

Presentación de casos

COCCIDIOIDOMICOSIS SISTEMICA: INFORME DE UN CASO EN COLOMBIA

Los autores informan el caso de un hombre de 33 años de edad, procedente de la Guajira (Colombia), conductor de un vehículo recolector de basura en la zona, quien fue remitido por presentar pérdida de peso, adinamia, febrículas y lesiones en la piel. El examen físico mostró poliadenopatías, hipoventilación en tercio medio de ambos hemitórax, hepatomegalia, abscesos y lesiones cutáneas. El estudio micológico de estas lesiones reveló al examen directo la presencia de esférulas en diversas etapas de maduración, con paredes gruesas en cuyo interior se observaron endosporas. El cultivo mostró crecimiento inicial de una colonia blanca, húmeda y membranosa que se fue tornando algodonosa. La revisión microscópica de estas colonias reveló micelio hialino, septado y ramificado con artroconidias intercalares. Basados en estos hallazgos, se estableció un diagnóstico de coccidioidomicosis sistémica.

INTRODUCCION

La coccidioidomicosis, reumatismo del desierto, enfermedad de Posadas o granuloma coccidioidico, entre otros (1, 2), catalogada por varios autores como una de las micosis más agresivas es, afortunadamente, muy poco frecuente en nuestro país. Es un mal infeccioso originado por el *Coccidioides immitis*, que se presenta bien sea como una infección primaria, benigna y limitada del pulmón o como una infección progresiva que se caracteriza por su malignidad y capacidad de diseminación (2).

En Colombia existen zonas ecológicamente propicias para el desarrollo del *Coccidioides immitis* (Guajira, Cesar y Magdalena) (3), pero en estudios realizados en estas áreas no se ha demostrado la presencia del hongo a pesar de haberse encontrado en la población respuestas positivas a la intradermoreacción con coccidioidina y esferulina (3, 4) sin manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Existen tres casos publicados hasta hoy en Colombia, el primero se diagnosticó en 1958, en un paciente con enfermedad diseminada, que residía en la ciudad de Barranquilla (5). El segundo caso fue informado en 1965, en un paciente procedente del departamento del Magdalena, con enfermedad pulmonar primaria y compromiso de ganglios linfáticos pulmonares (6). El tercero fue publicado en 1977, se trataba de un paciente con enfermedad de Hodgkin que posteriormente desarrolló una coccidioidomicosis diseminada, posiblemente adquirida fuera de Colombia (7).

Presentación del caso

Nuestro caso es el de un paciente de sexo masculino, mestizo, de 33 años de edad, natural de Santa Marta, procedente de Riohacha (Guajira), quien nos fue remitido del Seguro Social de esa región de Colombia para investigación de una posible

inmunodeficiencia por presentar abscesos subcutáneos múltiples.

Como antecedentes personales de importancia se anotan el haber permanecido dos años en la Sierra Nevada de Santa Marta y el haber residido durante siete años en Santa Cruz de Mara (Estado de Zulia, Venezuela).

Su enfermedad se había iniciado once meses antes con la aparición de un absceso en la región lumbar derecha y adenopatías en la región inguinal del mismo lado que drenaron en forma espontánea. El cuadro se acompañó de pérdida de peso (9 kg en un año), febrícula, adinamia y palidez progresiva; no hubo sintomatología pulmonar. Ocho meses más tarde aparecieron nuevamente las lesiones en piel, lo que motivó la remisión a nuestra consulta.

El examen físico reveló un paciente con la apariencia de encontrarse crónicamente enfermo, consciente, con signos de desnutrición, palidez marcada, poliadenopatías, dentadura en mal estado (caries, cálculos dentarios), hipoventilación pulmonar en el tercio medio de ambos hemitórax y crecimiento hepático de 2 cms. En piel se encontraron lesiones de aspecto granulomatoso de varios centímetros de diámetro con bordes serpiginosos y delimitados y otras nodulares localizadas en frente, punta de la nariz, miembro superior derecho, tórax anterior y posterior, regiones lumbar e inguinal derecha (Figura 1).

Concomitantemente con la aparición de las lesiones en piel presentó un absceso de la pared abdominal que alcanzó 9 cm de diámetro y fue drenado quirúrgicamente. Además fue-



Figura 1. Lesiones de piel características de Coccidioidomicosis sistémica en tórax posterior, región lumbar derecha y antebrazo del mismo lado.

ron encontradas adenopatías en cadenas cervicales, axilares e inguinales de 1,5 cm de diámetro, múltiples, semiduras, móviles, indoloras. No presentaba alteraciones del Sistema Nervioso Central.

El hemograma mostró hemoglobina de 11.8 g/dL (118 g/L), hematocrito de 36% (0.36), leucocitos 9.500 ($9.5 \times 10^6/L$), plaquetas normales.

La glicemia, las pruebas de función hepática y las pruebas de función renal fueron normales. El VDRL fue débilmente reactivo, con FTA-ABS (IgG + IgM) negativo. La electroforesis de proteínas mostró baja de albúmina y elevación de alfa 2 y gamma globulinas. La prueba de ELISA para HIV fue negativa. Los beta 2 microglobulinas fueron normales en orina y estuvieron ligeramente aumentadas en sangre.

La radiografía de tórax mostró extensos infiltrados reticulonodulares intersticiales en ambos campos pulmonares, sin zonas de condensación definidas (Figura 2).

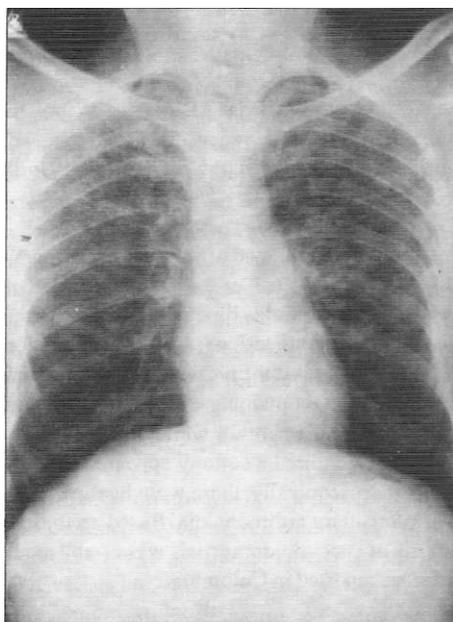


Figura 2. Radiografía de tórax que muestra intensos infiltrados reticulonodulares intersticiales en ambos campos pulmonares, sin zonas de condensación definidas.

Se realizaron pruebas intradérmicas: aspergilina, histoplasmina, *microsporium*, oidiomicina, tuberculina, con resultados negativos. La esferulina (Berkeley labs) presentó una pápula de 12 mm (lectura horizontal).

A partir de muestras obtenidas de las lesiones de piel se realizó examen directo con KOH en el cual se observaron esférulas de pared gruesa en diversas etapas de maduración conteniendo en su interior numerosas endosporas (Figura 3). En los cultivos en medio de Sabouraud, Sabouraud con ciclo-

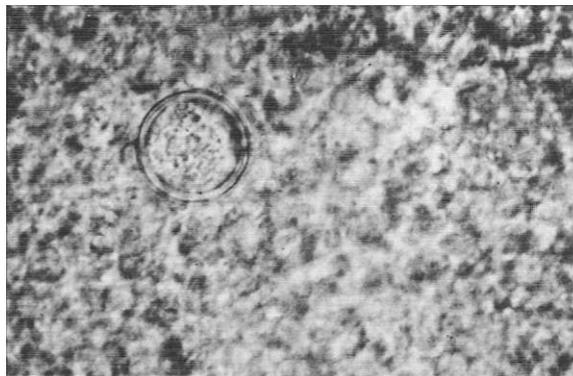


Figura 3. Examen directo con KOH de una de las lesiones de piel en la que se observa una esférula de pared gruesa y en su interior numerosas endosporas.

heximida y BHI se pudo apreciar un crecimiento blanco, húmedo y membranoso, que se tornó algodonoso en toda la superficie del medio (Figura 4). El examen microscópico rea-

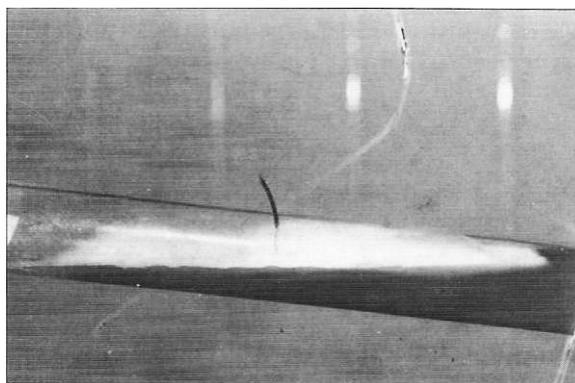


Figura 4. Cultivo en medio de agar Sabouraud más cicloheximida que muestra, al quinto día de incubación, un moho filamentososo, blanco, húmedo y membranoso que posteriormente se tornó algodonoso.

lizado el séptimo día de incubación, reveló la presencia de micelio hialino, septado, ramificado, con numerosas artroconidias intercalares en forma de barril (Figura 5).

Se realizaron pruebas serológicas, mediante la técnica de doble inmunodifusión en gel de Agar con los antígenos de *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum* y *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus* y *A. niger* (INS, Bogotá) las cuales resultaron negativas. Con el antígeno de *Coccidioides immitis* se presentaron dos bandas de precipitación, la banda F y otra banda no determinada. La prueba de fijación del complemento con este último antígeno (D.Pappagianis, U. de California, Davis) reveló un título de 1:512. A la cepa aislada se le realizó la prueba de exoantígeno y la inoculación intratesticular al hamster, pruebas que confirmaron la identidad del hongo aislado.

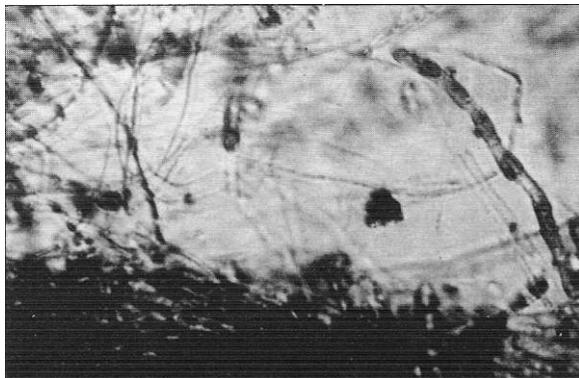


Figura 5. Examen microscópico del cultivo mostrando la presencia de un micelio hialino, septado, ramificado, con numerosas arthroconidias intercalares en forma de barril.

La biopsia de una de las lesiones mostró hiperplasia pseudoepiteliomatosa, y en el escaso corion, notoria inflamación granulomatosa con microabscesos. Había algunas estructuras grandes de pared gruesa y ocasionalmente se apreciaban esférulas conteniendo gran número de estructuras redondas (endosporas) de 1 a 3 micras (Figura 6).

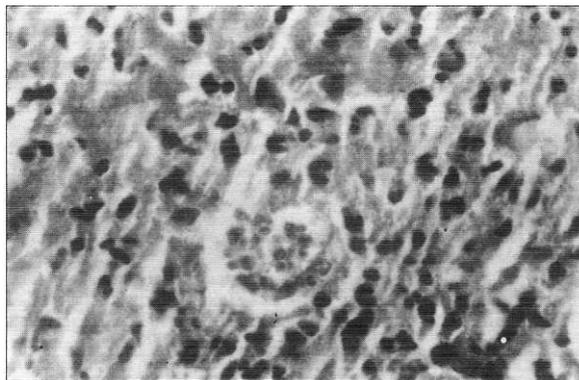


Figura 6. Biopsia de una de las lesiones de piel que muestra histopatológicamente una estructura grande (esférula), endosporada en un tejido inflamatorio y granulomatoso. H&E.

El paciente fue tratado intrahospitalariamente durante tres meses con anfotericina B hasta completar 3 gm con involución de las lesiones cutáneas y mejoría de su estado general.

Durante este tiempo se realizaron controles de laboratorio interdiarios, los cuales se mantuvieron dentro de límites normales. Actualmente recibe ketoconazol a razón de 400 mg/día como terapia de mantenimiento y esté siendo controlado desde el punto de vista clínico y de laboratorio, hasta el momento sin recaídas.

Después del tratamiento se han realizado controles de fijación de complemento cuyos títulos fueron decreciendo gradualmente hasta llegar a 1:2 en el último control realizado.

DISCUSION

Por ser la coccidioidomicosis una entidad rara en nuestro medio, la impresión clínica inicial fue de paracoccidioidomicosis teniendo en cuenta la similitud en las características clínicas y la permanencia del paciente durante dos años en una zona endémica de esta patología (Sierra Nevada de Santa Marta, Colombia), donde estuvo dedicado a la agricultura.

Sin embargo, los estudios realizados permitieron establecer el diagnóstico de una coccidioidomicosis sistémica. Es importante anotar que el paciente vivió en el Estado de Zulia (Venezuela) durante siete años, área geográfica que ha sido reconocida por diferentes autores como zona endémica de coccidioidomicosis (8). Como en Colombia no se ha demostrado hasta hoy la presencia del hongo en el suelo, ni se ha comprobado la existencia de zonas endémicas apesar de tener áreas ecológicamente adecuadas para el desarrollo del *Coccidioides immitis* (9), consideramos la posibilidad de que la primoinfección de este caso tuvo lugar en área endémica de Venezuela.

SUMMARY

A case of Coccidioidomycosis diagnosed in an adult man from Guajira, a dryish and warm region in the Northeast of Colombia, is discussed.

The patient was a garbage collection truck driver. At time of consultation he complained of weight loss, adinamia, fever and skin lesions. Physical examination revealed multiple lymphadenitis, central fields hipoventilation, hepatomegaly, abscesses and cutaneous lesions. Direct examination of the two latter lesions revealed the presence of spherules in various stages of maturation, containing endospores and surrounded by a thick wall. Cultures grew a white, humid, membranous-like mold which acquired a cottony appearance with time of incubation; microscopically, there were hyaline, septate mycelia with intercalary arthroconidia. Based on these findings the diagnosis of coccidioidomycosis was established. This is the fourth case reported in Colombia.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Angela Restrepo M., Jefe de Laboratorios de la Corporación para Investigaciones Biológicas y a la Dra. Elizabeth Castañeda, Jefe del Grupo de Microbiología del Instituto Nacional de Salud por la orientación y revisión de este trabajo.

JESUS GODOY
ALVARO CORREA
EMA DE GUEVARA
MARIA DE SALCEDO

REFERENCIAS

1. Rubinstein P, Negroni R. Micosis broncopulmonares del adulto y del niño. 2a. Ed., Buenos Aires, 1981.

2. **Zapater R.** Introducción a la micología médica. 2a. Hd., Buenos Aires; 1970:99-107.
3. **Robledo M, Restrepo A, Restrepo M, Ospina S, Gutiérrez F.** Encuesta epidemiológica sobre coccidioidomicosis en algunas zonas áridas de Colombia. *Ant Med* 1968; **18**:505-522.
4. **Ajello L, Guzmán M, Aguilera A.** Coccidioidomicosis. Estudio epidemiológico del área de influencia del proyecto carbonífero de El Cerrejón, Guajira, *Informe I*, Bogotá:INS; 1982:93-95.
5. **Sales E.** Coccidioidomicosis: A propósito de un caso presentado entre nosotros. *Rev Médico-quirúrgica Atlántico* 1958; **2**:289-294.
6. **Robledo M.** Coccidioidomicosis. *Ant Med* 1965; **15**:361-362.
7. **Robledo M.** Coccidioidomicosis diseminada. *Ant Med* 1977;**27**:67- 71.
8. **Restrepo A, Botero D, Díaz F, Jaramillo C, et al.** Coccidioidomicosis.

En: Enfermedades infecciosas (Fundamentos Medicina), 3a. Ed., Medellín, Ediciones CIB; 1987:74-82.

Dr. Jesús Godoy: Jefe del Departamento de Medicina Interna del Hospital General de Barranquilla, Alergista e Inmunólogo Instituto de Seguros Sociales, Barranquilla; Dr. Alvaro Correa: Médico Dermatólogo del Hospital General de Barranquilla, Docente de Dermatología y Micología de la Facultad de Medicina de la Universidad Libre, Barranquilla; Dra. Ema de Guevara: Bacterióloga, Departamento de Microbiología Universidad Metropolitana y Universidad Libre, Barranquilla; Dra. María de Salcedo: Bacterióloga, Departamento de Microbiología Universidad Metropolitana, Barranquilla.

Solicitud de separatas al Dr. Godoy, AA. 30017, Barranquilla, Colombia.

TUMOR ADRENAL VIRILIZANTE PRODUCTOR DE TESTOSTERONA

Los tumores adrenales virilizantes son una rara patología que se desarrolla especialmente en la infancia. Generalmente son productores de dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona (A2) (1); ocasionalmente, sin embargo, se han descrito tumores de este tipo productores de testosterona en mujeres adultas (2-20).

Presentamos la historia clínica y los hallazgos endocrinológicos, mediante diversas pruebas, en una paciente de 58 años con un tumor virilizante productora de testosterona que fue estudiada por nuestro grupo en el Hospital Militar Central. Igualmente se muestran los hallazgos histopatológicos y se comenta la literatura reciente sobre el tema.

Presentación del caso

Mujer de 58 años con antecedentes de neumopatía por humo de leña verde e hipertensión arterial controlada con prazosín. Con monarquía a los 12 años de edad, ciclos menstruales de 30 por 12 días hasta los 28 años de edad, grávida: siete, partos: seis, abortos: uno. A los 28 años comenzó a presentar, simultáneamente con la ausencia de menstruaciones, alopecia androgénica, hirsutismo severo, clitoromegalia, hipotrofia mamaria, disminución de la grasa subcutánea, cambio del tono de la voz hacia uno grave y aumento de la libido. Cuando fue evaluada por primera vez en nuestro servicio en septiembre de 1988, se encontró una mujer completamente virilizada (Figura 1), con un índice cintura/cadera de 0.93; la hipertensión arterial estaba controlada y había signos de aortoesclerosis sin repercusiones hemodinámicas. Tenía como estudios hormonales séricos por RIA: LH 12.7 UI/L (normal en menopausia > 40 UI/L), FSH 12.1 UI/L (normal en menopausia > 20 UI/L), testosterona total -Tt- 16.74 nMol/L (normal en mujeres < 2.25 nMol/L, androstenediona -A2- 92.21 ng/dL o 3.21 nMol/l (normal 85 a 275 ng/dL o 3 a 10.5 nMol/L), PRL 598

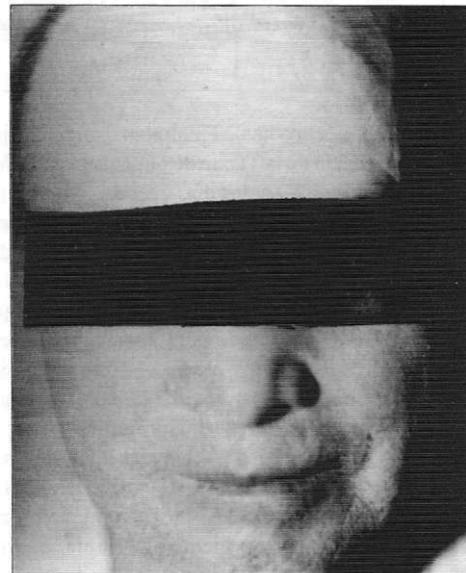


Fig. 1: Detalle facial de la paciente, se observa la alopecia androgénica y el hirsutismo que obligaba a la afeitada diaria.

UI/L (normal < 500 UI/L) y TSH 1.94 mUI/L (normal 0.5 a 5.0 mUI/L). De estos estudios lo más llamativo era la moderada elevación de las gonadotropinas con una hipertestosteronemia sin elevación de la A2; los estudios de electrolitos séricos fueron normales. Con base en lo anterior decidimos confirmar la presencia de hipertestosteronemia con 17-cetosteroides normales, mediante determinaciones basales; luego de esto se localizó por escanografía computadorizada de abdomen con contraste, un tumor adrenal derecho de 15 mm de diámetro (Figura 2). Se evaluó la dependencia del tumor de la ACTH (1 mg de ACTH 1-24 IM, en dos días no consecutivos), a la LH-RH (100mcgsIV), a la gonadotropina coriónica humana -hCG- (5.000 U IM/día por tres días) y a las gonadotropinas endógenas (freno con 1.25 mg/día VO de estrógenos

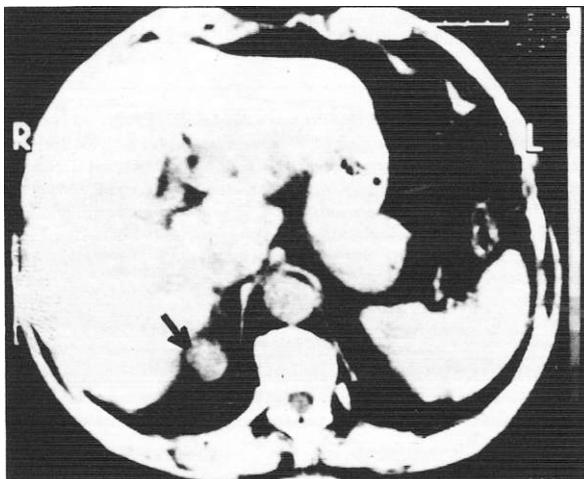


Figura 2: Escanografía computadorizada de abdomen. En la tomografía de la adrenal derecha se observa el adenoma (flecha), responsable de la virilización de la paciente.

conjugados durante ocho días). Finalmente se determinó la capacidad de supresión de la Tt con dexametasona (DXMS) 2 y 8 mgs VO a las 11 p.m., en dos días consecutivos, respectivamente y ketoconazol (KCZ) (200 mgs VO dosis única).

La paciente fue manejada quirúrgicamente mediante adenomectomía. El tumor estaba localizado en la corteza adrenal derecha, limitado por una cápsula fibrosa. Parte del tumor se conservó en nitrógeno líquido para intentar más adelante estudios de receptores celulares; el material que se envió para histopatología era un tejido pardo amarillento en el cual microscópicamente se observó un adenoma compuesto por células homogéneas, redondeadas o poligonales distribuidas alrededor de vasos sinusoidales. Estas células poseían citoplasma eosinófilo con pequeñas vacuolas y escaso pigmento pardo PAS positivo; con núcleos de membrana nítida, cromatina finamente granular, nucléolos prominentes y discreto pleomorfismo con ocasionales mitosis. Adicionalmente se observaban muy escasos cristales de Reinke (Figura 3).

Desde el punto de vista bioquímico se encontró;

1. Respuesta a la ACTH 1-24: A las 8 horas del primer día la Tt sérica aumentó el 33.3%, pero regresó casi a lo basal a las 24 horas; luego de la segunda dosis llegó hasta el 101.1% a las dos horas y después descendió lentamente como puede observarse en la Tabla 1. La DHEA-s aumentó 10.5% a las ocho horas de la primera dosis y descendió a un nivel por debajo del basal a las 24 horas; a las dos horas de aplicada la segunda dosis ascendió a un 219.0% y de nuevo hubo una disminución gradual en las determinaciones siguientes. La A2 aumentó en 52.8% a las ocho horas de la primera dosis y permaneció en un nivel similar hasta las 24 horas; luego de la segunda dosis se observó un aumento del 212.0% a las dos horas y en ese nivel continuó en las siguientes seis horas. La 17 hidroxiprogesterona (17-OH-P) aumentó un 955.9% a las

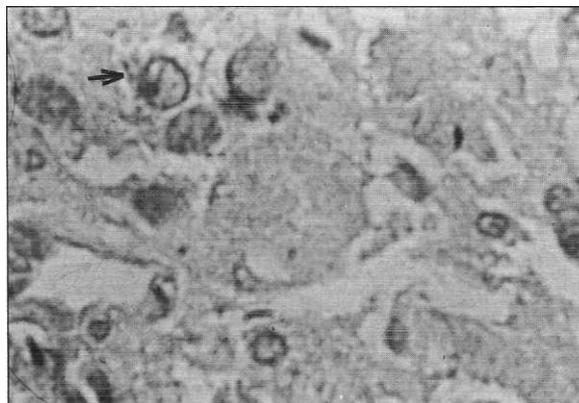


Figura 3: Imagen por microscopía de luz del adenoma. Se observan las células redondeadas con citoplasma eosinófilo y núcleos con cromatina finamente granular y nucléolos prominentes; con la flecha se señala un cristal de Reinke (coloración de hematoxilina eosina, ampliación x 40).

ocho horas de la primera dosis, regresó cerca de la basal a las 24 horas para aumentar y permanecer en un 415.3% desde la segunda hora de la nueva dosis de ACTH 1-24. El cortisol se elevó un 351.0% el primer día y siguió elevado en un 276.7% hasta las 24 horas después, con la segunda dosis subió un 28.4% adicional a las ocho horas.

Tabla 1. Respuestas a 1 mg de ACTH 1-24.

Día	Tt nmol/L	A2 ng/dL	DHEA-s mcg %	17-OH-P nmol/L	Cortisol nmol/L
1 basal	12.0	144.9	200.3	0.93	129.6
8 horas	16.0	221.4	221.4	9.82	584.5
2 basal	14.8	224.0	140.3	1.50	488.2
2 horas	29.8	698.9	448.8	7.74	787.0
8 horas	27.2	699.5	168.9	7.73	626.7

Tt: Testosterona total, A2: Androstenediona, DHEA-S: Dehidroepiandrosterona sulfato, 17-OH-P: 17 hidroxiprogesterona.

2. Respuesta a la LH-RH: Se obtuvo un aumento de la Tt sérica del 56.1% a la hora y del 86.9% a las tres horas (Tabla 2). La DHEA-s subió 158.0% en la primera hora, pero luego en la segunda y tercera descendió hasta encontrarse aún por debajo de los niveles iniciales. La A2 se elevó en 33.7% en la primera hora pero al contrario de la DHEA-s, siguió aumentando encontrándose 84.1% por encima del valor inicial a las tres horas.

3. Respuesta a la gonadotropina coriónica; en el día quinto se obtuvo respecto a lo basal un aumento de Tt del 21.1%, de DHEA-s de 10.6% y de A2 de 6.9% (Tabla 3).

4. Respuesta al freno de las gonadotropinas endógenas con estrógenos conjugados: la Tt descendió 56.4%, la DHEA-

Tabla 2. Respuesta a 100 mcgs de LH-RH.

Tiempo	Tt nmol/L	A2 ng/dL	DHEA-s mcg %
Basal	14.3	111.1	176.4
1 hora	22.32	148.5	455.2
3 horas	26.73	204.5	158.4

Tt: Testosterona total, A2: Androstenediona, DHEA-s: Dehidroepian-drosterona sulfato

Tabla 3. Respuesta a 5000 unidades / día de hCG.

Día	Tt nmol/L	A2 ng/dL	DHEA-s mcg %
1	33.7	314.6	431.2
5	40.8	336.2	476.8

Tt: Testosterona total, A2: Androstenediona, DHEA-s: Dehidroepian-drosterona sulfato.

Tabla 4. Respuesta al freno de las Gonadotropinas endógenas con estrógenos conjugados.

Día	Tt nmol/L	A2 ng/dL	DHEA-s mcg %	Cortisol nmol/L
1	51.8	476.4	1157.5	156.9
7	22.6	2133.5	187.0	187.0

Tt: Testosterona total, A2: Androstenediona, DHEA-s: Dehidroepian-drosterona sulfato.

s 83.8%, pero hubo un aumento del 347.8% en la A2; el cortisol solo varió respecto al primer día en +34% (Tabla 4).

5. Respuesta al freno con DXMS: la Tt descendió 60.1% con los 2mg de DXMS, pero paradójicamente sólo 17.7% con los 8 mg. La A2 disminuyó 35.6% en respuesta a los 2 mg y 65.3% a los 8 mg del glucocorticoide, así mismo la 17-OH-P descendió 62.0% y 32.7%, respectivamente, a las dos dosis de la DXMS. La respuesta de la DHEA-s, fue inesperada, con un aumento de 96.1% luego de los 2 mg y de 125.7% después de los 8 mg de DXMS respectivamente, (Tabla 5).

6. Respuesta al freno con KCZ: la Tt descendió 20.7% y 33.5% a las cuatro y ocho horas de administrados los 200 mg de KCZ; así mismo se observó un descenso de 45.6% y 77.3% a las cuatro horas y de 44.8% y 70.5% a las ocho horas en la A2 y el cortisol, respectivamente. En la 17- OH-P se encontró un ascenso inicial de 123.8% a las cuatro horas, con un descenso de 22.6% a las ocho horas de ingerido el KCZ (Tabla 6).

Los niveles de estradiol (E2) siempre estuvieron en el rango menopáusico y sólo aumentaron cuando se hizo el estímulo con hCG. En el primer día postadenomectomía, la Tt des-

Tabla 5. Respuesta al freno con dos dosis de DXMS.

Dosis mg	Tt nmol/L	A2 ng/dL	DHEA-s mcg %	17-OH-P nmol/L	Cortisol nmol/L
Basal	14.8	224.0	140.3	1.50	488.2
1	5.9	144.3	275.1	0.57	71.2
8	12.2	77.8	316.6	1.01	33.7

Tt: Testosterona total, A2: Androstenediona, DHEA-s: Dehidroepian-drosterona sulfato, 17-OH-P: 17 hidroxiprogesterona.

Tabla 6. Respuesta al freno con 200 mg de KCZ.

Hora	Tt nmol/L	A2 ng/dL	DHEA-s mcg %	17-OH-P nmol/L	Cortisol nmol/L
0	17.9	204.4	157.9	0.84	158.8
4	14.2	111.2	170.2	1.88	35.9
8	11.9	112.8	296.0	0.65	46.9

Tt: Testosterona total, A2: Androstenediona, DHEA-s: Dehidroepian-drosterona sulfato, 17- OH-P: 17 hidroxiprogesterona.

cendió abruptamente a 0.43 nmol/L. En el seguimiento clínico periódico realizado a la paciente en los 12 meses siguientes a la cirugía, se ha observado modificación del patrón de distribución de la grasa corporal hacia uno femenino, disminución del vello en el tronco y un leve aumento del pelo en el cuero cabelludo; persisten la clitoromegalia, la voz masculina y la elevación de la libido. Respecto a la evaluación bioquímica la Tt y los 17 cetoesteroides han permanecido en valores normales (para la Tt, alrededor de 0.5 nmol/L) y las gonadotropinas se han elevado gradualmente a rangos menopáusicos.

DISCUSION

Los tumores de la corteza adrenal que secretan andrógenos se presentan especialmente en la infancia (1), en ellos se producen principalmente 17 cetoesteroides (DHEA y A2); así que la elevación de Tt que pueden tener estos pacientes es secundaria a la conversión periférica de A2 (11). De otro lado, en toda mujer adulta con severa virilización debida a elevación marcada de la Tt sérica, más que de los 17 cetoesteroides, se debe descartar en primera instancia la presencia de un tumor ovárico (21,22). Así mismo es muy raro encontrar mujeres con virilización aislada, sin otros signos de hipercortisolismo, en tumores adrenales funcionantes (13).

No obstante lo anterior, hay informes de mujeres con hipertestosteronemia tumoral (HTT), aislada o predominante, de origen adrenal (2-20, 23). De estos casos informados sólo uno corresponde a la primera década de la vida (23), el resto se reparten desde la tercera hasta la octava décadas (2-20); nuestra paciente pertenece entonces a este segundo grupo. Desde

Tabla 7. Índices del freno con ketoconazol.

Hora	17-OH-P / A2		DHEA-s / A2		DHEA-s / Tt		A2 / Tt	
	i	%*	i	%*	i	%*	i	%*
0	0.004		0.77		8.85		11.45	
		+313		+98.7		+35.2		-31.8
4	0.017		1.53		11.96		7.81	
		+141		+240.3		+182.0		-16.9
8	0.006		2.62		24.96		9.51	

17-OH-P: 17 Hidroxiprogesterona, Tt: Testosterona total, A2: Androsterona, DHEA-s: Dehidroepiandrosterona sulfato, i: índice, * porcentaje de variación respecto a lo basal.

el punto de vista histopatológico las HTT se presentan en cuatro tipos tumorales, siendo más frecuentes en los adenomas de la corteza adrenal (4-6, 10, 12-14, 16, 18, 20) como en el caso presentado; también han sido descritos en ganglioneuromas adrenales (7, 17), en tumores mixtos con los dos anteriores componentes (8) y en un tumor adrenal sugestivo de ser originario en los cordones sexuales primitivos (23). Con la excepción del último caso en que hubo dudas de malignidad (23), todos los otros tumores han sido benignos; adicionalmente en algunos de ellos (14, 17, 20) se han descrito los cristales de Reinke, que más frecuentemente se encuentran en tumores testiculares de células de Leydig y en los originados en células del hilio ovárico (13). Los gránulos de Reinke se han encontrado tanto en adenomas de la corteza adrenal (14, 20), como en nuestra paciente, y en un ganglioneuroma (17). En las HTT también se ha informado ocasionalmente la producción de otros compuestos como el Cortisol (11), la deoxicorticosterona y la aldosterona (24) y bajos niveles de 17 cetoesteroides (2, 9, 11, 15, 19); en el caso que presentamos no hubo evidencia de hipersecreción de compuestos diferentes a la Tt.

Los tumores adrenales asociados a la hipertesteronemia tienen algunas características bioquímicas responsables de errores diagnósticos en cuanto a la localización de la lesión. En primer lugar se ha encontrado que responden a la hCG, con aumento (2, 4, 5, 8) como en nuestra paciente o con disminución en la secreción de Tt (11). En segundo lugar la respuesta de la Tt a la DXMS en general es nula (2, 4, 5), ocasionalmente supresiva (11) y tal vez paradójica como en el caso presentado en que con dosis bajas se dejó frenar adecuadamente pero no con las altas. La respuesta a la ACTH 1-24 también es errática con supresión (4, 5, 11), aumento como en nuestra paciente o incluso sin cambio en la secreción de Tt (2).

Más estable es la respuesta a los estrógenos que causan una disminución en la secreción de LH endógena y secundariamente a esto, producen en los tumores gonadotropinosensibles una disminución en los niveles de Tt como lo observado por nosotros (2, 4, 5).

Adicionalmente a los estudios descritos, nosotros realizamos otros dos: estímulo con la LH-RH y freno con KTZ. Con la LH-RH obtuvimos, como era de esperar en un tumor gonadotropinoestimulable, un aumento de Tt. El freno con el KCZ lo utilizamos porque es un compuesto imidazólico que inhibe la síntesis de colesterol a partir del lanosterol en mamíferos e interfiere con el sistema enzimático de la citocromo P-450 en diferentes órganos, incluyendo adrenales y ovarios (25). Se escogió la dosis de 200 mg debido a que con ella se bloquea la citocromo P-450 que media la C 17-20 liasa, aparentemente con especificidad en la porción enzimática de la vía $\Delta 4$ o sea la C 17-20 desmolasa (25). Como era de esperarse se obtuvo freno en la Tt y en la A2 con elevación de los productos proximales a los sitios del bloqueo enzimático: DHEA-s y 17-OH-P, cambios similares se han observado en sujetos sanos y con hiperandrogenismo (26, 27). Estos resultados son mejor observados cuando se analizan los índices que presentamos en la Tabla 7, en los cuales se evalúan las alteraciones de las concentraciones séricas de los productos proximales sobre los distales en la vía de la esteroidogénesis androgénica. Nótese que del índice 17-OH-P/A2 puede concluirse que existe un bloqueo enzimático en la C 17-20 liasa, en la vía de los $\Delta 4$ o sea en la C17-20 desmolasa. Los índices DHEA-s/A2 y DHEA-s/Tt sugieren que hay un bloqueo de la 3 beta hidroxio-esteroido deshidrogenasa, pero esto no ha sido observado en los estudios con KCZ (25); entonces la explicación más aceptable es que hay un aumento de la vía de los $\Delta 5$ esféroides con un mayor paso de 17 hidroxipregnenolona a DHEA y de esta a DHEA-s, debido a la disminución de la vía de los $\Delta 4$ esteroides o sea del paso de 17-OH-P a A2. Así mismo la reducción del índice A2/Tt puede interpretarse como una disminución de la síntesis de A2 y Tt por el bloqueo de la vía de los $\Delta 4$ esteroides; sin embargo, no podemos concluir que el KCZ tenga alguna acción sobre la 17 beta hidroxioesteroido deshidrogenasa; enzima cuya actividad se encontró aumentada en un caso de HTT (13), pero de la que tampoco se ha demostrado bloqueo con el KCZ (25). En síntesis, respecto al KCZ sólo podemos sugerir que podría ser útil en el control preoperatorio de pacientes con HTT, situación no evaluada por nosotros, pero recientemente informada en otros tumores adrenales (28).

Respecto al origen de la HTT se ha postulado que se trata de células gonadales localizadas en las adrenales (17), las cuales se pueden ubicar ectópicamente durante el desarrollo o surgir por transformación a partir de células adrenales nativas (5, 20, 23). La primera teoría es apoyada por la estrecha relación que hay en el desarrollo embriológico de las adrenales y las gónadas (5, 20, 23) y la segunda en que células que semejan la teca ovárica se encuentran en las adrenales de mujeres de edad media, pero no en la infancia, lo que implica una metaplasia (29).

Finalmente una observación sobre la 17-OH-P, ya que es notorio el aumento de este compuesto ante el estímulo con ACTH 1-24 (Tabla 1) y la supresión del cortisol con el KCZ en nuestra paciente, tal vez concomitantemente ella fuera por-

tadora de una forma no clásica de hiperplasia adrenal congénita por alteración de la P-450 que media la 21 hidroxilación; hecho ya descrito en otro caso de HIT (11).

SUMMARY

The clinical and laboratory findings in a fifty eight year old woman with a testosterone-secreting adrenal adenoma are presented. This unusual case was studied and treated at the Hospital Militar Central of Bogotá, Colombia. In their report the authors explain the endocrinological approach to the case, the treatment performed and discuss other reports on the subject.

AGRADECIMIENTOS

A las doctoras Laura Ortiz, Ruth Ramírez, María Isabel Castillo y Elsa Moreno, del Laboratorio de Endocrinología del Hospital Militar Central.

GUILLERMO LATORRE
CARLOS A. TAFURT
ANITA HERRAN
JESUS GUZMAN
HERNAN URDANETA

REFERENCIAS

1. Kenney FM, Hashida Y, Askari A, Sieber WH, Fetterman GH. Virilizing tumors of the adrenal cortex. *Am J Dis Child* 1968; **115**: 445.
2. Werk EE Jr, Sholiton LJ, Kalejs L. Testosterone-secreting adrenal adenoma under gonadotropin control. *N Engl J Med* 1973; **289**:767-770.
3. Pittaway DE, Gives JR, Wisner WL, et al. In vivo and in vitro studies on an HCG responsive testosterone secreting adrenal adenoma. Presented at the fifty-fifth annual meeting of the Endocrine society, Chicago, Illinois, June 1973; abst 11.
4. Givens JR, Anderson RN, Wisner WL, Coleman SA, Fish SA. A gonadotropin-responsive adrenocortical adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; **38**:126-133.
5. Larson BA, Vanderlaan WP, JuddHL, McCullough DL. A testosterone-producing adrenal cortical adenoma in an elderly woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; **42**: 882-887.
6. Smith HC, Posen S, Clifton-Bligh P, Casey J. A testosterone-secreting adrenal cortical adenoma. *Aust NZ J Med* 1978; **8**:171-175.
7. Mack E, Sarto GE, Crummy AB et al. Virilizing adrenal ganglioneuroma. *JAMA* 1978; **239**: 2273-2274.
8. Takahashi H, Yoshizaki K, Kalo H, et al. A gonadotropin- responsive virilizing adrenal tumor identified as mixed ganglioneuroma and adrenocortical adenoma. *Acta Endocrinol* 1978; **89**: 701-709.
9. Check JH, Rakoff AE, Roy BK. A testosterone-secreting adrenal adenoma. *Obstet Gynecol* 1978; **51**:46s-47s.
10. Kable WT, Yussman MA. Testosterone-secreting adrenal adenoma. *Fertil Steril* 1979; **32**: 610-611.
11. Schteingart DE, Woodbury MC, Tsao HS, McKenzie AK. Virilizing syndrome associated with an adrenocortical adenoma secreting predominantly testosterone. *Am J Med* 1979; **67**:140-146.
12. DeLange WE, Pratt JJ, Doorenbos H. A gonadotrophin responsive testosterone producing adrenocortical adenoma and high gonadotrophs levels in an elderly woman. *Clin Endocrinol* 1980; **12**: 21-28.
13. Spaulding SW, Masuda T, Osawa Y. Increased 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in a masculinizing adrenal adenoma in a patient with isolated testosterone overproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; **50**:537-540.
14. Trost BN, Koening MP, Zimmermann A, Zachmann M, Muller J. Virilization of menopausal woman by a testosterone-secreting Leydig cell type adrenal adenoma. *Acta Endocrinol* 1981; **98**: 274- 282.
15. Gabrilove JL, Seman AT, Sabet R, Mitty HA, Nicolis GL. Virilizing adrenal adenoma with studies on the steroid content of adrenal venous effluent and a review of the literature. *Endocr Rev* 1981; **2**: 462-470.
16. Kelly TR, Majors DV, Bontsicaric PS. Adrenal adenoma. *Am Surg* 1982; **48**:604-606.
17. Aguirre P, Scully RE. Testosterone-secreting adrenal ganglioneuroma containing Leydig cells. *Am J Surg Pathol* 1983; **7**: 699-705.
18. Dolinar R, Burch WM. Testosterone-producing adrenal in woman with normal 17-Ketosteroid levels. *JAMA* 1983; **250**: 2504-2505.
19. Ho Yven B, Moon YS, Mincey EK, Li D. Adrenal and sex steroid hormone production by a virilizing adrenal adenoma and its diagnosis with computerized tomography. *Am J Obstet Gynecol* 1983; **145**: 164-169.
20. Vasiloff J, Chideckel EW, Boyd CB, Foshag LJ. Testosterone-secreting adrenal adenoma containing crystalloids characteristic of Leydig cells. *Am J Med* 1985; **79**:772-776.
21. Case 9-1969, Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1969; **280**:438-44.
22. Osborn RH, Yannone ME. Plasma androgens in the normal and androgenic female: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1971; **26**:195.
23. Burr IM, Graham T, Sullivan J, Hartman WH, O'Neill J. A testosterone-secreting tumour of the adrenal producing virilization in a female infant. *Lancet* 1973; **2**: 643-644.
24. Constin G, Goebelsmann V, Kogut MD. Sexual precocity due to a testosterone-producing adrenal tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; **45**: 912.
25. Oates JA, Wood AJJ. The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *N Engl J Med* 1987; **317**: 812-817.
26. Santen RJ, Van den Bossche H, Symoens J, Brugmans J, DeCoster R. Site of action of low dose ketoconazole on androgen biosynthesis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; **57**: 732-736.
27. Pepper GM, Poretsky L, Gabrilove JL, Arifon MM. Ketoconazole reverses hyperandrogenism in a patient with insulin resistance and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; **65**:1047- 1052.
28. Saadi HF, Bravo EL, Aron DC. Feminizing adrenocortical tumor: Steroid hormone response to ketoconazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **70**: 540-543.
29. Wong T, Warner NE. Ovarian thecal metaplasia in the adrenal gland. *Arch Pathol* 1971; **92**: 319-328.

Dr. Guillermo Latorre S, Internista, Residente Nivel V, Endocrinología; Dr. Carlos A. Tafurt M., Jefe Servicio Endocrinología; Dra. Anita Herrán, Especialista Patología; Dr. Jesús Guzmán Ch, Urologo y Subdirector Científico Hospital; Dr. Hernán Urdaneta, Especialista Gineco-Obstetricia; Hospital Militar Central, Bogotá.