Развитие эктопической надпочечниковой ткани в яичках (TART) у детей и подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников

И.С. ЧУГУНОВ*, к.м.н. Т.В. СОЛДАТОВА, проф. А.В. ВОРОНЦОВ, к.м.н. В.П. ВЛАДИМИРОВА, к.м.н. С.В. БОГОЛЮБОВ, к.м.н. Е.М. ОРЛОВА, к.м.н. М.А. КАРЕВА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва, Россия

Оценивали распространенность TART среди 71 пациента с ВДКН в возрасте от 1 года до 19 лет и сравнивали методы визуализации (УЗИ и МРТ) TART. TART была выявлена в 14,1% случаев ВДКН (10 из 71; 1 пациент с простой вирильной и 9 — с сольтерюшей формой). Большинство TART (9 из 10) были выявлены с помощью УЗИ, МРТ позволило уточнить размеры образований. Обнаружена взаимосвязь между наличием TART и уровнями 17-ОНП и АРП на момент обследования, количеством определений и уровнем АРП в течение последнего года. TART чаще возникает у детей с плохо контролируемым лечением: недостаточность как глюко-, так и минералокортикоидов является предрасполагающим, но не единственным фактором риска развития этого заболевания.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), TART, УЗИ тестикул.

The development of ectopic testicular adrenal rest tissue (TART) in the children and adolescents presenting with congenital adrenal cortical dysfunction

I.S. CHUGUNOV, T.V. SOLDATOVA, A.V. VORONTSOV, V.P. VLADIMIROVA, S.V. BOGOLYUBOV, E.M. ORLOVA, M.A. KAREVA

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

We have evaluated the prevalence of the ectopic testicular adrenal rest tissue (TART) among 71 patients at the age varying from 1 to 19 years and compared the visualization techniques (ultrasound examination, MRI) employed to diagnose TART. This condition was revealed in 14.1% of the patients (10/71). One of them presented with the simple virile (SV) form of the disease and 9 with the salt-wasting one. Most cases of TART (9 of the ten) were diagnosed with the help of the ultrasound technique whereas MRI allowed to determine the size of the neoplasms. The study has demonstrated the relationship between TART and 17-OH and PRA (plasma rennin activity) levels at the time of their measurement. Moreover, the relationship between the number of measurements and the PRA level during the last year has been documented. It is concluded that TART most frequently develops in the children given the poorly controlled treatment; the insufficiency of both gluco- and mineralocorticoids is a predetermining but not the sole risk factor of the condition being considered.

Keywords: congenital adrenal cortical dysfunction (CAH), TART, testicle ultrasound examination.

doi: 10.14341/probl20156139-15

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — группа наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленная дефектом одного из ферментов стероидогенеза или транспортных белков в надпочечниках. Наиболее частой формой ВДКН является дефицит 21-гидроксилазы, распространенность которой составляет 1:10 000 — 1:16 000 новорожденных [1].

Фертильность мужчин с ВДКН варьирует от нормальной [2] до значительно сниженной [3, 4]; количество детей у мужчин с ВДКН в 4—5 раз меньше, чем в здоровой популяции [5]. Одной из главных причин снижения репродуктивной функции у мужчин с ВДКН является развитие эктопической ткани надпочечника в яичках (testicular adrenal rest tumors — TART) [6]. TART — это объемное образование тестикул, состоящее из клеток, функционально и морфологически сходных с тканью надпочечника [7]. Предполагается, что TART формируется из

клеток надпочечников, мигрировавших в эмбриональном периоде в паренхиму тестикул [8]. Клетки эктопической ткани могут образовываться также из мультипотентных клеток в строге яичка [9]. Клетки TART способны экспрессировать рецепторы к АКТГ и ангиотензину-II [10] и вырабатывать надпочечниковые стероиды [10, 11].

TART встречается в основном при заболеваниях, связанных с высоким уровнем факторов, стимулирующих клетки надпочечников к пролиферации, таких как АКТГ и ангиотензин-II. Описаны случаи возникновения TART у пациентов с болезнью Иценко—Кушинга [12] и различными вариантами приобретенной надпочечниковой недостаточности [13, 14], но наиболее часто TART встречаются у пациентов с ВДКН. В настоящее время нет однозначного мнения о природе факторов, стимулирующих рост TART. У некоторых пациентов с выраженной длительной декомпенсацией ВДКН TART не обна-

руживается, тогда как описаны случаи развития TART у пациентов, длительно получавших избыточные дозы глюкокортикоидов [7].

Повреждение паренхимы яичек при TART может быть обусловлено как обструкцией семявыносящих канальцев с последующей атрофией клеток Сертоли, так и токсическим паракринным действием предшественников кортизола, вырабатываемых клетками опухоли. Эти изменения могут проявляться уже на ранних стадиях полового развития [15], что диктует необходимость своевременного выявления TART у детей и подростков.

Мы оценили распространенность TART у мальчиков и подростков с ВДКН, провели сравнительную оценку методов визуализации TART, оценили влияние формы заболевания, генетического дефекта и степень компенсации ВДКН на развитие этого осложнения.

Материал и методы

В исследование был включен 71 мальчик с диагнозом ВДКН (возраст от 1 года до 19 лет) (табл. 1). С целью исследования факторов, влияющих на развитие TART, был проведен ретроспективный анализ количества визитов к эндокринологу, средней скорости роста, показателей костного возраста пациента, средних уровней 17-ОНП, АКТГ и активности ренина плазмы (АСП) в течение последнего года перед исследованием.

У 64 пациентов было проведено молекулярно-генетическое исследование гена *CYP21A2* методом аллель-специфической ПЦР для выявления 12 наиболее частых мутаций.

Осмотр включал определение показателей роста, массы тела, индекс массы тела (ИМТ), расчет SDS роста и SDS ИМТ. Показатели роста и массы тела оценивались по перцентильным таблицам T. Cole и соавт. [16] для данного пола и возраста. Стадия полового развития определялась по Таннеру [17], объем тестикул при осмотре исследовали с помощью орхидометра Прадера. Расчет показателей SDS роста, массы тела, ИМТ производился с помощью компьютерной программы Auxology 1.0 b17 («Pfizer», США).

Исследование гормонального профиля проводилось в утреннее время с 9 до 11 ч, через 2 ч после

приема глюко- и минералокортикоидов. Определяли уровни 17-ОНП, тестостерона, АКТГ, АРП, прямого ренина. Уровни гонадотропинов (ЛГ, ФСГ) оценивали у детей с костным возрастом более 12 лет. Содержание общего тестостерона, ЛГ и ФСГ исследовали методом усиленной хемилюминесценции с помощью автоматического иммунохимического анализатора Vitros 3600 («Ortho Clinical Diagnostics», «Johnson & Johnson», США). Уровень АКТГ определяли на автоматическом иммунохимическом анализаторе Cobas 6000 («Roche Diagnostics», Швейцария). Концентрацию 17-ОНП в сыворотке крови и АРП исследовали методом РИА с использованием коммерческих наборов Immunotech (Чехия). Прямой ренин определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа с помощью наборов LIAISON Direct Renin («DiaSorin S.p.A», Италия).

УЗИ органов мошонки было выполнено на ультразвуковом сканере Toshiba Aplio XG-790 (Япония) с использованием линейного датчика с частотой 10–12 МГц. Объем тестикул рассчитывали по формуле объема эллипсоида ($0,52 \times d1 \times d2 \times d3$, где $d1$, $d2$, $d3$ — переднезадний, верхненижний размеры яичка и его толщина). Исследование интратестикулярного кровотока проводилось методом цветной доплерографии. Диагноз TART устанавливался по УЗИ: объемные образования располагались парацентрально, имели гипоехогенную структуру, нечеткие контуры; выявлялся активный внутриузеловый кровоток.

МРТ органов мошонки проводилось на аппарате Magnetom Harmony («Siemens», Германия) с напряженностью магнитного поля 1,0 Тесла. Исследование проводилось в T1- и T2-взвешенных режимах по стандартной методике. TART диагностировался на основании наличия объемного образования в паренхиме яичка, изо- или гиперинтенсивного на T1-взвешенных изображениях и гипоинтенсивного на T2-взвешенных изображениях (по сравнению с мышечной тканью), расположенного парацентрально, капсула или псевдокапсула не определялась.

Стадию развития TART оценивали по классификации H. Claahsen-van der Grinten и соавт. [18], основанной на размере опухоли и степени повреждения окружающей паренхимы яичка.

Костный возраст определяли по методике W. Greulich и S. Pyle [19].

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от формы ВДКН

Параметр	Всего	Сольтерияющая форма	Простая вирильная форма	p
Число пациентов	71	41	30	
Возраст пациентов, годы	10,2 [7,7; 14,5]	10,4 [6,9; 14,5]	9,9 [8,0; 13,5]	нд
SDS роста	0,77 [–0,82; 2,1]	0,27 [–0,88; 1,15]	1,48 [0,22; 3,4]	0,03
Отношение костного возраста к паспортному	1,15 [1,02; 1,52]	1,06 [0,99; 1,23]	1,38 [1,16; 1,62]	0,002
Доза глюкокортикоидов, мг/м ² (по гидрокортизону)	15,33 [–2,49; 18,68]	15,44 [12,32; 20,50]	15,28 [13,01; 18,01]	нд

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ Statistica («StatSoft Inc.», США, версия 10). Из-за непараметрического распределения показателей они представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [X1/4; X3/4]. Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна—Уитни. Критический уровень значимости различий принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных

В исследуемой группе пациентов TART был выявлен в 10 (14,1%) случаях из 71: у 9 (21%) пациентов с солитарной (СТ) и у 1 (3,3%) с простой вирильной (ПВ) формой ВДКН. Частота TART при ВДКН зависит от когорты пациентов, метода выявления опухоли и варьирует от 0 до 94% [20], в среднем составляя 20—60% [15, 21—23]. Основное внимание уделяют развитию TART у взрослых пациентов. Опухоли у детей старшего возраста выявляются в 20—25% [15, 24]. В нашем исследовании частота TART оказалась несколько ниже, чем в других исследованиях, что, по-видимому, связано с возрастом пациентов.

У всех пациентов с выявленными объемными образованиями яичек содержание онкомаркеров (альфа-фетопротеин, бета-чХГ), находилось в пределах референсных значений.

TART чаще встречался у пациентов с СТ-формой заболевания ($p=0,03$), что, вероятно, объясняется дополнительным стимулирующим влиянием повышенного уровня ангиотензина-II на рост опухоли.

Описание пациентов с TART представлено в табл. 2.

Диагностика

При пальпации и осмотре TART был диагностирован только у пациента 1. При пальпации отмечалась бугристость поверхности яичек, их высокая плотность, асимметрии отмечено не было. Трудность выявления TART во время клинического осмотра связана с парацентральной расположением образования (по ходу *rete testes*). По данным литературы [7], во время пальпации могут быть диагностированы лишь опухоли, размер которых превышает 2 см. Таким образом, без применения инструментальных методов диагностики могут быть заподозрены лишь образования значительных размеров на 4-й и 5-й стадии развития, тогда как небольшие по размеру TART длительное время остаются недиагностированными.

У остальных пациентов TART диагностировали на основании данных УЗИ. TART выявлялись как зоны пониженной эхогенности по ходу *rete testes*, с нечеткими контурами, по данным цветного доплеровского картирования (ЦДК) выявлялся активный внутриузловой кровоток (рис. 1). У 7 (70%) пациентов изменения носили мультифокальный характер. У пациентов с TART на поздних стадиях развития (3—5) отчетливо выявлялась компрессия ткани яичка. Вследствие отсутствия четкой границы между тканью TART и тканью яичка и множественного характера образований вычислить объем TART и сравнить его с объемом тестикул не представлялось возможным.

Таблица 2. Клинические, гормональные и молекулярно-генетические проявления пациентов с TART

Пациент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Форма заболевания	СТ	СТ	СТ	СТ	СТ	СТ	СТ	СТ	СТ	ПВ
Мутации в гене <i>CYP21A2</i>	P453S/ P453S	del/del	I2spl/ I172N	R356W/ R356W	I2spl/ I2spl	Q318X/ Q318X	I2spl/ I2spl	del/del	I2spl/ I2spl	n/n
Возраст выявления TART, годы	4,85	18,54	10,19	10,41	6,94	12,38	13	17,93	15,84	8,44
КВ на момент выявления TART, годы	12	18	11	13,5	13,5	14,5	14,5	18	18	16
Стадия полового развития	4	5	1	3	2	3	3	5	3	2
Средний объем яичек по данным УЗИ, мл	16,47	5,65	0,7	6,35	1,5	7,16	3,6	6,45	4,64	3,05
Стадия TART	4	3	3	4	4	4	3	5	3	2
Возраст постановки диагноза ВДКН, годы	0,2	0,1	0,1	0,1	6,5	0,1	0,1	0,1	0,1	5,8
Возраст начала заместительной терапии, годы	0,5	0,1	0,1	0,1	6,5	0,1	0,1	0,1	0,1	5,8
Длительность отсутствия терапии или нерегулярного приема препаратов, годы	4,8	0	0	1	0	1	1	17,9	0,5	0

Примечание. Все данные в таблице приведены на момент диагностики TART.

Рис. 1. УЗ-картина TART 5-й стадии у пациента 17 лет с СТ-формой ВДКН (пациент 8).

Рис. 2. T2-взвешенное МРТ-изображение TART у пациента 6.

Оценка размеров TART возможна методом МРТ. В нашем исследовании мы подтвердили диагноз TART, предварительно установленный с помощью УЗИ, у 3 пациентов. TART имели гиперинтенсивный сигнал по сравнению с паренхимой яичек на T1-взвешенных изображениях и гипоинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях с супрессией сигнала от жировой ткани (рис. 2). Преимущество МРТ перед УЗИ заключается в возможности определения размеров опухоли и соответственно оценки ее роста в динамике (табл. 3). Однако МРТ является более трудоемким и дорогостоящим методом, в связи с чем его применение может быть рекомендовано лишь для оценки динамики ранее

выявленного TART или в сложных диагностических случаях (см. рис. 2).

На момент диагностики у 1 пациента с СП развитие TART соответствовала 2-й стадии развития, у 4 (40%) — 3-й стадии, еще у 4 — 4-й и у 1 (пациент 8) — 5-й стадии развития заболевания. У всех пациентов кроме одного (пациент 2) было выявлено двустороннее поражение яичек.

Гормональные предикторы развития TART

В настоящее время не выявлены предикторы развития TART у пациентов с ВДКН. Предполагается, что длительная декомпенсация заболевания и, как следствие, длительное воздействие высоких уровней АКТГ и ангиотензина-II приводит к гипер-

Таблица 3. Диагностика TART методами МРТ и УЗИ

Пациент	5	6	9
TART по данным УЗИ	Без четких контуров	Без четких контуров	Без четких контуров
Размеры TART по данным МРТ (в корональной проекции), мм	Справа 5,0×5,8, слева 4,2×5,0	Справа 15,8×17,3, слева 13,8×12,9	Справа 9,0×7,0, слева 8,0×8,0

Таблица 4. Гормональный профиль пациентов с СТ-формой ВДКН в зависимости от наличия TART

Показатель	Пациенты без TART (n=32)	Пациенты с TART (n=9)	p
Возраст, годы	9,9 [5,7; 13,4]	13,29 [10,2; 15,9]	нд
АКТГ, пг/мл	46,1 [12,5; 127,1]	48,6 [26,7; 80,7]	нд
17-ОНП, нмоль/л	26,3 [6,1; 63]	66,1 [39,4; 71,9]	<0,05
Активность ренина плазмы, нг/мл/ч	2,5 [1,1; 10,8]	14,9 [9,5; 18,7]	<,05
Прямой ренин, мкед/мл	n=24, 81,1 [18,2; 234,2]	n=8, 230 [118,9; 404,4]	<0,07

Рис. 3. Сравнение уровня 17-ОНП и АРП на момент обследования у пациентов с СТ-формой ВДКН при наличии и отсутствии TART.

плазии эктопических надпочечниковых клеток яичек. Однако TART описаны и у пациентов с удовлетворительным течением ВДКН, и у пациентов, длительно получавших избыточные дозы глюкокортикоидов.

Для оценки влияния течения ВДКН на развитие TART все пациенты с СТ-формой были разделены на две группы в зависимости от наличия TART (рис. 3). Так как TART была выявлена только у 1 пациента с ПВ-формой ВДКН, провести сравнительную оценку компенсации заболевания среди пациентов с ПВ-формой с наличием или отсутствием TART было невозможно. При сравнении показателей гормонального профиля на момент обследования у пациентов с TART и без TART с СТ заболевания были выявлены статистически более высокие показатели 17-ОНП и АРП ($p=0,03$). Группы были сравнимы по уровню ЛГ, ФСГ, АКТГ (табл. 4).

При сравнении показателей гормонального контроля заболевания в течение 1 года от момента

Рис. 4. Средняя АРП у пациентов с TART и без TART при СТ-форме ВДКН.

включения в исследование у пациентов с ТАРП была выявлена значимо более высокая АРП [10,2 (6,8; 23,1) и 3,5 (1,4; 10,8) нг/мл/ч; $p=0,039$] (рис. 4). Кроме того, у пациентов с TART достоверно чаще определяли АРП для коррекции заместительной терапии минералокортикоидами [2 (1; 2) против 1 (0; 1)] ($p=0,022$).

Заключение

TART — распространенное осложнение ВДКН, формирующееся у детей уже в допубертатном периоде. TART редко выявляют при клиническом осмотре вследствие парацентрального расположения опухолей. Основным методом диагностики TART является УЗИ, однако это исследование не всегда позволяет правильно оценить размеры объемного

образования. МРТ органов мошонки дает возможность отследить динамику размеров объемного образования, уточнить его локализацию. TART чаще возникает у детей с плохо контролируемым лечением: недостаточность как глюко-, так и минералокортикоидов является предрасполагающим, но не единственным, фактором риска развития этого заболевания.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Ч.И., К.М., О.Е.

Сбор и обработка материала: Ч.И., К.М., С.Т., В.А., Б.С., В.В.

Написание текста: Ч.И., К.М.

Редактирование: С.Т., В.А., О.Е.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van der Kamp H. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:(Suppl_3):U71-U75. doi:10.1530/eje.0.151U071.
2. Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 1978;299(25):1392-1396. doi: 10.1056/NEJM197812212992505.
3. Reisch N, Flade L, Scherr M, Rottenkolber M, Pedrosa GilF, Bidlingmaier M, et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1665-1670. doi: 10.1210/jc.2008-1414.
4. Falhammar H, Nystrom HF, Ekstrom U, et al. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. 2012;166:441-449. doi: 10.1530/EJE-11-0828.
5. Jääskeläinen J, Kiekara O, Hippeläinen M, Voutilainen R. Pituitary gonadal axis and child rate in males with classical 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest*. 2014;23(1):23-27. doi: 10.1007/bf03343671.
6. Stikkelbroeck NMML, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CGJF, 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):5721-5728. doi:10.1210/jc.86.12.5721.
7. Claahse-van der Grinten HL, Otten BJ, Stikkelbroeck MMK, et al. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(2):209-220. doi:10.1016/j.beem.2008/09.007.
8. Hatano O, Takakusu A, Nomura M, Morohashi K-i. Identical origin of adrenal cortex and gonad revealed by expression profiles of Ad4BP/SF-1. *Genes Cells*. 1996;1(7):663-671. doi: 10.1046/j.1365-2443.1996.00254.x.
9. Val P, Jeays-Ward K, Swain A. Identification of a novel population of adrenal-like cells in the mammalian testis. *Dev Biol*. 2006;299(1):250-256. doi: 10.1016/j.ydbio.2006.07.030.
10. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Sweep FCGJ, et al. Testicular Tumors in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency Show Functional Features of Adrenocortical Tissue. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(9):3674-3680. doi:10.1210/jc.2007-0337.
11. Bercovici JP, Fiet J, Gibault L, et al. Testicular adrenal rest tumours in salt wasting congenital adrenal hyperplasia (in vivo and in vitro studies). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;93(1):67-72. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.10.023.
12. Hamwi GJ, Gwinup G, Mostow JH, Besch PK. Activation of Testicular Adrenal Rest Tissue by Prolonged Excessive ACTH Production. *J Clin Endocrinol Metab*. 1963;23:861-869. doi: 10.1210/jcem-23-9-861.
13. Jain SH, Sadow PM, Nosé V, Dluhy RG. A patient with ectopic cortisol production derived from malignant testicular masses. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(12):695-700. doi: 10.1038/ncpendmet0985.
14. Weeks DC, Walther MM, Stratakis CA, et al. Bilateral testicular adrenal rests after bilateral adrenalectomies in a cushingoid patient with von Hippel-Lindau disease. *Urology*. 2004;63(5):981-982. doi:10.1016/j.urology.2004.01.023.
15. Martinez-Aguayo A, Rocha A, Rojas N, Garcia C, Parra R, Lagos M, 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(12):4583-4589. doi:10.1210/jc.2007-0383.
16. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med*. 1998;17(4):407-429. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(19980228)17:4<407::AID-SIM742>3-0.CO;2-L.
17. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23. doi: 10.1136/ad.45.239.13.

18. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Hermus ARMM, et al. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia can cause severe testicular damage. *Fertil Steril*. 2008;89(3):697-601.
doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.051.
19. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. *Stanford University Press*. 1959.
20. Stikkelbroeck NMML, Suliman HM, Otten BJ, Hermus ARMM, Blickman JG, Jager GJ. Testicular adrenal rest tumours in postpubertal males with congenital adrenal hyperplasia: sonographic and MR features. *Eur Radiol*. 2003;13(7):1597-1603.
doi:10.1007/s00330-002-1786-3.
21. Delfino M, Elia J, Imbrogno N, Argese N, Mazzilli rR, Toscano V, et al. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia: prevalence and sonographic, hormonal, and seminal characteristics. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2012;31(3):383-388.
22. Kang MJ, Kim JH, Lee SH, et al. The prevalence of testicular adrenal rest tumors and associated factors in postpubertal patients with congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *Endocr J*. 2011;58(6):501-508.
doi: 10.1507/endocrj.K11E-034.
23. Nermoen I, Rorvik J, Holmedal SH, et al. High frequency of adrenal myelolipomas and testicular adrenal rest tumours in adult Norwegian patients with classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(6):753-759.
doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04151.x.
24. Poyrazoglu S, Saka N, Agayev A, Yekeler E. Prevalence of testicular microlothiasis in males with congenital adrenal hyperplasia and its association with testicular adrenal rest tumors. *Horm Res Paediatrics*. 2010;73(6):443-448.
doi: 10.1159/000313587.