşında erkek hasta testislerde kitle şikayeti ile başvurdu. Üroloji servisinde orşiektomi için operasyon hazırlığı sırasında semptomatik olmayan hipoglisemi saptanması üzerine endokrinoloji servisine danışıldı. 10-12 yaşlarında hızlı boy uzaması ve virilizasyon meydana gelmiş ve sakal-bıyık traşı olmaya başlamıştı. Fizik muayenesinde cilt ve mukozalarda yaygın pigmentasyon artışı mevcuttu. Her iki testis skrotumda ve sert olarak palpe edildi. Biyokimyasal tetkiklerin sonuçları: β -HCG 0.1 mIU/ml (0-2.6 mIU/ml), α -fetoprotein 2,5 ng/ml (0-7 ng/ml), 17-hidroksiprogesteron 800 ng/dl (32-307 ng/dl), 17-ketostero-

*Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Servisi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul

Aynı basım isteği: Dr. Metin ALIŞ, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Servisi Üsküdar/İstanbul
E-mail: malis@gata.edu.tr

Makalenin geliş tarihi: 14.01.2011 • Kabul tarihi: 26.08.2011 • Çevrim içi basım tarihi: 28.03.2013

idler 102 mg/dl (10-25 mg/dl), ACTH 583 pg/ml (0-46 pg/ml), aldosteron 977 ng/dl (29-313 ng/dl), testosteron 13,8 ng/dl(2.8-8.0 ng/dl), dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) 858 mcg/l (211-492 mcg/l), plazma renin aktivitesi 22 (0.5-1.9) , açlık kan glukozu 33 mg/dl (60-10 mg/dl), serum kortizol 12.6 mcg/dl (10 - 25), lüteinize hormon (LH) 0.27 mIU/ml (1.5-7.6), folikül stimule edici hormon (FSH) 0.68 mIU /ml (1.5- 12.4 mIU/ml) idi. Kısa ACTH ile uyarı testine yeterli kortizol yanıtı alınamadı, 17-hidroksiprogesteron ılımlı yanıt mevcuttu (Tablo 1).

Skrotal ultrasonografide (USG) her iki testis parankimini tama yakın dolduran sağda 34x23 mm., solda 26x22 mm. boyutlu mikrokalsifikasyon içeren, renkli doppler ultrasonografide belirgin vaskülarite izlenen heterojen karakterde kitleler izlendi. Batın magnetik rezonans incelemesinde (MRI) her iki adrenal bez hiperplazik, sağ böbrek üst pol ve karaciğer segment 6 arasında bulunan postkontrast serilerde heterojen kontrastlanma gösteren 54x57x60 mm. boyutlarında kitle lezyonu izlendi(Şekil 1). İlk olarak steroid replasmanı sonrası sağ orşiektomi operasyonu uygulandı. Histopatolojik incelemede testis parankiminin büyük kısmını Leydig hücresi/ leydig hücresi benzeri hücrelerden oluşan nodüler lezyon izlendi. Bu hücrelerdeki Ki-67 proliferasyon indeksi % 1'in altında idi. Reinke kristali izlenmedi. Çevre testis parankiminde ve seminifer tübüllerde atrofi bulguları mevcuttu. Vasküler invazyon nekroz mevcut değildi. Leydig hücreli tümör ile adrenogenital sendromun testis tümörü arasında ayırım yapılamadı. Daha sonra sağ adrenal bez komşuluğundaki kitle eksize edildi. Bu kitlenin histopatolojik incelemesinde adrenal kortikal neoplazi, lezyon içerisinde kemik iliği alanları içeren osseöz ve adipöz metaplazi odakları görüldü. Adrenal kortikal adenoma ve karsinoma ayırıcı tanısında kullanılan histolojik kriterlere göre maliniteye daha yatkın olmakla birlikte kesin ayırım yapılamadı. Yaklaşık 4 ay sonra yapılan kontrol tomografisinde sağ adrenal bölge komşuluğunda 60x55x22 mm. boyutlu bir önceki görüntüleme ile benzer özelliklere sahip yeni bir kitle meydana geldi. Bu süre içerisinde ACTH hep yüksek seyretti. Yeni oluşan kitle de eksize edildi. Eksize



Şekil 1. Abdominal kitlenin MRI görüntüsü

edilen yeni kitlenin histopatolojik incelemesinde adrenokortikal hiperplazi gözlemlendi. Hastaya ayrıca, somatostatin reseptör pozitron emisyon tomografisinde (PET) yapıldı, sol testiste artmış aktivite tutulumu gözlemlendi (tetkik sağ tarafa orşiektomiden sonra yapılmıştır). Son olarak sol orşiektomi operasyonu uygulandı. Orşiektomi materyalinin histopatolojik incelemesi diğer testis dokusu ile benzer rapor edildi .

Tartışma:

KAH'lı erkek hastaların %8.2'sinde testiküler kitle gelişebilir. Genellikle bilateraldir ve tedavi edilmiş hastalarda görülürler. Buna testiküler adrenal rest tümör(TART) adı verilir. Yüksek miktarda ACTH'ya maruz kalan testis dokusundaki kalıntı adrenal benzeri hücrelerden oluştuğu düşünülmektedir(1). Artmış ACTH düzeylerini baskılayacak dozda steroid tedavisi ile tümör boyutları küçülebilir. Testiküler adrenal rest tümörler (TART) rete testisten kaynaklandığı için 2 cm.'nin üzerindeki tümörler palpe edilebilir (5). Görüntülemek için en uygun metodlar USG ve MRI'dır(1). Bizim olgumuzda her iki testis tümörü palpe edilebilmiştir. Kolay ve ucuz olması nedeni ile tümörün yerini ve niteliğini belirlemek için skrotal USG tercih edilmiştir.

21-hidroksilaz eksikliğinde kortizol ve aldosteron üretimi azalır. Düşük kortizol seviyeleri ACTH üre-

Tablo I. Kısa ACTH uyarı testi.

	0. DAKİKA	30. DAKİKA	60. DAKİKA	120. DAKİKA
KORTİZOL (MCG/DL)	13.2	14.1	14.85	16.22
17-(OH) PROGESTERON (NG/DL)	546	606	634	878

timini arttırır. ACTH uyarısına maruz kalan adrenal bezlerde hipertrofi gelişir. Sonuç olarak erişkin döneme ulaşan hastalarda başlıca progesteron, 17-hidroksiprogesteron, dehidroepiandrosteron sülfat ve daha düşük miktarlarda androstenedion ve testosteron üretimi meydana gelir (6). Heterozigot hastalarda ACTH uyarı testine 17-hidroksiprogesteron yanıtı normal bireylere yakın veya hafif artmışken konjenital adrenal hiperplazili hastalar 1500 ng/dL'nin üzerine çıkan belirgin yanıt görülmektedir. 21-hidroksilaz eksikliğinin tuz kaybettiren, basit virilizan ve klasik olmayan üç farklı klinik fenotipi vardır(1). Hasta özgeçmişinin puberte prekoks ile uyumlu olması, hipertansiyon olmaması, serum elektrolitlerinin normal bulunması ve adrenogenital sendromun testis tümörü dışlanamaması bize bu vakada heterozigot basit virilizan tip adrenogenital sendromunu düşündürmüştür.

TART ile malign Leydig hücre tümörlerinin histolojik olarak ayırımı yapmak güçtür. Ancak klinik özelliklerine göre ayırım yapmak mümkündür. TART'lı olguların %80'den fazlası bilateraldir ve Leydig hücre tümörlerinde görülen Reinke kristalleri bulunmaz(1). Leydig hücre tümörlerinin % 3'ü bilateraldir ve %25-40 oranında Reinke kristalleri görülür(1). Bizim olgumuzda testisteki kitlenin malign karakterde olabileceği değerlendirilmiş ve öncelikle tanı koymak amaçlı sağ orşiektomi uygulanmıştır. Orşiektomi materyalinin histopatolojik incelemesinde Reinke kristali görülmemiştir. Leydig hücre tümörü ile TART arasında ayırım histopatolojik olarak yapılamamıştır. Klinik ve laboratuvar bulgular adrenogenital sendromu düşündürdüğü için testisteki kitleler TART olarak değerlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda KAH'lı hastaların testislerinde adrenal beze özgü enzimler bulunduğu ve adrenal beze özgü steroidler ürettiği gösterilmiştir (7,8). ACTH ve anjiotensin II reseptörleri bulunmuştur (8). Bizim olgumuzda somatostatin reseptör pozitif emisyon tomografide (PET) sol testiste artmış tutulum gözlenmiştir (tetkik sağ tarafa orşiektomiden sonra yapılmıştır). Bu bulgu, TART'ın somatostatin reseptörüne sahip olabileceğini düşündürmektedir.

TART'lı olguların tedavisinde glukokortikoid kullanılması yararlı olabilir. Yüksek glukokortikoid dozları ile olguların bir kısmında testiküler tümör küçülebilir. Olguların bir kısmında testis dokusu invazyonu fazla değilse testis koruyucu cerrahi uygulanabilir. Testis dokusu invazyonu fazla ise TART ileri evre kabul edilir ve bu hastalarda glukokortikoid dozu artırılrsa da

tümör küçülmez. Bu yüzden bu olgulara glukokortikoid tedavi yararlıdır (1,9). Testiküler hipofonksiyon gelişmemiş TART'lı hastalarda testis koruyucu cerrahi uygulanabilir ancak ileri evre olgularda orşiektomi operasyonu tercih edilir İleri evre TART testis dokusunun çoğunu kaplayan tümörler olarak değerlendirilir (1, 6). Bizim olgumuzda da testisin tamama yakın kısmını dolduran tümör saptanmış, ileri evre TART olduğu düşünülerek steroidden yarar görmeyeceği düşünülmüştür. Bu yüzden bilateral orşiektomi tercih edilmiştir.

Geç tanı konmuş ve TART gelişmiş bu hastada adrenal yetmezlik bulgularının, adrenal bez dışında fonksiyon gören zona fasikülata ve glomeruloza hücrelerince maskelendiği düşünülmüştür. Bizim olgumuzda olduğu gibi TART oluşumundaki muhtemel mekanizma ile benzer şekilde, adrenal bez komşuluğundaki kitlenin adrenal benzeri kalıntı öncü hücrelerden gelişebileceği düşünülmüştür. Adrenal bez komşuluğundaki bu kitle intraabdominal adrenal rest tümör olarak yorumlanmıştır ancak kitlenin histopatolojik özellikleri TART'dan farklıdır. Kitlenin Eksizyonundan sonra muhtemelen yüksek miktarda ACTH'ya maruz kalan adrenal benzeri kalıntı hücrelerden, kısa süre içerisinde adrenal bez komşuluğunda yeni kitle oluşmuştur. KAH'lı hastalarda testiküler rest tümörün yanı sıra, intraabdominal yerleşimli adrenal rest tümör gelişebileceği akla gelmelidir.

Kaynaklar

1. H.L. Claahsen-van der Grinten, B.J. Otten, M.M.L. Stikkelbroeck, F.C.G.J. Sweep, A.R.M.M. Hermus. Testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia. *Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 23: 209-220.
2. Speiser PW & White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349: 776-788.
3. Jaaskelainen J, Kiekara O, Hippelainen M et al. Pituitary gonadal axis and child rate in males with classical 21-hydroxylase deficiency. *Journal of Endocrinological Investigation* 2000; 23: 23-27.
4. Cabrera MS, Vogiatzi MG & New MI. Long-term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 3070-3078.
5. Stikkelbroeck NMML, Otten BJ, Pasic A et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumours, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 5721-5728.

6. R.J.Auchus. Management of the adult with congenital adrenal hyperplasia. *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2010; 2010: 614107
7. Bercovici JP, Fiet J, Gibault L et al. Testicular adrenal rest tumours in salt wasting congenital adrenal hyperplasia (in vivo and in vitro studies). *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2005; 93: 67-72.
8. Blumberg-Tick J, Boudou P & Nahoul K. Testicular tumors in congenital adrenal hyperplasia: steroid measurements from adrenal and spermatic veins. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; 73: 1129-1133.
9. Tugrul Tiryaki, Zehra Aycan, Sema Hücümenoğlu, Halil Atayurt. Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors of the congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 853-855.