

Nota clínica

La displasia nodular pigmentada bilateral suprarrenal (DNPBS) es una forma peculiar e infrecuente de aparición del síndrome de Cushing ACTH-independiente. Se presenta con autonomía de las glándulas suprarrenales y displasia suprarrenal bilateral con características histológicas de benignidad. La suprarrenalectomía bilateral es el único tratamiento curativo para esta enfermedad. Se presenta el caso de una mujer de 31 años con DNPBS en la que destaca el inicio relativamente tardío de esta enfermedad y que justifica el aspecto micronodular en el estudio patológico, en contra de la clásica descripción de la DNPBS. Se estudia la posible asociación con el síndrome de Carney (mixomas, lesiones cutáneas hiperpigmentadas e hiperactividad endocrina), del cual la paciente presenta dos elementos: DNPBS y efélides, aunque el estudio familiar es negativo. Se revisa el diagnóstico diferencial de la enfermedad suprarrenal nodular, la DNPBS y el síndrome de Carney.

Palabras clave: Síndrome de Carney. Displasia nodular pigmentada suprarrenal. Síndrome de Cushing. Adulto.

Key words: Carney syndrome. Adrenal pigmented nodular dysplasia. Cushing syndrome. Adult.

Displasia nodular pigmentada suprarrenal bilateral y síndrome de Carney. A propósito de un caso

A. MEORO AVILÉS^a, M.P. NAVARRO TÉLLEZ^a,
E. BOIX CARREÑO^a, R. PINEDO ESTEBAN^a, M. NIVEIRO^b
y J.M. MURCIA ZARAGOZA^c

^aSección de Endocrinología y Nutrición
y Servicios de ^bAnatomía Patológica y ^cMedicina Interna.
Hospital General Universitario de Alicante.

PRIMARY PIGMENTED NODULAR ADRENOCORTICAL DISEASE AND CARNEY SYNDROME. A CASE REPORT

Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease (PPNAD) is a rare cause of ACTH-independent Cushing's syndrome. It presents with autonomy of the adrenal glands and bilateral adrenal displasia with benign histologic characteristics. The only effective treatment at present time for this disease is bilateral adrenalectomy. We report the case of a 31 year old patient with PPNAD and macronodular and micronodular histological aspect, in contrast with the classical description of PPNAD, but related to the fact that onset in this patient the clinical presentation was in the adulthood. The probable association with Carney's syndrome (myxomas, hyperpigmentation and endocrine hyperactivity) is studied. The patient presents two elements: PPNAD and ephelis, but she has a negative family study. Differential diagnosis is made with other forms of Cushing's syndrome in nodular adrenal glands. PPNAD and Carney's syndrome are reviewed.

Se presenta un caso de displasia nodular pigmentada bilateral suprarrenal como una forma peculiar e infrecuente de aparición del síndrome de Cushing de origen suprarrenal en la edad adulta y se discute su asociación con el síndrome de Carney (mixomas, lesiones cutáneas hiperpigmentadas e hiperactividad endocrina).

CASO CLÍNICO

Mujer de 31 años, con antecedentes familiares de efélides faciales en ambas líneas materna y paterna y antecedente personal de un aborto espontáneo previo como únicos datos de interés. La paciente presentó durante una segunda gestación y de forma progresiva acné, hirsutismo, depresión, alopecia de distribución androgénica, redistribución grasa de predominio troncular, astenia, debilidad muscular proximal y fragilidad cutánea. La gestación finalizó con un aborto espontáneo en el primer trimestre, tras lo cual fue remitida para estudio. En el examen físico se objetivaron una presión arterial de 140/80 mmHg, acné y efélides faciales, hirsutismo, obesidad de distribución troncular, equimosis y hematomas. En el estudio bioquímico destacó potasio de 3,8 mEq/l, glucemia basal de 113 mg/dl y resto de parámetros dentro de la normalidad. En el estudio hormonal presentó: cortisol libre urinario en 24 h (CLU) 268 µg (normal ≤ 120 µg/día); cortisol basal plasmático 21,2 µg/dl (normal 8-25 µg/dl) y ACTH basal plasmática inferior a 0,1 pg/ml (normal 8-65 pg/ml). Test de frenación con dexametasona (DXM) 2 mg/día durante 48 h: cortisol plasmático de 21,2 µg/dl y con DXM 8 mg, 8 horas antes de la extracción, cortisol de 19 µg/dl, respectivamente. En ambos casos, las concentraciones plasmáticas de ACTH se mantuvieron indetectables. Otras determinaciones

Correspondencia: Dr. A. Meoro Avilés.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital General Universitario de Alicante.
Avda. Pintor Baeza, s/n. 03010 Alicante.

Manuscrito recibido el 23-8-2000; aceptado para su publicación el 15-1-2001.

Fig. 1. Corteza suprarrenal con nódulo compuesto por células eosinofílicas (HE, $\times 100$).

Fig. 2. Células de citoplasma eosinófilo y pigmento pardo finamente granular (HE, $\times 400$).

hormonales basales: DHEA-S, androstendiona, 17-OH-progesterona, enolasa neuroespecífica, actividad de renina plasmática en supino, aldosterona en supino, testosterona, 17- β -estradiol, FSH, LH, gonadotropina coriónica, TSH, T₄ libre, prolactina, GH e IGF-1 fueron normales. Se realizó una TC abdominal (con contraste), en la que se objetivó una imagen nodular en cada glándula suprarrenal, de 1,4 cm de diámetro y homogénea la derecha y de 1,7 cm de diámetro y dishomogénea la izquierda. La resonancia nuclear magnética (RNM) abdominal confirmó los hallazgos descritos: aumento de ambas suprarrenales a expensas de dos imágenes nodulares con características que indicaban benignidad. La gammagrafía suprarrenal con yodometil-19-norcolesterol, realizada con imágenes en los días 1, 4 y 7, presentó captación en ambas suprarrenales, precoz (primer día) e intensa en la suprarrenal izquierda y más tardía y de menor intensidad en la suprarrenal derecha.

Ante la sospecha diagnóstica de hipercortisolismo endógeno de origen suprarrenal por probable displasia nodular pigmentada bilateral suprarrenal (DMPBS), se inició tratamiento médico con ketoconazol (600 mg/día) normalizándose las concentraciones de CLU (173 μ g/24 h) en las primeras 24 h de tratamiento. Tras 3 semanas de tratamiento médico, se realizó suprarrenalectomía bilateral mediante laparotomía media supraumbilical. Se objetivó la presencia de glándulas suprarrenales aumentadas de tamaño (derecha: 9,8 g de peso y 4,5 \times 2 \times 1,5 cm de diámetro; izquierda: 12,6 g de peso y 5 \times 3 \times 1,5 cm de diámetro), con nódulos pigmentados de tamaño comprendido entre 0,2 y 2 cm de diámetro. El estudio microscópico presentó nódulos con infiltración linfocitaria, degeneración mixoide y áreas con acumulación de pigmento de lipofucsina (figs. 1-3). Los nódulos estaban formados por células alargadas de citoplasma eosinófilo y núcleos alargados, sin actividad mitótica. Existía una acumulación citoplasmática de lipofucsina. El resto de la corteza

Fig. 3. Corteza internodular con acumulaciones de adipocitos e infiltrado de linfocitos (HE, $\times 200$).

suprarrenal estaba atrófica. La médula suprarrenal era normal. Se estudió la posible asociación de síndrome de Carney mediante ecocardiografía y ecografía mamaria que descartaron la presencia de mixomas. La valoración dermatológica descartó la presencia de mixomas cutáneos, *nevus* azules y léntigos. El estudio hipofisario mediante determinación hormonal basal y RNM craneal descartó adenoma asociado y la ecografía ginecológica, la presencia de quistes ováricos.

La paciente fue dada de alta en tratamiento hormonal sustitutivo, estando en la actualidad, tras 3 años de seguimiento, clínicamente asintomática y habiendo desaparecido la fragilidad cutánea y mejorado el acné y el hirsutismo.

Dado el carácter hereditario de esta enfermedad (transmisión autosómica dominante) y la presencia de efélides en ambas líneas, se realizó determinación de cortisol plasmático tras frenación con 1 mg de DXM a todos los familiares de primer grado, que resultó normal en todos los casos.

DISCUSIÓN

El diagnóstico diferencial de afección suprarrenal nodular incluye, por orden de frecuencia, adenoma (10%), carcinoma (8%), DNPSB (1%) e hiperplasia macronodular (HM) (<1%)¹. Estas entidades presentan un comportamiento diferente entre sí, desde el punto de vista clínico, de imagen y anatomopatológico, aunque todas coinciden bioquímicamente, ya que presentan hipercortisolismo ACTH-independiente. La DNPSB se caracteriza patológicamente por la presencia de múltiples nódulos suprarrenales pequeños y pigmentados.

En el año 1992 se publicaron 88 casos de DNPSB¹. Esta entidad es más frecuente en mujeres (2:1) y se presenta en edades comprendidas entre los 10 y los 49 años. Puede presentarse de forma esporádica (50%) o con carácter familiar (50%). La DNPSB se asocia a complejo de Carney en un 32% de los casos¹, en los que se ha descrito un patrón de herencia autosómica dominante debido a mutaciones con aumento de función en la región 2p16².

Los hallazgos patológicos iniciales sugerían un probable origen autoinmune en la patogenia de la DNPSB: infiltrado linfocitario difuso, depósitos de factores del complemento y destrucción selectiva de las células de la corteza suprarrenal³. En 1986, Teding Van Berkhout et al demostraron la capacidad de estimulación, tanto del crecimiento celular como de la esteroidogénesis suprarrenal, mediante la administración de inmunoglobulinas de pacientes con DNPSB en cultivos de células adrenales de cobaya⁴, aunque no está claro si el mecanismo de acción de las inmunoglobulinas es por unión específica al receptor de ACTH o bien por unión a otro receptor de membrana⁵.

Los síntomas de síndrome de Cushing aparecen sólo en el 84% de los pacientes con DNPSB. El 6% de los pacientes presentan sólo alteraciones bioquímicas de hiperfunción o autonomía suprarrenal, lo que se denomina DNPSB subclínica. El 10% restante no suelen ser diagnosticados debido a su clínica insidiosa, lo que se denomina DNPSB latente². Las manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing se presentan de forma insidiosa y progresiva a partir de la segunda década de la vida. El hipercortisolismo puede instaurarse de forma periódica e incluso resolverse espontáneamente⁶. Los síntomas y signos de hipercortisolismo suelen ser atípicos: talla baja, pubertad precoz (si se asocia a tumores testiculares), virilización, hipopotasemia y osteoporosis². En los estudios funcionales la DNPSB cursa como síndrome de Cushing ACTH-independiente, aunque esta característica puede ser periódica. La mitad de los casos de DNPSB presentan glándulas suprarrenales de tamaño normal en las técnicas de imagen, aunque puede ser característica, sobre todo en pacientes de edades comprendidas entre 12 y 18 años, la presencia de imagen en "saco de guisantes" en la TC de alta resolución^{2,7}. El 27% de los casos presenta glándulas suprarrenales aumentadas de tamaño con macronódulos de 2-3 cm de diámetro, sobre todo en pacientes mayores de 18 años, lo que dificulta distinguir la DNPSB de la hiperplasia macronodular basándose exclusivamente en las técnicas de imagen. Este hallazgo sugiere que el término original micronodular no resulta apropiado para definir esta enfermedad. Incluso se ha descrito la presencia de masas suprarrenales bilaterales (15%) y de nódulos suprarrenales bilaterales asimétricos (12%) en pacientes con DNPSB. La gammagrafía con yodo-colesterol suele presentar captación bilateral sobre todo en pacientes más jóvenes, aunque se han descrito casos de captación unilateral o de ausencia de captación⁷. En el estudio patológico las glándulas suprarrenales con DNPSB suelen ser pequeñas o de tamaño normal, con múltiples nódulos pigmentados de tamaño variable entre 1 mm y 3 cm y suele existir atrofia de la corteza internodular, lo que distingue esta enfermedad de la hiperplasia macronodular. Los nódulos no son encapsulados, a diferencia del adenoma suprarrenal, y se componen principalmente de células alargadas con citoplasma eosinófilo, núcleo alargado y nucléolo prominente. Estas células contienen en su citoplasma pigmento de lipofucsina. Alrededor de los nódulos se observa infiltrado linfocitario y degeneración mixoide, y la médula suprarrenal suele ser normal⁶.

El único tratamiento curativo de la DNPSB es la suprarrenalectomía bilateral; la preparación médica previa puede realizarse con ketoconazol durante varias semanas e incluso meses antes de la cirugía si procede⁸. Se ha descrito un 35% de casos de recurrencia de hipercortisolismo en pacientes tratados con suprarrenalectomía subtotal o unilateral. No se ha descrito la aparición de síndrome de Nelson tras la suprarrenalectomía bilateral².

El complejo de Carney se hereda de forma autosómica dominante y se manifiesta por tumores multicéntricos y bilaterales en varios órganos. Fue descrito en 1985 por Carney et al, quienes publicaron 40 casos en la Clínica Mayo⁹. Los componentes del complejo son: *a*) mixomas: cardíacos (72%), cutáneos (45%), fibroadenomas mixoides mamarios (45%) y mixomas uterinos; *b*) lesiones pigmentadas cutáneas (40%): lentiginos, nevos azules, etc. (las manifestacio-

nes cutáneas son las más frecuentes del complejo); *c*) hiperactividad endocrina: DNPSB (50%), tumores testiculares (56%), adenomas hipofisarios productores de GH (10%), carcinoma folicular de tiroides y feocromocitoma, y *d*) tumores del sistema nervioso periférico: schwannoma psammatoso melanótico (5%), sobre todo gástrico y neuroma acústico^{1,10}. El diagnóstico del complejo de Carney incluye el estudio de los familiares de primer grado. Carney estableció los criterios diagnósticos: "la afección de un solo órgano hace sospechar el complejo; en presencia de dos o más componentes el complejo sería probable y si existen tres de los componentes del complejo, el diagnóstico es definitivo". En conclusión, el diagnóstico de esta paciente es de hipercortisolismo endógeno de origen suprarrenal por DNPSB con un sólo elemento de síndrome de Carney (sospecha). Destaca el inicio relativamente tardío de la enfermedad que justifica la evolución macronodular y la presencia de eférides asociadas como única alteración atribuible a un complejo de Carney. Éste es uno de los pocos casos en los que la indicación de suprarrenalectomía bilateral es indiscutible.

BIBLIOGRAFÍA

- Samuels MH, Loriaux DL. Cushing's syndrome and the nodular adrenal gland. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 555-569.
- Sarliis NJ, Chrousos GP, Doppman JL, Carney JA, Stratakis CA. Primary pigmented nodular adrenocortical disease: reevaluation for a patient with Carney complex 27 years after unilateral adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1274-1278.
- Andrada JA, Murray FT, Andrada EC, Ezrin C. Cushing's syndrome and autoimmunity. *Arch Pathol Lab Med* 1979; 103: 244-246.
- Teding Van Berkhout F, Croughs RJM, Kater L. Familial Cushing's syndrome due to nodular adrenocortical dysplasia. A putative receptor-antibody disease? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; 24: 299-310.
- Wulffraat NM, Drexhage HA, Van der Gaag RD, Jeuken P, Mol JA. Immunoglobulins of patients with Cushing's syndrome due to pigmented adrenocortical micronodular dysplasia stimulate in vitro steroidogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 301-307.
- Carson DJ, Sloan JM, Cleland J, Russell CFJ, Atkinson AB, Sheridan B. Cyclical Cushing's syndrome presenting as short stature in a boy with recurrent atrial myxomas and freckled skin pigmentation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28: 173-180.
- Doppman JL, Travis WD, Nieman L, Miller DL, Chrousos GP, Gómez MT et al. Cushing syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease: findings at CT and MR imaging. *Radiology* 1989; 172: 415-420.
- Oelkers W, Bärh V, Hensen J, Pickartz H. Primary adrenocortical micronodular adenomatosis causing Cushing's syndrome. Effects of ketoconazole on steroid production and *in vitro* performance of adrenal cells. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 113: 370-377.
- Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VLW. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine* 1985; 64: 270-283.
- Young WF, Carney JA, Musa BU, Wulffraat NM, Lens JW, Drexhage HA. Familial Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 1659-1664.
- Champagnac D, Gayet C, Mornex R, Termet H, Pierrard B, Milon H. Association myxomes cutanés, myxome cardiaque récidivant et syndrome de Cushing (complexe de Carney). *Arch Mal Coeur* 1990; 83: 121-124.
- Findlay JC, Sheeler LR, Aron EC, Aron DC. Familial adrenocorticotropic-independent Cushing's syndrome with bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 189-191.
- Larsen JL, Cathey WJ, Odell WD. Primary adrenocortical nodular dysplasia subtype of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1986; 80: 976-984.
- Teding Van Berkhout F, Croughs RJM, Wulffraat NM, Drexhage HA. Familial Cushing's syndrome due to nodular adrenocortical dysplasia is an inherited disease of immunological origin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31: 185-191.
- Zeiger MA, Nieman LK, Cutler GB. Primary bilateral adrenocortical causes of Cushing's syndrome. *Surgery* 1991; 110: 1106-1115.