

TUMORES DE LA CORTEZA SUPRARRENAL *

Dr. L. GUBERN SALISACHS

GLANDULAS SUPRARRENALES

1. Anatomía del desarrollo

A) *Microscópica*

Las suprarrenales, que deben considerarse como parte integrante del aparato genito-urinario, constan de dos partes, corteza y medula, desde el punto de vista embriológico, histológico y funcional, completamente diferentes. La unión de estas dos partes tiene lugar tanto en la escala ontogénica como en la filogénica, pues están completamente separadas en el embrión y en especies inferiores, como los peces elasmobranquios.

La pristina célula nerviosa simpática, la simpatogonia, es de origen ectodérmico y procede de la cresta neural o ganglionar. Puede orientar su maduración en sentido nervioso, en cuyo caso da lugar al simpatoblasto y al simpatocito. Si la diferenciación es de tipo hormonal, se origina el feocromoblasto y el feocromocito. Durante el desarrollo embrionario, los feocromoblastos resultan rodeados por las células corticales de origen meso-

dérmico; así se constituye la suprarrenal, cuya evolución aún no se ha realizado completamente en el recién nacido (figura 1). En éste, la porción que ulteriormente se convierte en corteza adulta corresponde principalmente a la zona glomerular —subcapsular— que representa la germinal. Las zonas fascicular o media, que será la más amplia, y la reticular central, yuxtamedular y formada por las células más viejas que cuando degeneran son fagocitadas, aparecen en la segunda y tercera semana, respectivamente.

B) *Macroscópica*

Tiene un gran interés el tamaño relativo de las suprarrenales con relación al riñón durante el desarrollo. Es del tamaño del riñón, la mitad un tercio y una trentava parte del mismo, al final del tercer mes, sexto mes, noveno mes intrauterino y en el adulto, respectivamente. Como es natural, las mencionadas relaciones de tamaño se alteran si existe un tumor su-

* De una monografía en preparación, «Los tumores abdominales en la infancia», en colaboración

prarrenal (fig. 12). *No hay duda que las suprarrenales deben jugar un papel importante en el desarrollo del embrión.* Hay que advertir que en las dos primeras semanas de la vida las suprarrenales pierden un cincuenta por ciento de su peso y desaparece un ochenta y cinco por ciento de la corteza fetal.

3. Recuerdo fisiológico

Como otras hormonas del organismo, las de las suprarrenales dependen de estos tres centros de control: 1.º, los centros cerebrales, cuyos impulsos pasan a la hipófisis; 2.º, la hipófisis anterior, y 3.º, la propia suprarrenal (WILKINS¹). La homeostasis mantiene en condicio-

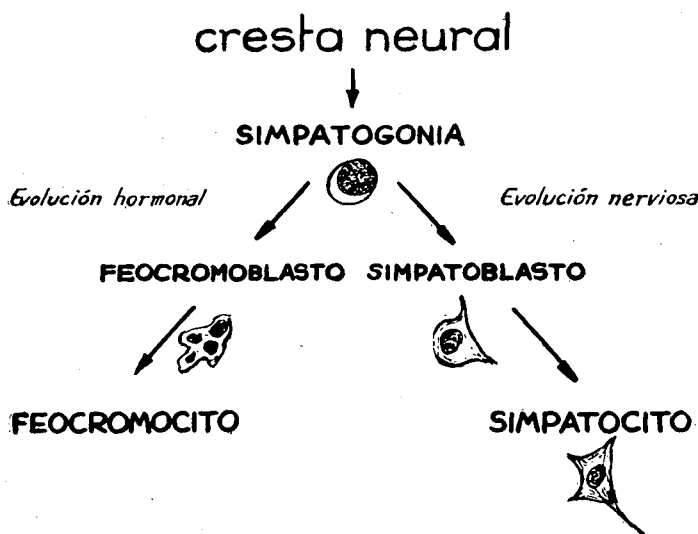


Figura 1

2. Anatomía topográfica, estática y funcional

Se diferencian un poco en circunstancias normales, ya que las variaciones en las relaciones topográficas que provoca, por ejemplo, el grado de repleción del estómago y colon y la respiración, no tienen habitualmente importancia práctica. Sin embargo, cuando existe un tumor, el descenso de la suprarrenal en la espiración facilita la palpación del mismo.

nes fisiológicas un magnífico equilibrio entre las hormonas hipofisarias (que aparte de la melanófora y somatotrópica, no directamente glandulares, son: la tireotropa, la adrenocorticotrófica, las gonadotropas y la lactotropa), que estimulan otras glándulas y las secreciones de las mismas. Cuando éstas no alcanzan o sobrepasan un determinado nivel, se incrementa o disminuye la secreción de la correspondiente estimulina hipofisaria.

Ahora bien, en la suprarrenal debemos, además, tener en cuenta: 1.º, la acción excitante de la medula sobre la corteza a través del estímulo secretor de la hormona corticotrófica; 2.º, que la supresión de ACTH, si bien anula totalmente la formación de andrógenos y de hidrocortisona, apenas influye en la aldosterona.

A) *Corteza suprarrenal*

Es esencial para la vida. Segrega más de treinta esteroides, que pueden dividirse esquemáticamente en tres tipos:

1. *Mineralocorticoides*. Regulan, principalmente, el equilibrio hidroeléctrico; provocan retención renal de sodio y cloro, excreción urinaria de potasio, aumento de volumen plasmático e intersticial y disminución del sodio y cloro del sudor. Las hormonas mineralocorticoides más importantes son: la aldosterona, el 17-hidro-11-desoxicorticosterona y la desoxicorticosterona.

2. *Glucocorticoides*. Actúan sobre el metabolismo intermedio de los hidratos de carbono y proteínas. Su acción sobre el equilibrio hidroelectrolítico es mínima y tienen acción anti-stress manifiesta. Favorecen la conversión de los hidratos de carbono exógenos en glucosa; ascienden la glicemia; favorecen la gluconeogénesis —formación de hidratos de carbono a

expensas de las propias proteínas—, la movilización y utilización de la grasa, la excreción de ácido úrico y disminuyen la oxidación de los hidratos de carbono utilizables y los linfocitos y eosinófilos circundantes. Merecen mencionarse la corticosterona y sus derivados compuestos A, E y F de Kendall. Según THORN, el compuesto F de Kendall, o 17-hidroxycorticosterona, es la hormona cortical de mayor importancia.

3. *Gonadocorticoides*. Hormonas nitrógeno-anabólicas de acción análoga a los andrógenos testiculares, cuya existencia viene justificada por razones embriológicas. La evaluación de los 17-esteroides en la orina refleja en la mujer la total secreción de andrógenos y en el hombre los dos tercios (el otro tercio procede del testículo). Provocan masculinización y retención de N, P, K, Na y Cl.

Se ha aislado el 17-beta-hidroxi-progesterona, que tiene ligeros efectos andrógenos, la estrona y la progesterona, etc.

Se conoce bastante bien la *anatomía fisiológica* de la suprarrenal. La zona subcapsular o glomerular, relativamente independiente de la hipófisis, segrega predominantemente los mineralocorticoides; la media o fascicular, los glucocorticoides (cuya carencia y cuyo exceso da lugar a los trastornos de la regulación glicémica de la enfermedad de Addison y a los síntomas más característicos del síndrome de

Cushing, respectivamente) y la yuxtamedular o reticular, los esteroides de actividad sexual.

Por experiencias histoquímicas efectuadas en ratas se ha comprobado el lugar de actuación de algunas enzimas: toda la corteza para el 11- β -18-hidroxilasa, la zona glomerular para la 18-aldehidasa y, en cambio, las células de esta última zona no pueden 17-hidroxilar un esteroide.

B) *Medula suprarrenal*

Aparentemente es esencial para la vida. Segrega adrenalina, que provoca vasoconstricción y taquicardia, y noradrenalina, que es fundamentalmente vasoconstrictora.

Pueden aparecer tumores en la corteza suprarrenal o en la medula, y en ambas pueden ser *no funcionantes*, o bien dar lugar a *síndromes endocrinopáticos*. En la corteza casi siempre tienen actividad hormonal y dan lugar a síndromes hasta cierto punto explicables por el paralelismo embriológico existente entre la corteza y las gónadas (ambas proceden del mesénquima subyacente al celoma posterior), el cual explicaría la existencia de formaciones testoides en la corteza (KRABLE², SCHWARZ³ y BOTHE⁴), debidas, según BOTELLA LLUSIÁ⁵ y otros (BOECK⁶, DAY⁷ y THOMAS⁸) a la acción de organizadores sexuales.

En la medula los tumores adoptan diferentes tipos histológicos, correspondientes a la maduración de la simpatogonia en un sentido

u otro de los mencionados. Los neuroblastomas del simpático, relativamente frecuentes, pueden o no originarse en la suprarrenal. Los feocromoblastomas o feocromocitomas, mucho más raros, casi siempre se originan en aquélla.

El tejido conectivo vascular de la suprarrenal puede, aunque raramente, ser el origen de un tumor. Este, entonces, acostumbra a ser benigno (fibromas, miomas, lipomas, angiomas, etc.), aunque se han descrito sarcomas.

TUMORES DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Los tumores de la corteza pueden ser adenomas o carcinomas.

Es frecuente en la infancia el que una hiperplasia se convierta en adenoma y luego en carcinoma. Ello sería un argumento a favor de la exéresis en todo auténtico tumor, pero no en la hiperplasia, cuando ésta provoca un síndrome adrenogenital.

Hay que advertir que pueden encontrarse restos córticosuprarrenales no sólo en situación eutópica (BOTELLA LLUSIÁ⁵) en la región renal-suprarrenal, sino también en situación ectópica, retroperitoneal, hepática, gástrica a lo largo de las vías urinarias en el cordón espermático, testículos y en el ligamento ancho. Pero, según FARBER, es raro que den lugar a tumores. Aunque existe algún caso en la literatura (por ejemplo, el de WILKINS¹, en el cual los restos córticosuprarre-

nales que dieron lugar a un tumor estaban localizados en el hígado).

Teóricamente los tumores podrían dar lugar a tres tipos de síndromes córticosuprarrenales provocados por la perturbación —por exceso, por defecto o por modificación en la fórmula— de los mineralocorticoides, glucocorticoides y gonadocorticoides, respectivamente. Pero, aparte de que la especificidad hormonal de cada una de las tres zonas es sólo relativa y que la hiperfunción de uno de los sectores puede ir acompañado de hipofunción del otro, la separación de las hormonas en los tres grupos expuestos viene dificultada por la acción andrógena más o menos intensa de las hormonas que regulan el metabolismo de los hidratos de carbono y electrolítico. Además, hemos de tener en cuenta la existencia de andróginos (andrógenos que poseen también acción estrógena) y de la progesterona.

En cambio, parece ser que no tienen importancia los estrógenos en la corteza suprarrenal más que en la época fetal, castración o en presencia de tumores. BOTELLA LLUSIÁ⁵ considera la corteza suprarrenal como una tercera gónada, elemento en potencia y reserva que «con su carácter heterólogo, queda en el interior de los organismos como un representante, en

cierto modo, del sexo opuesto», borrado en lo morfológico.

Con finalidad didáctica sólo deberemos distinguir dos importantes síndromes: el *adrenogenital* y el *adrenometabólico* —que sería más correcto denominar córticogenital y córticometaabólico—, que raramente se manifiestan en forma pura cuando la causa es un tumor, especialmente maligno.

Es una característica frecuente en los tumores abdominales de la infancia, especialmente renales, el que tengan gran volumen y se acerquen a los límites de la inoperabilidad sin que el niño presente francamente aspecto de enfermo. Pues bien, los tumores suprarrenales malignos hormonales, que no llegan nunca a tener el tamaño que observamos a veces en los renales, van acompañados con frecuencia de un magnífico estado general (figuras 10 y 11), a veces hasta poco antes de la muerte, debido a la hipersecreción de corticoesteroides, andrógenos especialmente, a pesar de que el tumor sea ya inextirpable debido a su difusión local o a que existan metástasis. *Este hecho debe tenerse bien presente para no demorar todas las investigaciones complementarias que nos permitan descartar la génesis tumoral de determinadas corticopatías.*

* Esta denominación, adoptada por todo el mundo, es, en realidad, incorrecta, ya que de las dos partes, completamente diferentes, de que consta la suprarrenal, sólo una de ellas, la corteza, interviene directamente en la enfermedad. Sería mucho más adecuada la calificación de síndrome córtico-sexual o córtico-genital.

SINDROME ADRENOGENITAL *

Es debido a la hipersecreción de gonadocorticoides, hormonas nitrógeno-anabólicas de acción andrógena, y las características del mismo vendrán condicionadas, en gran parte, al momento en que sobreviene el proceso, el cual se manifiesta

gano masculinizante, la mayoría de síndromes son virilizantes, aunque por excepción pueden ser feminizantes, influyendo indudablemente en ello el sexo. Muy demostrativo es el estudio comparativo que hace WILKINS¹ de dos casos de tumor suprarrenal en individuos de 5 años del sexo opuesto. Comprueba la

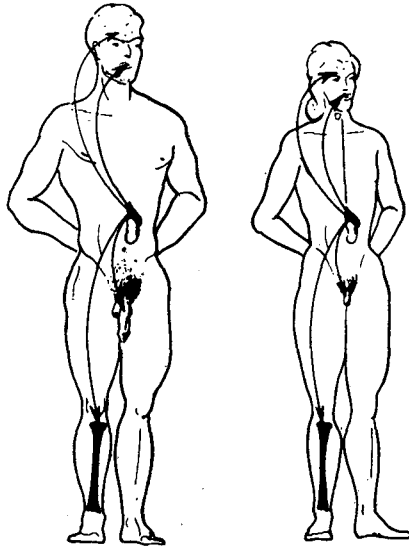


Fig. 2. — Hiperfunción androgénica de la corteza suprarrenal. La hiperplasia de la corteza suprarrenal produce hiperfunción del sector androgénico, y el exceso de andrógenos en el varón estimula los órganos efectores y desarrolla los caracteres sexuales secundarios masculinos: vello sexual, crecimiento de los genitales externos, acné y desarrollo óseo y muscular con crecimiento exagerado y cierre precoz de las epífisis: macrogenitosomía precoz. — En la niña se produce el desarrollo precoz y exagerado de los caracteres sexuales androgénicos: clitoris y capuchón labios mayores, vello sexual, acné y desarrollo óseo y muscular con aceleración del crecimiento y cierre precoz de las epífisis con talla definitiva menor: pseudohermafroditismo (MARTIN CULLEN).

fundamentalmente por «un desarrollo precoz y precipitado y un cambio de los caracteres sexuales secundarios» (SALA DE PABLO⁹). La resultante de estas alteraciones es en el niño una *macrogenitosomía precoz* y en la niña un *pseudohermafroditismo* (fig. 2).

Como que la corteza es un ór-

presencia de un síndrome feminizante (con ginecomastia manifiesta) en el niño y un síndrome virilizante en la niña. En los tumores corticales se origina una desviación patológica del metabolismo de sus hormonas, con aumento en la cantidad y variaciones en la calidad de los andrógenos e incluso aumento

de los estrógenos, sea el síndrome feminizante o virilizante. Es patognomónico el aumento de los 17-cetosteroides en la orina, poco acentuado si se trata de una hiperplasia cortical. Si es mayor de 50 miligramos por día, en pacientes de menos de 6 años hay que pensar, según TALBOT¹⁰ en una neoplasia. Si predominan en la orina los 11-oxicorticosteroides y la fracción beta de los 17-cetosteroides, la existencia de un carcinoma es probable (CAMPBELL¹¹).

El síndrome adrenogenital típico se caracteriza, pues, por alteraciones sexuales, provocadas por una hiperplasia bilateral o un tumor casi siempre unilateral de la corteza suprarrenal, que así como en la época fetal puede dar lugar a pseudohermafroditismo, con frecuente existencia de próstata en las niñas, en la infancia produce virilismo. Hipermasculinización e hipertrofia del pene, escroto y próstata en el niño (aunque raramente, los testes pueden no ser pequeños y haber espermatogénesis), masculinización por hipertrofia del clítoris en la niña; la voz se hace grave, aparece vello en el pubis y cara, acné, el desarrollo somático en general y óseo en particular, se adelanta en relación a la edad, pero no existe obesidad, excepto en la forma tumoral, si, como es frecuente, se asocian síntomas de la enfermedad de Cushing. Es muy típico en ambos sexos un intenso desarrollo muscular, que da lugar en los

niños al tipo hercúleo infantil de PARKERS-WEBER.

En las niñas la hipermaduración sexual, con masculinización evidente, se transforma pronto en estado intersexual; la feminización transitoria da paso al virilismo definitivo. *Existen, sin embargo, tumores suprarrenales en ambos sexos que dan lugar a una feminización precoz y permanente*, y aunque son excepcionales los descritos en la literatura, debe pensarse en ello ante toda ginecomastia, sea cual fuere el sexo, que aparezca antes de los diez años (GROB¹²).

Según WILKINS¹, se han descrito doce casos de tumores suprarrenales en varones causando ginecomastia. El único caso ocurrido en un niño, estudiado por el propio WILKINS, presentaba a los cinco años las glándulas mamarias grandes y el pene y los testículos normales para su edad, sin pelo en el pubis. La próstata era grande y dura. La excreción de 17-cetosteroides era de 4 mg. por día y existía una pequeña cantidad de estrógenos en la orina. La altura era normal, pero la maduración ósea correspondía a los diez años. La extirpación de un adenoma de la suprarrenal derecha permitió la curación.

BOTELLA LLUSIÁ⁵ revisa la literatura y recopila, en 1946, 33 casos de fetos con tumores hipernefroides o hiperplasia suprarrenal (incluye un caso propio), de los cuales al menos 15 eran indudablemente pseudohermafroditas y 62

casos de síndrome adrenogenital infantil. Este síndrome parece predominar en el sexo femenino (afecta en un 80 % a las niñas según las estadísticas). Ello podría explicarse porque el sistema endocrino femenino es menos estable que el masculino, y por eso las relaciones hipo o hiperfuncionales corticales se presentarían con una mayor facilidad en aquél, y todavía más en la edad infantil, en que la protección sexual es menos intensa. Pero parece ser que la mayor frecuencia del síndrome en las niñas es aparente, pues en ellas difícilmente pasa desapercibido.

Tiene razón GOLDSTEIN¹³ cuando dice que las neoplasias de la corteza suprarrenal son un fascinante proceso patológico en el cual las niñas se transforman en chiquillos y éstos en pequeños hombres, que pasan a través de las siete edades de Shakespeare en muy pocos años.

Aunque por lo general el instinto sexual está poco desarrollado, el psiquismo es pueril y no hay espermatogénesis, a veces existe una perturbación formidable del tiempo biológico, acortándose el camino que une la cuna al sepulcro, sin supresión ostensible de las etapas del mismo, pero con la huella indeleble del enanismo suprarrenal irreversible. Sin embargo, puede afirmarse que la hiperplasia y los tumores suprarrenales sólo indirectamente pueden favorecer la aparición de la pubertad en el *muchacho* (por lo que en él hasta cierto punto, y en determinados casos, es

lícito hablar de una *pubertad precoz*) y en la *muchacha* dan lugar a una *pseudopubertad precoz heterosexual*, con aparición tardía del período, alteraciones del mismo o amenorrea e hipotrofia mamaria, porque los andrógenos actúan sobre la hipófisis inhibiendo la secreción de gonadotropinas. Esta inhibición se traduce habitualmente en el muchacho por una hipoplasia testicular, enmascarada a veces por una hiperplasia del tejido suprarrenal aberrante testicular.

Es indudable que los casos descritos que en muy pocos años pasaron las etapas de niño, adolescente, adulto, padre y luego murieron, no son de origen suprarrenal, sino precocidades isosexuales de origen gonadal, neurógeno o con mayor frecuencia constitucional.

Síndrome adrenogenital congénito

Se supone debido a un error del metabolismo (enzimopatía) que impediría en la suprarrenal la síntesis de hidrocortisona a expensas de la 17-hidroprogesterona. La hipófisis —y no sabemos hasta qué punto la placenta, el órgano endocrino más potente, rico en una sustancia probablemente idéntica al ACTH— no es frenada en la producción de ACTH, lo que estimula la corteza suprarrenal. Esta produce mayor cantidad de andrógenos, los cuales inhiben la secreción de hormona foliculoestimulina (H. F. E.). Esta hiperfunción suprarre-

nal influye en la conformación de los genitales externos y da lugar a una acentuación de los caracteres sexuales si el embrión es masculino —macrogenitosomía— o a un pseudohermafroditismo masculino si el embrión es femenino (figura 3). El síndrome adrenogenital congénito también puede provocarlo un tumor, aunque raramente.

El *virilismo* puede ir acompañado de insuficiencia suprarrenal, pero a diferencia de la enfermedad de Addison hay un incremento de los 17-cetoesteroides en la orina (seudo-Addison o diabetes salina, síndrome de Debré-Fibiguer, pseudoestenosis del píloro o síndrome de Pirie, síndrome hiposodémico de Grob, etc.). Más raramente el virilismo va acompañado de *hipertensión* (MELICOW¹⁴).

El síndrome adrenogenital con insuficiencia suprarrenal se manifiesta a los pocos días o semanas después del nacimiento con vómitos, deshidratación, etc. (lo que explica la confusión con la estenosis del píloro), y parece tratarse de un error metabólico en la síntesis de los factores hormonales de la corteza —por falta de una enzima, el 21-hidroxilasa—, y en el cual se simultanean una hiperfunción de la zona reticular, secretora de los gonadocorticoides, con una hipofunción de la glomerular, que segrega principalmente mineralocorticoides (AZNAR REIG¹⁵). Hay que advertir, sin embargo, que PRADER y colaboradores han comprobado un exceso

de aldosterona en la orina, que interpretan como una hipersecreción compensadora de la pérdida de sodio provocada por un factor cortical no identificado.

Nosotros hemos observado recientemente un caso de síndrome hiposodémico muy típico. El enfermo, del Dr. VIZUETE, fue tratado con magníficos resultados por el doctor FRANCES.

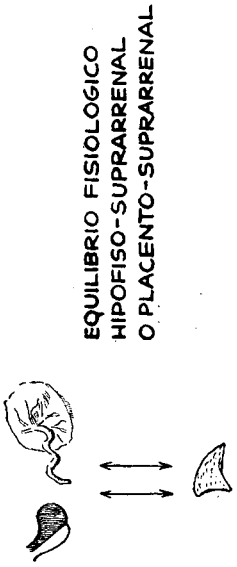
Niña M. J. P., de 15 días de edad, que nace con genitales intersexuales (clitoris hipertrofico, orificio único por debajo de este clitoris que aboca en un seno urogenital), labios mayores (de aspecto algo escrotal) pigmentados y discretísimos signos de deshidratación. Sexo cromatínico femenino.

Ionograma: K, 7,1 mEq.; Cl, 84 mEq.; Na, 133 mEq.; R.A., 24 mEq.; 17 Cetoesteroides, 24 mgr./24 h.

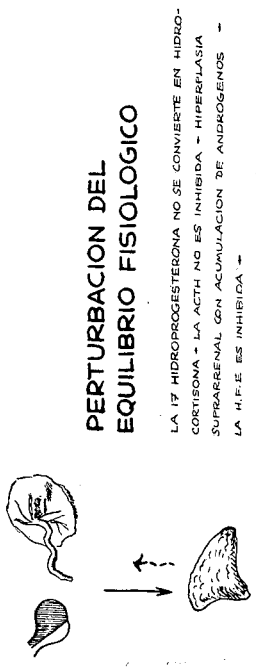
No apareció clínicamente un cuadro de insuficiencia suprarrenal gracias al diagnóstico y tratamiento precoz.

Si el niño sobrevive —probablemente son muchos los que mueren indagnosticados—, es frecuente asistir a la regresión de la insuficiencia suprarrenal de tipo adisoniano en tanto se afirma el virilismo suprarrenal. En la niña aumenta la hipertrofia del clitoris y el vello pubiano, y en el niño aparecen hacia los dos años los primeros signos de la macrogenitosomía precoz.

El síndrome adrenogenital congénito plantea inmediatamente el *problema de la identificación del sexo*, facilitado extraordinariamente en estos últimos años por la investigación del sexo cromatínico, que ha evitado muchas laparoto-



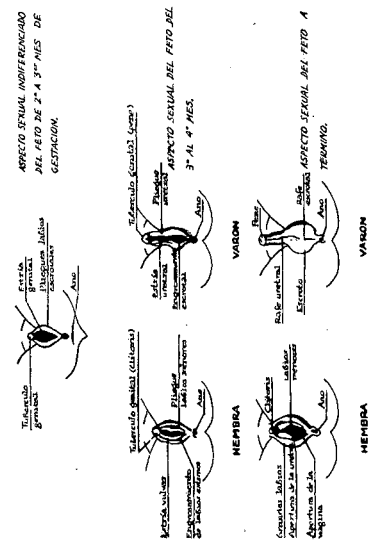
**EQUILIBRIO FISIOLÓGICO
HIPOFISIO-SUPRARRENAL
O PLACENTO-SUPRARRENAL**



**PERTURBACION DEL
EQUILIBRIO FISIOLÓGICO**

LA 17 HIDROXISTERONA NO SE CONVIERTE EN HIDRO-
CORTISONA - LA ACTH NO ES INHIBIDA - HIPERPLASIA
SUPRARRENAL CON ACUMULACION DE ANDROGENOS -
LA H.P.E. ES INHIBIDA -

DESARROLLO NORMAL DE LOS GENITALES



**PERTURBACION DEL DESARROLLO DE LOS
GENITALES EXTERNOS**

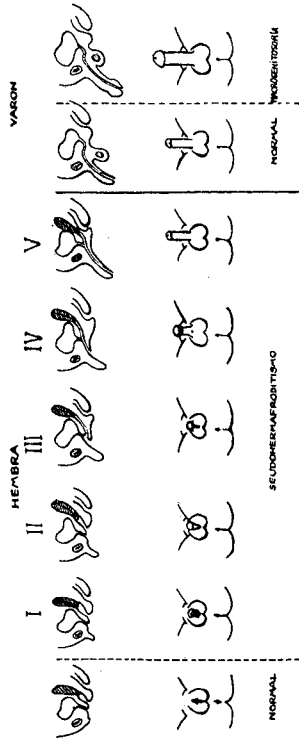


Figura 3

mías exploradoras. Casi siempre es debido a una hiperplasia, demostrada por el test de la cortisona. La administración de ésta hace descender los 17-cetoesteroides y desaparecer la sintomatología.

El examen radiológico mediante inyección de lipiodol en el orificio situado en la base del «pene» es de gran utilidad, pues esta «genitografía» (SALET¹⁶) permite descubrir la existencia del seno uroge-

vagina se comunican sin estar todavía tabicadas en toda su altura (figura 3).

Síndrome adrenogenital adquirido

Es con frecuencia debido a un tumor, habitualmente benigno (figura 4), que requiere la exéresis. Los tumores malignos y, excepcionalmente, los benignos (figs. 6, 7,

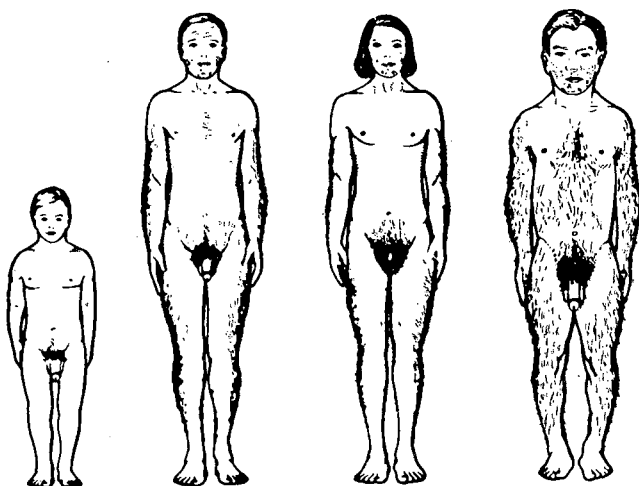


Fig. 4. — Síndrome adrenogenital adquirido. Representación gráfica del síndrome adrenogenital adquirido, según MELICOW. Es debido con más frecuencia a un adenoma que a una hiperplasia. De izquierda a derecha: niño de tipo hércules, seudopubertad precoz, virilismo, enanismo suprarrenal debido a la soldadura precoz de las epífisis (MELICOW).

nital e incluso observar la vagina, que comunica con la uretra por su cara posterior, y la terminación común de ambos conductores. En algunos casos el líquido de contraste llega hasta la cavidad intrauterina. Para que exista un seno urogenital es necesario que el trastorno hormonal se halle instaurado antes del quinto mes de la vida intrauterina, cuando la uretra y la

8 y 9), dan lugar, por lo general, a un síndrome mixto, adrenogenital y corticometabólico.

En realidad en casi todos los casos existe una anomalía suprarrenal en el momento del nacimiento —especialmente si se trata de un tumor que al menos histológicamente es una malformación congénita—, pero el hiper o discortisolismo existente *no ha actuado en el*

ción de éstos, una hipersecreción de los mineralo-corticoides y gonadocorticoides.

La hipersecreción de glucocorticoides da lugar: A) Incremento del catabolismo proteico al utilizarse los aminoácidos almacenados en la neoglucogénesis —en lugar de formar proteínas—, lo que explica la detención del crecimiento, osteoporosis, hipotrofia muscular y estrías purpúricas. B) Incremento del anabolismo glúcido por transformarse el exceso de N en glucosa, lo que da lugar a diabetes «esteroide» insulino-resistente. C) Incremento del anabolismo lípido por transformarse en grasa el exceso de glúcidos, lo que provoca la obesidad típica.

Hay que advertir que la distribución anormal de la grasa es idéntica a la observada con tratamiento prolongado de cortisona. Esta grasa «parda», de tipo análogo a la del embrión, a la de unos tumores denominados hibernomas, de los que hemos operado un caso, y a la de la glándula parda de los animales invernantes, se ha podido demostrar, en el ratón, que contenía esteroides parecidos a los glucocorticoides.

Los exámenes de laboratorio, además de la mencionada diabetes insulino-resistente, demuestran poliglobulia, linfo y eosinopenia, balance nitrogenado negativo e hipocloremia (GROB). El potasio y cloro plasmáticos pueden ser bajos (MELICOW¹⁴).

A partir de los diez años habi-

tualmente el síndrome es típico y provocado por una hiperplasia suprarrenal —en algún caso unilateral—, originada por estímulo hipofisario. Antes de esta edad se observan preferentemente síndromes mixtos, adrenogenital y corticometabólico (figuras 6, 9 y 10) provocados por un tumor, con frecuencia un carcinoma, *con atrofia o ausencia completa de la suprarrenal adelfa, debido al freno de la secreción de ACTH provocado por el tumor.*

Síndrome corticometabólico de Conn

El hiperaldosteronismo primitivo, síndrome mineralocorticoide, que da lugar a una hiperkalemia alcalósica, es muy raro en la infancia. Según MELICOW¹⁴, sólo existen seis casos de los seis a los dieciocho años. Una suprarrenalectomía unilateral extirpando el adenoma da lugar a la curación.

DIAGNOSTICO

Para el diagnóstico de los tumores de la corteza es necesario, además de una cuidadosa historia y exploración clínica (que por desgracia no siempre permite palpar el tumor, porque su tamaño, con frecuencia pequeño, y la obesidad del niño lo impiden), unos exámenes de laboratorio que incluyan la exploración funcional de la corteza, la neumografía perirrenal, poco demostrativa en los niños pequeños

debido a la escasez de grasa perirrenal (mejorada y simplificada por RUIZ RIVAS con su técnica del enfisema generalizado del tejido celular profundo provocado con la inyección de oxígeno) ¹⁷ y la pielografía. Especialmente aquella puede ser de gran utilidad. FEVRE ¹⁸ cita la aortografía como método de diagnóstico, la cual ya fue practicada con éxito en el caso de ROUX BERGER y colaboradores (publicado en 1939). SALA DE PABLO ⁹ menciona la utilidad de las cavografías —a través de la safena interna— y aortografía, efectuada pocos segundos después mediante un seriógrafo, en la exploración de la suprarrenal. Al menos en el niño no las creemos indicadas.

Exploración funcional de la corteza suprarrenal

En desuso las pruebas biológicas, PETTINARI ¹⁹ recomienda el siguiente esquema de conducta. *Función mineraloactiva*: Es la más difícil de investigar y de poco interés práctico. En el campo quirúrgico se recurre a la valoración de los electrolitos plasmáticos y urinarios y, si es posible, a la determinación directa de aldosterona en la orina.

Función glucoprotectiva o andrógena: Puede hacerse de una manera directa determinando los 17-cetosteroides neutros, totales o fraccionados, los 11-oxicorticoides totales y fraccionados, los 17-hidroxycorticoides —cuya sobreeliminación es típica del síndrome de Cushing— y los 17-desoxicorticoides, o de una manera indirecta después de las pruebas de estimulación o de supresión mediante la administración de ACTH (test de Thorn) o de cortisona (test de Wilkins), respectivamente. Ante manifestaciones clínicas más o menos típicas, córticogenitales, es fundamental el diagnóstico diferencial entre la hiper-

plasia y un tumor. Es de gran utilidad en estos casos la prueba de Wilkins, que muestra descenso de los corticosteroides urinarios después de la administración de cortisona, descenso que ocurre en la hiperplasia, pero no en el tumor, ya que las células de éste no se encuentran bajo el control del lóbulo anterior de la hipófisis, y por esto sobre su actividad no repercutiría la inhibición de ACTH producido por el exceso de cortisona exógena. Esta prueba, que no tiene un valor absoluto, es inoperante en el síndrome de Cushing (MELICOW) ¹⁴.

GOLSANZ, SEGOVIA y LINAZASORO ²⁰ comprueban en un niño de nueve años con macrogenitosomía precoz por carcinoma suprarrenal la disminución de los 17-cetosteroides mediante la administración de cortisona, y, en cambio, en un Cushing por hiperplasia no se produjo ninguna variación en la mencionada prueba. Comentando la prueba de supresión del mencionado síndrome, dice ARRIETA ²¹: «Los resultados obtenidos por NAVARRO, MOXAN y WALKER les llevan a la conclusión de que la prueba de supresión en el síndrome de Cushing no tiene el mismo valor que en los casos de síndrome adrenogenital y que, en efecto, puede obtenerse una respuesta supresora con la fluorhidrocortisona, pero que si ello no ocurre no puede interpretarse como signo de adenoma o tumor. HITMAN obtuvo respuesta supresora en un caso de adenoma.

GROB llama la atención de que la elevación de los 17-cetoesteroides no es un signo constante en el tumor, y, por lo tanto, carece de valor para el diagnóstico diferencial. «Por el contrario, la fijación de la dehidroandrosterona es decisiva. Esta fracción de la hormona androgénica no se halla elevada en la simple hiperplasia, pero si lo está con regularidad en el tumor. Esta investigación adquiere una especial importancia cuando por cualquier motivo técnico fracasa la demostración radiológica.»

PRONOSTICO Y TRATAMIENTO

Antes de la era cortisónica se habían extirpado, en diversos casos de *síndrome adrenogenital*, una de las suprarrenales hiperplásicas o parte de ambas, con resultados bue-

nos pero temporales. En el momento actual, todo el mundo está de acuerdo que, en este síndrome, si se trata de una *hiperplasia el pronóstico es bueno*, y debe administrarse *cortisona* —que actúa como sustituto de la fracción hormonal S, de función deficiente en estos casos, e inhibiendo la acción del ACTH y con ello la hiperproducción de androsterona—, y si se trata de un *tumor, el pronóstico es reservado* y debe extirparse éste cuanto antes. Por esto es de importancia capital el diagnóstico diferencial entre hiperplasia y tumor, fácil, incluso en los casos en que la exploración clínica y radiológica —pielografía, retroneumo— no sea demostrativo, si la cortisona no produce un descenso de los 17-cetoesteroides, que ya estaban extraordinariamente elevados (véase el caso de la pág. 636), difícil en caso contrario.

La corrección de las deformidades de los genitales externos requiere una operación, incluso en algunos casos de tumor, puesto que la intervención ya no actúa sobre el pseudohermafroditismo ya constituido. La extirpación del tumor debe, pues, practicarse siempre que técnicamente sea posible y no exista metástasis. La incisión lumbar permite explorar un lado o extirpar fácilmente un tumor pequeño. Hay que advertir, sin embargo, que la incisión anterior transversa o mediana —aparte de ser la única recomendable para extirpar un tumor de cierto tamaño— (fig. 12)

permite la exploración bilateral imprescindible si queremos comprobar la existencia de la suprarrenal adelfa y la localización del tumor —lado y situación cuando hay heterotopía— en los casos dudosos.

En el síndrome de Cushing provocado por hiperplasia suprarrenal, observado habitualmente en niños mayorcitos, debe efectuarse la resección —que en el momento actual se recomienda sea total— si el caso es grave o ha fracasado la radioterapia de la hipófisis y la administración de metiltestosterona (MELICOW¹⁴). Esta actitud diferente, quirúrgica ante la hiperplasia que provoca el síndrome de Cushing y médica ante la que da lugar al síndrome adrenogenital, viene plenamente justificada si recordamos que la cortisona, que tan magníficos resultados proporciona en el síndrome adrenogenital por hiperplasia, si se administra prolongadamente, en enfermos aparentemente normales en su función cortical, da lugar a manifestaciones clínicas —que también se observan con el ACTH— análogas a la enfermedad de Cushing y que desaparecen cuando se suspende la medicación.

He aquí un caso de síndrome mixto adrenogenital y corticometabólico intervenido y curado.

Se trata de una niña de tres años y medio, con profunda alteración somática e intenso virilismo, disminución de la talla y obesidad pre-

dominantemente faciotroncular; hipertensión discreta; tumoración suprarrenal izquierda, comprobada radiográficamente; alteraciones anatómicas genitales; excreción elevada de cetosteroides en orina. Se diagnostica de síndrome mixto adrenogenital y corticometabólico por tumor de la corteza suprarrenal. Curación con intervención quirúrgica. Su historia es la siguiente:

R. I. (1-IV-47); niña de tres años y medio. El día anterior a la consulta ha presentado una *menorragia, que ya había tenido otra vez, nueve meses antes*. La madre refiere que cuando la niña tenía ocho o nueve meses observaron que sus facciones no eran normales y que comenzó a engordar; tenía una gran cantidad de cabello —que era muy negro—, que le aumentó de una manera exagerada e impropia de su edad. Por entonces también comienza a aparecerle vello en genitales externos y en distintas partes del cuerpo, hasta alcanzar el estado actual. Simultáneamente, la voz se fue haciendo varonil, y la niña, que crecía con retraso, iba adquiriendo el aspecto somático anormal que presenta en el momento de ser explorada.

Parto normal y a término. Lactancia materna por espacio de cuatro meses, sin dificultad para la succión; luego, lactancia artificial. Primeros dientes a los cuatro meses; a los quince meses tenía seis dientes y dos molares. En general, buen apetito. Y nada más digno de consignarse desde el punto de vista fisiopatológico, excepción hecha de repetidas bronquitis.

Exploración clínica: Estatura, 0,76 m. (muy inferior a la normal); peso, 9.800 gr.; obesidad, predominantemente facio-troncular. Completamente desnuda, la enferma ofrece un aspecto de gran anormalidad somática. La cara es *redonda*, llena, empastada, abotagada y rubicunda; los labios gruesos; la nariz en silla de montar; las cejas, excesivamente pobladas (sinofridia); abundante vello viril en patillas y algo de barba; cabello en cantidad excesiva, muy negro, seco, vasto e implantado hasta muy abajo de la frente,

que por esta circunstancia resulta estrecha; ojos grandes y negros; pestañas abundantes y recias; rasgos faciales, toscos, rudos y viriles. La expresión de su cara no responde a una niña, sino a una mujer virilizada. Cuello ancho y corto y con discreta papada. La piel de la cara y cuello, así como la del resto del cuerpo, es *lisa*, rugosa y seca. Esqueleto varonil, con tendencia a un mayor desarrollo de la circunferencia escapular. Abdomen voluminoso y tenso, sobresaliendo el ombligo; discreta ensilladura lumbar. Extremidades cortas y gruesas en su conjunto, pero, además, también consideradas en cada uno de sus segmentos; manos anchas. En las porciones proximales de las extremidades, formación de pliegues diversos que dan lugar a verdaderos rodetes. Genu valgum bilateral, más acentuado en el lado izquierdo. Pies planos. La niña anda torpemente y con cierta dificultad.

La enferma, en conjunto, y consecutivamente a las características de su cara, tronco y extremidades, ofrece un aspecto tremendo de anormalidad somática (figs. 6 y 9), al que contribuyen, sobre todo, la expresión de su rostro, el exceso de cabellos, su talla deficiente y su obesidad. Esta anormalidad se hace todavía más patente cuando la niña habla; su voz es gruesa, de tono grave, tosca, viril.

Mentalmente, la niña está algo retrasada, correspondiente su edad a dos años. Su carácter es reposado y pacífico. No se queja ni llora cuando se le administran inyecciones.

Tensión arterial máxima, 130 mm.; mínima, 70. A la exploración abdominal se palpa, a nivel de la región renal superior derecha, una masa, sin que se puedan dar datos sobre sus características. La exploración restante es normal, excepción hecha del aparato genital.

Aparato genital (informe del Dr. GUITART): Vulva de conformación femenina, con el himen íntegro. Clitoris enormemente hipertrofiado y correspondiendo a quince años; labios menores, normales; labios mayores, que, por su tamaño, corresponden a una niña de nueve años. Abundante pilificación en región pudenda y algo en monte de Venus. Discreta hipertrichosis en parte superior del muslo (fig. 6).

Datos de laboratorio: Hematies, 4.680.000; Hb., 88 por 100; valor globular, 0,95; leucocitos, 7.000. Polinucleares neutrófilos: en cayado, 9; segmentos, 51; linfocitos, 28; mo-

nocitos, 6; eosinófilos, 5; basófilos, 1; reacciones de Wasserman, Mkrll. y Mwrll., negativas; cetosteroides en orina, 18 mg. por litro; glucemia, 1,02; urea en sangre, 0,48; sodemia, 378 mg. por 100; potasemia, 13 mg. por 100. Cloruros por 100 en sangre total,

diografía directa de suprarrenales: En la región costolumbar izquierda, y aproximadamente a centímetro y medio del reborde diafragmático, se aprecia una sombra del tamaño de una mandarina redonda; su contorno inferointerno es bastante definido, mien-

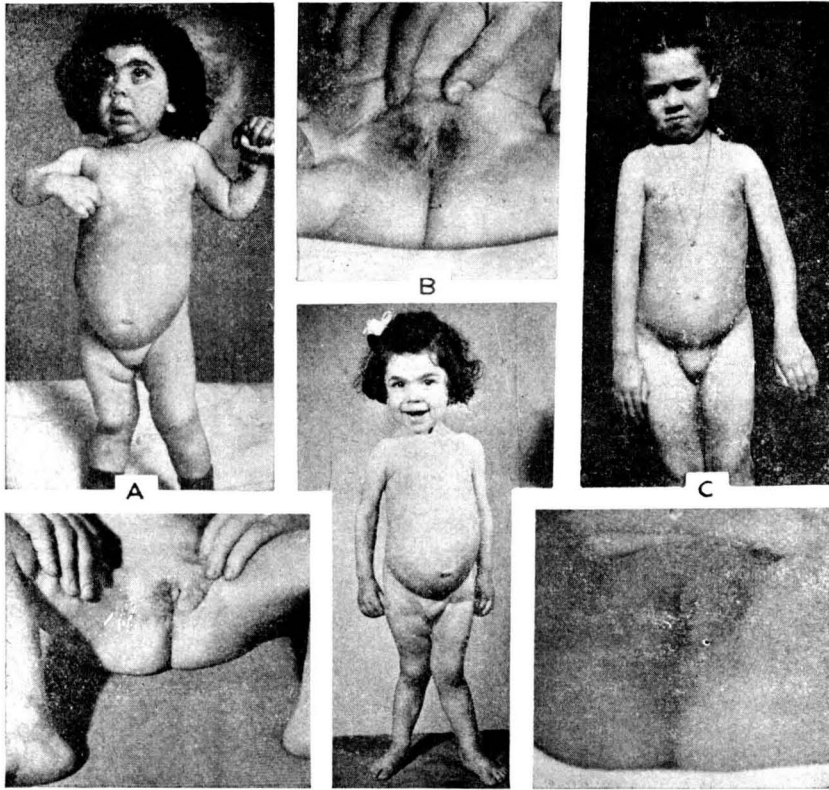


Fig. 6. — A. La cara es redonda, llena, empastada, abogata y rubicunda; los labios, gruesos; la nariz, en silla de montar; las cejas, excesivamente pobladas (sinofris); abundante vello viril en patillas y algo en barba; cabello en cantidad excesiva, muy negro, seco, vasto e implantado hasta muy abajo de la frente; pestañas, abundantes; rasgos faciales, toscos, rudos, viriles. Cuello ancho y corto. Esqueleto varonil, con tendencia a un mayor desarrollo de la circunferencia escapular. Abdomen voluminoso y tenso; discreta ensilladura lumbar. Extremidades cortas y gruesas; manos anchas. En las porciones proximales de las extremidades, formación de pliegues diversos. «Genu valgus» bilateral, más acentuado en el lado izquierdo. Pies planos. Clitoris enormemente hipertrofiado, correspondiente a una niña de 15 años. Los labios mayores corresponden a los 9 años; los menores son normales. — B. Fotografía a los 4 meses de la intervención. Niña casi totalmente transformada somáticamente. Persiste un exceso de pelo en ceja (sinofris); el abdomen, algo voluminoso; un discreto «genu valgus» unilateral y algo de vello en los genitales. — C Fotografía a los 18 meses de la intervención. Puede considerarse a la niña como curada.

4,20; en plasma, 4,62; en glóbulos, 3,63 g. por 100 g. de volumen plasma-glóbulos: sangre total, 100; plasma, 57; glóbulos, 43 por 100 (R. VIDAL RIBAS).

Exploración radiológica (VILASECA): Ra-

tras que el súperexterno es irregular. La sombra no tiene densidad homogénea, sino que en partes media y externa se aprecian granulaciones de distinto tamaño, de aspecto calcáreo. Por su topografía, la imagen co-

responde al polo superior del riñón izquierdo y, probablemente, a la cápsula suprarrenal. En conjunto la imagen es poco acusada y si se hace visible es gracias a la aireación

atención el aspecto general de los huesos, que son bastos y toscos. Contorno irisado granuloso, muy patente en la epifisis distal del fémur y proximal de la tibia, como expresión

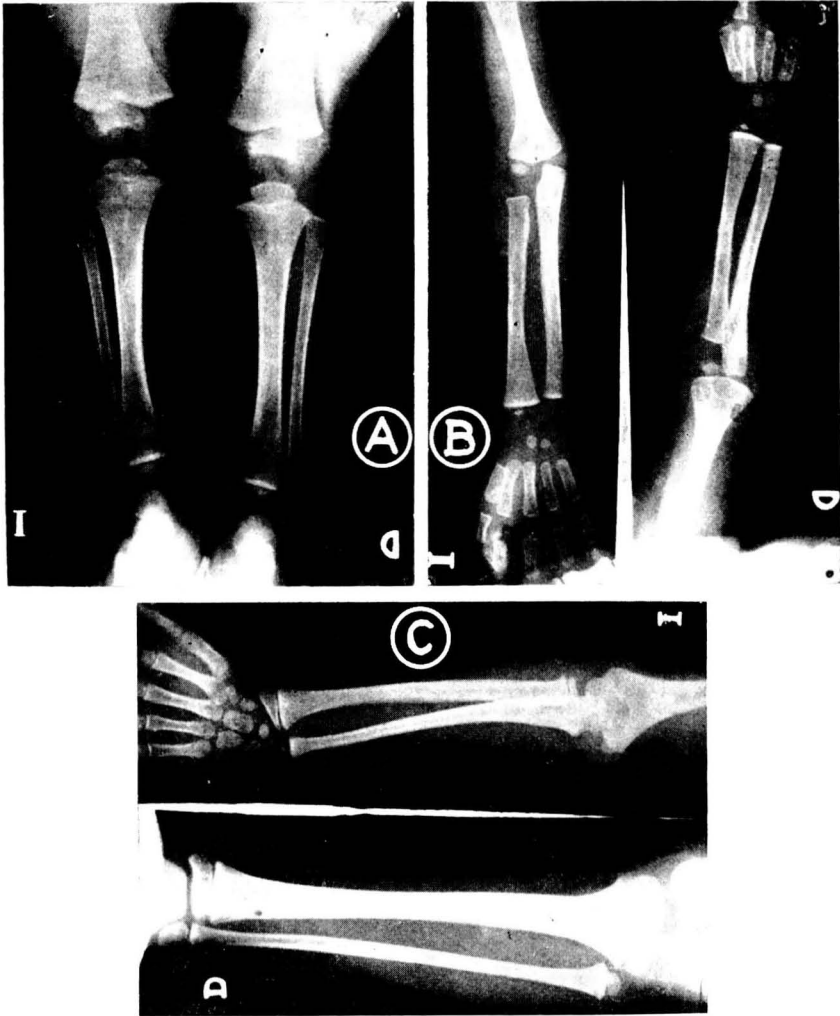


Fig. 7. — A. Radiografía de las extremidades inferiores. Huesos toscos y bastos; contorno irisado, granuloso, muy patente en las epifisis distal del fémur y proximal de la tibia, como expresión de una osificación discontinua e irregular. Desproporción entre el tamaño de los núcleos y la anchura de la metafisis. Aparición retardada de los núcleos y menor tamaño de estos. — B. Radiografía de las extremidades superiores; parecidas características a las señaladas en las inferiores. Falta el núcleo piramidal, que debería existir; los que ya se observan están disminuidos de tamaño. — C. Estado de osificación de extremidades superiores e inferiores a los 22 meses de la intervención.

gástrica, que permite cierto contraste. Radiografía de silla turca, normal. Radiografía de extremidades inferiores, llama la

presión de una osificación discontinua e irregular. Parece existir una desproporción entre el tamaño de los núcleos epifisarios y

la anchura de la metáfisis. *La aparición de núcleos está retardada*, y los que existen son de tamaño menor al que correspondería por la edad de la enfermita. Extremidades superiores: parecidas características a las señaladas en las inferiores. *Falta de núcleo del piramidal que debería existir*; los que ya se observan están disminuidos de tamaño (figura 7).

Tratándose de un tumor unilateral de la corteza suprarrenal, la conducta terapéutica a seguir es quirúrgica. Es cierto que el riesgo es muy grande por la elevada mortalidad de esta intervención; pero los padres de la niña, a sabiendas de este riesgo, aceptan nuestra decisión teniendo en cuenta su grave alteración somática, que les aseguramos desaparecerá con la extirpación del tumor.

Intervención quirúrgica: El 22-IV-47 la niña ingresa en el Instituto Corachán de Barcelona para proceder a su preparación preoperatoria, que consideramos debe ser meticulosa, con vistas a asegurar el éxito de la intervención. Se determina su grupo sanguíneo. Durante tres días se le administran diariamente 300 c.c. de suero fisiológico, extracto cortical suprarrenal, vitaminas C y K. El mismo día de la intervención se añade a esta medicación 10 mg. de acetato de desoxicorticosterona, 100.000 U. de penicilina retardada, un cuarto de miligramo de adrenalina lenta y tónicos cardíacos y vasculares. Se dispone de desoxicorticosterona hidrosoluble (Percorten) y está elegido el donador de sangre.

La intervención se realiza el 25-IV-47. Anestesia con éter. Presión arterial al comenzar la intervención, 135/75; pulso, 120. Se practica lumbotomía y se pone al descubierto el riñón izquierdo, que se encuentra algo descendido. En su polo superior se encuentra una tumoración del tamaño de una mandarina pequeña, redonda, de consistencia desigual y francamente dura en su parte externa. Esta tumoración sólo resulta visible, y aun así parcialmente, en el momento

de la inspiración. Está rodeada de numerosos paquetes venosos. Se intenta extirparla sin reseca la última costilla, cosa que se consigue con relativa facilidad, mediante disección con pinza montada en gasa húmeda. El pedículo de la tumoración está situado en su parte inferointerna. Sutura muscular con catgut y piel con garrafinas. Duración de la intervención, cuarenta minutos.

En los primeros quince minutos de la intervención, el pulso se acelera y la presión arterial desciende discretamente. Pero en el momento en que se pinza el pedículo, bruscamente se presenta hipotensión, y las tensiones alcanzan valores de 75 mm. de máxima y 55 mm. de mínima, sobrepasando el número de pulsaciones de 140. En vista del estado de gravedad de la enferma se practica lentamente una inyección intravenosa de 50 mg. de desoxicorticosterona hidrosoluble (Percorten), y se consigue que la tensión arterial ascienda poco a poco, hasta alcanzar valores de 85 de máxima en el momento de terminar la intervención. El valor de la presión mínima no se modifica, así como tampoco el número de pulsaciones por minuto.

Curso postoperatorio: A las dos horas de la intervención, la presión máxima es de 80 mm. La enferma despierta de la anestesia tranquila y sin presentar vómitos. Buen aspecto general. Enjuaga agua. A las seis horas, presión máxima, 80; pulso, 156; temperatura, 37,8 grados. Al día siguiente: ha pasado la noche inquieta, ha tomado anti-térmicos; estado general bueno; cambia continuamente de posición en la cama y se agita; pulso, 140; temperatura, 38,3; evacuación con ayuda de supositorios; cefalalgia; bostezo mucho; presión máxima, 85. Día 28: temperatura, 36,2; pulso, 132. Día 29: temperatura, 38,6; pulso, 144.

Durante estos tres primeros días se le han administrado diariamente 5 mg. de acetato de desoxicorticosterona oleoso, 100.000 U. de penicilina lenta, extracto cortical, vitaminas C y K y tónicos cardíacos y vasculares. En vista de que presenta una aguja térmica de 38,6, se le administran sulfamidas (5 g. diarios). Toma líquidos y algún puré. Día 30: ha descansado mejor; temperatura, 37,6; pulso, 120. Día 1-V-47: ha descansado mucho mejor; presión máxima, 85; ligeros fenómenos de bronquitis. Día 2: ha desaparecido la fiebre; pulso, 120; ha descansado

muy bien la noche anterior, se le quitan los puntos de la herida.

En las primeras veinticuatro horas de la intervención se controló la presión arterial, al principio cada hora y después cada dos horas. Por la tarde le fue practicada una transfusión de sangre de 150 c.c. Además, cada tres horas se le administraron 100 c.c. de suero fisiológico, y a última hora de la noche, 500. A los nueve días de la intervención abandona la clínica.

CHEZ-LUCAS): Densa masa epitelial, de grandes nidos y trabéculas, separados por escasísimo estroma de conectivo fibrilar con finos capilares. En algunas zonas hay vasos de gran calibre, preponderantemente de tipo venoso, repletos de sangre. El conectivo es tan escaso en algunos puntos, que las células epiteliales están en contacto directo con el endotelio capilar; en algunas partes aparecen incluso las lagunas sanguíneas limitadas por células epiteliales. En muchas zo-

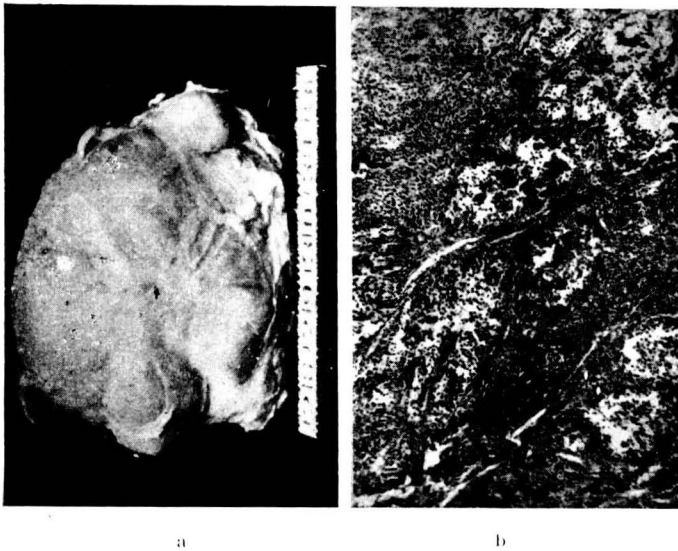


Fig. 8. — Informe anatómico-patológico de la pieza operatoria (Prof. SÁNCHEZ LUCAS). A. Forma esferoidal alargada de 5×4×3 cm. de superficie externa discretamente tuberosa; color rosado amarillento. Superficie de sección con el mismo aspecto, algunos pequeños focos hemorrágicos diseminados. Al verificarse el corte, se notan algunos puntos crujientes por calcificación en la periferia. Consistencia general, blanda. — B. Examen microscópico: Densa masa epitelial, de grandes nidos y trabéculas separadas por escasísimo estroma conectivo fibrilar con finos capilares. El conectivo es tan escaso en algunos puntos que las células epiteliales están en contacto directo con el endotelio capilar; en algunas partes aparecen, incluso, las lagunas sanguíneas limitadas por células epiteliales. En muchas zonas se observa una disgregación celular más o menos intensa, apareciendo las células sueltas, sin substancia intersticial o con finas masas granulosas eosinófilas entre ellas. La reacción de Vines con el rojo «ponceau» es positiva en un moderado número de células. — *Diagnóstico anatómico:* Adenoma de zona reticular de la suprarrenal.

Informe anatomopatológico de la pieza operatoria: (fig. 8): Formación esferoidal aplanada, de 5×4×3 cm. de superficie externa directamente tuberosa; color rosado amarillento. Superficie de sección con el mismo aspecto, algunos pequeños focos hemorrágicos diseminados. Al verificarse el corte se notan algunos puntos crujientes por calcificación en la periferia. Consistencia general, blanda.

Examen microscópico (Prof. Dr. J. SÁN-

nas se observa una disgregación celular más o menos intensa, apareciendo las células sueltas sin substancia intersticial o con finas masas granulosas eosinófilas entre ellas. Las células son en general de pequeña talla, de contornos poligonales o redondeados (sobre todo donde se encuentran disociados los nidos epiteliales), con escaso protoplasma homogéneo y eosinófilo; núcleo con discreto polimorfismo y acentuadas diferencias de tamaño y riqueza en cromatina. Nucléolos en

general poco aparentes. Hay algunas células de gran tamaño, con núcleos grandes y abigarrados; pocos elementos con dos o tres núcleos. Abundantes vacuolas intranucleares, semejantes a la originadas por el glucógeno intranuclear (no se ha hecho coloración de glucógeno por no haber sido fijada la pieza en formol). En la periferia del tumor son más gruesas las trabéculas del conectivo, encontrándose en ellas abundantes depósitos cálcicos en grumos irregulares, que, en menor cantidad, se ven también en los nidos epiteliales. Cápsula fina de conectivo denso, bien formada, no invadida en ningún punto por las masas epiteliales. Con el Sudán se tiñen, en forma típica, finas gotas de grasa o grumos irregulares, sólo en algunos grupos celulares o células aisladas, especialmente en la periferia del tumor, así como en grupos celulares de la cápsula. No hay birrefringencia. La reacción de Vines con el rojo Ponceau es positiva en un moderado número de células.

Diagnóstico anatómico: Adenoma de zona reticular de la suprarrenal.

El examen histopatológico confirma el diagnóstico clínico de tumor de la corteza suprarrenal, aclarando que corresponde a la variedad adenoma. De todas maneras, como este examen no pudo realizarse hasta unos meses después, por falta de ciertos reactivos, la evolución clínica de la enferma se encargó con anterioridad de corroborar nuestro diagnóstico y lo que aseguramos ocurriría una vez extirpado el tumor.

Nosotros, los padres de la enferma y los demás familiares que la visitaban observamos que a las setenta y dos horas de haber sido intervenida comenzó un cambio en sus rasgos, que, poco a poco, se fue acentuando, hasta tal punto que cuando la niña abandonó la clínica, a los nueve días, había ya perdido

en parte aquel aire tosco, basto y rudo que presentaba a su ingreso; comenzaba a tener los rasgos más infantiles, más suaves, más finos, más femeninos. Su convalecencia fue lenta, y después de haber permanecido un mes en la ciudad, fue trasladada, durante otro, al campo. A su regreso, la niña estaba transformada y no parecía la misma; no se podía decir, sin saberlo, que se trataba de la misma paciente. Se había desempastado, se había adelgazado y había crecido, no presentando ya el aspecto somático anormal. La piel era casi de aspecto normal, presentando aún en las nalgas la aspereza de antes. El pelo era menos negro; la voz era fina, suave, delicada, infantil, femenina; la cara ya no era rubicunda y tenía una expresión corriente y propia de niña; el vello de los genitales había disminuido; la marcha era más normal, aunque conservando todavía el genu valgum; sus gestos eran gráciles, delicados; su abdomen se había reducido bastante. En conjunto, la niña era casi normal; esta tendencia a la normalidad se fue acentuando en meses sucesivos.

A los cuatro meses de la intervención sufrió una neumonía, que curó sin complicaciones. Por esta época, la niña se encontraba ya casi totalmente transformada somáticamente. Únicamente le quedaban, como reliquia, el exceso de pelo en las cejas (sinofridia), el abdomen algo voluminoso, algo de vello en los genitales y el genu valgum. He-

chas estas excepciones, la niña era ya normal.

Dieciséis meses después de la intervención, en 1-IX-48, consideramos a la niña totalmente curada; sólo presentaba un discreto genu valgum unilateral y algo de vello en los genitales.

En 22-X-48, a los diecinueve me-

do por completo. A los dos años de la intervención —quince y medio de edad— la niña presenta magnífico aspecto. A los cinco de operada mide 1,20 m. y pesa 20 Kg.; tiene ocho años y medio. A los catorce años de operada su aspecto es normal (fig. 9).

Durante todos estos años la niña



Fig. 9. — Aspecto de la niña cuando fue vista por primera vez; la joroba de búfalo es muy patente. En la otra fotografía, a los 14 años de la intervención.

ses de la intervención, la niña mide 0,98 m. y pesa 15,800 Kg. Ha aumentado 0,23 m. de talla y 6 Kg. de peso, manteniendo una proporción normal entre estatura —que es la que corresponde— y cifra ponderal (fig. 6).

En 14-II-49 mide 1,01 m. y pesa 16 Kg. El proceso de osificación de las extremidades se ha normaliza-

se ha encontrado bien, excepción hecha de bronquitis de repetición, que ha presentado especialmente durante los inviernos.

A continuación vamos a exponer y completar parte de los comentarios de cuando publicamos el caso en 1954 en colaboración con PÉREZ VITORIA y FAJARDO²² a los siete años de intervenido.

En un trabajo publicado en 1952²³ considerábamos este caso como un síndrome mixto adrenogenital y corticometabólico, sin detallar los fundamentos de esta apreciación. Queremos llamar la atención acerca de las características corticometabólicas del caso, propias del síndrome de Cushing, las cuales eran:

1.º El crecimiento estaba retardado, en lugar de acelerado como es propio del síndrome adrenogenital, pues tenía a los tres años y medio la estatura de unos quince meses y los núcleos de osificación correspondían a una edad mucho menor (no sobrepasaba de la edad de dos años).

2.º La obesidad, predominantemente facio-troncular, con poca afectación de las extremidades. El aspecto de «joroba de búfalo» y sobre todo de «luna llena» de la cara nos parecen muy típicos (figuras 6 y 9).

3.º La hipertensión discreta (aunque también se ha descrito en el síndrome adrenogenital congénito).

4.º La hipersodemia e hipopotasemia (378 mg. % de Na y 13 mg. por 100 de K, 164,4 y 3,2 mEq. respectivamente). Al referirse al síndrome de Cushing, MELICOW, en la magnífica obra de ARIEL y PACK²⁴, insiste en el predominio de los glucocorticoides, pero recuerdan que en el mismo síndrome la

hipersecreción de mineralocorticoides provoca hipertensión, aumento del sodio y disminución del potasio, tres características observadas precisamente en nuestro caso.

Es muy raro que síndromes mixtos adrenogenital y corticometabólicos sean provocados por un adenoma (que en el caso que nos ocupa estaba localizado en la zona reticular, lo que demuestra la especificidad relativa de su función). En la mayoría de casos el tumor causante es un carcinoma, que da lugar a una disfunción cortical con exceso no sólo de corticoides normales, sino probablemente también anormales (MELICOW).

Para precisar el diagnóstico debíamos haber practicado una neuromorradiografía —y/o una pielografía— mejor que la radiografía directa de las suprarrenales.

En nuestro protocolo faltan también la velocidad de sedimentación y la colesterinemia. Para completar el estudio del caso hubiera sido conveniente practicar un electrocardiograma. La determinación en orina de hormonas sexuales, tanto masculinas como femeninas, sobre todo estrógenos, no estaba a nuestro alcance, y tampoco investigamos los valores de gonadotropinas. Estas determinaciones no nos hubieran proporcionado datos valiosos desde el punto de vista diagnóstico ni práctico; pero, en cambio, de haberlas practicado, hubiéramos podido conocer sus modificaciones en relación con el síndrome

me clínico, una vez intervenida la enferma.

Como la exploración de la suprarrenal derecha no proporcionó ningún dato que pudiera hacer pensar en su anormalidad funcional, nos decidimos por la intervención quirúrgica. La radioterapia, aplicada a una tumoración de tamaño tan reducido y de estructura adenomatosa —de poca sensibilidad—, no nos hubiera proporcionado un resultado tan brillante y seguro, aparte de que con la extirpación del tumor evitábamos su malignización.

Se practicó la lumbotomía y no se resecó la doceava costilla, porque el tumor pudo extirparse sin necesidad de ello. De esta forma la intervención se simplificó.

Un síndrome análogo al observado por nosotros hubiera podido ser debido a la proliferación de unas suprarrenales accesorias, a un tumor virilizante del ovario, a un timoma (GROB¹²), a basofilismo hipofisario o a alteraciones de este gran correlador de funciones que es el hipotálamo, al que BAYES y JARDÍ²⁵ dan extraordinario valor al comentar un caso de pubertad precoz en una niña de 4 meses.

SECKEL y colaboradores²⁶ han publicado seis casos de madurez sexual precoz y califican los tres primeros como hipotálamicos y a los tres últimos, que presentaban un síndrome adrenogenital con virilismo precoz, como debidos a hiperplasia del tejido andrógeno de la corteza suprarrenal en su localización normal o ectópica. Los casos hipotálamicos eran niños y existía en uno de ellos un hematoma del *tuber cinereum*,

en otro neurofibromatosis de la misma localización y en el tercero no pudo comprobarse lesión intracraneal alguna. En los casos corticosuprarrenales, el sexo era masculino en uno, femenino en otro y, en un tercero, pseudohermafrodita, era difícil de precisar, aunque parecía genéticamente una niña. Se considera como típico de una precocidad sexual de origen hipotalámico el hecho de que, no sólo el pene, sino también los testículos estén aumentados de volumen (WARKANY²⁷).

En nuestro caso, aparte de que las exploraciones practicadas en busca de un posible origen no suprarrenal fueron totalmente negativas y de que existen algunos síntomas de carácter diferencial, hay un hecho fundamental que apoya de manera definitiva el diagnóstico, y es la curación total del síndrome después de la extirpación del tumor, curación que se mantenía varios años después de haber intervenido la niña. Ello no hubiera ocurrido si hubiese tenido otro origen y el adenoma de la corteza suprarrenal no hubiese sido la única causa productora del síndrome que presentaba nuestra enferma.

Podemos afirmar que el caso cuya historia acabamos de exponer y comentar era, cuando se publicó por primera vez en 1948²⁸ —y posiblemente también en el momento actual— el único síndrome mixto adrenogenital y corticometabólico infantil intervenido y curado en España, y que casos de características análogas son excepcionales incluso en la literatura mundial, ya que los síndromes mix-

tos raramente son provocados por un adenoma como en nuestra observación.

Sin embargo, los problemas que plantean los adenomas suprarrenales son habitualmente superados en el momento actual. En los tres casos de MELICOW¹⁴ el resultado de la intervención fue bueno. En el primero una niña pseudohermafrodita; visto por primera vez a la edad de un año, el desarrollo somático-sexual fue relativamente normal después de la intervención. El segundo y tercero síndrome adrenogenital postnatal, en un niño de seis años y una niña de siete, se obtuvo la curación. Muy distinto es el pronóstico, incluso operatorio, en los carcinomas suprarrenales, los cuales, ya lo hemos mencionado, habitualmente dan lugar a un síndrome mixto adrenogenital y de Cushing. En este último, según GROB, el riesgo operatorio es considerable en oposición al síndrome adrenogenital, porque la hiperfunción tumoral conduce a una atrofia compensadora de ambas suprarrenales. Aunque GROB afirma que se ha logrado descender la antigua mortalidad operatoria de cerca de un 50 % a un pequeño porcentaje y en su obra nos presenta un síndrome puro de Cushing por carcinoma curado, las estadísticas de síndromes mixtos por carcinoma, incluso las recientes de autores de solvencia, son desalentadoras. MELICOW resume los datos clínicos y patológicos de 38 casos de carcinomas de la corteza suprarre-

nal asociada con un síndrome mixto adrenogenital y de Cushing, publicados de 1905 a 1957, inclusive. De 38 casos fallecieron 31 y en dos las características del proceso hacen suponer casi seguro un desenlace fatal —metástasis pulmonar confirmada por punción en uno y tumor hepático de tejido suprarrenal aberrante en otro— y sólo cinco constan como no fallecidos.

Los tres casos de MELICOW de síndrome mixto adrenogenital y de Cushing, por carcinoma suprarrenal, murieron: el primero, aunque sólo se hizo biopsia (1944), a los siete días de la operación; el segundo, al que se extirpó el tumor (diciembre 1951), de shock el primer día de la operación, no respondiendo al ACTH, cortisona ni noradrenalina, y el tercero, al que también se extirpó un tumor (1955), al octavo día después de la operación de sepsis y peritonitis. Estos resultados son, pues, tan desalentadores como los nuestros en dos casos de carcinoma suprarrenal intervenidos cuyas historias resumiremos a continuación:

La primera de ellas es una niña de 22 meses. Síndrome mixto adrenogenital y corticometabólico. Por palpación y radiológicamente, tumor cápsula suprarrenal izquierda. Intervención: extirpación de la tumoración por vía anterior. Shock intenso. Exitus a las 30 horas. En la necropsia no se hallaron restos de la cápsula suprarrenal derecha ni tejido suprarrenal aberrante, in-

cluso al examen histológico. Biopsia. Carcinoma suprarrenal (figura 10). Su historia es la siguiente:

Josefina Ll. 21 meses. — Antecedentes personales sin interés.

Antecedentes patológicos: al año comien-

las manifestaciones de discorticismo, que ya habían sido observadas, sin darles importancia alguna, por la madre. La investigación de 17-cetosteroides efectuada el 2-II-54 da 250 mg. por litro, que reducido a la cantidad de orina emitida a las veinticuatro horas resulta de 180 a 200 mg.

El informe de la Cátedra de Ginecolo-

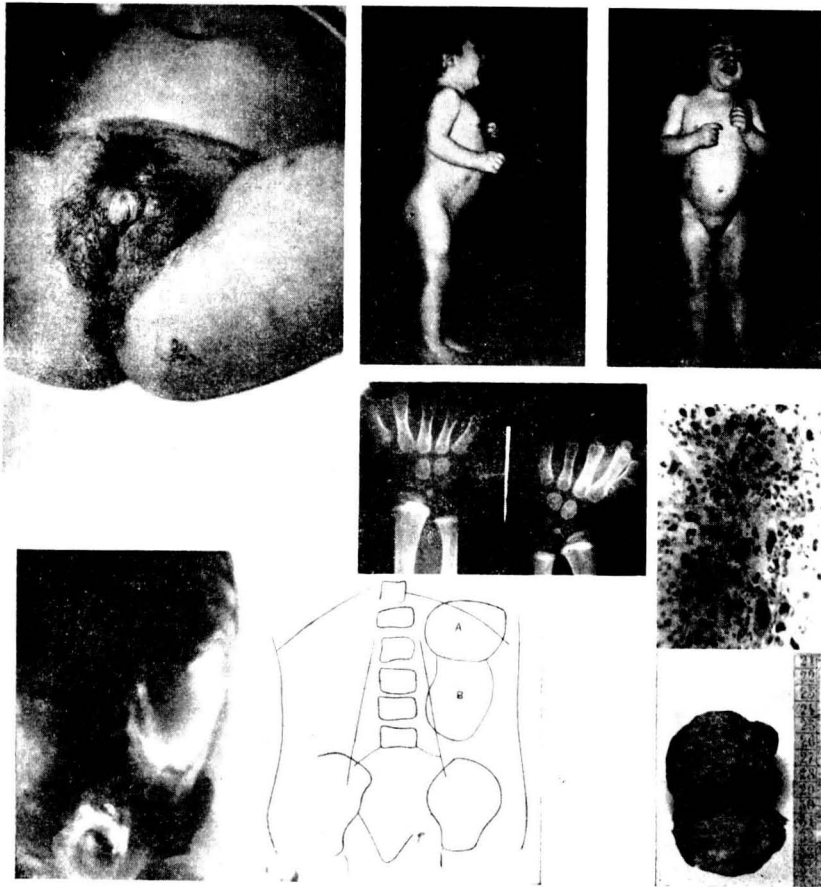


Figura 10

za a ver la madre que tenía vello alrededor de labios mayores. Dos meses después aumenta francamente el pelo alrededor de los labios mayores en toda su extensión, pero no en el pubis.

Enfermedad actual: proceso específico pulmonar descubierto hace dos meses y medio y que es lo que motiva el ingreso en el Servicio de la Cátedra de Pediatría, descubriendo a la exploración el doctor VALLINA

gia del profesor USANDIZAGA es el siguiente:

Vello del pubis discreto y más marcado desarrollo en labios mayores, con pelos de gran longitud, no muy espesos. Aumento de labios mayores que envuelven completamente los menores.

Al separarse labios mayores aparece un clitoris sin erección de un centímetro de largo, con un glánde voluminoso que se descubre al rechazar el capuchón,

Meato uretral y abertura himeneal de aspecto normal: no se palpaban testículos en labios mayores.

Por tacto rectal la exploración del contenido pélvico es muy difícil, pero no se palpa tumoración alguna.

22-II-54: Hematíes, 3.840.000; leucocitos, 13.400; basófilos, 0; eosinófilos, 0; mielocitos, 0; metamielocitos, 0; neutrófilos, banda, 10; neutrófilos, segmentados, 52; linfocitos, 32; monocitos, 6; V. S. G.: 1.^a hora 35; 2.^a hora, 65; Ind. de K., 33,75.

Peso, 14 kg.; talla, 89 cm.; perímetro cefálico, 49 cm. Perímetro abdominal, 56 cm. Ionograma: sodio, 125,2 mEq.; potasio, 4,8

to, fue agravándose hasta provocar la muerte a las 30 horas. Una minuciosa necropsia no permitió encontrar restos de la suprarrenal del otro lado al examen histológico.

A favor de un síndrome mixto, adrenogenital y corticometabólico, no inclinaba ninguno de los exámenes de laboratorio practicados —excepto la linfopenia discreta y ausencia de eosinófilos, propias del síndrome de Cushing—, pero sí es-

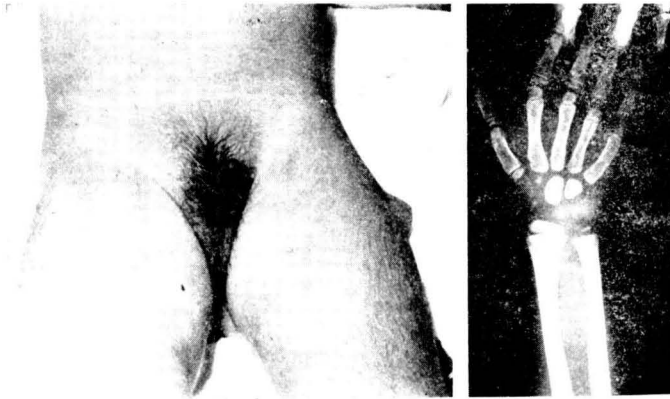


Fig. 11. — Obsérvese el pseudohermafroditismo y el buen estado nutritivo, con un clitoris extraordinariamente desarrollado. La edad ósea corresponde de los 4 a 5 años.

mEq.; R. A., 19,6 mEq.; glucosa, 0,50 %. La radiografía de la muñeca muestra una edad ósea de 3 a 4 años.

El enfisema retroperitoneal confirma la existencia de un tumor suprarrenal izquierdo en el lugar donde se palpaba algo anormal. La intervención se retrasó algunas semanas porque, aparte del proceso fímico que presentaba a su ingreso, la niña sufrió la varicela y el sarampión en el hospital. La intervención quirúrgica, efectuada el 9-IV-54, permitió extirpar una tumoración que correspondía exactamente a la suprarrenal izquierda. Con una terapéutica adecuada para evitar la insuficiencia suprarrenal, la niña se mantuvo muy bien hasta las 20 horas después de la intervención. A partir de entonces inició un cuadro de insuficiencia suprarrenal que, pese al tratamien-

tos dos hechos: 1.^o, el aspecto de la obesidad de la enferma y especialmente la *cara de luna*; 2.^o, la ausencia de suprarrenal en el otro lado típico de los síndromes mixtos y causa fundamental de la gravedad de la intervención en los mismos. Ahora bien, aunque la mencionada atrofia de la suprarrenal adelfa es sobradamente conocida, *no es frecuente la comprobación histológica de ausencia absoluta de tejido suprarrenal en el otro lado.*

FEVRE y HUGUERIN¹⁸ refieren un caso análogo al nuestro. Después de superarse el shock inicial, la niña murió a las 48 horas de insuficiencia suprarrenal aguda. Tampoco pudo encontrarse en la necropsia resto alguno de la suprarrenal del otro lado.

El segundo caso:

Niña de 28 meses con síndrome adreno-genital. Prueba de supresión de cortisona

pubiano de una manera marcada, voz abarritonada, que, iniciándose a los dos años de edad, evolucionó rapidísimamente en el curso de cuatro meses). Esto último era ya un dato importante a favor de la existencia de una tumoración y en contra de una hiperplasia de las glándulas suprarrenales. La cifra elevadísima de 17-cetosteroides (315.1 mg./24 horas), así como la falta de respuesta de supresión con cortisona confirmó el presunto diagnóstico. Ningún signo clínico ni de laboratorio hacían pensar en la existencia de un síndrome de Cushing, que frecuentemente se asocia al síndrome adreno-genital en su forma tumoral. La existen-

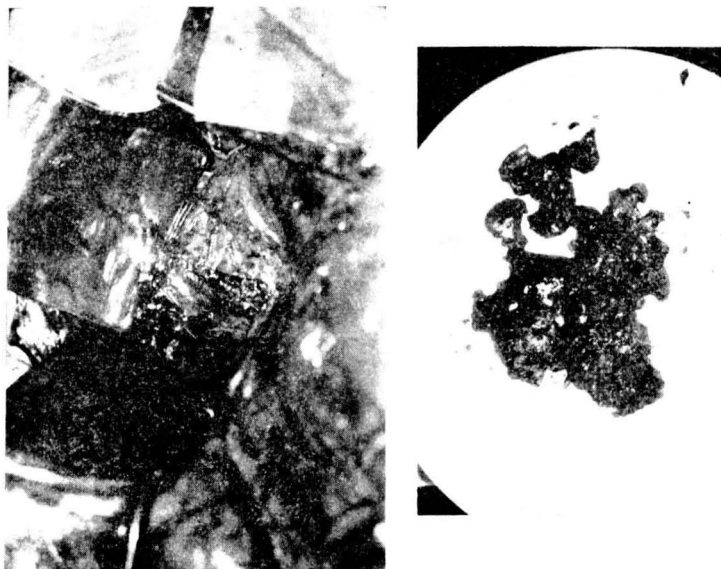


Fig. 12. — Tumor cuya superficie está surcada de gruesas venas que recubren gran parte del riñón. Al iniciar cuidadosamente las maniobras de exéresis se rompe la cápsula, que obliga a extirpar el tumor en fragmentos.

negativa. Extirpación de un tumor maligno de la cápsula suprarrenal derecha. Muerte por insuficiencia suprarrenal (figs. 11, 12 y 13). Epicrítica del caso (Dr. FRANCÉS), a la que se ha intercalado un resumen de la hoja operatoria, algunos exámenes de laboratorio de importancia fundamental, la hoja de indicaciones y el dictamen histológico. La niña Carmen F., de dos años y cuatro meses de edad, presentaba un cuadro clínico de síndrome adreno-genital (crecimiento estatural exagerado, edad ósea de 4 a 5 años, hipertrofia de clitoris, aparición de vello

cia de una discreta hipoglucemia o hiperkaliemia abogaban más bien por una disminución de las funciones glucocorticoides y mineralocorticoides. Glucemia en ayunas, 0,58 por 1.000. Después de la ingestión de 31 g. de glucosa pura, a la media hora, primero 1,38 por 1.000; segundo, 1,12 por 1.000. A la hora, 0,86 por 1.000 y a las dos horas, 0,68 por 1.000. Ionograma: Na, 148 mEq.; K, 6,9 mEq.; Cl, 107 mEq. Reserva alcalina, 24 mEq. Proteínas totales 13,3 mEq. Una pielografía descendente evidenciaba un desplazamiento hacia abajo de

riñón derecho. En la intervención se efectuó una incisión media supra e infraumbilical. Al tacto se halla gran tumoración suprarrenal derecha y, al parecer, normalidad de la suprarrenal izquierda. La tumoración está recubierta de grandes venosidades (fig. 12). Con las maniobras de despegamiento se rompe inmediatamente la cápsula del tumor que tiene que extirparse en fragmentos. El lecho tumoral sangra en sábana, hemorragia que continúa después de ligar todos los vasos que se han pinzado. En vista de ello se deja taponamiento con gasa que se aboca al exterior, por otra incisión lateral. La rup-

clínico (el día 13-II, a las 10 y a las 17. 1 c.c. de sherosona. Se interviene a las 19. El 14-II, a las 3. 1 cm. de sherosona cada seis horas. A las 20 se aumenta la dosis hasta 1,5 cm. y se da 1 mg. de percertén intravenoso). A pesar de ello, la niña falleció a las 24 horas de ser intervenida, con un cuadro clínico y humoral típicamente addisoniano. Con las precauciones terapéuticas que se tuvieron en el postoperatorio lógicamente no hubiera tenido que presentarse la crisis addisoniana.

Dictamen histológico (Dr. J. RUBIO ROIG): «Tumoración del córtex suprarrenal histo-

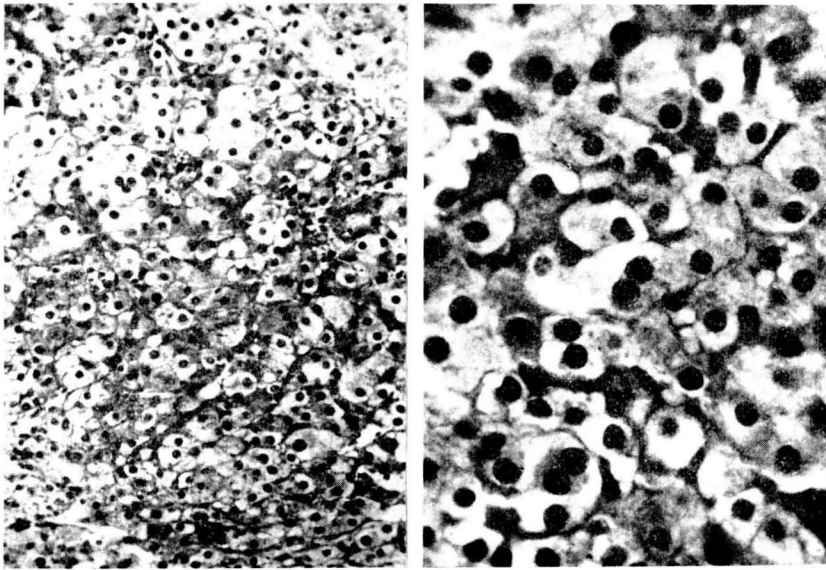


Figura 13. — Tumoración del corte suprarrenal histológicamente maligna a juzgar por su anaplasia. La constituyen elementos grandes polimorfos, con abundantes mitosis, casi todos ellos vesiculosos. En la microfotografía a pequeño aumento se observan en los ángulos superior izquierdo e inferior derecho zonas de necrosis (Dr. RUBIO ROIG).

tura de la cápsula del tumor, al intentar la extirpación, su enorme friabilidad y la vascularización anormal de su lecho demuestran la extraordinaria malignidad del proceso. Macroscópicamente, en la zona donde asentaba la tumoración no se apreció ninguna anomalía aparte de la acentuada vascularización.

Se preparó la enferma con cortisona para evitar una insuficiencia cortical aguda durante y después de la intervención, tal como está consignado en la hoja de curso

lógicamente maligna a juzgar por su anaplasia. La constituyen elementos grandes, polimorfos, con abundantes mitosis, casi todos ellos vesiculosos» (fig. 13).

**CONDUCTA A SEGUIR
EN LOS TUMORES DE LA CORTEZA
SUPRARRENAL CON
MANIFESTACIONES HORMONALES**

El síndrome hormonal, que pro-

vocan los tumores e hiperplasias de la corteza suprarrenal, puede ser: adrenogenital, corticometabólico (de Cushing y de Conn, este último rarísimo) o mixto. En este último caso, casi con certeza se trata de un tumor y no de una hiperplasia. Esta raramente da lugar a un síndrome de Cushing puro, antes de los 8-10 años.

En los síndromes hormonales corticosuprarrenales hay que tener en cuenta estos tres hechos: 1.º Si hay un tumor —sea cual fuere sus manifestaciones endocrinas—, debe efectuarse siempre la exéresis; si existe una hiperplasia debe administrarse cortisona en el síndrome adrenogenital y efectuar, casi siempre, una adrenalectomía en dos tiempos y preferentemente total, en el de Cushing. Por esto es de capital importancia el diferenciar, en el primero, la hiperplasia del tumor.

2.º Cuando existen manifestaciones corticometabólicas, propias del síndrome de Cushing, en el tumor, la hiperfunción de éste dará lugar a una atrofia de ambas suprarrenales (ver el último caso reseñado). Es recomendable comprobar en la intervención la existencia de la suprarrenal adelfa —que puede existir prácticamente sólo desde el punto de vista anatómico pero no funcional— y sobre todo emplear una terapéutica de sustitución suprarrenal adecuada, teniendo en cuenta el incremento de las necesidades fisiológicas que ha

podido provocar el stress de la intervención.

3.º En los tumores malignos suprarrenales la hipersecreción de corticoides, andrógenos especialmente, da lugar a un magnífico estado general, cuando el caso es ya inoperable o está en los límites de la inoperabilidad. Deben efectuarse de urgencia todas las exploraciones de laboratorio y rayos X, encaminadas a confirmar o no la existencia del tumor. Si éste no puede ser descartado, debe intervenir siempre.

Es fundamental poder dar una respuesta adecuada a las siguientes cuestiones:

1.º ¿Cómo diferenciar el tumor de la hiperplasia en el síndrome adrenogenital?

En el tumor, habitualmente, los 17-cetosteroides están francamente elevados; la *dihidroisoandrosterona está aumentada* y la prueba de la supresión es negativa y en la hiperplasia la elevación de 17 cetosteroides es moderada; la *dihidroisoandrosterona no está aumentada* y la prueba de supresión de WILKINS es positiva. Sin embargo, aparte de que esta prueba no tiene valor absoluto, *puede no existir elevación de los 17-cetosteroides y tratarse de un tumor* (GROB¹²).

2.º ¿Qué exámenes de laboratorio deben practicarse además de las pruebas funcionales suprarrenales que el caso requiera?: el he-

mograma, el ionograma, la curva de glicemia y la colesterinemia.

3.º ¿Cómo confirmar la existencia de un tumor, clínicamente sospechoso?:

a) La palpación. De poco valor cuando es negativa, lo que ocurre en los tumores pequeños que no han sobrepasado el arco costal.

b) La exploración radiológica. La pielografía y especialmente el retroneumoperitoneo (y con mayor razón los dos) son de indiscutible utilidad. En colaboración con VEGA y ARNAU²⁸ nos ocupamos detenidamente en un trabajo de las indicaciones y resultados del retroneumoperitoneo en los tumores abdominales.

4.º ¿Cómo debe practicarse la intervención? Aparte, como ya hemos mencionado, de la necesidad de una medicina paraquirúrgica adecuada y de comprobar, en el acto operatorio, la existencia de la suprarrenal del otro lado, debe ligarse previamente el pedículo antes de la liberación del tumor.

Si se trata de una hiperplasia por Cushing, la tendencia actual es la adrenalectomía total (GLISANZ y GALLEGO³⁰), ya que así evitamos con seguridad la recidiva y se facilita la terapéutica sustitutiva hormonal, no dificultada por la variabilidad funcional del tejido suprarrenal conservado.

5.º ¿Qué debe hacerse después de la intervención si el tumor es maligno? Radioterapia postopera-

toria, tal como se recomienda en los tumores renales, y neuroblastoma abdominal.

6.º ¿Cómo puede descubrirse precozmente una recidiva local y las metástasis en las revisiones periódicas? Vigilando la región operatoria, campos pulmonares, hígado y huesos del cráneo (aunque es excepcional, se han descrito metástasis en esta última localización) y sobre todo la posible reaparición de las *manifestaciones hormonales, que son, habitualmente, las que dan la voz de alarma.*

7.º ¿Qué debe hacerse ante una recidiva local o metástasis? Radioterapia y/o quimioterapia de un modo análogo a lo que se recomienda en los tumores renales, suprarrenales no hormonales y del sistema simpático.

TUMORES NO HORMONALES

Son muy raros. La ausencia de secreción interna es debida probablemente a que su grado de diferenciación no permite la biogénesis hormonal (SALA DE PABLO⁹). El peligro de un diagnóstico tardío es mucho mayor que en los casos con el síndrome hormonal —en el supuesto, claro está, que ante todo síndrome hormonal suprarrenal se descarte sin pérdida de tiempo un posible origen tumoral—. En cambio, de un modo análogo al neuroblastoma suprarrenal, el peligro de insuficiencia funcional —por inhi-

bición de la función o incluso ausencia anatómica del otro lado— es prácticamente inexistente.

RESUMEN

En contraste con los tumores renales y de origen simpático, en los cuales la tumoración es habitualmente muy aparente en los primeros y el estado general tarda en alterarse y no tan manifiesta en los segundos, con un estado general más precozmente afectado, los de la corteza suprarrenal presentan generalmente estas dos características: 1, tumor inaparente, y 2, excelente estado general, debido a la hipersecreción de corticoesteroides, andrógenos especialmente, en tumores ya en los límites de la inoperabilidad. Por esto es fundamental el descartar la existencia de un tumor en toda corticopatía posiblemente tumoral.

La anatomía del desarrollo de las cápsulas suprarrenales nos explica la existencia de formaciones testoides en ella y el síndrome adrenogenital. Las diferencias entre la anatomía estática y funcional dan lugar a que estos tumores sólo puedan palparse habitualmente en el momento de la inspiración. Finalmente, la anatomía fisiológica y fisiopatológica de la unidad funcional lóbulo anterior de hipófisis, cápsulas suprarrenales y órgano efector y de cada uno de estos elementos nos explican la génesis y características de los síndromes observados.

El síndrome adrenogenital —que sería mejor denominar córticosexual o córticogenital— se caracteriza por el desarrollo precoz y acelerado y un cambio en los caracteres sexuales, que da lugar a macrogenitosomia en el sexo masculino y pseudohermafroditismo en el femenino. El congénito puede explicarse por un bloqueo enzimático —que actúa antes de la veintava semana de la vida intrauterina—, que impide a la hidprogesterona convertirse en hidrocortisona; con ello el lóbulo anterior de la hipófisis —y a nuestro juicio también la placenta— son estimuladas a segregar ACTH, con lo que acumulan los andrógenos y la H.F.E. es inhibida. La causa de este proceso es casi siempre una hiperplasia, aunque en algunas ocasiones puede ser un adenoma; a veces existe además una insuficiencia suprarrenal —síndrome de pérdida de sal— y excepcionalmente una hipertensión. El síndrome adrenogenital adquirido es casi siempre debido a un adenoma, raramente a un carcinoma, y en algunos casos puede ser provocado por una hiperplasia. Los tumores feminizantes son excepcionales. El síndrome corticometa-bólico de Cushing es debido a una hipersecreción de glucocorticoides. lo que perturba: 1.º, el anabolismo proteico, que es inhibido —poco desarrollo muscular, osteoporosis, estrías purpúricas—; 2.º, el glúcido, con la diabetes corticoesteroide, insulinoresistente, y 3.º, el lípido,

con la obesidad faciotroncular típica.

Hemos observado tres casos:

1.º Un síndrome adrenogenital y corticometabólico en una niña de 3 años y medio operado en 1947 y curado; la rareza de este caso es que el síndrome mixto era debido a un adenoma y no a un carcinoma.

2.º Niña de 22 meses con carcinoma suprarrenal, con ausencia absoluta e incluso al examen histológico de la corteza suprarrenal del otro lado, y

3.º Niña de 2 años y medio, con un carcinoma suprarrenal cuya cápsula se rompió al intentar su extirpación. Estos dos últimos fallecieron.

En el síndrome adrenogenital puro es capital diferenciar el tumor de la hiperplasia, ya que el primero requiere la intervención y el segundo tratamiento médico (cortisona). En cambio, en el síndrome de Cushing casi siempre hay que efectuar una adrenalectomía, que en el momento actual se recomienda sea bilateral.

RESUME

Par opposition avec les tumeurs renaux et d'origine sympathique, où le tumeur est habituellement très apparent chez les premiers et l'état général ne s'altère pas au commencement et pas si manifeste dans les seconds, avec un état général plus précocement affecté, ceux de

l'écorce surrénale présentent presque toujours ces deux caractéristiques: 1, tumeur inapparent, et 2, excellent état général, dû à l'hypersecretion de corticosteroides, surtout androgènes, en tumeurs déjà au limites de l'inopérabilité. Pour ça il faut rejeter l'existence d'un tumeur dans toute corticopathie possiblement tumoral.

L'anatomie du développement des capsules surrénales nous explique l'existence de formations «testoïdes» et le syndrome adrenogénital. La différence entre l'anatomie statique et fonctionnel fait que ces tumeurs on peut les toucher d'habitude seulement au moment de l'inspiration. Finalement, l'anatomie physiologique et fisiopatologique de l'unité fonctionnel lobule antérieur de l'hypophyse, capsules surrenales et organe affecté et de chacun de ces éléments nous expliquent la genèse et caractéristiques des syndromes observés.

Le syndrome adrenogenital —qui serait plus correcte de califier corticosexuel ou corticogenital— se caracterise par le développement précoce et aceleré et par un changement dans les caractères sexuelles, qui provoquent une macrogenitosomie dans le sexe masculin et pseudohermafroditisme dans le féminin. Le congénital on peut l'expliquer par un blocage enzymatique —qu'agit avant la vingtième semaine de la vie intrauterine—, qui empêche à l'hydroprogesterone de devenir hidrocortisone; par consequence le lobule antérieur de l'hy-

pophyse —et à notre avis aussi la placenta— il est stimulé à sécréter ACTH, ce qui provoque l'accumulation d'androgènes et l'inhibition de la H.F.E. La cause de ce processus est presque toujours une hyperplasie, et exceptionnellement un adénome; quelques fois il existe d'ailleurs une insuffisance surrénale —syndrome de la perte de sel— et exceptionnellement une hypertension. Le syndrome adréno-génital acquis est d'habitude dû à un adénome, rarement à un carcinome, et dans quelques cas il peut être provoqué par une hyperplasie. Les tumeurs féminisantes sont très exceptionnelles. Le syndrome cortico-métabolique de Cushing est dû à une hypersecretion de glucocorticoïdes, ce qui gêne: 1, le métabolisme des protéines avec inhibition de l'anabolisme protéique —peu de développement musculaire, ostéoporose, des stries purpuriques— 2, le métabolisme des hydrates de carbone, avec la diabète cortico-stéroïde, insulino-résistante, et 3, le métabolisme des graisses, avec l'obésité facio-tronculaire typique.

Nous avons observé trois cas:

1. Un syndrome adréno-génital et cortico-métabolique chez une fille de 3 ans et demi opérée en 1947 et guérie; la rareté de ces cas c'est que le syndrome mixte était dû à un adénome et pas à un carcinome.

2. Fille de 22 mois avec carcinome surrénal, avec absence absolue même à l'examen histologique de l'écorce surrénale de l'autre côte, etc.

3. Fille de 2 ans et demi, avec un carcinome surrénal dont la capsule fut rompue au moment d'essayer l'extirpation. Ces deux derniers malades décédèrent.

Dans le syndrome adréno-génital pur c'est très important différencier la tumeur de l'hyperplasie, puisque le premier a besoin de l'intervention et le second du traitement médical (cortisone). Au contraire, dans le syndrome de Cushing presque toujours il faut faire une surrenalectomie que au présent on recommande soit bilatérale.

SUMMARY

There is an striking difference between the renal tumors and those of sympathetic origin, in the first ones there is a big tumor with a good general condition of the patient while in the second case there is a small tumor with a bad general condition. The tumors of the adrenal glands are usually characterized by: 1, small tumor and 2, excellent general condition, mostly due to an hypersecretion of adrenal hormones, particularly androgens, even when these tumors are borderline the inoperative phase. That is why it is necessary to make sure that there is not a tumor in any corticopathy.

The embryology of the adrenal glands is demonstrative of the existence of testicular tissue in them and of the adréno-génital syndro-

me. Because of difference between the estatic and functional anatomy it is only possible to feel the mass of the tumor during inspiration. Finally, the physiologic anatomy and physiopathology of the functional unit formed by the anterior lobe of the hypophysis, adrenal glands and efector organ and of each one of these elements show us the genesis and characteristics of the observed syndroms.

The adrenogenital syndrome — wich could be better called corticosexual or corticogenital— is characterized by an early and abnormal development of the sexual characters, proboking macrogenitosomia in the males and pseudo hemaphroditism in females. The congenital syndrome could be explained by an enzimatic inhibiton —acting before the 20th intrauterin week— by which hidroprogesterona could not become into hidro cortisone, so the anterior lobe of the hypophysis is stimulated to secrete ACTH, producing an accumulation of androgens and the H.F.E. is inhibited. The cause of this process is almost always an hiperplasia, but in some cases it could be an adenoma, sometimes there is an adrenal insuficiency —salt looses— and exceptionally hypertension. The adquired adrenogenital syndrome is almost always due to an adenoma, rarely to a carcinoma and sometimes it could be due to hiperplasia. The feminizing tumors are very

rare. The Cushing's corticometa-bolic syndrom is due to an hipersecretion of glucocorticoids and is the cause of: 1. Inhibition of the proteic anabolism —osteoporosis, subnormal muscular development, purpuric lines—. 2. The glucid metabolism is affected causing corticoesteroid diabetes resistant to insulin and 3. The lipids could not metabolze, tipical faciotroncular obesity.

We have seen three cases:

1st. One adrenogenital and corticometa-bolic syndrome in a three and a half years old girl operated on in 1947 and cured; the rarity of this case is due to a mixed syndrom because of an adenoma, not a carcinoma.

2nd. A 22 months old girl with an adrenal gland carcinoma with complete abscense of confirmed by histologic study of the other adrenal gland.

3rd. A 2 and a half years old girl with an adrenal gland carcinoma ruptured during resection. The last two patiens died.

In the pure adrenogenital syndrom it is very important to diferenciare the tumor from the hiperplasia, the first one requires resection and the latter a medical treatment (cortisone). However in the Cushing's syndrom almost always it is necessary to perform an adrenalectomy. That should be done bilateral according with the modern technique.

BIBLIOGRAFIA

1. WILKINS LAWSON: Diagnóstico y tratamiento de los trastornos endocrinos en la infancia y en la adolescencia. Ed. Médico-Quirúrgica, Buenos Aires, 1953.
2. KRABLE: *New York Med. J.*, 114, 4, 1921.
3. SCHWARZ: *Biologie und Pathologie des Weibes*, 4, 3, 897.
4. BOTHE, A. E.: *Ann. Surg.*, 84, 57, 1926.
5. BOTELLA LLUSIÀ, J.: *Suprarrenales y función sexual*. Ed. Morata. Madrid, 1946.
6. BOECK: *Arch. d'Anat. Physiol. et Embriol.*, 5, 85, 1926.
7. DAY: *Anat. Rec.*, 34, 114, 1926.
8. THOMAS: *Innere Schr. in Derr. Ersten Lebenszeit* G. Fisher. Jena, 1926.
9. SALA DE PABLO: *Suprarrenales*. Talleres tipográficos. Casa de Observación. Soria, 1960.
10. TALBOT y cols.: *J. Clin. and Endocrinology*, 7, 331, 1947.
11. CAMPBELL, M. F.: *Pediatric Urology* W. C. Saunders, 1951.
12. GROB, MAX: *Patología Quirúrgica Infantil*. Ed. Científico-Médica. Barcelona, 1953.
13. GOLDSTEIN, A. E.; RUBIN, S. W.; ASKIN, J. A.: *Am. J. Dis. Child.*, 72, 563, 1946.
14. MELICOW, M. M.: *Tumors and Hyperplasias of the Adrenal Gland*, capítulo 14 (24).
15. AZNAR REIG: *Estados intersexuales*. *Revista de Información Médico-terapéutica*, núms. 7-8-9-10, 1960. *Patología Suprarrenal*. Lecciones de Cátedra.
16. SALET, J.: *Hiperplasias suprarrenales congénitas del niño*. Diagnóstico y tratamiento. *Le Monde Medical*, LX, 959, 15-23, 1957.
17. RUIZ RIVAS, M.: *Boletín del Consejo General del Colegio de Médicos de España*, XIII, 63, 29-43, 1952.
18. FEVRE, M., y HUGUENIN, R.: *Malformations tumorales et tumeurs de l'enfant*. Massone et Cie., 1954.
19. PETTINARI: *Congreso de Venecia sobre Cirugía*. Mayo 1959. *Comentarios a la Ponencia de Patología Quirúrgica de la Glándula Suprarrenal*. SITGES CREUS, A. Sesión de la Sociedad de Cirugía. 10 junio 1959.
20. GILSANZ, V.; SEGOVIA, J. M., y LINAZASORO, J.: *La prueba de la cortisona en las hiperfunciones de la corteza suprarrenal*. *Rev. Clínica Española*, LVII, 17-19, 1955.
21. ARRIETA ALVAREZ, F.: *Tratamiento del síndrome de Cushing*. *Rev. Clínica Española*, LXXII, 4, 260-267, 1959.
22. PÉREZ VITORIA, C.; GUBERN SALISACHS, L., y FAJARDO, C.: *Síndrome adrenogenital infantil curado por intervención quirúrgica*. *Rev. Ibérica de Endocrinología*, I, 1, 11-125, 1954.
23. GUBERN SALISACHS, L.: *Los tumores renales y suprarrenales en la infancia*. *Archivos de Ped.*, 14-15, 207-396, 1952.
24. ARIEL, I. M., y PACK, G. T.: *Cáncer and allied diseases of infancy and childhood*, Littel, Brow and Cie. Boston, 1960.
25. BAYES FABREGO, F., y JARDI LLAGOSTERA, A.: *Pubertad precoz en una niña de 4 meses*. *Revista Ibérica de Endocrinología*, I, 2, 245-262, 1954.
26. SECKEL, H. P. G.; SCOOT, W. W.; BENDITT, E. P.: *Am. J. Dis. Child.*, 78, 484, 1949.
27. WARKANY: *Hiperadrenocorticism en el Mitchel Nelson*. *Tebooks of Pediatrics*. W. B. Saunders Co., 1950.
28. GUBERN SALISACHS, L.; PÉREZ VITORIA, C., y FAJARDO MATEOS, C.: *Síndrome adrenogenital curado por intervención quirúrgica*. *Comunicación al VII Congreso Nacional de Pediatría*.
29. GUBERN SALISACHS, L.; VEGA GOICOECHEA, F., y ARNAU GRAS, A.: *El enfisema retroperitoneal en el estudio de las tumoraciones abdominales infantiles*. *Archivos de Pediatría*, 26, 221-242, 1954.
30. GILSANZ, V., y GALLEGO, M.: *Tratamiento del síndrome de Cushing y síndrome adrenogenital*. *Boletín del Consejo General del Colegio de Médicos de España*, XXIII, 145, 7-17, 1960.
31. MARTIN CULLEN: *Endocrinología infantil*. Ed. Vergara. Buenos Aires, 1959.