

H.F. ESCOBAR MORREALE

Servicio de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Sesión extraordinaria de la revista ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN, celebrada en la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears de Barcelona, el 25 de enero del 2001 bajo el patrocinio de la Societat Catalana d'Endocrinologia i Nutrició. Agradecemos a los Dres. J. Soler Ramón, O. Giménez y M. Pérez de la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge de Barcelona la cesión del caso clinicopatológico.

Mujer de 34 años que consultó por amenorrea desde los 26 años tras un año de ataxia menstrual. Paralelamente había aparecido hirsutismo, que se había agravado en los últimos 4 años, y aumento de 5 kg de peso en el último año.

La paciente es la menor de dos hermanos, con antecedente de hipertensión arterial en el padre pero sin antecedentes familiares de síndrome de pérdida de sal en recién nacidos ni de hirsutismo. La paciente refería un consumo de 20 cigarrillos/día pero no de alcohol ni fármacos salvo anti-conceptivos orales. El desarrollo puberal fue normal, tuvo la menarquia a los 12 años y ciclos regulares hasta los 25. No había tenido embarazos y usó anticonceptivos orales de manera intermitente hasta un año antes de la consulta, prescritos por diversos ginecólogos como tratamiento de la amenorrea. Como antecedentes patológicos refería amigdalectomía a los 6 años, dos episodios de cólico nefrítico y desconocía hipertensión, diabetes mellitus o dislipemia.

En la exploración la paciente estaba afebril, pesaba 60,1 kg, medía 1,52 m, el índice de masa corporal era de 26 kg/m², y la tensión arterial de 106/65 mmHg. La coloración cutánea era normal, sin estrías ni equimosis. Se observaba hirsutismo de 31 puntos en la escala de Ferriman Gallwey con distribución masculina del vello pubiano. No se palpaba bocio, los tonos cardíacos eran rítmicos a 80 latidos por minuto y no se auscultaban soplos. El murmullo vesicular estaba conservado. No se palpaban nódulos mamarios, el abdomen era blando sin masas ni visceromegalias y no había adenopatías. La paciente presentaba clitoromegalia, y a la exploración neurológica estaba consciente y orientada, la exploración de los pares craneales era normal, la fuerza y sensibilidad estaban conservadas y los reflejos osteotendinosos estaban presentes.

La paciente había sido estudiada dos años antes en otros centros y aportaba diversas exploraciones analíticas y de imagen: ritmo de cortisol 348 nmol/l (mañana)-262 nmol/l (tarde), ACTH: 18 pg/ml (9-54), DHEAS 4,33 μmol/l (2,6-10,4), testosterona 6,44 nmol/l (0,22-2,87), androstendiona 67,9 nmol/l (1,7-11,9), 17-OHP 437 nmol/l (0,3-3,03), LH 5,1 UI/l (1,5-16), FSH 8,3 UI/l (1-10), prolactina 9,6 ng/ml (4,8-14), 17-β-estradiol 70 pg/ml (20-120). Se le había practicado una TAC abdominal (fig. 1) observándose masa en suprarrenal izquierda de 5,5 × 3 cm de diámetro, hipodensa, de forma ovalada, de contorno liso, bien delimitada y con captación discretamente heterogénea del contraste. La glándula suprarrenal derecha tenía un tamaño y morfología normales.

Se decidió ingreso para completar el estudio donde se realizaron las siguientes exploraciones: analítica general: glucosa 5,9 mmol/l, sodio 148 mmol/l, potasio 5,04 mmol/l, calcio 2,33 mmol/l, fosfato 1,05 mmol/l, urea 4,5 mmol/l, creatinina 86 μmol/l, fosfatasa alcalina 1,2 μkat/l, ALT 0,3 μkat/l, AST 0,25 μkat/l, GGT 0,19 μkat/l, colesterol 4 mmol/l, triglicéridos 0,8 mmol/l, hematíes 4,42 × 10⁶/mm³, Hb 14,4 g/dl, hematócrito 41,7%, VCM 88 fl, leucocitos 8360/mm³ (neutrófilos 53%, linfocitos 36%, monocitos 4,8%, eosinófilos 2,3%, basófilos 0,9%), plaquetas 271000/mm³, tiempo de cefalina 0,89, tiempo de Quick 0,95, fibrinógeno 3,62 mg/100 ml. Estudio hormonal: Ritmo de cortisol 356 nmol/l (mañana)-252 nmol/l (tarde) (valores basales normales: 165-689 nmol/l), cortisol libre en orina de 24 horas 685 nmol (207-745), ACTH 2 pmol/l (2-12), DHEA-S 6,1 mmol/l (2,6-10,4), testosterona 15 nmol/l (0,5-3,4), androstendiona: 61,2 nmol/l (1,7-11,9), 17-hidroxiprogesterona basal 337 nmol/l (1,7-4,0) y 386 nmol/l tras 60 minutos de la administración de 250 μg de ACTH₁₋₂₄, LH 4,4 UI/l (4-19 UI/l), FSH 9,8 UI/l (3-11,6), PRL 320 mUI/l (139-478), estradiol 160 pmol/l (11-330), progesterona 46,2 nmol/l (0,31-4,77), catecolaminas en orina de 24 h: adre-

Palabras clave: Hirsutismo. Hiperandrogenismo. Amenorrea. Adenoma suprarrenal.

Key words: Hirsutism. Hyperandrogenism. Amenorrhoea. Adrenal adenoma.



Fig. 1. Tomografía axial computarizada abdominal ilustrando una masa suprarrenal ovalada, hipodensa, bien delimitada y con un diámetro máximo de 5,5 cm.

nalina + noradrenalina 189 nmol/l (117-886), frenación con dexametasona (0,5 mg/6 h durante 2 días): cortisol basal 408 nmol/l en plasma y 685 nmol/24 h en orina y tras frenación 383 nmol/l en plasma y 455 nmol/24 h en orina.

No había alteraciones valorables a la radiografía de tórax. En el ECG se observaba ritmo sinusal a 60 lat/min, eje a 60 grados, PR 0,12 segundos, sin alteraciones en la repolarización.

Se continuó el estudio con maniobras que fueron diagnósticas.

DISCUSIÓN

Dr. H.F. Escobar Morreale

El caso clínico presentado es muy interesante en el sentido de que es una forma poco habitual de hiperandrogenismo y, como tal, el manejo clínico de la paciente está muy determinado por la historia clínica. Me gustaría destacar que, siendo el hiperandrogenismo en todas sus formas una patología muy frecuente en la mujer en edad fértil, los tumores son la forma más rara y, además, si se tienen unos cuantos conceptos claros el manejo puede ser extraordinariamente sencillo.

En este caso concreto hay una serie de aspectos en la anamnesis que ya de por sí hacen muy sospechosa la historia de la paciente. El primero es la ausencia de síntomas hasta los 25 años de edad y es quizás el dato más importante de la historia clínica y pruebas complementarias. Hasta los 25 años de edad, esta paciente aparentemente tuvo ciclos menstruales normales y no tenía un hirsutismo exagerado, y de forma relativamente rápida inicia hirsutismo y amenorrea. Este hecho es altamente sospechoso de una fuente exagerada de producción androgénica: lo primero que hay que descartar es un tumor y lo segundo es que esté tomando andrógenos, aunque esto último sería aún más raro.

También es muy importante destacar que la paciente no refiere ninguno de los antecedentes que habitualmente se asocian a las formas no tumorales de hiperandrogenismo. Tuvo la menarquía a una edad normal, es decir, no tuvo una pubertad ni una pubarquia precoz, factores que las Dras. Lourdes Ibáñez y Neus Potau han demostrado que en la edad adulta se asocian al hiperandrogenismo ovárico¹. Tuvo ciclos normales desde las primeras menstruaciones cuando la oligomenorrea inicial se ha descrito más frecuentemente en las mujeres que luego desarrollan ovario poliquístico. Además, las otras formas más frecuentes de hirsutismo como el hirsutismo idiopático o la hiperplasia suprarrenal congénita también aparecen antes o inmediatamente des-

pués del desarrollo puberal, por lo que serían etiologías muy improbables en este caso. También es destacable que en su familia no haya antecedentes de ninguna de estas enfermedades: aunque el padre es hipertenso, la incidencia de hipertensión en la población española está cerca del 30% y no hay mujeres hirsutas en la familia.

Por lo tanto, en esta paciente debe buscarse minuciosamente la fuente productora del exceso de andrógenos ya que tiene un hirsutismo grave y signos de virilización.

La virilización, que es la aparición de caracteres sexuales masculinos en la mujer, indica una patología potencialmente peligrosa, y en este caso hay clitoromegalia. Esto, por sí mismo, obliga a descartar una fuente tumoral o una ingesta de andrógenos exógenos, ya que la virilización es excepcional en las formas benignas. Las formas benignas que lo pueden causar son las formas más graves de ovario poliquístico o hipertecosis, generalmente asociadas a obesidad e insulinoresistencia —que la paciente no presenta—, por lo que no se deben considerar en el diagnóstico diferencial. En algunos casos de hiperplasia suprarrenal congénita, incluso en las formas no clásicas, pueden verse grados avanzados de virilización, pero generalmente el inicio de la historia clínica es peripuberal, con lo que tampoco sería el primer diagnóstico a considerar en este caso concreto.

Antes incluso de hacerle ninguna analítica a la paciente, se plantea la realización de estudios de imagen ya que se evidencia la gravedad de su estado. La analítica apoya completamente la posibilidad de que exista un tumor productor de andrógenos. En primer lugar, los niveles iniciales de testosterona son muy elevados, aunque no superan el umbral clásico de 6,9 nmol/l, umbral elegido más bien al azar y por tradición escrita que siguiendo una base empírica. Este año se ha publicado un trabajo del grupo de Ricardo Azziz en el que evalúa su larga serie de aproximadamente 500 pacientes hiperandrogénicas y, aunque tienen solamente un tumor, indica claramente la poca utilidad del umbral de los 6,9 nmol/l². Los 6,44 nmol/l de testosterona que presenta esta paciente es un valor muy elevado y nada habitual en formas benignas de hiperandrogenismo. Asimismo, la cifra de androstendiona es extremadamente elevada y el hecho de que el sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) sea normal tampoco nos ayuda a orientar el diagnóstico.

Clásicamente se considera que un tumor suprarrenal debe ir acompañado de un DHEAS elevado, pero sabemos por multitud de casos clínicos descritos en la bibliografía que no siempre es así. Los tumores suprarrenales productores de andrógenos pueden producir exclusivamente T y A y no ir acompañados de un DHEAS elevado, con lo cual este factor, que de entrada puede producir cierta confusión, no es definitivo.

Hay otros dos datos muy importantes en la analítica inicial que podrían llevar a cierta confusión. El primero de ellos es que la 17-OHP es extremadamente elevada, haciendo prácticamente innecesaria la prueba de estimulación. La cifra es similar a las que podemos encontrar en la hiperplasia suprarrenal congénita y podría hacer pensar en una forma no clásica, pero insisto en que la falta de clínica hasta los 25 años de edad es casi más importante que la propia cifra *per se*. El segundo es la progesterona, un dato que puede pasar desapercibido y que de hecho no se midió en la evaluación inicial. La cifra de progesterona de 46,2 nmol/l es muy alta y, junto con la 17-OHP, nos descarta una fuente exógena de andrógenos. La A elevada, por el contrario, no nos la descarta ya que si la paciente recibe testosterona exógena la A puede aumentar por conversión mediada por 17β-HSD pero no la 17-OHP ni la P, las cuales no aumentarían a menos que el ensayo que estemos usando tenga mucha reacción cruzada, y los más habituales no la tienen.

Con todo ello, se llega a la prueba de imagen donde evidentemente se encuentra algo, en la suprarrenal y por la descripción radiológica parece un adenoma, y digo parece porque a este respecto nunca se puede estar seguro, no sólo por las pruebas de imagen, sino ni siquiera con la histología.

¿Qué otras pruebas se han hecho? Se ha descartado un feocromocitoma, cosa perfectamente razonable ante cualquier masa suprarrenal y se ha evaluado la posibilidad de que este adenoma suprarrenal esté produciendo otro tipo de esteroide. ¿Qué importancia tiene esto? Hace años se le atribuía mayor importancia de la que posteriormente se ha visto que tiene. Clásicamente, en el diagnóstico diferencial entre adenomas y carcinomas suprarrenales productores de hormonas, se le da cierto valor al hecho de que el tumor produzca sólo glucocorticoides, sólo andrógenos o combinaciones de ambos, ya que generalmente cuando se presenta un síndrome de Cushing asociado a producción de andrógenos es un carcinoma, y es excepcional que sea un adenoma³. Sin embargo, últimamente se han descrito algunos casos de producción hormonal mixta etiquetados de adenomas^{4,5}, a los que, sin embargo, hay que conceder un valor relativo: el tumor se ha extirpado y el paciente se ha curado, y dado que los carcinomas suprarrenales, aunque excepcionalmente, también se curan con cirugía, y que la diferenciación histológica no es demasiado fiable, nunca se está seguro de si se trataba realmente un adenoma o un carcinoma que se curó quirúrgicamente.

Me llama mucho la atención la prueba de supresión con dexametasona ya que no hay supresión alguna, junto con el hecho de que la cortisoluria inicial es rigurosamente normal. En este caso yo no le daría mucho valor a esta prueba. ¿Por qué? Porque la validez de la prueba depende en primer lugar de que la paciente se tome la medicación, aspecto que puede fallar y, en segundo lugar, del metabolismo que de la dexametasona haga la paciente. En principio, si yo tengo que opinar de este test, mi primera interpretación sería que la paciente no tomó la dexametasona o la tomó irregularmente. Independientemente de esto, la validez de las pruebas de frenación con dexametasona para el diagnóstico del síndrome de Cushing ha perdido mucho valor en los últimos años^{6,7}. La cifra de cortisoluria de esta paciente descarta fehacientemente un síndrome de Cushing.

Con todo lo cual, en este caso mi diagnóstico inicial basado en las pruebas que tengo sería de tumor productor de andrógenos, tumor que probablemente será de origen suprarrenal, y digo probablemente ya que seguridad absoluta nunca la hay. Resumiendo mi exposición, esta sospecha se basaría en la historia clínica de la paciente, en la ausencia de características de las formas funcionales de hiperandrogenismo y en que la analítica en su conjunto apoya el diagnóstico.

¿Qué hacer en este momento? Pues depende del grado de seguridad a que se quiera llegar con el diagnóstico. Con las pruebas disponibles hasta este momento, la paciente puede ser sometida a cirugía suprarrenal sin ninguna duda al respecto. Su tumor suprarrenal es tributario de cirugía, en razón de su tamaño y para descartar la posibilidad de malignidad. Con lo cual, si uno no tiene muchos medios disponibles, o no está dispuesto a usarlos, o no quiere seguir gastando dinero, esta enferma puede ir a quirófano, y la extirpación del tumor suprarrenal va a resolver las dudas diagnósticas ya que la mejoría clínica tiene que ser inmediata.

Sin embargo, esta actitud es bastante agresiva y se puede querer apurar más el diagnóstico antes de pasar a la cirugía. ¿Qué otras pruebas se podrían hacer a continuación? Por ejemplo, se pueden hacer más pruebas funcionales. Una de las pruebas funcionales más evaluadas en series largas es la supresión con dexametasona, pero a dosis más altas que las empleadas en este caso. Asimismo, en una serie publicada

por Derksen et al en *New England Journal of Medicine*⁸, que incluye doce tumores suprarrenales que producían andrógenos –además de producir andrógenos también se incluían adenomas y carcinomas–, se evaluó la utilidad de una prueba de supresión de 3 mg diarios de dexametasona durante 5 días. Los resultados son magníficos y su sensibilidad y especificidad con unos determinados puntos de corte son del 100%, pero el problema es que están basados en una serie de 12 pacientes. Otra posibilidad que utilizamos nosotros hace muchos años en la única experiencia previa que yo he tenido con este tipo de tumores es intentar realizar una supresión ovárica con un análogo de LHRH (hay quien utiliza contraceptivos orales) para ver si las cifras de testosterona se reducen⁹. Si se normalizan, se asume que no hay tumor ovárico, aunque también se han descrito casos clínicos aislados de tumores ováricos incluidos arrenoblastomas que, tratados con LHRH, suprimen el exceso androgénico, con lo que el test no tiene una fiabilidad absoluta. Yo no haría ninguna de estas dos pruebas y realizaría directamente las pruebas de imagen.

¿Qué pruebas de imagen podemos considerar en este caso? Empezaré con las de menor utilidad y acabaré con las que considero más útiles. Se podría hacer una resonancia magnética nuclear abdominal (RMN). Hay algunos autores que defienden que determinadas características de la RMN ayudan al diagnóstico diferencial de adenoma frente a carcinoma. Como todo, la utilidad de esta técnica parece limitada, sobre todo cuando ni siquiera la histología es capaz de discernir a ciencia cierta cuál va a ser el comportamiento clínico del tumor, por este motivo yo no recurriría a ella. Una prueba que sí creo recomendable es la ecografía transvaginal, porque es poco agresiva, es barata y puede ser útil. A pesar de que los datos disponibles apoyan a que el origen del exceso de andrógenos es suprarrenal, no se puede tener seguridad absoluta de que el tumor suprarrenal no sea un incidentaloma. La ecografía transvaginal permite detectar pequeños tumores ováricos, aunque en el caso de esta paciente la 17-OHP nos orienta en gran medida a pensar en un origen suprarrenal. Finalmente, lo que sí haría, porque creo que está indicado, es una gammagrafía suprarrenal con ¹³¹I-6β-yodometilnorcolecosterol (NP59). Esta prueba, de entrada, nos va a ofrecer una imagen funcional del tumor suprarrenal, lo cual es fundamental en este caso. Si existe una captación unilateral será un dato importantísimo que obligará a la cirugía y, probablemente, será el dato definitivo para el diagnóstico prequirúrgico de adenoma suprarrenal secretor de andrógenos¹⁰. En caso de que no haya captación en ninguna de las dos suprarrenales indicaría la posibilidad de un carcinoma suprarrenal¹⁰.

Además se podría hacer una prueba invasiva que depende en gran medida de la experiencia del centro, y sería la prueba definitiva sobre el origen ovárico o suprarrenal del exceso de andrógenos, que es un cateterismo selectivo venoso. El inconveniente de esta prueba es su considerable dificultad técnica: requiere cateterizar las venas suprarrenales, y sobre todo la izquierda suele ser difícil. Me inclinaría o no a llevar a cabo esta prueba según la experiencia de mi radiólogo vascular. La morbilidad es considerable y creo que en este caso no es imprescindible, y más si tenemos en cuenta que con una gammagrafía suprarrenal con captación no realizaría un cateterismo venoso. Si la gammagrafía suprarrenal no tuviera captación o no fuera unilateral, se podría considerar su realización pero siempre condicionados por la experiencia del radiólogo vascular.

Por último, se podría considerar la realización del genotipaje del gen de la 21-hidroxilasa. Yo no lo haría porque el número de mutaciones descritas es muy elevado y ningún laboratorio suele mirarlas todas sino únicamente las más

frecuentes, con lo que un resultado negativo no excluye que la paciente pueda tener un déficit de 21-hidroxilasa. Un resultado positivo nos obligaría a evaluar a la familia para estar seguros de que la paciente es homocigota o doble heterocigota para mutaciones en el gen de la 21-hidroxilasa, y no sólo portadora. Como esto se puede descartar extirpando el adenoma y repitiendo la determinación de 17-OHP, lo dejaría en una segunda línea.

En resumen, yo optaría por la gammagrafía suprarrenal y, si los datos son congruentes, pasaría directamente a la cirugía.

DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

Dra. O. Giménez y Dr. M. Pérez

En el diagnóstico diferencial nos planteamos tres posibilidades. La primera, que se tratase de una hiperplasia suprarrenal congénita con un tumor suprarrenal no funcionante sobreañadido. Esto explicaría que tuviera unos niveles de andrógenos elevados, una 17-OHP muy alta. Sabemos que los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita tienen una mayor frecuencia de tumores suprarrenales, sobre todo no funcionantes¹¹⁻¹⁴. Sin embargo, hay muchos datos en contra de esta opción. En primer lugar, como ya ha indicado el Dr. Escobar Morreale, no hay antecedentes familiares de esta entidad, la clínica es de inicio brusco y tardío y en el informe del TAC consta que la glándula contralateral es normal (cuando en caso de hiperplasia suprarrenal congénita, probablemente estaría hiperplasiada) y, finalmente, los niveles de andrógenos y 17-OHP son muy elevados para una paciente con hiperplasia suprarrenal congénita que no ha tenido clínica hasta los 25 años. Tampoco nos explica que tenga un cortisol que no se frena con dexametasona y una cifra de ACTH en el rango normal-bajo. La segunda posibilidad, que sí nos explicaría unos niveles tan elevados de andrógenos, sería una hiperplasia suprarrenal congénita a la que se añade un tumor suprarrenal funcionante^{15,16}, en este caso un tumor virilizante y además productor de cortisol. Los tumores suprarrenales funcionantes de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita pueden ser adenomas o carcinomas, siendo estos últimos menos frecuentes. Los casos descritos se presentan sobre todo en las formas de hiperplasia suprarrenal perdedoras de sal^{17,18}. En contra de este supuesto tenemos la ausencia de antecedentes familiares, pero en cambio nos explicaría que la glándula contralateral fuera normal ya que si el tumor es productor de cortisol puede producir atrofia de la glándula contralateral, lo que se ha descrito en algún caso¹⁹. La tercera posibilidad que nos planteamos es que tuviera un tumor suprarrenal con alteración de la esteroidogénesis. De hecho, los tumores suprarrenales, tanto benignos como malignos, pueden tener estas anomalías como en el caso de los incidentalomas en los que es muy frecuente ver una reducción de la 21-hidroxilasa que puede coexistir con una hiperproducción de cortisol²⁰⁻²³.

En este caso, tanto por el tamaño del tumor (5,5 cm) como por nuestra orientación diagnóstica que era de tumor suprarrenal funcionante, aunque se desconocía si había o no una hiperplasia suprarrenal congénita de base, se decidió la intervención quirúrgica en forma de suprarrenalectomía izquierda. El diagnóstico anatomopatológico fue de adenoma suprarrenal. La descripción macroscópica indicaba una pieza de 50 g que medía 5,8 × 3,2 cm, una superficie extensa lisa y color amarillento ligeramente anaranjado. La descripción microscópica fue de adenoma suprarrenal (fig. 2).

Después de la intervención, la paciente presentó una mejoría espectacular del hirsutismo, recuperación de la menstruación un mes después y mantenimiento de ciclos regula-

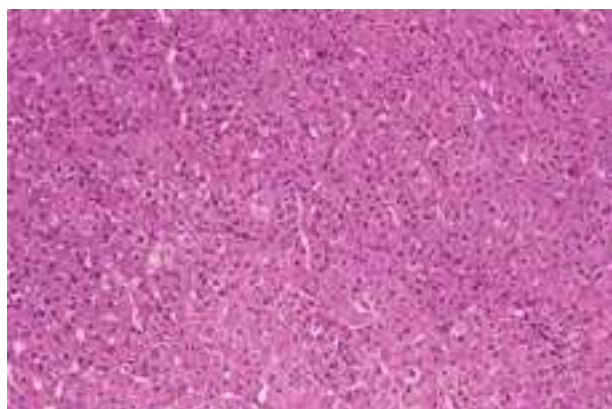


Fig. 2. Anatomía patológica: tinción hematoxilina-eosina de la masa suprarrenal, diagnóstica de adenoma suprarrenal.

res. Al cabo de aproximadamente un mes, se realizó una evaluación hormonal: todos los andrógenos se normalizan (alcanzando incluso valores inferiores a los normales), y la 17-OHP también se normaliza. En esta paciente, el estudio preoperatorio había indicado una hipersecreción de cortisol junto con una ACTH normal baja. Para prevenir una insuficiencia suprarrenal se le administró tratamiento sustitutivo tanto en la intervención quirúrgica como en el postoperatorio, y se le hizo un seguimiento de la respuesta del cortisol a la ACTH. Al cabo de un mes el cortisol basal era solo de 17 nmol/l y subió a 129 nmol/l a los 60 min; a los 12 meses el cortisol basal era de 269 nmol/l y el pico fue de 507 nmol/l, y a los 17 meses el basal de 351 aumentó a 563 nmol/l a los 60 min. Es decir, que al cabo de un año aproximadamente se puede decir que tenía una función corticoadrenal normal y se retiró el tratamiento con hidrocortisona. Por lo que se refiere a la 17-OHP, la respuesta a la ACTH se normaliza totalmente. Nuestro diagnóstico final fue de adenoma suprarrenal con déficit de expresión de la 21-hidroxilasa y una disregulación en la secreción de cortisol en forma de síndrome de pre Cushing²⁴. Resulta paradójico pensar en un déficit de 21-hidroxilasa y una hipersecreción de cortisol simultáneos. En la bibliografía esto se explica por un origen gonadal de los tumores^{25,26}.

Dr. H.F. Escobar Morreale

El caso fue lo que parecía y es muy ilustrativo. En esta paciente se optó por una muy buena prueba de localización que consiste en localizar a un cirujano experto, quien resolvió el cuadro. Yo sólo tengo experiencia en un caso como este, y no me importaría ver más porque afortunadamente se curan, lo cual es muy satisfactorio. En cambio, el resto de las formas de hirsutismo, mal llamadas “benignas”, no se curan y últimamente se está viendo que a largo plazo de “benignas” tienen poco.

Nuestra paciente era muy similar. Nuestro patólogo, en función del tamaño, y sólo en función del mismo (medía aproximadamente 10 cm), con la misma histología que el tumor que en esta conferencia se ha presentado, lo calificó de carcinoma suprarrenal. Fue intervenida en 1992 y presentaba las anomalías esteroidogénicas que aquí se han descrito, y también se resolvieron tras la cirugía. Nosotros determinamos el 11-desoxicortisol, que ayudó a la orientación, porque si bien la 17-OHP puede sintetizarse en el ovario, en el 11-desoxicortisol no existe esta posibilidad ya que este tejido no expresa 21-hidroxilasa.

Después de la intervención, la paciente requirió tratamiento con hidrocortisona durante dos años. El tumor era más grande que el caso aquí discutido, pero nunca pudimos demostrar que sintetizara más cortisol de la cuenta y su ACTH era normal. ¿Cómo explicar esto? Quizá por la situación tan poco conocida del preCushing y el hecho de que en cada persona la concentración de cortisol necesaria para inhibir la ACTH puede ser diferente y las cifras que el laboratorio nos indica como normales pueden representar alteraciones respecto a los valores previos de esta persona.

Insisto nuevamente en que el caso es extraordinariamente ilustrativo de cómo la historia clínica es fundamental en el manejo de cualquier enfermedad y especialmente en este tipo de enfermedades que no son demasiado conocidas por la población médica. En nuestro caso, la paciente también había recibido tratamiento con contraceptivos orales durante tres años por amenorrea y, afortunadamente, llegó a nuestra consulta porque tenía una prolactina levemente elevada. Cuando se midió la testosterona, la cifra era muy llamativa –de alrededor de 18,2 nml/l–, lo que orientó la búsqueda del tumor responsable. Sin embargo, nuestra paciente no tenía una virilización tan acusada. Tenía un hirsutismo moderado y amenorrea de unos años de evolución y no tenía clitoromegalia, lo cual ilustra también que el espectro de respuesta a los andrógenos en las personas es muy variable. En la bibliografía sólo recuerdo una serie larga de Gabrilove et al, publicada en 1981 en *Endocrine Reviews*, que revisa tumores suprarrenales productores de andrógenos³. Describía 8 carcinomas y menos de 50 adenomas secretores puros de andrógenos. Posteriormente, ha habido un goteo continuo de casos, con diferentes particularidades pero con rasgos comunes: la historia suele ser virilización brusca a diferencia de la historia habitualmente progresiva de hiperandrogenismo, y con una localización que no suele resultar difícil por el tamaño que alcanzan estos adenomas.

Los tumores ováricos son diferentes. Generalmente el diagnóstico es mucho más complejo, son tumores pequeños, que en algunos casos son indetectables antes de la cirugía y puede ser necesaria la laparoscopia o la ovariectomía para localizar el tumor o la hiperplasia de células hiliares responsable del exceso androgénico.

Poco más puedo decir. El caso es ilustrativo de que la historia clínica y la exploración física son los factores que mejor orientan al diagnóstico. Es una práctica clínica muy habitual realizar ecografía abdominal y pélvica para descartar tumores a todas las mujeres con hiperandrogenismo, y nadie ha evaluado la utilidad diagnóstica de estas pruebas para esta indicación. Quizás en este caso la única duda sería si fue un adenoma o un carcinoma suprarrenal, duda que no se resolverá nunca ya que, aunque el tiempo lo tiene que decir, probablemente esta paciente ha quedado curada. En la actualidad nuestra paciente lleva en remisión o curada 8 años. No ha vuelto a tener síntomas hiperandrogénicos, ni recidiva local ni a distancia, pero esto también puede ocurrir en carcinomas que, tratados precozmente, se curan mediante cirugía, con lo que la disquisición es imposible de resolver. Hay autores que se plantean –igual que se planteó en nuestra paciente pero afortunadamente se desestimó–, tratar a estos pacientes con mitotane ante la posibilidad de que fuera un caso de carcinoma suprarrenal. Yo no lo haría, ya que creo que lo que tiene esta paciente es un adenoma, que ha quedado resuelto con la cirugía. Lo único que hay que hacer es un seguimiento (analítico y mediante pruebas de imagen) ante la posibilidad improbable de que se presente una recurrencia. La paciente tiene un pronóstico vital excelente a diferencia de las mal llamadas formas “benignas”, que cada vez más se está viendo que tienen problemas cardiovasculares y un peor pronóstico vital²⁷.

Dra. R. Corcoy

Una pregunta respecto a la gammagrafía con yodocolesterol. El Dr. Escobar decía que, en caso de benignidad, se esperaba una captación unilateral. La pregunta es: en caso de benignidad, ¿se espera que la masa capte?, pero no sé si podemos estar tan seguros respecto a la glándula contralateral. Si la paciente tenía un preCushing, como probablemente tenía, sí que lo esperable es que la glándula contralateral no capte, pero no estrictamente por la benignidad o malignidad del tumor, ya que en ausencia de aumento de la secreción de cortisol podrían captar las dos suprarrenales. En mi opinión, el objetivo de la gammagrafía es ver si capta la masa, lo que vendría a ser sinónimo de la funcionalidad de la misma, mientras que en la glándula contralateral nos podríamos encontrar con las dos posibilidades.

Dr. H.F. Escobar Morreale

El hallazgo de captación unilateral en situaciones de producción suprarrenal autónoma es un hallazgo casi constante¹⁰. En carcinomas, no suele captar ninguna de las dos glándulas¹⁰. La explicación que se da es un metabolismo acelerado del trazador en carcinomas que impide su acumulación y su visualización. Quizá con un adenoma la situación pueda ser similar: capta mucho trazador y tiene un metabolismo tan acelerado que a la otra suprarrenal no le llega trazador, aparte de que la suprarrenal contralateral pueda estar parcialmente inhibida por exceso de glucocorticoide. No hay que olvidar que esta paciente tenía una progesterona alta y los progestágenos tienen cierta acción glucocorticoide que puede inhibir mínimamente la ACTH. En nuestra paciente, se le realizó gammagrafía y había una intensa captación coincidente con la masa y ausencia de captación contralateral.

Dra. A. Sanmartí

Quisiera aclarar un aspecto. Creo que el Dr. Escobar ha dicho que las pruebas de frenación en el Cushing no son muy útiles y casi obsoletas. ¿Es así o no lo he entendido bien? Agradecería algún comentario al respecto.

Dr. H.F. Escobar Morreale

Hay autores que se plantean si debemos seguir haciendo pruebas de frenación con dexametasona. No lo he visto aún publicado, pero en el congreso de la Endocrine Society en San Diego en 1999, J.W. Findling y colaboradores presentaron sus resultados sobre la utilización de las pruebas de frenación con dexametasona en el diagnóstico de síndrome de Cushing en una serie amplia de 164 pacientes y los resultados eran muy malos. Por este motivo no recomiendan la prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona para establecer el diagnóstico de síndrome de Cushing²⁸, al igual que tampoco lo recomiendan para el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing ACTH-dependiente⁷. Hay una tendencia, quizá más estadounidense que europea, a sustituir las pruebas de frenación por otro tipo de pruebas⁶: para el diagnóstico, la determinación a las 23-24 h de cortisol plasmático o salival tiene una excelente especificidad y una buena sensibilidad, y para el diagnóstico diferencial puede usarse otro tipo de pruebas como pruebas de estímulo con CRH o desmopresina⁶. En nuestro hospital continuamos utilizando la frenación con dexametasona, quizá por tradición, pero siempre hemos tenido problemas con ella. Por ejemplo, siempre ha habido pacientes con una enfermedad de Cushing leve, que ha costado años demostrar fehacientemente que no suprimen con dexametasona cuando tienen cortisolurias repetidamente elevadas, fenotipo Cushingoide y, en algunos casos, incluso imagen de microadenoma hipofisario. Pero cuando se les administra 1 mg de dexametaso-

na, el cortisol basal se sitúa en torno a 55nmol/l y suprimen intermitentemente con el test de 0,5 mg/6 h/2 días. Mi opinión es que la frenación con dexametasona es una prueba imperfecta, que ha sido muy útil cuando no se disponía de alternativas, pero que su sensibilidad y especificidad son insuficientes cuando se evalúan series amplias. En este caso en concreto donde no suprimía nada, el primer aspecto a considerar es si la paciente recibió correctamente la medicación. En algún caso similar en el que se ha llegado a medir la dexametasona en suero ésta era indetectable.

Dra. A. Sanmartí

Si no hay más preguntas, en nombre de la Societat Catalana d'Endocrinologia i Nutrició y de la revista ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICIÓN, doy las gracias al Dr. Escobar Morreale por la discusión, y al Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Bellvitge por haber cedido un caso que ha proporcionado tanta información.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Prat N, Virdis R, Vicens Calvet E et al. Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1237-1243.
2. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a populational study. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 394-400.
3. Gabrilove JL, Seman AT, Sabet R, Mitty HA, Nicolis GL. Virilizing adrenal adenoma with studies on the steroid content of the adrenal venous effluent and a review of the literature. *Endocr Rev* 1981; 2: 462-470.
4. Soranno D, Prasad V, David R, Oberfield S, Greco A, Sivaraman N et al. Hypertension and virilization caused by a unique desoxycorticosterone- and androgen-secreting adrenal adenoma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 215-220.
5. Delgrange E, Goethals P, Laka A, Maiter D, Lambert M. An unusual case of bilateral virilizing adrenal adenoma co-secreting androgens and cortisol. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 377-381.
6. Orth DN. Establishing the diagnosis of Cushing's syndrome. En: Snyder PJ, Utiger RD, editores. *Up To Date in Endocrinology and Metabolism*. Wellesley, MA: UpToDate, Inc., 2000: 8-3.
7. Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropic-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1780-1785.
8. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, Van de Velde CJ. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994; 331: 968-973.
9. Escobar-Morreale H, Pazos F, Potau N, García-Robles R, Sancho JM, Varela C. Ovarian suppression with triptorelin and adrenal stimulation

with adrenocorticotropin in functional hyperandrogenism: role of adrenal and ovarian cytochrome P450c17 alpha. *Fertil Steril* 1994; 62: 521-530.

10. Gross MD, Shapiro B, Bouffard JA, Glazer GM, Francis IR, Wilton GP et al. Distinguishing benign from malignant euadrenal masses. *Ann Intern Med* 1988; 109: 613-618.
11. Beuschlein F, Schulze E, Mora P, Gensheimer H, Maser-Gluth C, Alolio B et al. Steroid 21-hydroxylase mutations and 21-hydroxylase messenger ribonucleic acid expression in human adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2585-2588.
12. Ravichandran R, Lafferty F, McGinniss M, Taylor HC. Congenital adrenal hyperplasia presenting as massive adrenal incidentalomas in the sixth decade of life: report of two patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81: 1776-1779.
13. Jaresch S, Kornely E, Kley H, Schlaghecke. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 74: 685-689.
14. Kjellman M, Holst M, Bäckdahl, Larsson C, Farnebo LO, Weddel A. No overrepresentation of congenital adrenal hyperplasia in patients with adrenocortical tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999; 50: 343-346.
15. Shimshi M, Ross F, Goodman A, Gabrilove L. Virilizing adrenocortical tumor superimposed on congenital adrenocortical hyperplasia. *Am J Med* 1992; 93: 338-342.
16. Bhatia V, Shukla R, Mishra S, Gupta R. Adrenal tumor complicating untreated 21-hydroxylase deficiency in a 5 1/2-year-old boy. *Am J Dis Child* 1993; 147: 1321-1323.
17. Hamwi G, Serbin R, Kruger F. Does adrenocortical hyperplasia result in adrenocortical carcinoma? *N Engl J Med* 1957; 257: 1153-1157.
18. Bauman A, Bauman G. Virilizing adrenocortical carcinoma. *JAMA* 1982; 248: 3140-3141.
19. Nagasaka S, Kubota K, Motegi T, Hayashi E, Onta M, Takahashi K et al. A case of silent 21-hydroxylase deficiency with persistent adrenal insufficiency after removal of an adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 111-116.
20. Terzolo M, Osella G, Ali A, Borretta G, Magro GP, Termine A et al. Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 740-744.
21. Sasano H, Suzuki T, Nagura H, Nishikawa T. Steroidogenesis in human adrenocortical carcinoma. *Hum Pathol* 1993; 24: 397-404.
22. Bondanelli M, Campo M, Trasforini G, Ambrosio MR, Zatelli MC, Franceschetti P et al. Evaluation of hormonal function in a series of incidentally discovered adrenal masses. *Metabolism* 1997; 46: 107-113.
23. Toth M, Raez K, Glaz E. Increased plasma 17-hydroxyprogesterone response to ACTH in patients with nonhyperfunctioning adrenal adenomas is not due to a deficiency in 21-hydroxylase activity (carta). *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3756.
24. Reincke M, Niekke J, Krestin G, Saeger W, Alolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 826-832.
25. Seppel T, Schalaghecke R. Augmented 17 α -hydroxyprogesterone response to ACTH stimulation as evidence of decreased 21-hydroxylase activity in patients with incidentally discovered adrenal tumours ("incidentalomas"). *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 445-451.
26. New M. Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia. *Ann Rev Med* 1998; 49: 311-328.
27. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000; 132: 989-993.
28. Findling JW, Raff H. Newer diagnostic techniques and problems in Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 191-210.