

# ***Hiperplasia adrenal congénita simulando un tumor de células de Leydig. Reporte de un caso***

Por los Dres.:

BARTOLOMÉ ARCE<sup>14</sup> Y JORGE MÁS\*

Arce B., J. Más. *Hiperplasia adrenal congénita simulando un tumor de células de Leydig. Reporte de un caso.* Rev. Cub. Med. 12: 2, 1973.

Se informa la observación de un paciente infértil portador de una hiperplasia adrenal congénita, seguramente por bloqueo parcial de la 21-hidroxilación, con tejido adrenal aberrante implantado en testículo izquierdo que semejaba, tanto clínica como histológicamente, un tumor de células intersticiales del testículo (*leydigoma*). Se destaca en este caso la cantidad de tejido adrenal aberrante, su localización testicular unilateral y la consistencia del mismo. Se considera el escaso valor del examen histológico testicular en el diagnóstico diferencial del tumor de células intersticiales del testículo y el tejido adrenal aberrante implantado en ese órgano. Se señala la importancia de la prueba de inhibición con Dexametasona en el diagnóstico diferencial de estas 2 entidades, la cual es más específica que el estudio histológico testicular. Se concluye que es eficaz el tratamiento esteroideo, tanto directamente sobre el tejido adrenal como indirectamente sobre la función reproductora testicular.

Existe una estrecha relación topográfica, durante el desarrollo embriológico, en el lugar de origen de la glándula suprarrenal y el testículo.

En la 4ta. semana de desarrollo intrauterino (embrión de 6 mm), las gónadas y las suprarrenales comienzan a diferenciarse a partir de las células del mesotelio que tapizan la cavidad celómica; las primeras alcanzan su diferenciación en testículo u ovario entre la 6ta. y 7ma. semanas.

Esta íntima relación de vecindad determina, en ocasiones, la inclusión de grupos celulares adrenales dentro del tejido gonadal

en vías de desarrollo, y ocasiona la presencia en la gónada adulta de estos elementos aberrantes, cuya función es similar a la de la glándula suprarrenal adulta y como ella, quedan controlados por los mismos mecanismos hipotálamo-hipofisarios.

En condiciones normales, este hecho no alcanza ninguna significación patológica, permanece ignorado durante toda la vida y constituye solamente un hallazgo en algunas autopsias. Por el contrario, en el curso de algunos procesos patológicos suprarrenales, como es la hiperplasia adrenal congénita, la presencia de estos grupos celulares ectópicos, adquiere significación importante, y puede ser un elemento de utilidad,<sup>10</sup> tanto en el diagnóstico de la enfermedad como en la valoración clínica de la eficacia terapéutica;<sup>14</sup> o lo que es peor, puede determinar errores

---

<sup>14</sup> Endocrinólogo del 1er. Grado del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, La Habana, Cuba. (Dtor. Prof. Oscar Mateo de Acosta). Instructor de la Escuela de Medicina, Universidad de La Habana.

diagnósticos que llevan a conductas terapéuticas: a veces nocivas para el enfermo.

El objetivo de esta comunicación es presentar un caso de infertilidad masculina, con historia de una pseudopubertad precoz, catalogado como una hiperplasia adrenal congénita con tejido adrenal aberrante en testículo izquierdo, que semejaba un tumor funcional de células de Leydig, tanto clínica como histológicamente.

#### REPORTE DEL CASO

Paciente de 25 años de edad, blanco, casado hace 5 años, que ingresa por infertilidad en febrero de 1969. Nacido de embarazo y parto normales. Desde la edad de 6 años presenta desarrollo acelerado de la estatura y del pene, con presencia de vello pubiano y axilar. A los 7 años nota aparición de acné facial y debut de la eyaculación. A los 11 años el desarrollo genital y pondoestatural se hace lento y, desde ese momento, presenta una talla por debajo del promedio correspondiente a su edad.

En cinco años de matrimonio presenta infertilidad, ratificada por un espermograma con azoospermia. Libido y erección normales. Eyaculación precoz.

El examen físico constata un paciente de baja estatura (1.60 m), con vello corporal abundante de distribución androide. Desarrollo muscular normal, istmo tiroideo palpable y pezones atrofiados. En el examen genital se encontró un pene tipo adulto de unos 8.5 cm de longitud por 10 cm de circunferencia, escroto arrugado y pigmentado, léstieulo derecho de 4.5 cm de longitud, de consistencia algo disminuida y de sensibilidad normal. El testículo izquierdo tenía unos 6 cm de longitud y se palpaba en sus dos tercios superiores una tumoración bien definida, de consistencia dura y de superficie irregular. El tercio inferior del testículo, netamente diferenciado de la tumoración, era blando, sensible y de superficie regular. Este testículo no translumina. Próstata algo aumentada hacia el lóbulo izquierdo, lisa y dolorosa. Tensión arterial normal. El resto del examen físico era negativo.



Fig. 1.—Fotografía del paciente a la edad de 8 años. Nótese la elevada estatura del mismo con respecto a un niño de su misma edad.

#### L X AMEN ES COMPLEMENTARIOS

Hemograma, eritrosedimentación, urea, glicemia, serología, orina y heces fecales: normales.

Radiografías de tórax, cráneo y silla turca: normales. Ligera ptosis renal derecha en la pielografía intravenosa.

*Espermogramu basal:* Volumen de 4.5 cc, con viscosidad disminuida y azoospermia.

*liiopsüi testicular:* Microscópicamente, en la biopsia del tumor del testículo izquierdo no se observaba una verdadera cápsula conectiva, aunque sí existía una delimitación neta del parénquima vecino.

Este tumor estaba constituido por elementos celulares poligonales con abundante citoplasma eosinófilo y núcleo central o algo excéntrico, de aspecto claro y cromatina laxa, con nucléolo prominente. Estas células se disponen ocasionalmente en forma de nidos o



Fig. 2.—Fotografía actual del paciente, donde se observa el desarrollo normal del pene y el sistema piloso.

cordones, con variables cantidades de tejido conectivo muy vascularizado en el intersticio. No se identificaron cristaloides de Reinke en el citoplasma de las células y sí pigmento de Lipofus- cbina.

En el parénquima testicular vecino, los túbulis seminíferos eran de diámetro inferior al normal, y la serie esperma- togénica estaba constituida por espermatogonias y espermatocitos de 1er. orden, con aumento relativo en las células de Sertoli. No se identificaron células de Leydig adultas en el intersticio, el cual era de aspecto laxo.

La biopsia testicular derecha mostró túbulis seminíferos de tamaño inferior al normal, algunos de los cuales muestran engrosamiento ligero e hia- iinización de la membrana basal; se encontró el epitelio germinal irregularmente constituido en pocos túbulis y marcadamente disminuido el estadio de espermátide y espermatozoide. En el resto, el epitelio mostraba cambios degenerativos, vacuolización y descamación. No se idenficaron células de Leydig adultas.

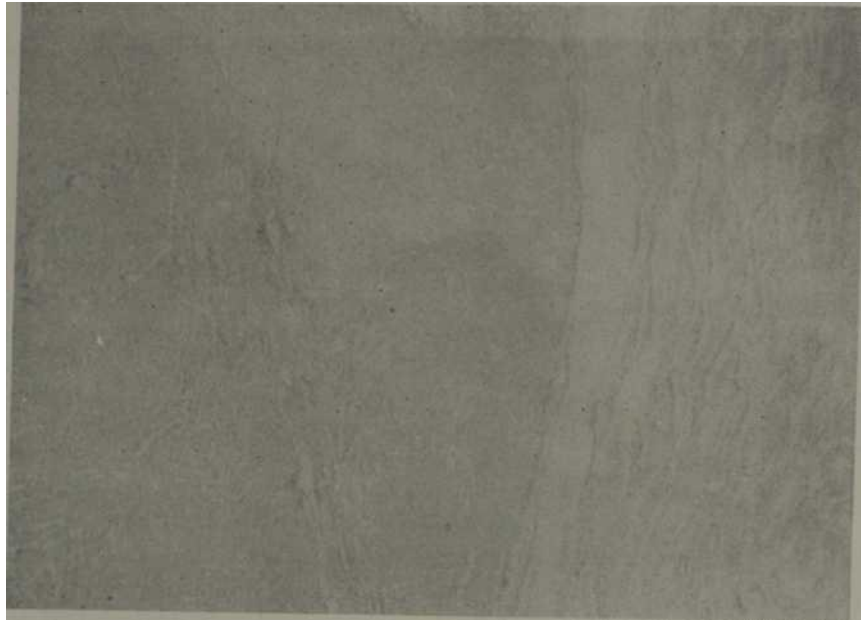
#### *Diagnóstico Histológico:*

1. Tumor de células intersticiales del testículo izquierdo.
2. Desorganización y descamación del epitelio germinal, con hipoespermatogénesis del testículo derecho.

#### *Estudio hormonal*

Las cifras de 17 Cs urinarios basales estuvieron elevadas en repetidas ocasiones, oscilando entre 56 y 61 mg en 24 horas. Los 17-OH en orina presentaban niveles normales (9.3 mg como promedio —Método de Reddy modificado) .

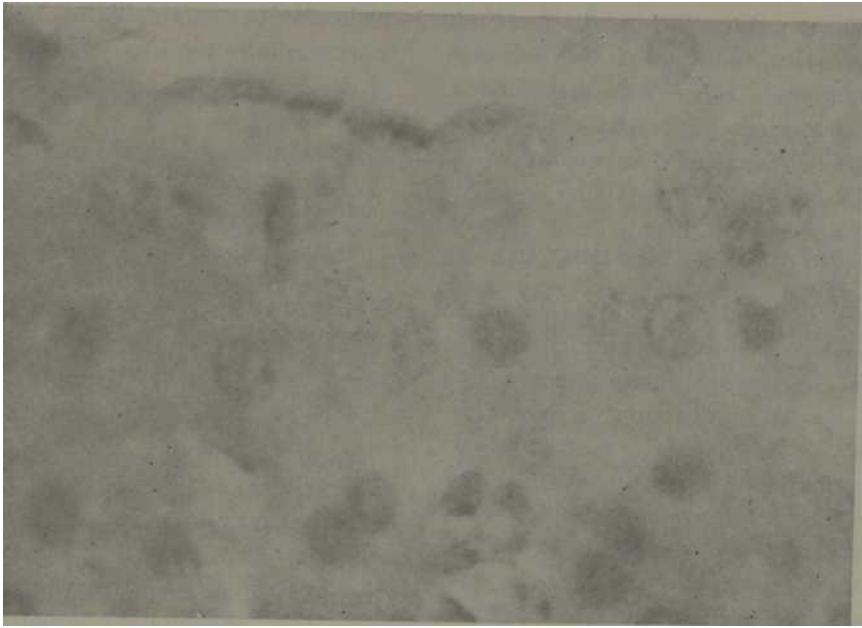
Los niveles de DHA también estaban elevados (7.5 mg/24 horas). El pregnandiol y pregnantriol urinarios



**Fig. 3.**—Imagen microscópica de la biopsia tumoral delimitada del **parénquima** vecino.



*Fig. 4. Microfotografía a menor* *la zona tumoral fdescripción ya*



*Fig. 5. Microfotografía a mayor aumento donde se destacan mejor las características celulares específicas.*



*Fig. 6.—Foto de orquiectomía izquierda donde se ven las características macroscópicas del tumor, su separación neta del resto del tejido testicular y sus dimensiones.*

estaban muy por encima de los límites normales (5.8 mg y 36.7 mg respectivamente), sobre todo este último.

La determinación seriada de gonadotrofinas urinarias fue siempre subnormal (< 5 unidades).

EVOLUCION Y TRATAMIENTO

Ante la evidencia del diagnóstico histológico por biopsia testicular, que definió la imagen tumoral como una neoplasia de células intersticiales (leydigoma), se decide el tratamiento quirúrgico que consistió en orquiectomía izquierda con escisión de la totalidad del tumor y el resto del tejido testicular homolateral, e implantación de unacrílico.

La imagen histológica de la totalidad del tumor fue similar a la obtenida por biopsia.

Al realizar el control evolutivo hormonal del paciente en el posoperatorio, se detectó una disminución de los niveles hormonales referidos, aunque se mantuvo en cifras patológicas.

Los niveles promedios posoperatorios

encontrados fueron los siguientes:

17-KS .....	45 mg/24 horas
17-OHCS ...	3.7 mg/24 horas
D H A . . . .	6.1 mg/24 horas
Pregnan diol . .	6 mg/24 horas
Pregnan triol . .	36 mg/24 horas

La constatación de estas cifras hizo plantear 2 posibilidades: o bien que ya existían metástasis del tumor en otras localizaciones que mantenían dichos niveles elevados, o que se trataba no de un leydigoma, sino de una hiperplasia adrenal congénita con implantación aberrante testicular que simulaba un tumor;<sup>11</sup> posibilidad ésta factible por el hecho de la similitud del cuadro histológico de ambas entidades.<sup>13,16</sup>

El paciente fue reingresado, procediendo a realizarle pruebas de estimulación con ACTH (25 u. durante 2 días), y de inhibición con dexametasona (2 mg diarios durante 2 días), con los siguientes resultados:

PRUEBA DE ESTIMULACION CON ACTH E INHIBICION CON DMx				
	17 CS	17-OHCS	P G	P G T
Basales	61.8 mg	7.6 mg	6 mg	36 mg
Estimulación	91 mg	12 mg	8.3 mg	48 mg
Inhibición con 2 mg	3.1 mg	—	1.8 mg	3.2 mg

Estos resultados negaban la presencia de metástasis tumorales por la dependencia hormonal a la estimulación con ACTH y a la inhibición con DMx, hecho sólo observado en

el tejido adrenal. Se estableció entonces el diagnóstico de hiperplasia adrenal congénita con tejido aberrante suprarrenal a nivel del

testículo; y se inició tratamiento continuado con prednisona, inicialmente 30 mg y luego, con dosis de mantenimiento de 10 mg, después de lo cual se mantuvieron cifras bajas de estos esteroides (17 Cs - 5 mg, PG - no detectable, y PG I - 0.2 mg como promedio).

Los espermogramas realizados en varias ocasiones previas a la operación, mostraron todos una azoospermia. Dos meses después de la orquiectomía se reinició la producción de espermatozoides, y a los 7 meses alcanzó solamente una cifra de 1850 000 (septiembre 1969). En esa fecha, se produce aumento de volumen y dolor en el testículo derecho, se diagnostica orquiepididimitis y se impone tratamiento.

En noviembre de 1969 se inicia el tratamiento con corticoides, se observa

entonces una mejoría progresiva, tanto en el conteo de espermatozoides (15 millones/mi) como en la velocidad y motilidad (22 min/seg. y 33%, respectivamente). Estas cifras no continuaron aumentando al quedar como secuela una obstrucción epididimaria cicatrizial, y el conteo descendió a

1 250 000 espermatozoides aunque con una velocidad y motilidad prácticamente normales (17 inm/seg. y 40%, respectivamente).

#### DISCUSION

La presencia de nódulos testiculares en pacientes portadores de hiperplasia adrenal congénita he sido descrita en multiples ocasiones. Los primeros casos fueron hallados de autopsia en pacientes fallecidos a causa de crisis de insuficiencia suprarrenal aguda

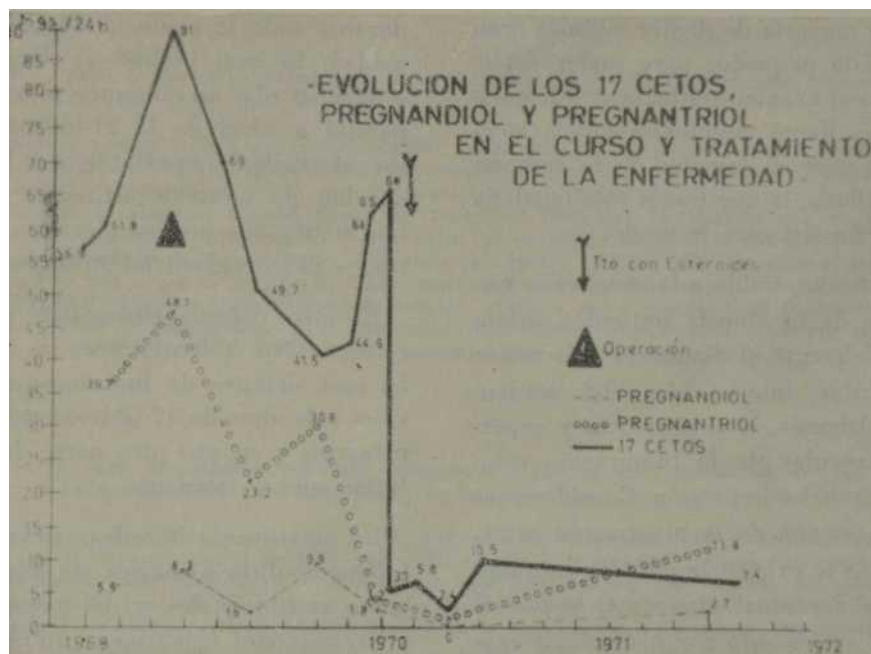
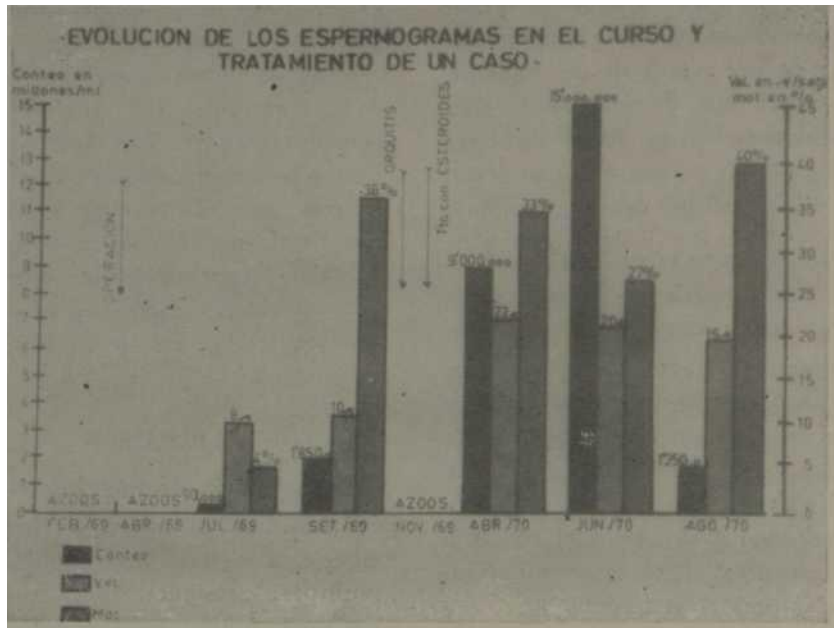


Gráfico 1.—Evolución de los 17-CS, pregnandioli y pregnantrioles en el curso y tratamiento de la enfermedad.



Orificio 2.—Evolución de los espermogramas durante todo el curso y tratamiento de la enfermedad.

u otras complicaciones, debido a que la gran mayoría de dichos nodulos eran demasiado pequeños para poder detectarse en el examen testicular.<sup>15</sup> En nuestro caso, llamó poderosamente la atención el enorme tamaño de la tumoración hallada, la que por sí sola igualaba el tamaño del otro testículo.

Este hecho, unido a la conclusión histológica de la biopsia testicular, orientó inicialmente al diagnóstico de tumor de células intersticiales del testículo.<sup>475</sup> Además, la consistencia y superficie irregular de la tumoración completaron dicha impresión. Consideramos que el tamaño de la tumoración se explica por la existencia de gran cantidad de tejido adrenal aberrante, y por el tiempo prolongado que el paciente evolucionó sin tratamiento: desde el comienzo de los síntomas (6 años), hasta la primera consulta (25 años). La vida del paciente fue

relativamente normal durante toda la evolución de la enfermedad, lo cual inclina al diagnóstico específico de un bloqueo enzimático parcial a nivel de la 21-hidroxilación sin afectación importante de la producción de mineralocorticoides y ratificado por los niveles elevados encontrados del pregnantriol urinario.

El otro defecto enzimático posible, el de la 11/3 hidroxilación, se acompaña casi siempre de hipertensión y niveles más altos de 17 hidroxicorticoides urinarios y es, por otra parte, de instalación menos frecuente.

La persistencia de cifras elevadas de los metabolitos urinarios, de los andrógenos suprarrenales, y del pregnandiol y pregnantriol urinarios, después de la extirpación del tumor, también puede ser vista en los casos de tumores testiculares primitivos que han dado lugar



a metástasis en el otro testículo o en cualquier lugar del organismo, preferiblemente cavidad abdominal o retroperitoneal.

Además, es sumamente difícil el diagnóstico diferencial por examen histológico entre el tumor de células intersticiales y el tejido adrenal aberrante en testículo, de forma tal que *Landing* y *Gold*<sup>1</sup> plantearon, en 3 casos, la coexistencia de ambas enfermedades.

*Karsner*<sup>\*</sup> considera la presencia de los cristales de Reinke como un elemento de valor histológico, ya que éstos no están presentes en el tejido adrenal aberrante y sí, en ocasiones, en los tumores de células intersticiales.

Estos hechos determinan la importancia de la prueba de inhibición adrenal con corticoides como el único medio de establecer el diagnóstico diferencial entre estas 2 enfermedades, lo cual sucedió en nuestro caso.

Otro hecho observado en nuestro paciente fue el daño moderado del sistema tubular, señalando todos los autores como hecho común, la integridad anatómica del mismo o el daño discreto con arresto de la espermatogénesis. La recuperación espermática se obtiene al implantar el tratamiento adecuado. En nuestro paciente, esta evolución comenzó a efectuarse y se vio detenida por la orquiepididimitis sufrida posteriormente, que afectó las vías seminales del lado sano y produjo una obstrucción progresiva de las vías seminales, hacia lo cual apunta el hecho de una oligospermia severa (1250 000 espermios/ml) con velocidad y motilidad prácticamente dentro de límites normales.

#### SUMMARY

Arce, J. Más *Congenital adrenal hyperplasia simulating a Leydig's cell tumor. Report of one case.* Rev. Cub. Med. 12: 2, 1973.

One infertile patient with a congenital adrenal hyperplasia, surely due to partial blockade of 21-hydroxilation, and with aberrant adrenal tissue implanted in the left testicle resembling, both clinical and histologically, a testicular interstitial-cell tumor (Leydigoma) is reported. The quantity of aberrant adrenal tissue, its unilateral testicular localization and its consistence are stressed in this case. The little value of testicular histological examination for differential diagnosis of the testicular interstitial-cell tumor and the aberrant adrenal tissue implanted in that organ is considered. The significance of inhibition test with Dexametasona for differential diagnosis between the two entities, which is more specific than the study of testicular tissue is emphasized. It is concluded that steroid treatment is effective, either directly on adrenal tissue or indirectly on testicular reproductive function.

#### RESUME

Arce, B., J. Más. *Hyperplasie adrenale congénitale simulant une tumeur de cellules de Leydig: A propos d'un cas.* Rev. Cub. Méd. 12: 2, 1973.

On fait 1 observation d'une patiente non fertile porteuse d'une hyperplasie adrenale congénitale, causée par le blocage partiel de la 21-hydroxilation. On a trouvé un tissu aberrant dans le testicule gauche qui ressemblait, tant clinique que histologique, une tumeur de cellules interstitielles du testicule (Leydigoma). On souligne dans ce cas, la quantité de tissu adré-nal aberrant, sa localisation testiculaire unilatérale et la consistance du même. On considère que l'examen histologique testiculaire a peu de valeur dans le diagnostic différentiel de la tumeur des cellules interstitielles du testicule et le tissu adré-nal aberrant dans cet organe. On attire l'attention sur l'importance de la preuve d'inhibition avec Desaméthasone dans le diagnostic différentiel de ces 2 entités, étant plus spécifique que l'étude histologique testiculaire. On conclut que le traitement avec stéroïde est efficace soit directement sur le tissu adré-nal ou indirectement sur la fonction reproductrice testiculaire, PESKM:

Apea E., X. Mac. BpojKjieHHatf HajmoneHHaH r0nepruia3HH noji bj^iiom onyx- jik mieTOK ieñjmra. CoómeHiie ojHoro c^y^aa. Rev. Cub. Med. 12: 2, 1973.

IpejieTaBjiHeTCH coómeHiie HaóJiojieHHfl tiecnjioffHoro óojiBHoró c BpoacjieHH- oñ Hajno^e^Hoñ mneDiuia3zeñ, o^eBHfluo cBH3aHHoí c ^acTHoñ ójioktpob- kou 2l-r0ft»KciuiHiiEH, y KOTopó tíHJia áoéppiipyKxnaH Ha^no^e^iHaa TKaHL, nepecaxeHHáfl b JieEHí: TecTEKyji. riinepn./ia3HH ómia noxosa KJiHHEececKH m mTOJiciTmecKz na onyxojiB HHTEpcTKHKÁjiBrax wieTOK Mua (jiefijutroMa). B 3tom c^y^jae oraeMaETCH KOjmeCTBO aOéppHpyraeS Hajrnone^iHOÉ TKaHH, OjiHOCTOpOHHee TecTHKyjwpHoe pacnojiosemie e KOHCHCTeHnm ee. tíaccua- TpuBaeTCfl HeóojiBtnaa íeHHOctí Hñ^na h nepecaxeHHOñ b Hero ac5eppnpyio- @e¿ Hauno^e^Hofi TKaHH jmm rncTOJioraecKoro Hsy^eHHH npn flH^epeHmia- jibhom jutarHO3e onyxojm HHTepcTKmiajiBHXX mieTOK.yKa3HBaeTCfl Ha Bas- hocrb TecTa HHRH(3irpo3aH;iH c jeKcai.leTa3OHOM np,i jffidxpepenisiajiBHOM jrna- rHO3e 3tiix jiByx 3aQo^eBaHjiíi. YKa3aHHH2 TecT ff&MeTCH óojiee cneiiH<pH- necKm. ^eM racTOJioriiHecKoe TecTKKyrapHoe H3yHeHHe. tí 3aKjiKraeHra ro- BOTOITCH 0(3 3#eKTHBHOCYH CTepOíJHOrO .16^eHHH, KaK npHMHM B03ieÉCTBH- eu Ha HajxnoHéiHyio TKaHB, TaK h K.ocBeHHo - jieficTByH Ha TecTHKyjinpHyio íyHKyjo pa3HH0seHüH.

BIBLIOGRAFIA

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. —Allibone, E. C.; finar, H. S. and Cant, W. H. P.: Interrenal syndrome in child- hood. Arch. Di?. Childh. 22: 210, 1947.</li> <li>2. Rutler, A. M.; Ross, R. A. and Talbot. N. B.: Probable adrenal insufficiency in an infant. Report of a case J. Pediat. 15: 831, 1939.</li> <li>3. —Cohén, H.: Hyperplasia of the adrenal cortex associated with bilateral testicu- lars tumors. Amer. J. Path. 22: 157, 1946.</li> <li>4. —Crouch, D.: Androgenic testicular tumor J. Urol. 79: 527, 1958.</li> <li>5. Dahl, E. f. and Bahn, R. C.: Aberrant adrenal cortical tissue near the testis in human infants. Am. J. Path. 40: 587 1962.</li> <li>6. —Doroshov, L. W.: Genital aberrant adre- nal tissue in a 65 year oid man. Sinai Hosp. J. 14: 108, 1968.</li> <li>7. —Jungcck, E. C.; Thrash, A. M.; Ohlnui- cher, A. P K n i g h t, A. M. and Dyren- forth, L. Y.: Sexual precocity due to interstitial tumor of the testis. Report of two cases. J. Clin. Endocr. 17: 291 1957.</li> <li>    Karsner, H. T.: Gynecomastia. Am. J Path. 22 : 235, 1946.</li> <li>8 —Landing, B. II. and Gold, E.: The oc- currence and significance of Leydig cell proliferation in familia! adrenal cortical Hyperplasia. J. Clin. Endocr. 11: 1436</li> <li>10. —Piyarant, P. and Rosahn, P. D.: (^ingénita 1</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>adrenocortical Hyperplasia associated with hyperplasia of aberrant (intra- testicular) adrenal tissue. J. Clin. Endocr. 17: 1245, 1957.</li> <li>11. —Shoen, E. J.; Di Raimondo, V. and Domínguez, O. V.: Bilateral testicular tumors complicating congenital adrenocortical hyperplasia. J. Clin. Endocr. 21: 518, 1961.</li> <li>12. —Thelander, H. E.; Congenital adrenal hyperplasia associated with macrogenito- somy following un and terminal report. J. Ped. 29: 213, 1946.</li> <li>13. —Turner, J. 11. and Rloodworth, Jr., J. M. B.: The Testis. Page 430477. From En- docrine Pathology, The Williams &amp; Wilkins Co., Baltimore, 1968.</li> <li>14. —Wilkins, L. and Cara, J.: Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. J. Clin. Endocr. 14: 287, 1954.</li> <li>15. —Wilkins, L., Fleishmann, N. and Ho- ward. J. E.: Macrogenitosomy precox associated with Hyperplasia of the adrenal and death from corticoadrenal insufficiency, Endocrinology, 26: 385, 1940.</li> <li>16 —Wilkins, L.: The Diagnosis and Treat- ment of Endocrine Disorders in Child- hood and Adolescence. Third Edition, Chap. XVII. págs. 423-446. Ed. Espaxs, Barcelona, España. 1965.</li> </ol>
---	--