

Bilaterale testikuläre Tumoren beim adrenogenitalen Syndrom

Simone Röthlisberger^a, Aurel Perren^b, Jan Janzen^c, Daniel Fuster^a

^a Universitätsklinik für Nephrologie und Hypertonie, Inselspital, Universität Bern, Bern

^b Institut für Pathologie, Inselspital, Universität Bern, Bern

^c Praxis für Histopathologie, Gümli, Bern

Fallbeschreibung

Ein 36-jähriger Patient mit bekanntem adrenogenitalen Syndrom (21-Hydroxylase-Mangel) stellte sich bei einem auswärtigen Urologen aufgrund unerfüllten Kinderwunsches vor. Bei der körperlichen Untersuchung waren ein äusserst muskulöser Habitus, eine dunkelpigmentierte Haut und kleine Hoden auffällig. Im rechten Hoden konnte zudem eine derbe, indolente Raumforderung palpieren werden. Sonographisch zeigten sich inhomogene Raumforderungen in beiden Hoden, das Spermogramm offenbarte eine Azoospermie. Im Serum fielen ein nicht messbares LH $<0,1$ U/l (Norm 3,0–16,0 U/l), ein stark erniedrigtes FSH von 0,4 U/l (Norm 2,0–9,0 U/l), ein erhöhtes ACTH von 161 ng/l (Norm <46 ng/l) sowie eine starke Erhöhung des freien Testosterons mit 127 pg/ml (Normwerte 8,8–27 pg/ml) auf. Das Prolaktin im Serum war normal.

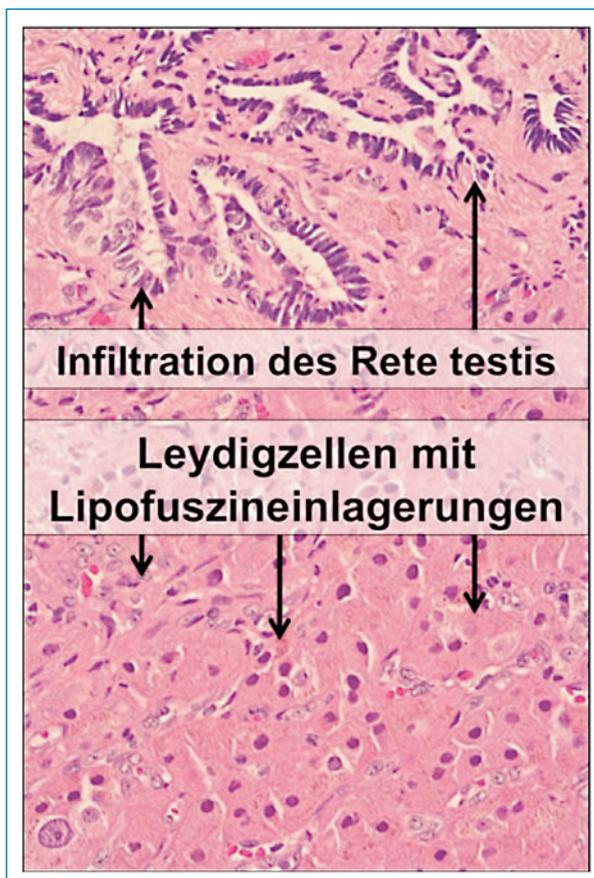


Abbildung 1
Mikroskopische Aspekte des testikulären Tumors.

Aufgrund der tumorsuspekten Befunde in beiden Hoden wurden unter intraoperativer Schnellschnittkontrolle eine Tumorenukleation links und eine Semikastratio rechts durchgeführt. Linksseitig stellte sich ein unregelmässiger $2,5 \times 2 \times 2$ cm messender und 3 g wiegender derb-elastischer Tumor mit gelbbraunen Schnittflächen dar, rechtsseitig waren im testikulären Parenchym mehrere bis 1 cm im grössten Durchmesser messende Tumorknoten vorhanden. Die Rete testis war infiltriert. Mikroskopisch bestanden die Tumoren aus dicht gepackten Leydig-Zellen und einem fibrösen Stroma, stellenweise waren Sklerosezonen abgrenzbar (Abb. 1 ). Die Leydig-Zellen zeigten eine Pleomorphie mit vereinzelt Atypien. Der Proliferationsmarker MIB1 war nicht erhöht, zudem bestand keine p53-Expression (Tumorsuppressorgen). Im rechten Samenstrang wurden Tumorzellnester innerhalb des Plexus pampiniformis im Sinne einer Hämangiosis nachgewiesen.

Zum Staging wurde in der Folge ein CT-Thorax/Abdomen/Becken durchgeführt. Dabei zeigten sich im Bereich beider Nebennieren ausgedehnte knotige Raumforderungen von fetthaltiger Dichte, die als Myelolipome der Nebennieren beurteilt wurden (Abb. 2 ). Im Weiteren gab es keine Anhaltspunkte für eine Lymphadenopathie oder Fernmetastasierung.

Aufgrund des klinischen Kontexts eines adrenogenitalen Syndroms und einiger Fallberichte in der Literatur [1–5] wurde eine erneute histopathologische Beurteilung der Exzisate vorgenommen, welche die Verdachtsdiagnose eines benignen, testikulären Tumors im Rahmen eines adrenogenitalen Syndroms bestätigte.

Diskussion

Unser Patient leidet an einem autosomal-rezessiven, kongenitalen 21-Hydroxylase-Mangel, einer Variante des adrenogenitalen Syndroms. Dabei ist die Synthese von Gluko- und Mineralokortikoiden kompromittiert, das ACTH sekundär erhöht, und es kommt zu einer vermehrten Bildung von Androgenen in der Nebenniere (Abb. 3 ). Die vermehrte adrenale Androgensynthese führt zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus mit Hodenatrophie und Azoospermie und konsekutiver Infertilität. Seit Jahren wurde unser Patient mit Glukokortikoiden (Hydrokortison) und Mineralokortikoiden (Fludrokortison) substituiert. Therapiekontrollen wurden jährlich mittels Urinsteroidprofil sowie ACTH und DHEA im Serum durchgeführt, welche häufig eine ungenügende Substitution offenbarten. Aufgrund von Gewichtsproblemen weigerte sich der Patient jeweils, eine höhere Hydrokortisondosis einzunehmen.

In der Literatur sind einige Fälle von Patienten mit testikulären Tumoren bei vorbestehendem adrenogenitalen Syndrom beschrieben [1–4]. Testikuläre Tumoren im Rahmen des adrenogenitalen Syndroms sind morphologisch Leydig-Zell-Neoplasien sehr ähnlich und daher, insbesondere im Schnellschnitt, eine diagnostische Herausforderung für den Histopathologen. Diagnostisch wegweisend sind die Bilateralität (nur in 5% der Leydig-Zell-Neoplasien vorhanden) sowie der klinische Kontext eines adrenogenitalen Syndroms. Morphologische Hinweise, welche ebenfalls eine Unterscheidung von Leydig-Zell-Neoplasien erlauben, sind das grossvolumige Zytoplasma sowie reichliche Lipofuzineinlagerungen bei adrenogenitalem-Syndrom-assoziierten testikulären Tumor. Des Weiteren wird eine Umschliessung der Hoden-

kanälchen und von Anteilen des Rete testis als typisch erwähnt [3]. Es wird vermutet, dass testikuläre Tumoren beim adrenogenitalen Syndrom aus adrenalen Resten im Hodenhilus aufgrund einer dauernden ACTH-Überstimulation entstehen [4]. Bei unserem Patienten waren die Androgenmetabolite und das 17 α -Hydroxyprogesteron, ein Vorläufer der Gluko- und Mineralkortikoide, im 24-Stunden-Urin stark erhöht. Es ist somit von einer deutlichen Untersubstitution des Patienten mit Hydrokortison auszugehen.

Die Myelolipome der Nebennieren entstehen wie die testikulären Tumoren sekundär im Rahmen einer chronischen ACTH-Überstimulation bei ungenügend behandeltem 21-Hydroxylase-Defizienz [5]. In der Literatur finden sich Fallberichte, in denen eine Regredienz der Myelolipome und testikulären Tumoren unter adäquater Substitution beobachtet wurde. Eine operative Entfernung der Myelolipome ist nur bei Komplikationen aufgrund der Grösse oder Blutungen angezeigt [5]. Ebenfalls ist eine Entfernung testikulärer Tumoren beim adrenogenitalen Syndrom nicht indiziert.

Therapeutisch haben wir bei unserem Patienten die Hydrokortisondosis erhöht und die Wichtigkeit einer Therapieadhärenz erneut erläutert. Aktuell sind ACTH und DHEA im Serum im Normbereich. Eine Verlaufskontrolle der radiologisch diagnostizierten Myelolipome und des Resthodens wird jährlich durchgeführt werden.

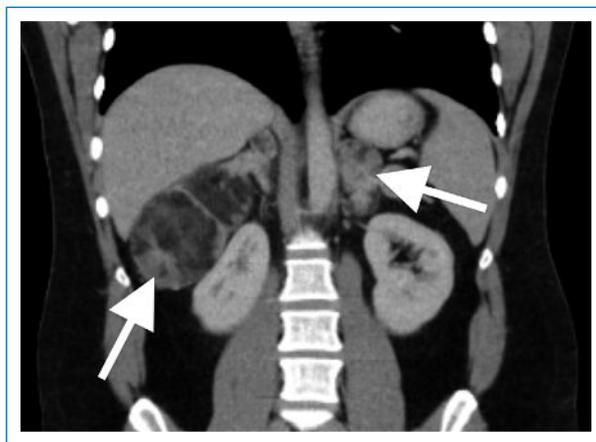


Abbildung 2
Computertomographische Darstellung der bilateralen, adrenalen Raumforderungen (weisse Pfeile).

Korrespondenz:

Dr. med. Daniel Fuster
Universitätsklinik für Nephrologie und Hypertonie
Inselspital
CH-3010 Bern
daniel.fuster@insel.ch

Literatur

- 1 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(12):5721–8.
- 2 Cabrera MS, Vogiatzi MG, New MI. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3070–8.
- 3 Ashley RA, McGee SM, Isoaalo PA, Kramer SA, Cheville JC. Clinical and pathological features associated with the testicular tumor of the adrenogenital syndrome. *J Urol.* 2007;177(2):546–9.
- 4 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(9):3674–80.
- 5 Muzaffar N, Hashmi A, Mubarak M, Mohsin R, Shazad A, Sultan G, et al. Adrenal myelolipoma: a report of three cases and review of literature. *J Pak Med Assoc.* 2009;59(7):491–3.

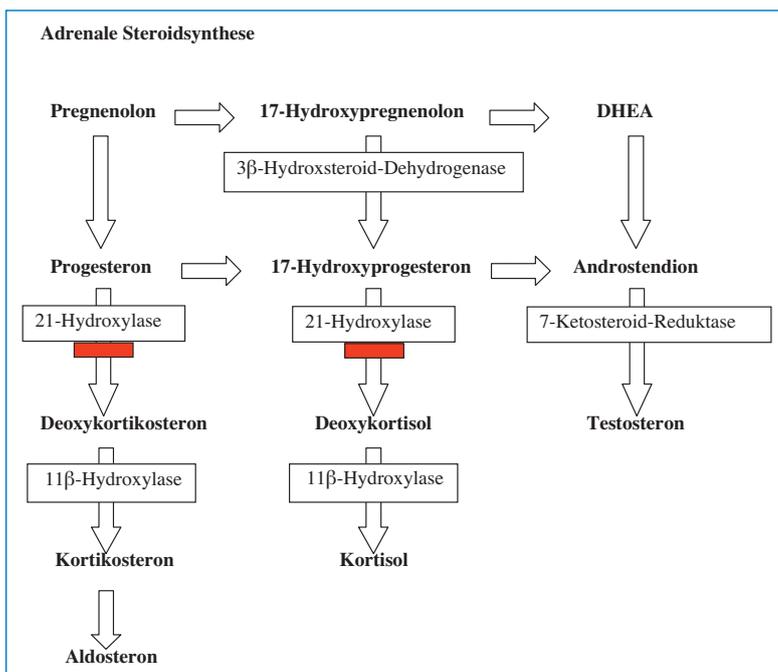


Abbildung 3
Der 21-Hydroxylase-Mangel (rote Balken) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiven Erkrankungen (Prävalenz 1:15000) und ursächlich für etwa 90% der kongenitalen adrenalen Hyperplasien. Die verminderte Aktivität der 21-Hydroxylase führt einerseits zu einem Gluko- und Mineralokortikoidmangel und andererseits zu einer Akkumulation der Steroidvorläufer, die vermehrt in die Androgensynthese einfließen.