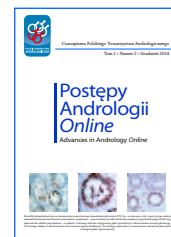




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego

Postępy Andrologii Online

Advances in Andrology Online

<http://www.andrologia-pta.com.pl>

DYSGENEZJA JĄDER JAKO PRZYCZYNA MĘSKIEJ NIEPŁODNOŚCI

TESTICULAR DYSGENESIS AS A CAUSE OF MALE INFERTILITY

Jolanta Słowikowska-Hilczer

Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Autor do korespondencji: Jolanta Słowikowska-Hilczer (jolanta.slowikowska-hilczer@umed.lodz.pl)



Jolanta Słowikowska-Hilczer – prof. dr hab. med., profesor nadzwyczajny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, specjalista pediatrii i endokrynologii, posiadająca europejski certyfikat androloga klinicznego. Kierownik Zakładu Endokrynologii Płodności Katedry Andrologii i Endokrynologii Płodności na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Poradni Andrologii i Endokrynologii Płodności Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów w Łodzi. Wykładowca akademicki, kierownik polskich i europejskich projektów badawczych, pierwszy autor i współautor ok. 150 publikacji naukowych. Przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Andrologicznego, członek rzeczywisty Europejskiej Akademii Andrologii (ang. *European Academy of Andrology*), członek Międzynarodowego Towarzystwa Andrologicznego (ang. *International Society of Andrology*), Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Polskiego Towarzystwa Endokrynologii Dziecięcej. Praca zawodowa i naukowa autorki związana jest z fizjologią i patologią męskiego układu płciowego w okresie rozwojowym i dojrzałości płciowej, zarówno w aspekcie klinicznym, jak i doświadczalnym.

Streszczenie

Jedną z przyczyn męskiej niepłodności jest zaburzenie różnicowania i rozwoju jąder, zwane dysgenezją gonad. Zaburzenie to występuje z różnym nasileniem. Wiąże się z upośledzeniem czynności komórek Leydiga i Sertoliego, a przez to nieprawidłowym wydzielaniem testosteronu i hormonu antymüllerowskiego, czego konsekwencją są: nieprawidłowy rozwój męskich narządów płciowych, wnetrostwo, brak lub zatrzymanie spermatogenezy, a często także zaburzenia płci psychicznej. Jednak w łagodniejszych postaciach dysgenezji jąder występują tylko niepłodność, spowodowana uszkodzeniem spermatogenezy, i hipogonadyzm hipergonadotropowy, spowodowany zaburzoną czynnością hormonalną jąder. Wszystkim formom dysgenezji jąder towarzyszy zwiększone ryzyko zmian nowotworowych wywodzących się z komórek płciowych. Przyczyną mogą być zaburzenia genetyczne, a także substancje o działaniu estrogenopodobnym i antyandrogennym pochodzenia środowiskowego. Dysgenezja jąder jest zaburzeniem nieodwracalnym i niemożliwym do wyleczenia.

słowa kluczowe: jądro, dysgenezja gonad, zaburzenia rozwoju płci, wnetrostwo, niepłodność, nowotwór jądra z komórek płciowych, ksenoestrogeny

Abstract

One of the causes of male infertility is a disorder of differentiation and development of testicles called gonadal dysgenesis. This disorder occurs with varying intensity. It is associated with impaired Leydig and Sertoli cells function, and abnormal secretion of testosterone and antimüllerian hormone. The consequences are disturbances of male sex organs development, cryptorchidism, lack or arrest of spermatogenesis and often gender identity disorders. However, in milder forms of testicular dysgenesis, there is only infertility due to the impairment of spermatogenesis and hypergonadotropic hypogonadism as the result of poor hormonal testis function. All forms of testicular dysgenesis are accompanied by an increased risk of malignancies derived from germ cells. The cause may be genetic disorder, but also substances with estrogen-like and antiandrogenic activity of environmental origin. Testicular dysgenesis is an irreversible and incurable disorder.

key words: testis, gonadal dysgenesis, disorders of sex development, cryptorchidism, infertility, testicular germ cell neoplasia, xenoestrogens

Skróty / Abbreviations

βhCG – podjednostka β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (ang. *human chorionic gonadotropin, β subunit*), AFP – *a*-fetoproteina (ang. *a-fetoprotein*), AMH – hormon antymüllerowski (ang. *anti-Müllerian hormone*), ART – techniki rozrodu wspomaganego medycznie (ang. *assisted reproductive technology*), CIS – nowotwór *in situ* (łac. *carcinoma in situ*), DSD – zaburzenia rozwoju płciowego (ang. *disorders of sex development*), DHT – dihydrotestosteron (ang. *dihydrotestosterone*), EDs/EDCs – środowiskowe związki chemiczne zaburzające funkcje endokrynne – przerywacze endokrynne (ang. *endocrine disrupting compounds*), FOXL-2 – czynnik transkrypcyjny zaangażowany w rozwój i funkcję jajników, zawierający domenę *forkhead* odpowiedzialną za wiązanie się z DNA (ang. *forkhead box protein L2*), FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*), GTC – nowotwory wywodzące się z pierwotnych komórek płciowych (ang. *germ cell tumors*), hCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin*), Insl-3 – insulinopodobny peptyd 3 (ang. *insulin-like peptide 3*), LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*), LH – hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone*) OCT ¾ – czynnik transkrypcyjny wiążący oktamer (ang. *octamer-binding transcription factor*), PLAP – fosfataza zasadowa typu łożyskowego (ang. *placental like alkaline phosphatase*), pTis – nowotwór przedinwazyjny, nowotwór wewnątrzkanalikowy z komórek płciowych (ang. *primary tumor – intratubular germ cell neoplasia*), pTNM – stopień zaawansowania patologicznego nowotworu (ang. *pathological tumor stage*), SCF/KITLG – czynnik wzrostu komórek macierzystych/ligand receptora *c-kit* (ang. *stem cell factor/kit-ligand*), SHBG – globulina wiążąca steroidy płciowe (ang. *sex hormone binding globulin*), SOX-9 – czynnik transkrypcyjny związany z SRY, u człowieka kodowany przez gen SOX9 zlokalizowany na chromosomie 17 (ang. *SRY-related high-mobility group box 9 protein*), TDS – zespół dysgenetycznych jąder (ang. *testicular dysgenesis syndrome*), TSPY – białko specyficzne dla gonady męskiej kodowane przez gen zlokalizowany na chromosomie Y (ang. *testis-specific Y-encoded protein*), USG – badanie ultrasonograficzne (ang. *ultrasonography*)

Przyczyny niepłodności u mężczyzn dzieli się na przedjądrowe, jądrowe i pozajądrowe (Kula i Słowikowska-Hilczler, 2013). Przyczyny przedjądrowe spowodowane są głównie zaburzeniami regulacji hormonalnej czynności jąder. Przyczyny jądrowe to uszkodzenia struktury i czynności kanalików plemnikotwórczych. Przyczyny pozajądrowe wiążą się z zaburzeniami transmisji plemników przez drogi wyprowadzające oraz z brakiem ich zdolności do zapłodnienia komórki jajowej. Obecnie dostępnymi metodami diagnostycznymi można rozpoznać przyczynę niepłodności u mężczyzn w ok. 70–80% przypadków (Adamopoulos i wsp., 2010; Tüttelmann i Nieschlag, 2010).

Jedną z przyczyn „jądrowych” męskiej niepłodności jest zaburzenie różnicowania i rozwoju jąder, zwane dysgenезją gonad (ang. *gonadal dysgenesis*). Wyróżnia się następujące typy dysgenезji jąder: 1) całkowitą (czystą), gdzie zamiast struktury jądra obustronnie stwierdza się pasma łącznotkankowe przypominające zrąb jajnika (ang. *streak gonad*), 2) mieszaną, gdzie po jednej stronie znajduje się słabo rozwinięta struktura jądra, a po drugiej pasmo łącznotkankowe i 3) częściową, kiedy stwierdza się obustronnie strukturę jądra, jednak z zaburzeniami rozwoju kanalików plemnikotwórczych (Nezelof, 1991; Berkovitz i Seeherunvong, 1998).

Objawy kliniczne dysgenезji jąder

Prawidłowa czynność hormonalna płodowych jąder warunkuje organogenезę wewnętrznych i zewnętrznych męskich narządów płciowych. Różnicowanie narządów płciowych w kierunku męskim odbywa się pomiędzy 6. a 20. tygodniem życia płodowego pod wpływem hormonów wytwarzanych przez jądra: testosteronu i dihydrotestosteronu (DHT, ang. *dihydrotestosterone*), a także hormonu antymüllerowskiego – AMH, ang. *anti-Müllerian hormone* (Kula i Słowikowska-Hilczler,

2013). Testosteron stymuluje przekształcanie przewodów Wolffa w wewnętrzne narządy płciowe męskie, tj. najądrza, nasieniowody, pęcherzyki nasienne i brzuszna część gruczołu krokowego. Z kolei AMH wywołuje zanik zawiązków żeńskich wewnętrznych narządów płciowych (przewody Müllera). Do powstania zewnętrznych narządów płciowych męskich z wżgórka płciowego i zatoki moczowo-płciowej niezbędny jest DHT, 3-krotnie silniejszy androgen powstający przy udziale enzymu 5α-reduktazy steroidowej z testosteronu. Androgeny uczestniczą także w zstępowaniu jąder przez kanał pachwinowy. Powodują m.in. wydłużenie naczyń krwionośnych powrózka nasiennego, zmniejszają skurcz mięśnia dźwigacza jądra, zwiększają rozmiary kanału pachwinowego i moszny, a dzięki działaniu anabolicznemu pobudzają rozwój mięśni ścian jamy brzusznej, przez co zwiększają ciśnienie śródbrzusne. Ponadto testosteron wydzielany przez jądra w okresie okołoporodowym ma znaczenie dla determinacji rozwoju struktur mózgu odpowiedzialnych za męską identyfikację płciową (Kula i Słowikowska-Hilczler, 2003).

Nasilone zaburzenia organogenезy jąder łączą się z całkowitym brakiem komórek płciowych lub zatrzymaniem spermatogenезy we wczesnym stadium, najczęściej na etapie płodowych komórek płciowych, gonocytów lub spermatogonii (Słowikowska-Hilczler i wsp., 2005). Z kolei konsekwencją nieprawidłowej czynności hormonalnej jąder w okresie płodowym są zaburzenia rozwoju narządów płciowych w kierunku męskim (żeńskie lub obojnacze narządy płciowe, ciężkie formy spodzieictwa), wnetrostwo (często położenie jąder w jamie brzusznej lub wysoko w kanałach pachwinowych) oraz często zaburzenia determinacji męskiej identyfikacji płciowej. Nieprawidłowości te należą do grupy zaburzeń rozwoju płci – DSD, ang. *disorders of sex development* (Arboleda i wsp., 2014; Kula i Słowikowska-Hilczler, 2013; Słowikowska-Hilczler i Kula, 2000).

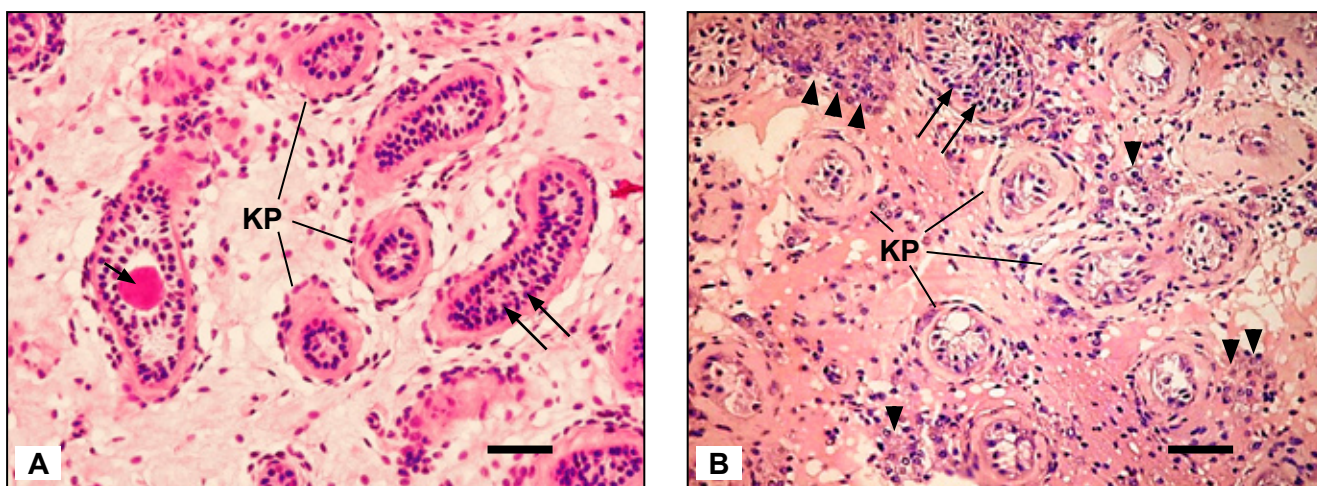
Oprócz nasilonych, „ciężkich” postaci dysgenезji jąder, ujawniających się odwróceniem cech płciowych (cechy żeńskie u osób z męską płcią genetyczną), istnieją jej niepełne, „łagodne” formy, przy których DSD nie pojawiają się, ale może wystąpić słaby rozwój prącia i łagodne formy spodziectwa. Postacie te często są niezauważane w okresie dziecięcym i mogą się ujawnić w postaci opóźnionego dojrzewania płciowego lub niepełnego dojrzewania na skutek zmniejszonej produkcji i wydzielania testosteronu (Juil i wsp., 2014; Wohlfart-Veje i wsp., 2009). Najczęściej jednak te „łagodne” formy dysgenезji jąder objawiają się tylko uszkodzeniem spermatogenezy (azoospermia lub ciężką postacią oligozoospermii < 5 mln/mL plemników w nasieniu) i związaną z tym niepłodnością (tabela 1).

Gorszy stan nabłonka plemnikotwórczego wiąże się z cechami dysgenезji jąder stwierdzanymi w ocenie histopatologicznej, m.in. zmniejszoną średnicą kanalików plemnikotwórczych, pogrubiałą błoną kanalikową, obecnością kanalików z niedojrzałymi komórkami Sertoliego, obecnością tzw. ciał hialinowych w świetle kanalików plemnikotwórczych, poszerzonymi przestrzeniami międzykanalikowymi i większymi zgrupowaniami komórek Leydiga (Gumińska i wsp., 2010; Høei-Hansen i wsp., 2003; Rajpert-DeMeyts i Høei-Hansen, 2007) (rycina 1). W badaniu ultrasonograficznym (USG, ang. *ultrasonography*) stwierdza się niehomogenną strukturę jąder i liczne mikrozwapnienia (Holm i wsp., 2003), a objętość dysgenetycznych jąder jest zmniejszona (< 12 mL).

Z kolei w badaniach hormonalnych stwierdza się podwyższone stężenie głównie gonadotropiny: hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*), ale często także hormonu luteinizującego (LH, ang. *luteinizing*

hormone) we krwi. Często pojawia się również niskie stężenie testosteronu i rozwija tzw. hipogonadyzm hipergonadotropowy (pierwotny), którego konsekwencją mogą być zaburzenia erekcji, obniżone libido, ginekomastia, zwiększenie masy tłuszczowej (głównie otyłość centralna), utrata masy mięśniowej i kostnej, anemia (Kula i Słowikowska-Hilczler, 2013). Objawem niedojrzałości i nieprawidłowej czynności komórek Sertoliego jest, oprócz podwyższenia stężenia FSH, obniżenie stężenia inhibiny B (< 100 ng/L) oraz podwyższenie stężenia AMH – > 200 ng/mL (Meeker i wsp., 2007; Uhler i wsp., 2003).

We wszystkich postaciach dysgenезji jąder występuje zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów wywodzących się z komórek płciowych – GCT, ang. *germ cell tumours* (Dieckmann i Pichlmeier, 2004; Skakkebaek, 2004; Skakkebaek i wsp., 2003). Z tego powodu u mężczyzn z azoospermia lub ciężką postacią oligozoospermii, którym towarzyszy hipogonadyzm hipergonadotropowy i zmniejszona objętość jąder, wykonuje się badania stężenia we krwi markerów nowotworowych, takich jak: α-fetoproteina (AFP, ang. *α-fetoprotein*), podjednostka β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (βhCG, ang. *human chorionic gonadotropin, β subunit*) i dehydrogenaza mleczanowa (LDH, ang. *lactate dehydrogenase*) w celu wykluczenia jawnych GCT (de Geeter i Albers, 2010; Jacobsen i wsp., 2000; Raman i wsp., 2005). Markery te nie są podwyższone w przypadku stanu przedrakowego, tzw. wewnątrzkanalikowego nowotworu jądra lub nowotworu *in situ* (CIS, łac. *carcinoma in situ*) jądra – według klasyfikacji stopnia zaawansowania patologicznego nowotworu (pTNM, ang. *pathological tumor stage*): stadium pTis (ang. *primary tumor – intratubular germ cell neoplasia*). Stan ten nie daje także objawów klinicznych oprócz oligozoospermii i często



Ryc. 1. Struktura histologiczna dysgenetycznych jąder u: A) 13-letniego chłopca i B) 24-letniego mężczyzny z zaburzeniami rozwoju płci. Widoczne są charakterystyczne cechy dysgenезji jąder: zmniejszona średnica kanalików plemnikotwórczych (KP), pogrubiałe błony kanalikowe, brak komórek spermatogenezy i obecność niedojrzałych komórek Sertoliego w nabłonku plemnikotwórczym (duże strzałki), a także ciało hialinowe (mała strzałka) oraz poszerzone przestrzenie międzykanalikowe z większymi zgrupowaniami komórek Leydiga u dorosłego (groty strzałek). Barwienie hematoksylina i eozyną. Skala = 20 μm

Fig. 1. Histological structure of dysgenetic testes in: A) a 13-year-old child and B) an adult 24-year-old men with disorders of sex development. Characteristics of testicular dysgenesis are visible: diminished tubular diameter (KP), increased tubular membrane, lack of germ cells and presence of immature Sertoli cells in the seminiferous epithelium (big arrows) as well as hyaline body (small arrow) and increased intertubular spaces with larger clusters of Leydig cells (arrow head). Hematoxylin and eosin staining. Scale bar = 20 μm

Tabela 1. Objawy dysgenезji jąder w postaci ciężkiej i łagodnej

	Postać ciężka	Postać łagodna
Narządy płciowe zewnętrzne	zaburzenia różnicowania i rozwoju (niepełna maskulinizacja): żeńskie lub obojnacze bądź ciężkie formy spodziectwa	prącie małe lub normalnych rozmiarów, łagodne formy spodziectwa
Narządy płciowe wewnętrzne	żeńskie lub słabo rozwinięte żeńskie i męskie	męskie
Gonady:		
• położenie	wnętrostwo (często położenie brzuszne)	mosznowe, czasem wnetrostwo (rzadko położenie brzuszne)
• objętość	zmniejszona (często < 10 mL)	zmniejszona (10–12 mL)
• obraz USG	struktura niehomogenna, często mikrozwapnienia	struktura niehomogenna, często mikrozwapnienia
• badanie histopatologiczne		
– struktura	pasmo tkanki łącznej bez struktury gonady lub słabo rozwinięte jądro	jądro
– kanaliki plemnikotwórcze	brak lub kanaliki o zmniejszonej średnicy, pogrubiałych błonach kanalikowych, często obecne ciała hialinowe	kanaliki o zmniejszonej średnicy, pogrubiałych błonach kanalikowych, czasem obecne ciała hialinowe
– nabłonek plemnikotwórczy	brak komórek płciowych lub zatrzymanie spermatogenezy na wczesnym etapie, obecność niedojrzałych komórek Sertoliego, możliwe zmiany nowotworowe z komórek płciowych	brak komórek płciowych lub zatrzymanie spermatogenezy na wczesnym etapie, obecność niedojrzałych komórek Sertoliego, możliwe zmiany nowotworowe z komórek płciowych
– przestrzenie międzykanalikowe	poszerzone, często skupiska komórek Leydiga	poszerzone, często skupiska komórek Leydiga
Nasienie	brak ejakulatu lub azoospermia	azoospermia lub dużego stopnia oligozoospermia (< 5 mln/mL)
Hormony związane z rozrodem	podwyższone FSH i LH (często > 20 IU/L), obniżone testosteronu (często < 7 nmol/L), obniżone inhibiny B (często < 20 ng/L), często podwyższone AMH (> 200 ng/mL)	podwyższone FSH (> 10 IU/L), często także podwyższone LH (> 10 IU/L), obniżone testosteronu (często 7–12 nmol/L), obniżone inhibiny B (< 100 ng/L), możliwe podwyższone AMH (> 200 ng/mL)
Tożsamość płciowa	męska lub żeńska bądź nieokreślona	męska
Dojrzewanie płciowe	brak lub opóźnione bądź niepełne, rzadko prawidłowe	prawidłowe lub opóźnione lub niepełne

Table 1. Symptoms of severe and mild forms of testicular dysgenesis

	Severe form	Mild form
External sex organs	disorders of sex development (incomplete masculinisation): female or hermaphrodite as well as severe hypospadias	small penis or normal size, mild forms of hypospadias
Internal sex organs	female or poorly developed female and male	male
Gonads:		
• location	cryptorchidism (frequently intraabdominal)	scrotal, sometimes cryptorchidism (rarely intraabdominal)
• volume	decreased (frequently < 10 mL)	decreased (frequently 10–12 mL)
• USG picture	inhomogenous structure, frequently microlithiasis	inhomogenous structure, frequently microlithiasis
• histopathological evaluation		
– structure	streak of connective tissue without gonadal structures or underdeveloped testis	testis
– seminiferous tubules	absence or tubules with decreased diameter, thicker tubular membrane, frequently hyaline bodies	tubules with decreased diameter, thicker tubular membrane, sometimes hyaline bodies
– seminiferous epithelium	absence of germ cells or spermatogenesis arrest at the initial stage, immature Sertoli cells, possible germ cell neoplastic lesions	absence of germ cells or spermatogenesis arrest at the initial stage, immature Sertoli cells, possible germ cell neoplastic lesions
– intertubular spaces	dilated, frequently clusters of Leydig cells	dilated, frequently clusters of Leydig cells
Semen	lack of ejaculate or azoospermia	azoospermia or severe oligozoospermia (< 5 mln/mL)
Reproductive hormones	increased FSH i LH (frequently > 20 IU/L), decreased testosterone (frequently < 7 nmol/L), decreased inhibin B (frequently < 20 ng/L), frequently increased AMH (> 200 ng/mL)	increased FSH (> 10 IU/L), frequently increased also LH (> 10 IU/L), decreased testosterone (frequently 7–12 nmol/L), decreased inhibin B (< 100 ng/L), possible increased AMH (> 200 ng/mL)
Gender identity	male or female as well as indefinite	male
Puberty	absent or delayed as well as incomplete, rarely normal	normal or delayed or incomplete

mikrozwapnień widocznych w badaniu USG jąder (*Holm i wsp.*, 2003). Można go wykryć jedynie w badaniu histopatologicznym wycinka z jądra oraz zastosowaniu reakcji immunohistochemicznych z przeciwciałami przeciwko specyficznym antygenom, np. fosfatazie zasadowej typu łożyskowego – PLAP, ang. *placental like alkaline phosphatase* (*Dieckmann i wsp.*, 2011).

■ Patogeneza dysgenезji jąder

Podłożem wystąpienia dysgenезji jąder mogą być czynniki genetyczne, np. liczbowe i strukturalne aberracje chromosomów płciowych (*Juul i wsp.*, 2014; *Lim i wsp.*, 1998; *Müller i wsp.*, 1999; *Rajpert-DeMeyts*, 2006). Zaburzenie to może być związane z występowaniem specyficznej haplogrupy chromosomu Y – hp26, która jest najczęściej stwierdzana w populacji duńskiej. Geny w tej klasie chromosomu Y mogą być szczególnie wrażliwe na czynniki środowiskowe (*Møller i Evans*, 2003).

W ostatnich 50 latach obserwuje się wzrastającą częstość występowania zaburzeń dotyczących męskiego układu płciowego. Przypuszcza się, że przyczyną tych zaburzeń mogą być zanieczyszczenia środowiska naturalnego przez substancje pochodzenia przemysłowego, zwłaszcza w regionach o wysokim poziomie rozwoju gospodarczego. Wiele badań wykazało związek między częstością występowania zaburzeń układu rozrodczego i wzmogoną ekspozycją na czynniki środowiskowe o działaniu biologicznym naśladującym estrogeny (ksenoestrogeny, ang. *xenoestrogens*), które mają także działanie antyandrogenne (*Fisher*, 2004; *Rajpert-DeMeyts*, 2006; *Sharpe*, 2001; *Skakkebaek*, 2004; *Słowikowska-Hilczner*, 2006). Ksenoestrogeny zalicza się do szerokiej grupy środowiskowych związków chemicznych zaburzających funkcje endokrynne – przerywaczy endokrynych (EDs/EDCs, ang. *endocrine disrupting compounds*). Nie mają one jednolitej struktury chemicznej. Zalicza się do nich zarówno związki alifatyczne, jak i aromatyczne, niektóre z nich zawierają w strukturze metale ciężkie lub halogeny. Mogą one zaburzać biosyntezę estrogenów i androgenów, zwiększać lub zmniejszać metabolizm hormonów i zmieniać hormonalną homeostazę. Wydaje się, że ich wpływ na męski układ płciowy jest szczególnie niebezpieczny w okresie płodowym. Męski płód wytwarza AFP i globulinę wiążącą steroidy płciowe (SHBG, ang. *sex hormone binding globulin*), które wiążą estrogeny pochodzące od matki. W ten sposób płód jest chroniony przed działaniem matczynej estrogenu. Natomiast, ksenoestrogeny nie są wiązane przez te białka. Prowadzi to do ekspozycji płodów męskich na estrogenny wpływ czynników środowiska zewnętrznego (*Bonde i Giwercman*, 1995). Podejrzewa się, że dzięki temu mogą one uczestniczyć w patogenezie dysgenезji jąder oraz patogenezie GCT (*Borch i wsp.*, 2006; *Fisher i wsp.*, 2003; *Gray i wsp.*, 2000; *Howdeshell i wsp.*, 2007; *Saillenfait i wsp.*, 2008; *Sharpe*, 2001). Inne czynniki, które mogą zaburzać rozwój

jąder w okresie płodowym, to wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, wcześniactwo, palenie papierosów w okresie ciąży (*Jensen i wsp.*, 2004; *Juul i wsp.*, 2014; *Main i wsp.*, 2006).

Szereg badań klinicznych i doświadczalnych potwierdził, że zaburzenie organogenezy jąder spowodowane różnymi przyczynami wtórnie prowadzi zawsze do upośledzenia czynności komórek Sertoliego i Leydiga w okresie płodowym, co z kolei jest przyczyną DSD (*Andersson i wsp.*, 2004; *Joensen i wsp.*, 2008; *Sharpe i wsp.*, 2003). Stwierdzono, że procesy różnicowania płodowych komórek Leydiga są regulowane przez komórki Sertoliego (*Booth i wsp.*, 1987; *Sharpe i wsp.*, 2003). Zaburzenie interakcji między tymi komórkami może być przyczyną zmniejszonej sekrecji testosteronu przez płodowe komórki Leydiga, co z kolei może prowadzić do zahamowania proliferacji komórek Sertoliego. Liczba komórek Sertoliego zwiększa się w tym samym czasie, kiedy poziomy testosteronu są wysokie, w okresie płodowym i kilka miesięcy po urodzeniu. W jądrach dojrzałych mężczyzn liczba komórek Sertoliego jest głównym determinantem odpowiedniej wydajności wytwarzania plemników. Tak więc obniżenie poziomu testosteronu w dysgenetycznych płodowych i noworodkowych jądrach prowadzi do zmniejszenia liczebności komórek Sertoliego, a w konsekwencji do zmniejszenia liczebności plemników (*Sharpe i wsp.*, 2003). Ponadto z powodu nieprawidłowego różnicowania komórek somatycznych jądra nie wytwarzają właściwie czynników parakrynych i hormonów, co w konsekwencji prowadzi do braku stymulacji różnicowania płodowych komórek płciowych (gonocytów) i do ich przemiany nowotworowej (*Looijenga i wsp.*, 2010; *Rajpert-DeMeyts i wsp.*, 2006). Androgeny stymulują także ekspresję insulinopodobnego peptydu 3 (Insl-3, ang. *insulin-like peptide 3*), który, jak wykazano na modelu zwierzęcym, ma istotne znaczenie dla procesu zstępowania jąder (*McKinnell i wsp.*, 2005), a ich brak jest przyczyną wnętrstwa.

Skakkebaek i wsp. (2001) wysunęli hipotezę, że zaburzenia rozwojowe męskiego układu płciowego, m.in. wnętrstwo, spodziectwo, a także niepłodność spowodowaną uszkodzoną spermatogenezą i nowotwory jąder wywodzące się z komórek płciowych (GCT), można zaliczyć do jednej grupy, nazwanej zespołem dysgenetycznych jąder (TDS, ang. *testicular dysgenesis syndrome*), obejmującego nieodwracalne zaburzenia, które są różną manifestacją nieprawidłowego rozwoju jąder w okresie prenatalnym. Przypuszcza się, że patogeneza TDS i GCT jest wspólna. *Skakkebaek* (1972) przedstawił hipotezę, według której wszystkie GCT, oprócz nasieniaka spermatocytarnego, wywodzą się z pierwotnych płodowych komórek płciowych, gonocytów. Uległy one przemianie nowotworowej w okresie płodowym, przetrwały aż do okresu dojrzałości płciowej w obrębie kanalików plemnikotwórczych (CIS), a następnie dały początek jawnym, inwazyjnym formom GCT. Podstawą tej teorii było stwierdzenie, że wszystkie GCT zawierają komórki

o cechach morfologicznych i antygenowych podobnych do gonocytów (Andrews, 1998; Rajpert-DeMeyts i wsp., 1996). Przypuszcza się, że w dysgenetycznych jądrach przyczyną zmian nowotworowych nie są zaburzenia samych gonocytów, ale raczej ma tutaj udział zaburzenie czynności komórek somatycznych znajdujących się w otoczeniu komórek płciowych – komórki Leydiga i Sertoliego lub ich prekursorzy (Cools i wsp., 2006; Looijenga i wsp., 2010; Looijenga i wsp., 2011; Skakkebaek, 2004). Nieprawidłowości komórek somatycznych są przyczyną obumierania większości komórek płciowych, ale te, które zachowały ekspresję antygenów płodowych, mają zdolność przeżycia i proliferacji. Płodowe gonocyty, które przeżyły w obrębie już wytworzonych kanalików jądra, mają lepsze warunki do przetrwania w niezmięnionej, ale opóźnionej rozwojowo formie przez wiele lat jako komórki CIS (Słowikowska-Hilczer i wsp., 2001). Komórki CIS mogą ulec zanikowi, ale także mogą dać początek GCT w okresie dojrzewania lub późniejszym. Wysokie stężenia gonadotropin w okresie dojrzałości płciowej u pacjentów z dysgenезją jąder są prawdopodobnie przyczyną proliferacji komórek CIS (Słowikowska-Hilczer i wsp., 2003).

■ Postępowanie terapeutyczne

Dysgenезja jąder jest zaburzeniem nieodwracalnym. U osób z ciężką postacią dysgenезji jąder i DSD nie ma jednoznacznych wytycznych co do postępowania terapeutycznego. Zwykle operacje narządów płciowych przeprowadzane były we wczesnym dzieciństwie, ale w ostatnich 10 latach przybiera argumentów na korzyść przesuwania terminu operacji zewnętrznych narządów płciowych do okresu, kiedy już można stwierdzić, jaka jest płeć psychiczna i pacjent jest w stanie podjąć świadomą decyzję (Kula i wsp., 2001; Köhler i wsp., 2012; Wiesemann i wsp., 2010).

Ze względu na słaby rozwój, brak aktywności hormonalnej i gametotwórczej oraz wysokie ryzyko zmian nowotworowych, gonady usuwa się niezależnie od tożsamości płciowej, zwykle w okresie przeddojrzewaniowym. Biopsja jąder u dzieci przeddojrzewaniowych generalnie nie jest polecana, jednak wyjątek stanowią jądra dysgenetyczne u dzieci z DSD (Ritzen, 2008, Tekgül i wsp., 2014). Niektóre ośrodki polecają wykonanie biopsji dysgenetycznych jąder podczas operacji narządów płciowych u dzieci prowadzonych w kierunku męskim (Cools i wsp., 2014). Wskazaniem jest tutaj stwierdzenie zaburzeń w badaniu klinicznym, takich jak: nieprawidłowa struktura jądra w badaniu palpacyjnym i USG, wysokie stężenia FSH, LH, niskie AMH, inhibiny B i testosteronu oraz brak zwyżki testosteronu w odpowiedzi na podanie ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG, ang. *human chorionic gonadotropin*). Ocena histologiczna oraz reakcje immunohistochemiczne z przeciwciałami przeciwko białku specyficznemu dla gonady męskiej kodowanemu

przez gen zlokalizowany na chromosomie Y (TSPY, ang. *testis-specific Y-encoded protein*), czynnikowi transkrypcyjnemu wiążącemu oktamer (OCT^{3/4}, ang. *octamer-binding transcription factor*), czynnikowi wzrostu komórek macierzystych/ligand receptora c-kit (SCF/KITLG, ang. *stem cell factor/kit-ligand*), czynnikowi transkrypcyjnemu związanemu z SRY (SOX-9, ang. *Sry-related high mobility group box 9 protein*), czynnikowi transkrypcyjnemu zaangażowanemu w rozwój i funkcję jajników, zawierającym domenę *forkhead* odpowiedzialną za wiązanie się z DNA (FOXL-2, ang. *forkhead box protein L2*) umożliwiającą wczesną identyfikację komórek nowotworowych, a także prawidłowych komórek płciowych, które we wczesnych etapach rozwoju mogą przypominać komórki nowotworowe (Looijenga i wsp., 2010). Takie postępowanie pozwala na decyzję o pozostawieniu jąder u chłopców, bez profilaktycznej gonadektomii, w przypadkach z niskim ryzykiem nowotworowym (Goosens i Tournay, 2014). Gdy rozwój jąder wydaje się dobry, często pozostawia się je do okresu dojrzałości. Mają one zwykle zachowaną czynność komórek Leydiga, co umożliwia samoistne dojrzewanie płciowe (Lindhardt i wsp., 2012, Słowikowska-Hilczer i wsp., 2005).

Pozostawione gonady w miarę możliwości sprowadza się do moszny (ang. *orchidopexia*). Obecnie poleca się przeprowadzanie operacji wewnątrzstawa ok. 1 r.ż. (Ritzen, 2008; Feyles i wsp., 2013). U chłopców z jądrami sprowadzonymi do moszny wymagane jest przynajmniej raz w roku kontrolne badanie lekarskie. Dzięki częstej kontroli (badanie palpacyjne, USG jąder) możliwe jest wczesne uchwycenie zmian nowotworowych gonady. Należy również kontrolować przebieg dojrzewania płciowego, gdyż dopiero wtedy mogą ujawnić się objawy hipogonadyzmu (Słowikowska-Hilczer i Kula, 2000).

U dojrzałych mężczyzn z zachowanymi dysgenetycznymi jądrami polecane jest wykonanie biopsji jądra i ocena histopatologiczna wycinka w celu stwierdzenia obecności plemników i wykluczenia stanu przednowotworowego, gdy stwierdzi się podwyższone stężenie FSH, zmniejszoną objętość jąder (< 12 mL), małą liczebność plemników w nasieniu oraz mikrozwapnienia (Dieckmann i wsp., 2011). W przypadku stwierdzenia plemników możliwe jest zastosowanie technik rozrodu wspomaganego – ART, ang. *assisted reproductive technology* (Flannigan i wsp., 2014). Jednak w większości przypadków stwierdza się całkowitą i stałą niepłodność.

W towarzyszącym hipogonadyzmie hipergonadotropowym u osób z męską tożsamością płciową stosuje się terapię substytucyjną preparatami testosteronu (Kula i Słowikowska-Hilczer, 2013; Hewitt i Warne, 2012). Obecnie do terapii substytucyjnej testosteronem w Polsce dostępne są następujące preparaty: 1) enantat testosteronu podawany domięśniowo, 2) undecylenian testosteronu podawany doustnie lub 3) domięśniowo, 4) mieszanina estrów testosteronu (propionian, fenylpropionian, izoheksanian, dekanian) podawana domięśniowo i 5) testosteron podawany przezskórnie w postaci

żelu. Dawkowanie dostosowuje się indywidualnie, aby utrzymać stężenie testosteronu w średnich granicach normy dla młodych mężczyzn. Należy unikać stężeń ponadfizjologicznych ze względu na możliwość wystąpienia działań ubocznych testosteronu, takich jak zwiększenie hematokrytu i powikłania zakrzepowo-zatorowe. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie przynajmniej raz w roku należy kontrolować morfologię krwi, stężenie enzymów wątrobowych i lipidogram. Zaleca się także badania densytometryczne kości wykonywane co 2 lata. Terapia ta poprawia gęstość mineralną kości, ale w przypadku osteoporozy może być niewystarczająca i w takim przypadku konieczne jest zastosowanie dodatkowego leczenia preparatami antyosteoporotycznymi (Kula i Słowikowska-Hilczler, 2013).

U osób z żeńską tożsamością płciową wykonuje się gonadektomię wkrótce po postawieniu diagnozy, a następnie w okresie spodziewanego dojrzewania płciowego rozpoczyna się substytucyjną terapię zastępczą preparatami estrogenów w celu rozwoju i utrzymania żeńskich cech płciowych i zapewnienia działań metabolicznych steroidów płciowych (Grover, 2012). W Polsce preparaty etynylestradiolu (ang. *ethinylestradiol*) dostępne są w postaci tabletek dojelitowych, tabletek dopochwowych, systemu transdermalnego i żelu. Dawkę dostosowuje się do skuteczności działania preparatu u danej pacjentki, a w leczeniu podtrzymującym stosuje się najmniejszą skuteczną dawkę. Można zastosować dwa schematy podawania preparatu: 1) cykliczny – podawanie preparatu przez 21–28 dni, po czym następuje 2–7-dniowa przerwa; 2) ciągły – leczenie bez przerwy w podawaniu (zwykle stosowane, gdy podczas leczenia cyklicznego objawy niedoboru estrogenów występowały w czasie, gdy ich nie podawano). W obu schematach u kobiet z rozwiniętymi wewnętrznymi narządami płciowymi (macica, pochwa) należy łącznie z estradiolem podawać progestagen przez 12–14 dni drugiej połowy każdego cyklu, w celu zapobiegania rozrostowi błony śluzowej macicy wywoływanemu przez estrogeny. Przy stosowaniu tych preparatów obowiązują wszystkie środki ostrożności zalecane przy stosowaniu antykoncepcji hormonalnej (Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, 2013). U kobiet z prawidłowo rozwiniętą macicą często możliwy jest rozród z zastosowaniem ART, gdzie wykorzystuje się komórkę jajową dawczyni i plemniki partnera.

■ Piśmiennictwo

Adamopoulos D., Mitios G., Nicopolou S.: Defining male factor infertility. W: Clinical andrology. EAU/ESAU course guidelines. Red. Bjorndahl L., Giwercman A., Tournaye H., Weidner W. Informa Health, 2010, 293–300.

Andersson A.M., Jørgensen N., Frydelund-Larsen L., Rajpert-De Meyts E., Skakkebaek N.E.: Impaired Leydig cell function in infertile men: A study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. J Clin Endocrinol Metab. 2004, 89, 3161–3167.

Andrews P.W.: Teratocarcinomas and human embryology: pluripotent human EC cell lines. APMIS. 1998, 106, 158–167.

Arboleda V.A., Sandberg D.E., Vilain E.: DSDs: genetics, underlying pathologies and psychosexual differentiation. Nat Rev Endocrinol. 2014, 10, 603–615.

Berkovitz G.D., Seeherunvong T.: Abnormalities of gonadal differentiation. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1998, 12, 133–142.

Bonde J.P., Giwercman A.: Occupational hazards to male fecundity. Reprod Med Rev. 1995, 4, 59–73.

Booth J.D., Merriam G.R., Clark R.V., Loriaux D.L., Sherins, R.J.: Evidence for Leydig cell dysfunction in infertile men with a selective increase in plasma follicle-stimulating hormone. J Clin Endocrinol Metab. 1987, 64, 1194–1198.

Borch J., Axelstad M., Vinggaard A.M., Dalgaard M.: Diisobutyl phthalate has comparable anti-androgenic effects to di-n-butyl phthalate in fetal rat testis. Toxicol Lett. 2006, 163, 183–190.

Cools M., Looijenga L., Wolffenbuttel K.P.: Managing the risk of germ cell tumourigenesis in disorders of sex development patients. W: Understanding differences and disorders of sex development (DSD). Red. Hiort O., Ahmed S.F. Endocrine Development, Karger, Basel 2014, 27, 185–196.

Cools M., Stoop H., Kersemaekers A.M.F., Cools M., Molier M., Wolffenbuttel K. i wsp.: Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. J Clin Endocrinol Metab. 2006, 91, 2404–2413.

de Geyter C., de Geyter M., Behre H.: Assisted reproduction. W: Andrology. Male reproductive health and dysfunction. Red. Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S. Springer-Verlag, Heidelberg, Berlin, 2010, 467–504.

Dieckmann K.P., Kulejewski M., Heinemann V., Loy V.: Testicular biopsy for early cancer detection-objectives, technique and controversies. Int J Androl. 2011, 34, 7–13.

Dieckmann K.P., Pichlmeier U.: Clinical epidemiology of testicular germ cell tumours. World J Urol. 2004, 22, 2–14.

Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013: adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use, 2nd edition. MMWR Recomm Rep. 2013, 62 (RR-05), 1–60.

Feyles F., Peiretti V., Mussa A., Manenti M., Canavese F., Cortese M.G. i wsp.: Improved sperm count and motility in young men surgically treated for cryptorchidism in the first year of life. Eur J Pediatr Surg. 2013, 24, 376–380.

Fisher J.S., Macpherson S., Marchetti N., Sharpe R.M.: Human “testicular dysgenesis syndrome”: a possible model using in-utero exposure of the rat to dibutyl phthalate. Hum Reprod. 2003, 18, 1383–1394.

Fisher J.S.: Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome. Reproduction. 2004, 127, 305–315.

Flannigan R.K., Chow V., Ma S., Yuzpe A.: 45,X/46,XY mixed gonadal dysgenesis: A case of successful sperm extraction. Can Urol Assoc J. 2014, 8, 108–110.

De Geeter P., Albers P.: Infertility and testis cancer. W: EAU/ESAU course guidelines. Red. Bjorndahl L., Giwercman A., Tournaye H., Weidner W. Informa Health, 2010, 176–185.

Goossens E., Tournaye H.: Male fertility preservation, where are we in 2014? Ann Endocrinol (Paris). 2014, 75, 115–117.

Gray L.E. Jr, Ostby J., Furr J., Price M., Veeramachaneni D.N., Parks L.: Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. Toxicol Sci. 2000, 58, 350–365.

Grover S.R.: Gynaecological management. W: Disorders of sex development. An integrated approach to management. Red. Hutson J.M., Warne G.L., Grover S.R. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2012, 241–250.

- Gumińska A., Oszukowska E., Kuzanski W., Sosnowski M., Wolski J.K., Walczak-Jedrzejowska R. *i wsp.*: Less advanced testicular organogenesis is associated with a higher incidence of germ cell neoplasia. *Int J Androl.* 2010, 33, 153–162.
- Hewitt J.K., Warne G.L.: 46,XY DSD. W: Disorders of sex development. An integrated approach to management. Red. Hutson J.M., Warne G.L., Grover S.R. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2012, 63–80.
- Hoei-Hansen C.E., Holm M., Rajpert-De Meyts E., Skakkebaek N.E.: Histological evidence of testicular dysgenesis in contralateral biopsies of 218 patients with testicular germ cell cancer. *J Pathol.* 2003, 200, 370–374.
- Holm M., Hoei-Hansen C.E., Rajpert-De Meyts E., Skakkebaek N.E.: Increased risk of carcinoma in situ in patients with testicular germ cell cancer with ultrasonic microlithiasis in the contralateral testicle. *J Urol.* 2003, 170, 1163–1167.
- Howdeshell K.L., Furr J., Lambright C.R., Rider C.V., Wilson V.S., Gray L.E. Jr.: Cumulative effects of dibutyl phthalate and diethylhexyl phthalate on male rat reproductive tract development: altered fetal steroid hormones and genes. *Toxicol Sci.* 2007, 99, 190–202.
- Jacobsen R., Bostofte E., Engholm G., Hansen J., Olsen J.H., Skakkebaek N.E. *i wsp.*: Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ.* 2000, 321, 789–792.
- Jensen T.K., Jørgensen N., Punab M., Haugen T.B., Suominen J., Zilaitiene B. *i wsp.*: Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol.* 2004, 159, 49–58.
- Joensen U.N., Jørgensen N., Rajpert-DeMeyts E., Skakkebaek N.E.: Testicular Dysgenesis Syndrome and Leydig cell function. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008, 102, 155–161.
- Juul A., Almstrup K., Andersson A.M., Jensen T.K., Jørgensen N., Main K.M. *i wsp.*: Possible fetal determinants of male infertility. *Nat Rev Endocrinol.* 2014, 10, 553–562.
- Köhler B., Kleinemeier E., Lux A., Hiort O., Grütters A., Thyen U.: DSD Network Working Group. Satisfaction with genital surgery and sexual life of adults with XY disorders of sex development: results from the German clinical evaluation study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012, 97, 577–588.
- Kula K., Słowikowska-Hilczler J., Oszukowska E.: Korekcja obojacznych narządów płciowych. *Przegl Urol.* 2001, 3, 43–47.
- Kula K., Słowikowska-Hilczler J.: Biologiczny charakter identyfikacji, roli i psychoorientacji płciowej. *Kosmos.* 2003, 52, 11–19.
- Kula K., Słowikowska-Hilczler J.: Choroby jąder. W: Interna Szczeklika. Red. Gajewski P. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, 1303–1311.
- Kula K., Słowikowska-Hilczler J.: Zaburzenia determinacji i różnicowania płci. W: Interna Szczeklika. Red. Gajewski P. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, 1312–1317.
- Lim H.N., Freestone S.H., Romero D., Kwok C., Hughes I.A., Hawkins J.R.: Candidate genes in complete and partial XY sex reversal: Mutation analysis of SRY, SRY-related genes and FTZ-F1. *Mol Cell Endocrinol.* 1998, 140, 51–58.
- Lindhardt J.M., Hagen C.P., Rajpert-De Meyts E., Kjærgaard S., Petersen B.L., Skakkebaek N.E.: 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function—a retrospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012, 97, 1540–1549.
- Looijenga L., Gillis A.J.M., Stoop H., Biermann K., Oosterhuis J.W.: Dissecting the molecular pathways of (testicular) germ cell tumour pathogenesis; from initiation to treatment-resistance. *Int J Androl.* 2011, 34, 234–251.
- Looijenga L., Hersmus R., Leeuw H., Stoop H., Cools M., Oosterhuis J.W. *i wsp.*: Gonadal tumours and DSD. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010, 24, 291–310.
- Main K.M., Jensen R.B., Asklund C., Hoei-Hansen C.E., Skakkebaek N.E.: Low birth weight and male reproductive function. *Horm Res.* 2006, 65, 116–122.
- McKinnell C., Sharpe R.M., Mahood K., Hallmark N., Scott H., Ivell R. *i wsp.*: Expression of insulin-like factor 3 protein in the rat testis during fetal and postnatal development and in relation to cryptorchidism induced by in utero exposure to di (n-butyl) phthalate. *Endocrinol.* 2005, 146, 4117–4126.
- Meeker J.D., Godfrey-Bailey L., Hauser R.: Relationship between serum hormone levels and semen quality among men from an infertility clinic. *J Androl.* 2007, 28, 397–406.
- Møller H., Evans H.: Epidemiology of gonadal germ cell cancer in males and females. *APMIS.* 2003, 111, 43–46.
- Müller J., Ritzen E.M., Ivarsson S.A., Rajpert-De Meyts E., Norjavaara E., Skakkebaek N.E.: Management of males with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. *Horm Res.* 1999, 52, 11–14.
- Nezelof C.: Gonadal dysgenesis and agenesis: anatomical expression. *Bull Assos Anat.* 1991, 75, 43–45.
- Rajpert-DeMeyts E., Hoei-Hansen C.E.: From gonocytes to testicular cancer: the role of impaired gonadal development. *Ann N York Acad Sci.* 2007, 1120, 168–180.
- Rajpert-DeMeyts E., Kvist M., Skakkebaek N.E.: Heterogeneity of expression of immunohistochemical tumour markers in testicular carcinoma in situ: pathogenetic relevance. *Virchows Arch.* 1996, 428, 133–139.
- Rajpert-DeMeyts E.: Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update.* 2006, 12, 303–323.
- Raman J.D., Nobert C.F., Goldstein M.: Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol.* 2005, 174, 1819–1822.
- Ritzén E.M.: Undescended testes: a consensus on management. *Eur J Endocrinol.* 2008, 159, 87–90.
- Saillenfait A.M., Sabaté J.P., Gallissot F.: Diisobutyl phthalate impairs the androgen-dependent reproductive development of the male rat. *Reprod Toxicol.* 2008, 26, 107–115.
- Sharpe R.M., McKinnell C., Kivlin C., Fisher J.S.: Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction.* 2003, 125, 769–784.
- Sharpe R.M.: Hormones and testis development and the possible adverse effects of environmental chemicals. *Toxicol Lett.* 2001, 120, 221–232.
- Skakkebaek N.E., Holm M., Hoei-Hansen C., Jørgensen N., Rajpert-DeMeyts E.: Association between testicular dysgenesis syndrome (TDS) and testicular neoplasia: Evidence from 20 adult patients with signs of maldevelopment of the testis. *APMIS.* 2003, 111, 1–11.
- Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Main K.M.: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001, 16, 972–978.
- Skakkebaek N.E.: Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet.* 1972, 9, 516–517.
- Skakkebaek N.E.: Testicular dysgenesis syndrome: new epidemiological evidence. *Int J Androl.* 2004, 27, 189–191.
- Słowikowska-Hilczler J., Kula K.: Kliniczne konsekwencje zaburzeń organogenezy jądra i obwodowego działania steroidów płciowych. *End Diab Chor Przem Mat.* 2000, 6, supl. 1, 51–56.
- Słowikowska-Hilczler J., Romer T.E., Kula K.: Neoplastic potential of germ cells in relation to disturbances of gonadal organogenesis and changes in karyotype. *J Androl.* 2003, 24, 270–278.
- Słowikowska-Hilczler J., Szarras-Czapnik M., Kula K.: Testicular pathology in 46,XY dysgenetic male pseudohermaphroditism. An approach to pathogenesis of testis cancer. *J Androl.* 2001, 5, 781–791.
- Słowikowska-Hilczler J., Szarras-Czapnik M., Sosnowski M., Oszukowska E., Wolski J.K., Romer T. *i wsp.*: Dysgenезja jąder ze zmianą nowotworową

u mężczyzny z interseksualizmem: obserwacja i postępowanie kliniczne od okresu noworodkowego do 29. roku życia. *Urol Pol.* 2005, 58, 125–128.

Słowikowska-Hilczner J.: Xenobiotics with estrogen or antiandrogen action – disruptors of the male reproductive system. *Centr Europ J Med.* 2006, 3, 205–227.

Tekgül S., Dogan H.S., Hoebeke P., Kocvara R., Nijman J.M., Radmayr C., Stein R.: Guidelines on paediatric urology. ESPU 2014, http://www.uroweb.org/gls/pdf/21_Paediatric_Urology_LR_August%202012.pdf

Tüttelmann F., Nieschlag E.: Classification of andrological disorders. W: *Andrology. Male reproductive health and dysfunction.* Red.

Nieschlag E., Behre H.M., Nieschlag S. Springer-Verlag, Heidelberg, Berlin 2010, 100–105.

Uhler M.L., Zinaman M.J., Brown C.C., Clegg E.D.: Relationship between sperm characteristics and hormonal parameters in normal couples. *Fertil Steril.* 2003, 79, 1535–1542.

Wiesemann C., Ude-Koeller S., Sinnecker G.H.G., Thyen U.: Ethical principles and recommendations for the medical management of differences of sex development (DSD)/intersex in children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2010, 169, 671–679.

Wohlfart-Veje C., Main K.M., Skakkebaek N.E.: Testicular dysgenesis syndrome: foetal origin of adult reproductive problems. *Clin Endocrinol.* 2009, 71, 459–465.