

Ляшук П.М.<sup>1</sup>, Станкова Н.І.<sup>2</sup>, Ляшук Р.П.<sup>1</sup> <sup>1</sup> Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна<sup>2</sup> Чернівецький обласний ендокринологічний центр, м. Чернівці, Україна

## Адреногенітальний синдром у чоловіків: класична форма. Клінічний випадок

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(4):372-374. doi: 10.22141/2224-0721.17.4.2021.237353

**Резюме.** Останнім часом у зарубіжній науковій літературі появилися повідомлення, що в хлопчиків і юнаків із класичною вірильною формою адреногенітального синдрому (АГС) або вродженою дисфункцією кори надниркових залоз у результаті неадекватної замісної глюкокортикоїдної терапії у 21–28 % випадків трапляється об'ємне утворення в яєчках із залишкової надниркової тканини (Testicular Adrenal Rest Tumors — TART), що збільшується під впливом надмірної продукції адренокортикотропного гормону (АКТГ). Дане доброякісне утворення розміром до 2 см і більше в діаметрі виявляється пальпаторно і при проведенні ультразвукового дослідження (УЗД). Утворення можуть тиснути на тканину яєчок і призвести до гіпогонадизму. Такі особи можуть мати низький рівень тестостерону через зниження функції клітин Лейдига. TART зазвичай зменшується після оптимізації лікування. Іноді у зв'язку з підозрою на онкопроцес проводять необгрунтоване оперативне втручання. Наведено клінічний випадок класичної форми уродженого АГС, що проявився передчасним ізoseksуальним статевим дозріванням, крипторхізмом та рідкісними доброякісними об'ємними утвореннями в яєчках із залишків надниркової тканини, що збільшилися під впливом надмірної продукції АКТГ у результаті неадекватної замісної терапії глюкокортикоїдними препаратами. Утворення виявляються при проведенні УЗД, зменшуються при оптимізації лікування. Спостереження за пацієнтом в динаміці показало, що одними з основних діагностичних гормональних тестів є рівні в крові АКТГ і 17-гідроксипрогестерону, які на момент виявлення захворювання були надмірно високими. Постійна замісна терапія глюкокортикоїдними препаратами підтримує рівень даних показників у межах референтних значень. Своєчасна діагностика характеру патології, постійна коригуюча гормональна терапія забезпечили здатність пацієнта адаптуватися в житті та суспільстві відповідно до свого статусу. Клінічних проявів гіпокортицизму та/або гіперандрогенії в батьків нашого пацієнта не виявлено, що свідчить про автосомно-рецесивне успадкування АГС. У перспективі важливим є генетичне консультування майбутніх батьків, особливо з проявами гіперандрогенії, для оцінки можливого розвитку подібної патології в їх потомства.

**Ключові слова:** адреногенітальний синдром; парціальний гіпокортицизм; гіпогонадизм; крипторхізм; гіперандрогенія; лікування

### Вступ

У 90–95 % випадків розвиток адреногенітального синдрому (АГС) зумовлений дефектом гена CYP21, який кодує фермент 21-гідроксилазу, що бере участь у стероїдогенезі. Зниження продукції кортизолу призводить до збільшення секреції адренокортикотропного гормону (АКТГ) і накопичення попередників кортизолу: 17-гідроксипрогестерону (17-ОН-Р), прегненолону, прогестерону, які в надлишкових концентраціях конвертуються в надниркові андрогени — дегідроепіандростерон (ДГЕА, ДГЕА-С), андростерон, тестостерон.

Залежно від ступеня збереженої активності ферменту 21-гідроксилази виділяють класичну (вірильну і сільтратну) та некласичну форми АГС. Клінічна картина АГС складається з надниркової недостатності, що виникає в результаті дефіциту синтезу кортизолу і, рідше, альдостерону та гіперандрогенії. Прояви захворювання пов'язані з часом настання генетичних порушень: у ранньому віці розвивається передчасне статеве дозрівання, а в дорослих — симптоматика стерта. У хлопчиків при вірильній формі статеве дозрівання настає передчасно і перебігає за ізoseksуальним типом:



© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Ляшук Руслана Петрівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: [liashuk.ruslana@bsmu.edu.ua](mailto:liashuk.ruslana@bsmu.edu.ua)

For correspondence: Liashuk Ruslana, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: [liashuk.ruslana@bsmu.edu.ua](mailto:liashuk.ruslana@bsmu.edu.ua)

Full list of authors information is available at the end of the article.

макрогенітосомія, оволосіння на лобку, в аксиллярних впадинах, гіперпігментація зовнішніх статевих органів, сосків, агресивність, статеве розгальмування, можливі ерекції. Їх ріст прискорюється, проте через дочасне закриття епіфізарних зон кінцевий зріст відповідає очікуваному. Гіперандрогенія в більш старшому віці часто нічим не проявляється, за виключенням *acne vulgaris*, алопеції (або ріст волосся на голові за М-типом), посиленого гірсутизму, хоча його ступінь має відносне значення. Можливе зниження потенції та фертильності. Наслідком дефіциту кортизолу бувають м'язова слабкість, швидка стомлюваність, потемніння шкірних покривів. Пацієнти тяжко переносять стресові ситуації. Характерна артеріальна гіпотензія [1–4].

Частіше трапляються неklasичний та вірільний тип класичної форми захворювання, при якій клінічна симптоматика стерта (прихована).

Останнім часом у зарубіжній науковій літературі [3, 5] появилися повідомлення, що в хлопчиків і юнаків із класичною вірільною формою АГС у результаті неадекватної замісної глюкокортикоїдної терапії у 21–28 % випадків трапляється об'ємне утворення в яєчках із залишкової надниркової тканини (TART), яке збільшується під впливом надмірної продукції АКТГ. Це доброякісне утворення розміром до 2 см і більше в діаметрі виявляється пальпаторно і при проведенні ультразвукового дослідження. Утворення можуть тиснути на тканину яєчок і призвести до гіпогонадізму. Такі особи можуть мати низький рівень тестостерону через зниження функції клітин Лейдига. TART зазвичай зменшується після оптимізації лікування. Іноді у зв'язку з підозрою на онкопроцес проводили необгрунтоване оперативне втручання.

### Опис клінічного випадку

Під нашим спостереженням знаходяться два пацієнти — рідні брати з різницею у віці 4 роки. Наводимо витяг з історії хвороби одного з них, оскільки клінічна картина та гормональний статус аналогічні. Хворий П., 1988 р. народження. Передчасне статеве дозрівання виявилось в дошкільному віці: оволосіння на лобку і в паховій ділянці, збільшення статевого члена, виникали ерекції. Оскільки яєчка в мошонці відсутні (крипторхізм), у 7-річному віці проведено хірургічне опущення їх у мошонку. Через рік яєчка збільшилися, стали горбистими, чутливими при пальпації, розміром 1,5 × 1,7 см. У зв'язку з онкопостороженістю в московській міській лікарні № 7 проведена тестектомія з подальшим протезуванням синтетичними шариками. При гістологічному дослідженні препаратів виявлена тканина, що за архітектонікою нагадувала сітчасту зону кори надниркових залоз. Можна вважати, що внутрішньоутробно настала ектопія яєчка клітин сітчастої зони кори надниркових залоз, які під стимулюючим впливом АКТГ почали розростатися. Починаючи з цього періоду хворий перебуває на замісній терапії предні-

золоном. У 8–10-річному віці хворий випереджував у зрості своїх ровесників, пізніше ріст сповільнився.

**Об'єктивно.** Статура гіпостенічна, зріст — 154 см, індекс маси тіла — 21,0 кг/м<sup>2</sup>. Макромастія I ст. Гіперпігментація шкіри за типом сонячної засмаги, на обличчі множинні *acne vulgaris*. Щитоподібна залоза не збільшена. Терапевтичний статус без особливостей. АГ — 110/60 мм рт.ст. Статевий член у межах фізіологічної норми, вторинні статеві ознаки розвинуті задовільно, гірсутизм II ступеня (20 балів).

**Гормони крові:** АКТГ — 178 пг/мл (норма — 7–69), кортизол — 1,9 нмоль/л (норма — 6,2–19,4), 17-НО-Р — 102,0 г/мл (норма — < 2,0), тестостерон вільний — 0,8 нг/мл (норма — 0,7–1,48), ДГЕА-С — 720,3 мкг/дл (норма — 95,8–511,7), фолітропін — 2,1 мМО/мл (норма — 3,85–8,78), лютропін — 1,2 мМО/мл (норма — 2,39–6,6).

**Аналіз результатів гормональних досліджень.** Рівень ДГЕА-С вважається маркером надниркової продукції андрогенів. Вміст тестостерону в основному відображає гонадну, а не надниркову його продукцію. Гіперандрогенія гальмує секрецію гонадотропінів (фолі- і лютропіну). Діагностика дефіциту 21-гідроксилази ґрунтується на визначенні рівня в крові 17-ОН-Р. Його рівень > 100 нг/мл підтверджує класичну форму АГС, а < 2 нг/мл — виключає АГС, пограничне значення — 2–10 нг/мл потребує проведення додаткового стимуляційного тесту із синактеном депо (синтетичним аналогом АКТГ), що є золотим стандартом діагностики АГС у світі. Діагностика неklasичної форми АГС наведена в табл. 1 [3].

Отже, клінічна симптоматика та зміни концентрації гормонів крові в наведеному випадку характерні для класичної форми АГС. Дані КТ заочеревинного простору (дифузна гіпертрофія надниркових залоз) підтверджують діагноз: уроджений адреногенітальний синдром, вірільний варіант, тяжкий перебіг (парціальний гіпокортицизм, посткастраційний гіпогонадізм).

Лікування класичної форми АГС зводиться до життєвого застосування глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів (у випадку сільутратної форми). Некласична форма АГС у чоловіків лікування гормональними препаратами не потребує.

Спостереження за пацієнтом у динаміці показало, що одними з основних діагностичних гормональних тестів є рівні в крові АКТГ і 17-ОН-Р, які на момент виявлення захворювання були надмірно високими. Постійна замісна терапія глюкокортикоїдними препаратами (останнім часом преднізолон 7,5 мг вранці і 2,5 мг ввечері після їди) підтримує рівень даних показників у межах референтних значень, як і інших відповідних гормонів та їх дериватів, за виключенням кортизолу, рівень якого залишається дещо нижчим від нижньої межі норми [7, 8].

Таким чином, своєчасна діагностика характеру патології, постійна коригуюча гормональна терапія забезпечили здатність пацієнта адаптуватися в житті та

**Таблиця 1. Діагностика неklasичної форми АГС**

Базальний рівень 17-ОН-П		
< 6 нмоль/л (< 2 нг/мл)	6–30 нмоль/л (2–10 нг/мл)	> 30 нмоль/л (> 10 нг/мл)
Додаткова діагностика не потрібна	Показано проведення проби із синактеном	Додаткова діагностика не потрібна
	< 30 нмоль/л (< 10 нг/мл)	> 30 нмоль/л (> 10 нг/мл)
Патології не виявлено		Неklasична форма АГС

суспільстві відповідно до свого статусу. Він закінчив медичний університет, працює стоматологом, готується до створення сім'ї [9].

Клінічних проявів гіпокортицизму та/або гіперандрогенії в батьків нашого пацієнта не виявлено, що свідчить про автосомно-рецесивне успадкування АГС. У перспективі важливим є генетичне консультування майбутніх батьків, особливо з проявами гіперандрогенії, для оцінки можливого розвитку подібної патології в їх потомства.

## Висновки

1. Наведено випадок рідкісної тяжкої вірильної форми класичного варіанту уродженого адреногенітального синдрому у хворого чоловічої статі. Раціональна замісна глюкокортикоїдна терапія сприяла адаптації пацієнта в житті та суспільстві.

2. Можливі рідкісні об'ємні утворення в яєчках із залишкової надниркової тканини свідчать про неадекватну замісну глюкокортикоїдну терапію.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

1. Pishak VP, Ryznychuk MO. Adrenogenital syndrome: molecular mechanisms of development. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2017;13(2):111-117. doi:10.22141/2224-0721.13.2.2017.100612. (in Ukrainian).
2. Pankiv VI. Mineralocorticoid deficiency: epidemiology, pathogenesis,

diagnosis, treatment approaches. *Mežnarodnyj nevrologіchnij žurnal*. 2012;(49):102. (in Russian).

3. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017 Nov 11;390(10108):2194-2210. doi:10.1016/S0140-6736(17)31431-9.

4. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 1;103(11):4043-4088. doi:10.1210/je.2018-01865.

5. Nordenström A, Ahmed S, Jones J, et al. Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency in England: implications for neonatal screening. *Horm Res*. 2005;63(1):22-28. doi:10.1159/000082896.

6. Strnadová KA, Votava F, Lebl J, et al. Prevalence of congenital adrenal hyperplasia among sudden infant death in the Czech Republic and Austria. *Eur J Pediatr*. 2007 Jan;166(1):1-4. doi:10.1007/s00431-006-0154-8.

7. Kareva MA, Chugunov IS. Federal clinical practice guidelines on the management of the patients presenting with congenital adrenal hyperplasia. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(2):42-50. doi:10.14341/probl201460242-50. (in Russian).

8. Melnichenko GA, Troshina EA, Molashenko NV, Sazonova AI, Uzhegova ZhA. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and preventive measures in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency patients in adulthood. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):8-19. doi:10.26442/2075-1753\_2016.4.8-19. (in Russian).

9. Liashuk PM, Liashuk RP. Syndrom giperandrogenii' [Hyperandrogenism syndrome]. Chernivtsi: Bucovinian State Medical University; 2019. 120 p. (in Ukrainian).

Отримано/Received 04.05.2021

Рецензовано/Revised 24.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.06.2021 ■

### Information about the authors

Liashuk Ruslana, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: liashuk.ruslana@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7228-678X>, Researcher ID: D-4917-2017.

Liashuk Petro, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Stankova Nina Ivanivna, MD, Chernivtsi Endocrinology Center, Chernivtsi, Ukraine.

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

P.M. Liashuk<sup>1</sup>, N.I. Stankova<sup>2</sup>, R.P. Liashuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

<sup>2</sup> Chernivtsi Regional Endocrinology Center, Chernivtsi, Ukraine

## Congenital adrenal hyperplasia in men: classical form. Clinical case

**Abstract.** Recently, in the foreign scientific literature there have been reports that boys and young men with the classic virile form of congenital adrenal hyperplasia or congenital dysfunction of the adrenal cortex as a result of inadequate glucocorticoid therapy in 21–28 % of cases have testicular adrenal rest tumors, which increases under the influence of excessive production of adrenocorticotropic hormone (ACTH). This benign formation up to 2 cm in diameter and larger is detected by palpation and ultrasound. The formations can press on the testicular tissue and lead to hypogonadism. Such individuals may have low testosterone levels due to decreased Leydig cell function. Testicular adrenal rest tumors usually decrease after treatment optimization. Unreasonable surgery is sometimes performed in suspected cancer. A clinical case is presented of the classic form of congenital adrenal hyperplasia, manifested itself in isosexual precocious puberty, cryptorchidism and testicular adrenal rest tumors rare, increased under the influence of excessive ACTH production as a result of inadequate glucocorticoid replacement

therapy. Formations detected during ultrasound decrease when treatment is optimized. Observation of the patient in the dynamics showed that ones of the main diagnostic hormonal tests are blood levels of ACTH and 17-hydroxyprogesterone, which at the time of disease detection were excessively high. Continuous glucocorticoid replacement therapy maintains the level of these indicators within the reference values. Timely diagnosis of the nature of the pathology, constant corrective hormone therapy ensured the patient's ability to adapt to life and society in accordance with his status. Clinical manifestations of hypocorticism and/or hyperandrogenism in the parents of our patient were not detected, which indicates autosomal recessive inheritance of congenital adrenal hyperplasia. In the future, it is important to provide genetic counseling to expectant parents, especially with manifestations of hyperandrogenism, to assess the possible development of such pathology in their offspring.

**Keywords:** congenital adrenal hyperplasia; partial hypocorticism; hypogonadism; cryptorchidism; hyperandrogenism; treatment