

11-beta-hidroksilaz enzim eksikliğinde geç evre bilateral testiküler adrenal artık tümör olgusu

A case of late stage bilateral testicular adrenal rest tumor in 11-beta-hydroxylase deficiency

Osman Ergün¹, Ahmet Güzel¹, Mehmet Numan Tamer², Sema Bircan³, Abdullah Armağan¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Isparta

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Isparta

³Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Isparta

Özet

Yirmi üç yaşında erkek hasta üroloji polikliniğine infertilite ve bilateral testiküler kitle şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenede bilateral testislerde nodüler lezyonlar tespit edildi. Özgeçmişinde 2 yaşından beri 11-beta-hidroksilaz enzim eksikliğine bağlı konjenital adrenal hiperplazi tanısı mevcuttu. Hastanın serum tümör belirleyicileri normal sınırlardaydı. Yüksek inguinal testiküler eksplorasyon yapılan hastada "frozen section" ile testis tümörü ayırıcı tanısı yapılamadığı için sağ yüksek inguinal orşiektomi uygulandı. Klinik, morfolojik, immünohistokimyasal, laboratuvar ve endokrinolojik değerlendirmeler sonucunda olguya testiküler adrenal artık tümör tanısı kondu ve tedavisi için endokrinoloji polikliniğine yönlendirildi. Hastaya sol testisindeki lezyonlar açısından ise yılda bir kontrol önerildi.

Anahtar sözcükler: Adrenal hiperplazi; 11-beta-hidroksilaz eksikliği; testiküler adrenal artık tümör.

Abstract

A 23-year-old man was admitted to our outpatient clinic complaining of infertility and bilateral testicular masses. At physical examination nodular lesions were detected in bilateral testes. The medical history revealed congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency since the age of 2 years. Serum tumor markers were within the normal range. The patient underwent high inguinal testicular exploration; and since differential diagnosis of testicular tumor could not be made with frozen section, high inguinal orchiectomy was performed. The diagnosis of testicular adrenal rest tumor had been confirmed by clinical, morphological, immunohistochemical, laboratory, and endocrinological evaluations, and the patient was referred to endocrinology clinic for future treatment. Clinical control was recommended once a year for testicular masses in left testes.

Key words: Adrenal hyperplasia; 11-beta-hydroxylase deficiency; testicular adrenal rest tumor.

Geliş tarihi (Submitted): 16.05.2010

Düzeltilme sonrası kabul tarihi (Accepted after revision): 26.01.2011

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) kortizol sentezinde gerekli enzimlerden birinin eksikliği ile ortaya çıkan bir grup adrenal steroid sentez bozukluğu hastalığıdır. KAH'nin en sık (%95'den fazlası) görülen tipi 21-hidroksilaz eksikliğidir.^[1] Diğer taraftan 11-beta-hidroksilaz enzim eksikliği tüm KAH olgularının %5-8'ini oluşturmaktadır ve ikinci en sık görülen tipidir.^[2,3] Hastalık otozomal resesif geçişlidir.^[2] Hastalığın klasik ve nonklasik olmak üzere iki formu vardır.^[3] Klasik olmayan formda hipertansiyon görülmez, ancak hiperandrojenizm bulguları vardır.^[3]

KAH'li 21-hidroksilaz eksikliği olan hastaların %8'i artmış adrenokortikotropik hormonlarla bera-

berlik gösteren bilateral testiküler kitlelerle başvururlar.^[4] Ancak, 11-beta-hidroksilaz eksikliğindeki testiküler kitle görülme oranı bilinmemektedir. Testiküler kitle şikayeti genellikle hayatın ikinci dekadında görülür. Steroid tedavisi sonucu KAH'li hastaların testiküler kitlelerinde regresyon görülebilir. Orşiektomi steroide cevap vermeyen hastalarda semptom ve bulgulara göre uygulanabilir. Ultrasonografik (USG) incelemede mediastinum testis yakınında gözlenen hipoeoik görünüm tanıda yardımcıdır. Kitlenin makroskopik görüntüsü transvers fibröz septalı nodüler veya lobüle koyu kahverengidir. Lezyonlar genellikle testisin hiler bölgesine yerleşimlidirler ve parankime doğru uzanım gösterirler fakat epididim ve spermatik

korddan tunika albugineaaya uzanım gösteren nodüler yapılar da literatürde rapor edilmiştir.^[5-7]

Claahsen-van der Grinten ve ark.^[8] testiküler adrenal artık tümörlerini (*testicular adrenal rest tumors*, TART) klinik ve histolojik bulgulara göre 5 evreye ayırmışlardır. Testiküler kitlelerin medikal tedaviye cevabı TART'ın histolojik ve klinik olarak hangi evrede tespit edilmiş olduğuna bağlıdır. Bu yazıda KAH'li testiküler adrenal artık tümörü olgumuz sunulmuş, olgu literatür eşliğinde gözden geçirilerek KAH'li hastalardaki testiküler adrenal artık tümöründe tanı, takip ve tedavi yaklaşımlarının tartışılması amaçlanmıştır.

Olgu sunumu

Yirmi üç yaşında erkek hasta üroloji polikliniğine infertilite ve bilateral testiküler kitle şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenede skrotum cildinde yer yer koyu kahverengi renk değişiklikleri ve bilateral testislerde multiple 0.5-1 cm büyüklüğünde nodüller ve sert birkaç adet kitlesel lezyon tespit edildi. Özgeçmişinde hasta 2 yaşında KAH tanısı almıştı ve 11-beta-hidroksilaz enzim eksikliği mevcuttu. KAH nedeni ile deltakortil 2x5 mgr kullanmakta idi. Hasta 3 yıl önce bilateral jinekomasti nedeni ile bilateral glandüler eksizyon operasyonu geçirmişti. Rutin hematolojik ve biyokimyasal bulguları normaldi. Testesteron, prolaktin, luteinizan hormon (LH) ve follikül uyarıcı hormon (FSH) değerleri normaldi. Yapılan spermiogramda azospermi tespit edildi. Alfa-fetoprotein (AFP), beta-human koryonik gonadotropin (hCG) ve laktat dehidrogenaz (LDH) gibi serum tümör belirleyicileri normal aralıkta idi (Tablo 1). Hormon profili içinde yer alan kortizol, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) normaldi.

Yapılan USG'de sağ testis 51x27x23 mm, sol testis 51x28x22 mm olarak ölçüldü. Sağ testiste en büyüğü 19x16 mm (3 adet), sol testiste en büyüğü 15x8 mm (5 adet) olan kalsifikasyon alanları izlenen, hipoeoik hafif heterojen kitle lezyonları vardı. Tanımlanan kitle lezyonlarına yapılan Doppler USG'de belirgin kaotik kanlanma artışı görüldü. Skrotal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) kitlelerin T1 ağırlıklı sekansda izointens, T2 ve STIR sekanslarında hipointens sinyal yapısında oldukları ve intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrasında yoğun olarak kontrast

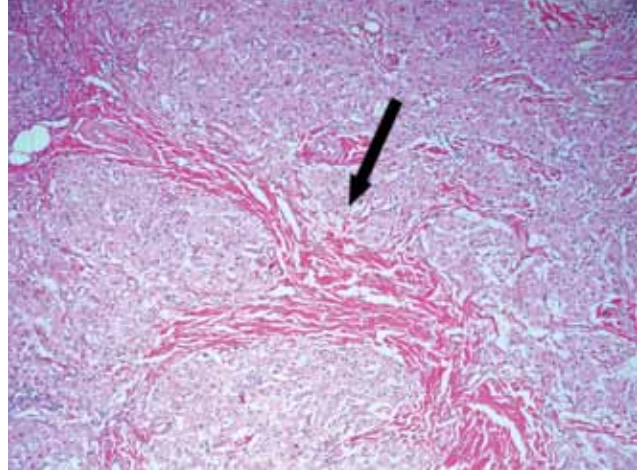
Tablo 1. Hastanın klinik ve endokrinolojik bulguları

	Değerler	Normal Aralık
Testosteron (ng/mL)	2.82	1.75-7.81
Prolaktin (ng/mL)	12.5	2.64-13.13
FSH (mIU/mL)	3.09	1.27-19.26
LH (mIU/mL)	3.10	1.24-8.62
AFP (IU/mL)	1.53	0.5-5.5
beta-hCG (ng/mL)	0.6	0-0.7
LDH (U/L)	242	0-247
ACTH (pg/mL)	14.9	0-46
Spermiyogram		
Volüm (mL)	3	≥2
pH	7.6	7.2-7.8
Sperm sayısı (10 ⁶ /mL)	0	≥20
Sperm motilitesi (%)	0	≥50
A+B (%)	A:%0 B:%0	
Pellet	(-)	

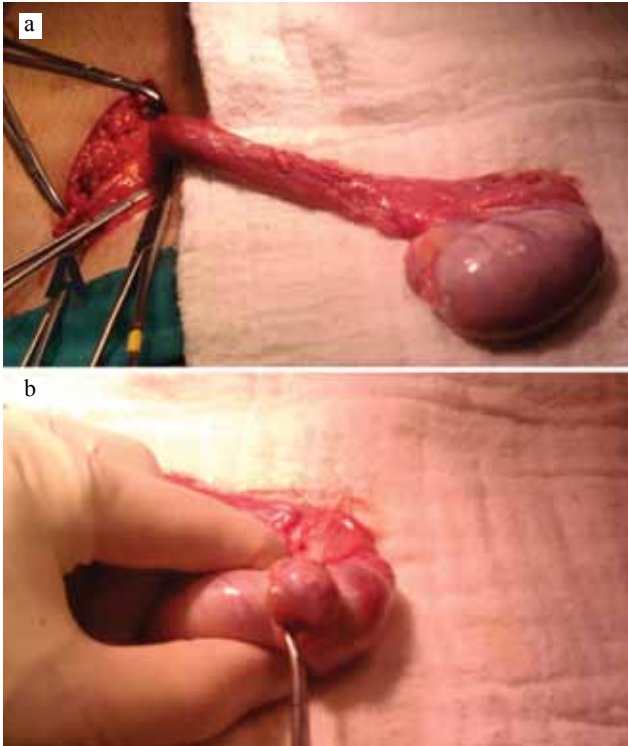
tuttukları tespit edildi (Şekil 1). Yapılan üst ve alt abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) taramasında her iki sürrenal bezde gözlenen en büyüğü 36x19 mm olan nodüler kitlesel lezyonlar dışında bir patolojik bulgu tespit edilmedi. Testis tümörü ayırıcı tanısı yapılamadığı için hastaya yüksek inguinal testiküler eksplorasyon uygulandı. Eksplorasyon esnasında sağ mikroskopik testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) yapıldı. TESE sonucunda sperm elde edilemedi. Sağ testisteki kitleden “frozen section” çalışıldı (Şekil 2). “Frozen section” ile tümör ayırıcı tanısı yapılamadığı için sağ yüksek inguinal orşiektomi uygulandı. Histopatolojik incelemede lezyonun fibröz bandlar ile ayrılan geniş eozinofilik granüler sitoplazmalı yuvarlak oval nükleuslu hücrelerden oluştuğu görüldü. Kapiller damar yapılarından zengin görünüm izlendi. Tüm alanların tariflenen bu hücrelerden oluştuğu ve fibröz stroma ile değişik büyüklüklerde gruplara ayrıldığı görüldü (Şekil 3). Aşkar Reinke kristali görülmüdü. İmmünohistokimyasal incelemede sinaptofizin, kromogranin, CD56, nöron spesifik enolaz (NSE), vimentin ile hücrelerde pozitiflik izlendi, pankeratin negatifti. Ki67 ile hücrelerin %1-2'sinde pozitiflik saptandı. Histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular adrenal artık tümöre benzemekle birlikte Leydig hücreli testis tümöründen net ayrımı yapılamadı. Operasyon sonrasında olgunun ayrıntılı klinik, patolojik, laboratuvar ve endokrinolojik değerlendir-

**Şekil 1**

Skrotal MRG incelemesinde kitlelerin intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrasında yoğun olarak kontrast tuttıkları gözlemlendi (ok).

**Şekil 3**

Fibröz stromal bandlar ile ayrılan geniş eozinofilik granüler sitoplazmalı yuvarlak oval nükleuslu hücrelerin oluşturduğu lezyon (ok) (H-E x100).

**Şekil 2**

(a) Sağ testisin yüksek inguinal eksplorasyonu. (b) Sağ testisten "frozen section" için materyal alınıyor.

meleri birleştirildiğinde olguya TART tanısı kondu ve tedavisi için endokrinoloji polikliniğine yönlendirildi. Hastaya sol testisindeki lezyonlar açısından ise fizik muayene ve endokrinolojik parametreler ile 6 ayda bir ve USG ile yılda bir kontrol önerildi. Hastadan bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır. Hasta halen postoperatif 8. ayındadır. Hastanın 6. aydaki endokrinolojik parametreleri normal olup sol testiste ve testisteki lezyonlarda boyut artışı veya gerileme tespit edilmemiştir. Hastanın takibi devam etmektedir.

Tartışma

KAH'li bazı hastalarda testiküler kitle gelişebilir. Gelişen testiküler kitleler yüksek doz glukokortikoid tedavi uygulanması ile atrofiye bağlı olarak gerileyebilir.^[5,9,10] Bu gerileme TART'ın histolojik ve klinik olarak hangi evrede tespit edilmiş olduğuna bağlıdır.^[8] Evre 1, skrotal USG ile tespit edilemeyen rete testiste adrenal artık hücre varlığıdır. Evre 2'de ACTH gibi büyüme faktörlerinin konsantrasyonundaki artış ile KAH'li hastalarda adrenal artık hücrelerde proliferasyon gözlenir. Bu evrede USG'de bir veya daha fazla küçük hipoeojen lezyonlar gözlenir. Evre 3, adrenal artık hücre büyümesi rete testisi komprese eder. Pubertal veya postpubertal KAH'li hastalarda seminifer tübül obstrüksiyonuna bağlı oligo veya azospermi gözlenir. Artmış FSH, LH ve azalmış inhibin B seviyeleri gözlenebilir. Bu evrede yüksek doz glukokortikoid tedavisi tümör volümünü azaltabilir. Ancak glukokortikoid tedavisinin kesilmesi veya azaltılması ile tümörde yeniden progresyon

gözlenebilir, bu tedavi geçici bir çözümdür. Evre 4'de rete testisteki ilerleyici obstrüksiyon tümörde fibrozi-se ve fokal lenfositik infiltrasyona neden olabilir. Bu evrede tümör dokusunda gelişen fibrozis veya ACTH azalmasına ve desensitizasyona bağlı olarak glukokortikoid tedavisi efektif değildir. Testis dokusundaki peritübüler fibrosiz erken testis hasarının bulgusudur. Evre 5, kronik obstrüksiyon testis parankiminde destrüksiyona neden olarak geri dönüşümsüz testis hasarına neden olur.

Tipik olarak USG'de bilateral multifokal akustik gölgelenme gösteren hipoekoik lezyonlar şeklinde görülürler.^[11-13] KAH'ye bağlı testiküler kitleler MRG'de T1 sekansında genellikle izointens, T2 sekansında hipointens ve kontrast madde enjeksiyonundan sonra yoğun kontrast tutulumu paterni gösterirler.^[12,13] Bununla birlikte tüm bu USG ve MRG bulguları uygun klinik ve endokrin profil eşlik etmeden testis malignitelerinden ayrımı sağlayamaz.^[13]

KAH'ye bağlı testiküler kitleler ile Leydig hücreli testis tümörü arasında ayırıcı tanıdaki zorluk önemli bir klinik problemdir. KAH'ye bağlı TART'lar genellikle rastlantısal olarak tespit edilmektedirler. Bu iki durumun birbirinden ayrımını kolaylaştırmak için bazı özellikler tanımlanmıştır: bilateralite, yaş, jinekoma, laboratuvar bulguları.^[14]

Literatürde bilateral Leydig hücreli tümör görülme oranı %3 olarak rapor edilmiştir, oysa TART'ların 2/3'ü bilateralidir.^[15,16] KAH perinatal bir hastalıktır ve bu duruma bağlı skrotal kitleler genellikle genç erişkinlerde görülmektedir. Leydig hücreli testis tümörü ise genellikle 4 yaşından büyük çocuklarda ve 20-50 yaş arası yetişkinlerde gözlenmektedir.^[16] Leydig hücreli tümörlü hastaların 1/3'ünde jinekoma gözlenmektedir, bu durum nadiren TART'lı hastalarda gözlenir.^[16] İki durum arasında net bir ayrım sağlayacak herhangi bir biyokimyasal belirleyici bulunmamaktadır. Adrenokortikal hücrelerdeki 21-hidroksilaz aktivitesine bağlı hidroksizon üretimi ve steroid hidroksilasyonu Leydig hücreli tümörde de gözlenebilir.^[16]

Literatür değerlendirildiğinde kortikosteroid tedavisinin ACTH'ı baskılayarak olguların %75'inde testiküler kitlelerde gerilemeye yol açtığı bildirilmiştir.^[16] Steroid tedavisinin bazı hastalarda testiküler kitle ilerlemesini durdurması veya kitleyi küçültmemesinin nedeni şu an için bilinmemektedir. Bazı

durumlarda replasman tedavisi normal plazma hormonal düzeyine ulaşmak için yetersiz kalıyor olabilir.

Histopatolojik olarak adrenal artık tümörler ve Leydig hücreli tümör arasında benzerlikler mevcuttur. Mikroskopik incelemede geniş eozinofilik granüler sitoplazmalı fibröz septalar ile ayrılmış lobüler veya nodüler yapıda hücreler görülür. Reinke kristalleri Leydig hücreli tümör için karakteristiktir ve olguların %20-40'ında görülür.^[16]

Olgumuz KAH nedeni ile 2 yaşından beri düzenli olarak kortikosteroid tedavisi almakta idi. Hastanın ACTH seviyesi normal idi. Hasta mevcut testiküler kitlelerin 5-6 yıldır olduğunu ifade etmekte idi. Literatürde de belirtildiği gibi karşılaştığımız en büyük sıkıntı bu testiküler kitlenin Leydig hücreli testis tümörü mü olduğu yoksa bir TART olgusu ile mi karşı karşıya olduğumuz ayrımını yapmaktır. Bunun için hastadan serum tümör belirleyicileri ve ACTH gibi KAH'ye yönelik hormon profilleri çalışıldı. USG, alt ve üst abdomen BT ve skrotal MRG yapıldı. Ancak, elde ettiğimiz veriler bize Stikkelbroeck ve ark.^[13] belirttiği gibi destekleyici klinik ve endokrin profil net olarak eşlik etmediği için ayırıcı tanıda bir netlik sağlamadı. Hastanın spermiyogram sonucunda azospermik olduğunun tespit edilmesi nedeniyle ve hastanın primer başvuru nedeni infertilite olduğu için hastaya yapılacak operasyon esnasında mikroTESE prosedürü de uygulanması kararı alındı. Hastada azospermi olması evre 5 irreversible testiküler hasar gelişmiş olabileceğini düşündürmekte idi. Operasyon esnasında yapılan mikroTESE prosedüründe sperm elde edilemedi. Hastanın testis dokusundaki patolojik nodüler odaklardan operasyon esnasında "frozen section" çalışıldı. "Frozen section" materyalinde malignite net olarak ekarte edilemedi. Hastanın Leydig hücreli testis tümörü de olabileceği göz önüne alınarak sağ testise yüksek inguinal orşiektomi uygulandı. Evre 5 TART'lı olgularda yüksek doz glukokortikoid tedavisinin efektif olmadığı literatürde yapılmış çalışmalarda bildirilmiştir.^[8] Bu evredeki hastalara testis koruyucu cerrahi veya takip önerilebilir. Ancak olgumuzun Leydig hücreli testis tümörü olması durumu ekarte edilemediği için ve yaygın testiküler lezyonları olduğundan uygulanacak yüksek inguinal orşiektomi en uygun tedavi prosedürü olarak gözükmemekte idi. Orşiektomi materyalinin histopatolojik incelemesinde Leydig hücreli tümörde %20-40 oranında görülen Reinke kristalleri tespit edilmedi. İncelenen

materyalde sinaptofizin, CD56, kromogranin, NSE gibi endokrin belirleyiciler ile pozitif boyanan lezyon izlendi. Klinik, morfolojik, immünohistokimyasal, laboratuvar ve endokrinolojik değerlendirmeleri birleştirildiğinde olgunun Leydig hücreli tümör değil TART olduğu sonucuna ulaşıldı. TART olgularının benign karakterde oldukları göz önüne alınınca karşı testise herhangi bir müdahalede bulunulmamasına karar verildi. Hasta takip protokolüne alındı.

TART olguları nadir görülmelerine rağmen malign testis tümörleri ile ayrımlarındaki güçlükler nedeni ile önemli klinik problemlerdir. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin destekleyici klinik ve hormonal parametreler olmadan ayırıcı etkinliği düşüktür. KAH'li hastaların yakın takibi sonucunda TART olgularının erken evrede yakalanması invazif tedavi oranını düşürerek fertilité oranını arttırabilir. Ayırıcı tanıda Leydig hücreli tümör olma olasılığı gözardı edilmemeli, dikkatli radyolojik, klinik, hormonal ve histopatolojik değerlendirme yapılmalıdır. Bilateral testiküler kitle tespit edilen ve tümör belirleyicileri normal olan hastalarda testiküler adrenal artık tümör olabileceği akılda tutulmalıdır.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, Laessig R, Maby S, Slyper A. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. *J Pediatr* 1997;130:128-33. [\[CrossRef\]](#)
- Levine LS, White PC. Disorders of the adrenal glands. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004. p. 1898-921.
- Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia. In: Pescovitz OH, Eugster EA, editors. *Pediatric endocrinology: mechanisms, manifestations, and management*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 601-13.
- Cohen EL, Mandel E, Goodman JD, Carr L, Feigin G, Dikman S. Epidermoid cyst of testicle. *Ultrasonographic characteristics*. *Urology* 1984;24:79-81. [\[CrossRef\]](#)
- Rutgers JL, Young RH, Scully RE. The testicular "tumor" of the adrenogenital syndrome. A report of six cases and review of the literature on testicular masses in patients with adrenocortical disorders. *Am J Surg Pathol* 1988;12:503-13. [\[CrossRef\]](#)
- Cutfield RG, Bateman JM, Odell WD. Infertility caused by bilateral testicular masses secondary to congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Fertil Steril* 1983;40:809-14.
- Oberman AS, Flatau E, Luboshitzky R. Bilateral testicular adrenal rests in a patient with 11-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. *J Urol* 1993;149:350-2.
- Claahsen-van der Grinten HL, Hermus AR, Otten BJ. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009;2009:624823. [\[CrossRef\]](#)
- Chrousos GP, Loriaux DL, Sherins RJ, Cutler Jr GB. Unilateral testicular enlargement resulting from inapparent 21-hydroxylase deficiency. *J Urol* 1981;126:127-8. [\[CrossRef\]](#)
- Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Sweep FC, Span PN, Ross HA, Meuleman EJ, 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;92:3674-80. [\[CrossRef\]](#)
- Avila NA, Premkumar A, Shawker TH, Jones JV, Laue RNCL, Cutler Jr GB. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: findings at gray scale and color Doppler US. *Radiology* 1996;198:99-104.
- Avila NA, Premkur A, Merke DP. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: comparison of MR imaging and sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1003-6.
- Stikkelbroeck NM, Suliman HM, Otten BJ, Hermus AR, Blickman JG, Jager GJ. Testicular adrenal rest tumours in postpubertal males with congenital adrenal hyperplasia: sonographic and MR features. *Eur Radiol* 2003;13:1597-603. [\[CrossRef\]](#)
- Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CG, Noordam K, 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;86:5721-8. [\[CrossRef\]](#)
- Leotta A, Lio SG. Bilateral interstitial cell tumor of the testis: a report of a case in an adult. *Pathologica* 1994;86:557-9.
- Rich MA, Keating MA. Leydig cell tumor and tumors associated with congenital adrenal hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2000;7:519-28. [\[CrossRef\]](#)

Yazışma (Correspondence): Doç. Dr. Abdullah Armağan. Kurtuluş Mah. 119. Cad. Önder Sok. No: 24/6, 32040 Isparta, Türkiye.
Tel: 0246 211 24 05 e-posta: osmanergun77@yahoo.com
doi:10.5152/tud.2011.049