

Состояние репродуктивной функции и критерии компенсации заболевания у взрослых пациентов с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников

А.И.Сазонова¹, Н.В.Молашенко², Е.А.Трошина²

¹Терапевтическое отделение ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва;

²Отделение терапии с группой ожирения ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – это группа заболеваний, в основе которых лежит дефект ферментов стероидогенеза коры надпочечников, что приводит к хроническому дефициту кортизола [1]. В 90–95% случаев развитие заболевания обусловлено дефектом гена, кодирующего 21-гидроксилазу [2]. В зависимости от степени потери активности 21-гидроксилазы выделяют три основные формы заболевания: сольтеряющая (дефицит кортизола и альдостерона), простая вирильная (дефицит кортизола) и неклассическая (стертая клиническая картина, нередко после наступления пубертата). Основной стратегией лечения классических форм ВДКН считается подбор такой терапии глюкокортикоидами (ГК) и минералокортикоидами (МК), которая позволит нивелировать нежелательные эффекты гиперандрогении с одной стороны, и не допустить развитие гиперкортицизма – с другой.

Для оценки эффективности ГК-терапии в настоящее время используются три показателя: 17-оксипрогестерон (17-ОПГ), тестостерон и андростендион. В настоящее время ведется активное обсуждение критериев компенсации ВДКН, однако большинство исследователей придерживаются целевых значений, предложенных D.Merke и соавт. в 2005 г.: 17-ОПГ – 12–36 нмоль/л, уровни андростендиона и тестостерона – в пределах нормы для данного пола и возраста [1, 3, 4].

В качестве оценки компенсации МК-терапии используется уровень активности ренина плазмы (АРП), который желателно поддерживать на верхней границе нормы или слегка повышенным (до 2 раз) [5].

Репродуктивная функция у женщин

У женщин с ВДКН отмечено значительное снижение фертильности, особенно при сольтеряющей форме [6–9]. В ряде исследований было показано, что при простой вирильной форме ВДКН фертильность может достигать 80%, а при сольтеряющей – только 60% [8, 9]. Основными причинами, приводящими к снижению фертильности, считаются гормональные и психологические факторы, а также последствия проведенной пластики наружных половых органов (НПО).

Нерегулярные менструации от олигоменореи до аменореи часто встречаются у женщин с ВДКН и присутствуют в 64–68% случаев при сольтеряющей и в 55–75% при простой вирильной формах [7, 10]. Нередко при обследовании таких женщин выявляются ультразвуковые признаки поликистозных яичников [11, 12].

Еще одной из причин снижения фертильности при ВДКН является неадекватно проведенная феминизи-

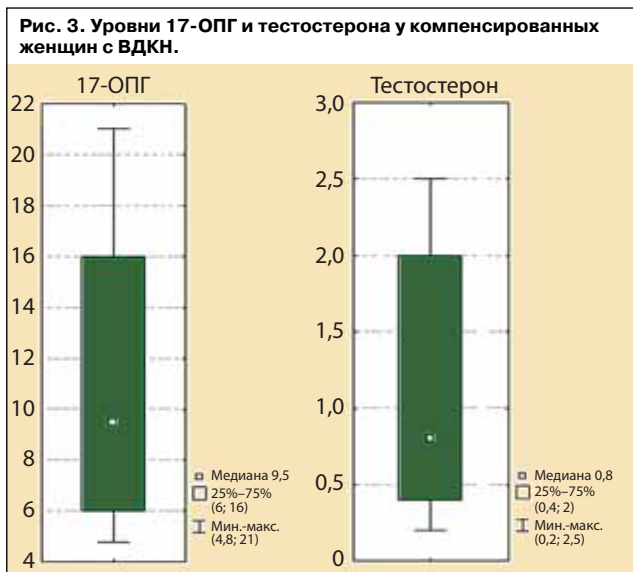
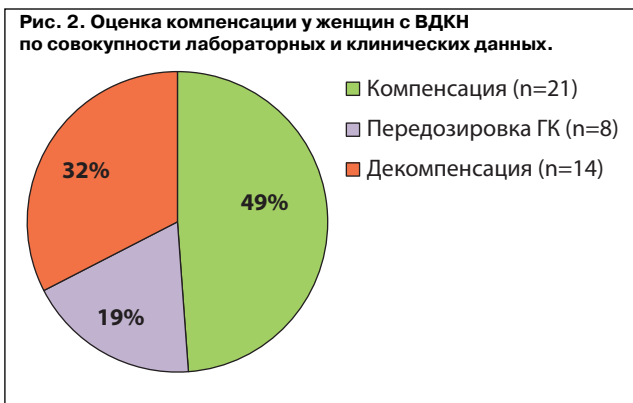
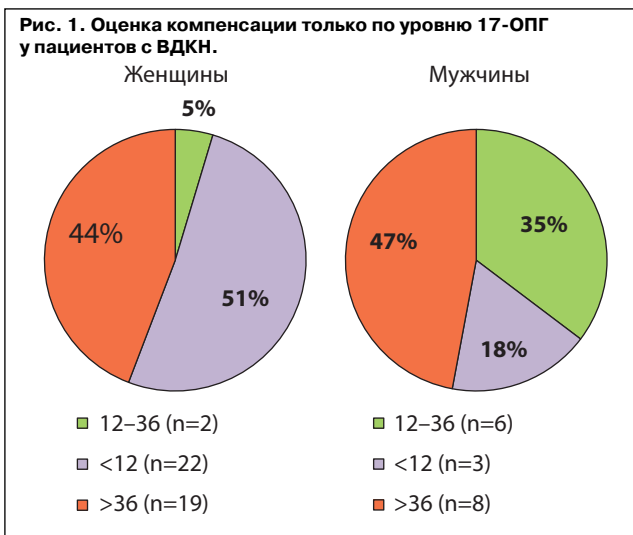
рующая пластика. Характер хирургического вмешательства и особенно время проведения вагинопластики до сих пор активно обсуждаются специалистами [13–15]. Если раньше часто применялось одномоментное хирургическое вмешательство в возрасте до 1 года, то в настоящее время согласно рекомендациям Британской ассоциации детских хирургов [16] предпочтительно проведение двухэтапной пластики. Первый этап выполняется по достижении компенсации основного заболевания (желательно до 3-летнего возраста) и включает тотальную или субтотальную резекцию гипертрофированного клитора и полное или частичное рассечение уrogenитального синуса. Второй этап – формирование преддверия входа во влагалище (интроитоластика) – предпочтительно проводить в постпубертатном периоде [17].

Помимо этого, снижение фертильности может быть объяснено некоторыми психологическими факторами. Избыток андрогенов в пренатальном периоде влияет на развитие мозга. Показано, что девочки с классической формой ВДКН проявляют больше мужских черт характера в играх, а также агрессию в конфликтных ситуациях и т.д., однако половая идентификация и сексуальная ориентация не отличаются от общей популяции [18–20].

Репродуктивная функция у мужчин

Считается, что по сравнению с женщинами с ВДКН у мужчин функция гонад страдает реже [21]. По всей видимости, нарушение фертильности у мужчин с ВДКН может возникать по двум механизмам. Прежде всего это гипогонадотропный гипогонадизм вследствие неконтролируемой секреции надпочечниковых андрогенов и их ароматизации в эстрогены [22, 23].

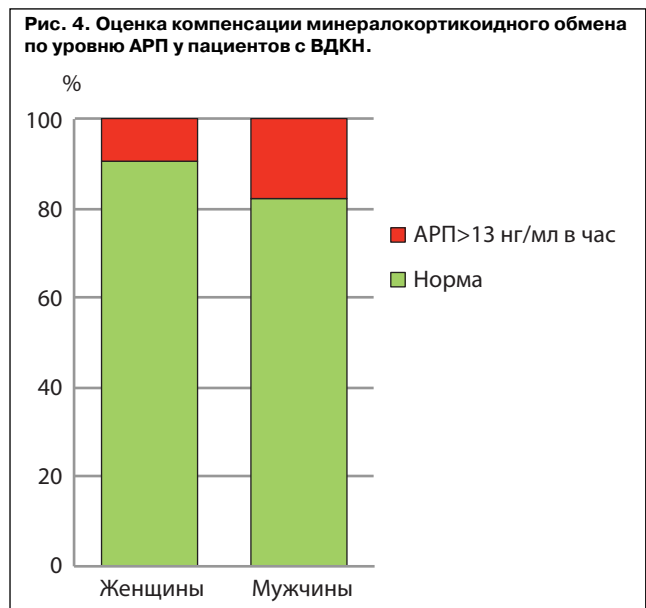
Вторым механизмом, приводящим к нарушению фертильности, является развитие образований в яичках из остаточной надпочечниковой ткани (TART – testicular adrenal rest tumors), которые нередко принимают за истинные опухоли яичек [24, 25]. Наиболее сложна дифференциальная диагностика опухолей надпочечникового генеза от лейдигома, что приводит к необходимости проведения биопсий и даже орхэктомий [26, 27]. Основными признаками для дифференциальной диагностики являются преимущественно двустороннее поражение и быстрый ответ на назначение адекватных доз ГК, тогда как гистологически эти два образования различить достаточно трудно [27]. Большие по объему опухоли способны механически сдавливать ткань яичка и нарушать сперматогенез, однако это влияние может быть также объяснено локальной выработкой опухолью стероидов [28].



Материалы и методы

В ФГБУ ЭНЦ в 2009–2012 гг. было проведено комплексное обследование 56 пациентов с разными формами ВДКН: 43 женщины в возрасте от 18 до 60 лет, медиана 23,5 года (20; 30) и 13 мужчин в возрасте от 18 до 42 лет, медиана 22 года (20; 25).

Оценка гормонального статуса (17-ОПГ, тестостерон, лютеинизирующий гормон – ЛГ, фолликулостимулирующий гормон – ФСГ, эстрадиол, прогестерон) больных проводилась в гормональной лаборатории ФГБУ ЭНЦ. Женщинам проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с использованием абдоминального и/или трансвагинального датчиков 3,5–5 МГц, мужчинам (только 46XY-мужчины) –



УЗИ органов мошонки для выявления объемных образований в тестикулах.

Статистическая обработка результатов производилась с помощью пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6,0 для Microsoft Windows XP. Нормально распределенные количественные признаки групп представлены в виде среднее ± стандартное отклонение (M±σ). Для непараметрических количественных признаков указаны медиана и интерквартильный интервал (25%; 75%). Качественные признаки абсолютированы в виде долей и абсолютных значений. Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна–Уитни. Для сравнения двух зависимых выборок – критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Оценка компенсации заболевания

Медиана 17-ОПГ составила у женщин 10,9 нмоль/л (1,9; 162,0), у мужчин несколько выше – 30,1 нмоль/л (12,9; 253,1). При оценке компенсации заболевания было выявлено, что показатели 17-ОПГ в пределах целевых значений (12–36 нмоль/л [1]) имели 35% (n=6) мужчин и всего 5% (n=2) женщин (рис. 1). Медиана уровня тестостерона у женщин составила 0,3 нмоль/л (0,2; 2,6). Медиана уровня тестостерона у мужчин составила 13,9 нмоль/л (9,2; 21,7).

Если оценивать в совокупности не только лабораторные показатели 17-ОПГ и тестостерона, но и отсутствие клинических признаков декомпенсации заболевания или передозировки ГК, то адекватную терапию получали значительно большее число женщин – 49% (n=21); рис. 2. У этих женщин медиана 17-ОПГ оказалась ниже: 9,5 нмоль/л (6; 16), медиана тестостерона составила 0,8 нмоль/л (0,4; 2); рис. 3. У мужчин подобной тенденции к расхождению лабораторных показателей с клинической картиной не было. Поэтому предложенные D.Merke и соавт. целевые значения 17-ОПГ у мужчин в среднем отражают компенсацию заболевания.

Оценка компенсации минералокортикоидного обмена проводилась по уровню АРП. Медиана АРП у женщин составила 4,6 нг/мл в час (1,7; 8,8), у мужчин – 4,4 нг/мл в час (2,4; 9,2). При этом у 9,3% (n=4) женщин и у 17,6% (n=3) мужчин выявлялось превышение целевых значений АРП (более 13 нг/мл в час); рис. 4.

Репродуктивная функция у женщин

В качестве критериев оценки репродуктивного здоровья у женщин с ВДКН в данном исследовании из-

уались: наличие регулярного менструального цикла, последствия проведенных реконструктивных операций на половых органах, а также способность к зачатию и вынашиванию беременности.

При оценке менструального цикла среди пациенток репродуктивного возраста (n=39) регулярный менструальный цикл имели 46% (n=18) всех пациенток, олигоменорею – 36% (n=14), аменорею – 18% (n=7); рис. 5. При анализе нарушений менструального цикла в зависимости от компенсации заболевания была выявлена четкая закономерность только в группе пациенток с аменореей (n=7): у всех наблюдалась длительная декомпенсация ВДКН, медиана 17-ОПГ 381 нмоль/л (62,6; 552,0). На рис. 6 видно, что случаи нерегулярного менструального цикла могут встречаться и при адекватной компенсации ВДКН. Таким пациенткам не следует увеличивать дозу ГК до супрафизиологической, а рекомендуется назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

При проведении УЗИ малого таза было выявлено, что у 26% (n=11) всех пациенток с ВДКН имелись признаки поликистозных яичников. Характерные ультразвуковые признаки наблюдались во всех 3 группах, в том числе и у пациенток с регулярным менструальным циклом (16,7%, n=3), хотя в группах с нарушением менструального цикла они встречались чаще: при олигоменорее – 28,6% (n=4), при аменорее – 42,3% (n=3).

С целью оценки уровня гонадотропинов, эстрадиола, прогестерона и пролактина из исследования были исключены пациентки с доказанной постменопаузой, а также те пациентки, которые к моменту исследования получали КОК. В 1-ю группу вошли 18 пациенток с регулярным менструальным циклом, а в 2-ю группу – 13 пациенток с нарушением менструального цикла. Исследование проводилось в раннюю фолликулярную фазу. Результаты представлены в таблице. При сравнении групп различий в показателях выявлено не было, кроме эстрадиола (p=0,034), который оказался выше в группе с регулярным менструальным циклом. В обеих группах отмечалось повышение показателей прогестерона, другие параметры находились в пределах референсных значений.

На момент исследования пластика НПО была проведена у 86% (n=37) женщин. Несмотря на то, что пациентки оперировались в разных учреждениях, в большинстве случаев использовалась двухэтапная методика коррекции наружных гениталий:

I этап – проведение резекции клитора и рассечения урогенитального синуса (n=37) – в раннем детском возрасте, медиана 4,5 года (2,8; 12,6);

II этап – интроитопластика в случае стенозирования (n=16) – в подростковом возрасте, медиана 16,3 года (13,8; 22,0).

У 14% (n=6) женщин с ВДКН не было проведено ни одного этапа пластики, при этом операция была показана 4 из них. Из всех женщин, у которых был проведен только I этап пластики (n=21), в 81% (n=17) случаев наблюдалось сужение интроитуса, что являлось показанием к проведению II этапа пластики НПО.

Возраст начала половой жизни пациенток составил 20,2 (18,3; 28,0) года. Всего 37% (n=16) на момент исследования жили половой жизнью, при этом обращает внимание то, что все эти женщины перенесли заключительный этап реконструктивной пластики не позднее 15 лет. Все пациентки, перенесшие пластику НПО, особенно если один из этапов проводился в подростковом возрасте, отмечали страх реакции партнера на состоянии половых органов, 4 женщины не планировали заводить семью.

Среди всех обследованных женщин всего у 11,6% (n=5) были успешно разрешенные беременности и роды (всего 6 беременностей и 5 родов, 1 беременность закончилась спонтанным выкидышем на сроке

Рис. 5. Менструальный цикл у женщин с ВДКН репродуктивного возраста.

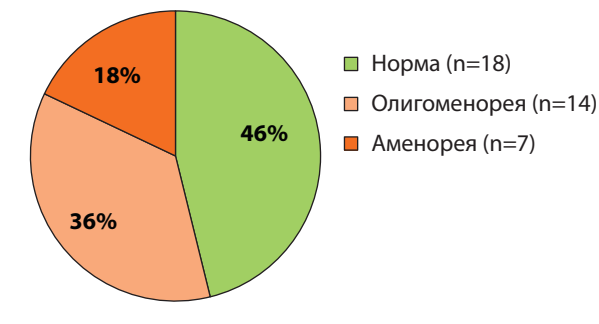


Рис. 6. Частота встречаемости нарушений менструального цикла в зависимости от степени компенсации ВДКН.

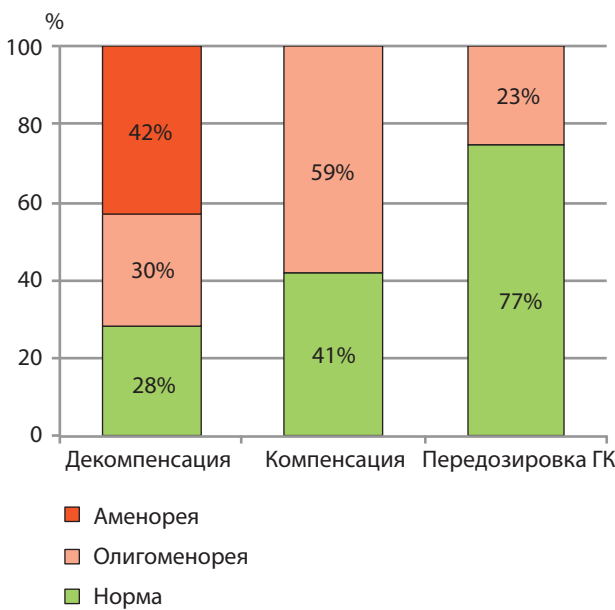
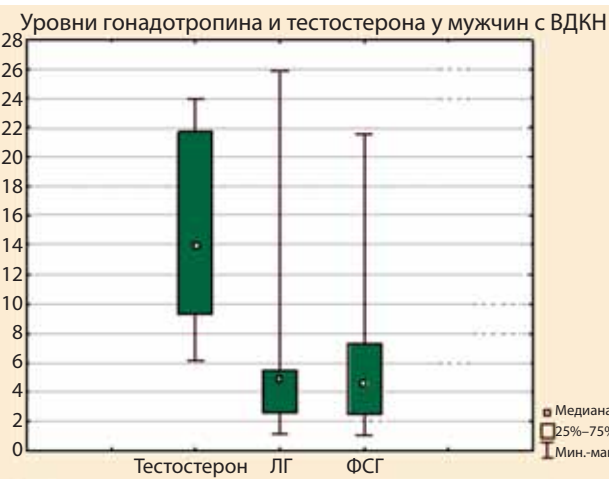


Рис. 7. Показатели гонадотропинов и тестостерона у мужчин с ВДКН.



10–12 нед). Все женщины имели вирильную форму ВДКН и имели удовлетворительную компенсацию в течение длительного времени. Все беременности велись на увеличенных дозах ГК по сравнению с дозами, применяемыми до беременности. Родоразрешение во всех 5 случаях проводилось путем кесарева сечения. Среди рожденных детей отмечалось преобладание мужского пола (4 мальчика и 1 девочка). Ни один ребенок не был болен ВДКН, у девочки не наблюдалось признаков вирилизации гениталий.

Исследование уровня половых гормонов у пациенток с ВДКН			
Показатели (референсные значения)	1-я группа (n=18), медиана, интерквартильный размах	2-я группа (n=13), медиана, интерквартильный размах	Сравнение групп по тесту Манна-Уитни, значение p
ЛГ (2,6–12,0 Ед/л)	6,35 (2,8; 9,5)	4,1 (2,0; 5,9)	0,16
ФСГ (1,9–11,7 Ед/л)	4,25 (2,9; 4,9)	4,6 (3,7; 6,6)	0,46
Пролактин (90–540 МЕ/л)	325,5 (293; 434)	351,3 (295; 437,3)	0,77
Эстрадиол (97,0–592,0 пмоль/л)	348,6 (190,4; 771,9)	188,1 (147,1; 287,5)	0,034
Прогестерон (0,4–5,4 нмоль/л)	9,8 (5,4; 49,8)	24,6 (5,3; 53,1)	0,66

Репродуктивная функция у мужчин

В ходе исследования были оценены показатели репродуктивного здоровья 13 мужчин с ВДКН, медиана возраста 22 года (20; 30).

На момент исследования всего 15% (n=2) пациентов имели детей (3 ребенка – у 2 мужчин, дети здоровы), 1 пациент планировал зачатие в течение ближайших нескольких месяцев.

Снижение уровня ЛГ отмечалось у 23% (n=3) всех пациентов, снижение ФСГ – у 15% (n=2). Уровень тестостерона менее 11 нмоль/л имели 31% (n=4) всех пациентов с ВДКН (рис. 7). При проведении корреляционного анализа уровни ЛГ, ФСГ и тестостерона не зависели ни от уровня 17-ОПГ, ни от суммарной дозы ГК-препаратов.

Всем пациентам было проведено УЗИ тестикул для выявления непальпируемых образований в яичках. Распространенность TART в нашем исследовании составила 8% (n=1).

Обсуждение результатов

Разработка критериев оценки адекватности проводимого лечения является необходимым условием для проведения динамического наблюдения за пациентами с ВДКН. Ряд авторов придерживаются мнения, что оправданно поддерживать несколько завышенные значения 17-ОПГ при нормальных показателях андрогенов, при этом целевые показатели должны подбираться в каждом случае индивидуально [29]. Другие исследователи в настоящее время используют целевые значения, предложенные D.Merke и соавт. в 2005 г.: 17-ОПГ – 12–36 нмоль/л, уровни андростендиона и тестостерона – в пределах нормы для данного пола и возраста [1, 3, 4]. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что всем пациентам с целью поддержания адекватной компенсации следует выбирать целевые значения 17-ОПГ выше нормы (у мужчин на уровне 12–36 нмоль/л, у женщин несколько ниже – 6–16 нмоль/л) при нормальных уровнях андрогенов, а целевые значения АРП – на уровне 0,5–13 нг/мл в час.

Репродуктивная функция при ВДКН обычно больше нарушена у женщин, чем у мужчин. В ходе данного исследования было продемонстрировано, что менструальный цикл нарушен у 54% всех женщин, из них 18% с аменореей, что соответствует и международным данным [3]. При анализе нарушений менструального цикла в зависимости от степени компенсации было показано, что в группе с аменореей все пациентки имели длительную декомпенсацию (медиана уровня 17-ОПГ 381 нмоль/л) и избыточную массу тела (медиана индекса массы тела 30,3 кг/м²). Одним из факторов, влияющих на регулярность менструального цикла, может быть отсутствие полноценной овуляции и развитие признаков поликистозных яичников, в патогенезе которых участвуют и инсулинорезистентность, и ожирение, и гиперандрогения [30, 31]. В нашем исследовании по данным УЗИ у 26% пациенток с ВДКН имелись признаки поликистозных яичников, при этом подобные изменения наблюдались во всех группах пациенток, хотя и чаще в группах с нарушением менструального цикла. Эти значения несколько ниже, чем в международных исследованиях, которые демонстрируют

крайне высокую распространенность поликистозных яичников при ВДКН (до 74%) [31].

При оценке уровней половых гормонов было показано, что при ВДКН все показатели, кроме прогестерона, находились в пределах референсных значений. Показатели прогестерона у многих женщин с ВДКН в раннюю фолликулярную фазу сохранялись выше нормы, несмотря на адекватную терапию и компенсацию по данным 17-ОПГ и андрогенов. В литературе описано влияние повышения прогестерона на способность к зачатию и механизмы имплантации, что приводит к снижению фертильности и нередко требует интенсификации терапии вплоть до развития признаков ятрогенного гиперкортицизма [30]. Также были продемонстрированы статистически значимо более высокие показатели эстрадиола у женщин с регулярным менструальным циклом по сравнению с женщинами с дисменореей. Ранее по литературным данным подобных наблюдений не было, также пока не ясно, какое клиническое значение может иметь относительная гиперэстрогения.

Еще одной причиной снижения фертильности при ВДКН может являться неадекватно проведенная феминизирующая пластика НПО. Как и в мире [16], в нашей стране феминизирующая пластика обычно проводится в 2 этапа: резекция клитора (или клиторэктомия) и рассечение уrogenитального синуса в раннем детском возрасте, а затем интроитопластика в случае стенозирования в постпубертатный период [17]. Несмотря на то, что, по нашим данным, на момент исследования у 86% пациенток хотя бы I этап реконструктивных операций уже был проведен, у 46% наблюдалось сужение интроитуса, что являлось показанием к проведению интроитопластики. Во всех случаях, когда проведение II этапа не требовалось, пациентки имели вирильную форму заболевания. В целом сроки и характер проведения оперативных вмешательств значительно влияли на психологическое состояние, начало и регулярность половой жизни, которые у пациенток с ВДКН значительно отличаются от здоровых женщин как в мире [20], так и в нашем исследовании. Обращает на себя внимание, что регулярной половой жизнью жили преимущественно пациентки с исходно невысокой степенью вирилизации и в случаях проведения II этапа пластики не позднее 15 лет. Все это, несомненно, вносит значительный вклад в количество беременностей и родов в данной группе пациентов.

Принято считать, что репродуктивная функция у мужчин с ВДКН страдает реже по сравнению с женщинами [21]. Однако, по данным нашего исследования, всего 2 пациента имели детей, 1 пациент планировал зачатие в течение ближайших нескольких месяцев. Учитывая размер выборки мужчин с ВДКН в нашей работе, а также относительно молодой возраст (большинство обследованных пациентов еще не задумывались о создании семьи), невозможно судить о снижении фертильности у мужчин с ВДКН. Поэтому было проведено обследование с целью выяснения возможных причин нарушения фертильности в будущем. При исследовании показателей тестостерона и гонадотропинов было показано, что снижение тестостерона менее 11 нмоль/л наблюдалось всего в 4 (31%) случаях,

в 3 из которых оно носило транзиторный характер, уровень тестостерона самостоятельно нормализовался на фоне коррекции терапии. У этих же 3 пациентов имело место транзиторное снижение гонадотропинов (в одном случае изолированное снижение ЛГ) ниже референсных значений (15% случаев). Подобные результаты продемонстрированы и в литературе [23].

В отличие от литературных источников, по результатам нашего исследования наличие TART значительно большего размера, сопровождавшегося стойкой азооспермией и гипергонадотропным гипогонадизмом, было подтверждено лишь у 1 пациента. Пока не ясно, с чем связаны данные различия: с недостаточным объемом выборки в нашей работе или с особенностями распространенности TART в российской популяции. По данным литературы, рекомендуется проводить УЗИ для оценки наличия TART мужчинам с ВДКН каждые 3–5 лет [20].

В заключение хочется отметить, что в настоящее время проблема наблюдения за взрослыми пациентами с классическими формами ВДКН далека от разрешения. Несомненной является необходимость ежегодного динамического обследования, активного поиска отдаленных осложнений, а также мультидисциплинарного подхода к каждому пациенту с участием эндокринологов, гинекологов и урологов. Однако по-прежнему актуальными остаются исследования, посвященные оптимизации диспансерной программы у взрослых пациентов с ВДКН и коррекции схем лечения, что позволит улучшить их качество жизни.

Литература

1. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365: 2125–36.
2. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245–91.
3. Ait W, Willis DS, Wild SH et al. Health Status of Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cohort Study of 203 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (11): 5110–21.
4. Reisch N, Krone N, Hughes BA et al. The role of serum and urinary steroids in the monitoring of adults with congenital adrenal hyperplasia. *Endocrine Abstracts* 2009; 19: P337.
5. Padidela R, Hindmarsh PC. Mineralocorticoid Deficiency and Treatment in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinology* 2010; 1–4.
6. Meyer-Bahlburg HFL. What causes low rates of child-bearing in congenital adrenal hyperplasia? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1844–7.
7. Krone N, Wachter I, Stefanidou M et al. Mothers with congenital adrenal hyperplasia and their children: outcome of pregnancy, birth and childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 523–9.
8. Lo JC, Grumbach MM. Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 207–29.
9. Premawardhana LD, Hughes IA, Read GF, Scanlon MF. Longer term outcome in females with congenital adrenal hyperplasia (CAH): the Cardiff experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 327–32.
10. Holmes-Walker DJ, Conway GS et al. Menstrual disturbance and hypersecretion of progesterone in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 291–6.
11. Hagenfeldt PO, Janson G, Holmdahl H et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod* 2008; 23 (7): 1607–13.

12. Mulaiikar RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 1987; 316: 178–82.
13. Alizai NK, Thomas DFM, Lilford TRJ et al. Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: What happens at puberty? *J Urol* 1999; 161: 1588–91.
14. Krege S, Walz KH, Hauffa BP et al. Long-term follow-up of female patients with congenital adrenal hyperplasia from 21-hydroxylase deficiency, with special emphasis on the results of vaginoplasty. *BJU Int* 2000; 86: 253–9.
15. Schober JM. Feminizing genitoplasty for intersex. In: Stringer MD, Oldham KT, and Moriquand PDE, and Howard BR eds. *Pediatric surgery and urology: Long term outcomes*. Saunders, Philadelphia, 1998; p. 549–58.
16. British Association of Paediatric Surgeons (2001) Statement of the British Paediatric Surgeons Working Party on the management of children born with ambiguous genitalia.
17. Фаїзуллин А.К., Батыгин М.П., Глыбина Т.М., Шкутмырь З.В. Современные методы хирургической коррекции пороков наружных гениталий у девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников. *Андрология и генитальная хирургия*. 2011; 3: 69–73.
18. Зубкова НА, Дворянчиков Н.В., Ожолов А.Б., Касаткина Э.П. Психосексуальный статус больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников. *Успехи теоретической и клинической медицины: материалы научных исследований РМАПО*. М., 2003; с. 228–9.
19. Money J, Schwartz M, Lewis VG. Adult erotosexual status and fetal hormonal masculinization and demasculinization: 46,XX congenital virilizing adrenal hyperplasia and 46,XY androgen-insensitivity syndrome compared. *Psychoneuroendocrinology* 1984; 9: 405–14.
20. Ogilvie CM, Crouch NS, Rumsby G et al. Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 2–11.
21. Urban MD, Lee PA, Migeon CJ. Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1978; 299: 1392–6.
22. Hayes FJ, Decruz S, Seminara SB et al. Differential regulation of gonadotropin secretion by testosterone in the human male: absence of a negative feedback effect of testosterone on follicle-stimulating hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 53–8.
23. Cabrera MS, Vogiati MG, New ML. Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3070–8.
24. Avila NA, Shawker TS, Jones JV et al. Testicular adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia: serial sonographic and clinical findings. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 1235–8.
25. Bonaccorsi AC, Adler I, Figueiredo JG. Male infertility due to congenital adrenal hyperplasia: testicular biopsy findings, hormonal evaluation, and therapeutic results in three patients. *Fertil Steril* 1987; 47: 664–70.
26. Walker BR, Skoog SJ, Winslow BH et al. Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors of the adrenogenital syndrome. *J Urol* 1997; 157: 1460–3.
27. Davis JM, Woodrooff J, Sadasivan R. Case report: congenital adrenal hyperplasia and malignant Leydig cell tumour. *Am J of the Med Sci* 1995; 309: 63–5.
28. Claabesen-van der Grinten HL, Otten BJ et al. Testicular adrenal rest tumours in adult males with congenital adrenal hyperplasia: evaluation of pituitary-gonadal function before and after successful testis-sparing surgery in 8 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 612.
29. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS et al. A Summary of the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 95: 4133–60.
30. Helleday J, Siivers B, Ritzen EM, Carlstrom K. Subnormal androgen and elevated progesterone levels in women treated for congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 933–6.
31. Hague WM, Adams J, Rodda C et al. The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33: 501–10.

