

TUMOR DE RESTOS DE TEJIDO ADRENAL TESTICULAR SECUNDARIO A HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA.

María Pérez-Finol¹, Eduardo Reyna-Villasmil².

¹Sanitas Medical Center, Coral Springs, Florida, Estados Unidos. ²Departamento de Investigación y Desarrollo. Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(3): 185-191

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de tumor de restos de tejido adrenal testicular secundario a hiperplasia suprarrenal congénita.

Caso clínico: Paciente masculino de 18 años quien presentó dolor y aumento de volumen de ambos testículos. Refería antecedente de hiperplasia suprarrenal congénita y abandono del tratamiento hacía tres años. Al examen físico, los testículos estaban aumentados de tamaño con inflamación difusa, mal definida y ligeramente dolorosos. Las pruebas de laboratorio mostraron aumento de las concentraciones de 17-hidroxiprogesterona, testosterona, androstenediona y hormona adrenocorticotrópica junto a bajas concentraciones de hormona foliculoestimulante. La ecografía escrotal mostró aumento de volumen de ambos testículos con parénquima testicular normal sustituido por lesiones hipervascularizadas e hiperecogénicas bilaterales. Los resultados de la biopsia demostraron características compatibles con tumor de restos de tejido adrenal testicular. El paciente inició tratamiento con prednisona y dexametasona con mejoría progresiva de la sintomatología y regresión de los cambios bioquímicos y ecográficos a los 14 meses.

Conclusión: El tumor de restos de tejido adrenal testicular es una complicación de la hiperplasia suprarrenal congénita, especialmente en aquellos casos tratados en forma inadecuada. Es posiblemente causado por hipersecreción de hormona adrenocorticotrópica con hipertrofia de las células suprarrenales desplazadas y anidadas dentro del primordio gonadal testicular. La evaluación histopatológica es fundamental para el diagnóstico y excluir otras neoplasias malignas. El tratamiento de elección es la sustitución óptima con glucocorticoides, que conduce a regresión tumoral en la mayoría de los casos. El reconocimiento precoz puede evitar daños testiculares irreversibles.

Palabras clave: Tumor de restos de tejido adrenal testicular; hiperplasia suprarrenal congénita; testículos; tumor testicular.

TESTICULAR ADRENAL REST TUMOR SECONDARY TO CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA.

ABSTRACT

Objective: To present a case of a testicular adrenal rest tumor secondary to congenital adrenal hyperplasia.

Clinical case: An 18-year-old male patient presented with pain and enlargement of both testicles. He reported a history of congenital adrenal hyperplasia and had stopped treatment three years ago. On physical examination, the testes were enlarged with diffuse, ill-defined, and slightly painful swelling. Laboratory tests showed increased concentrations of 17-hydroxyprogesterone, testosterone, androstenedione, and adrenocorticotrop hormone,

Artículo recibido en: enero 2024. Aceptado para publicación en: septiembre 2024.
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com

along with low concentrations of follicle-stimulating hormone. Scrotal ultrasound showed enlargement of both testes, with normal testicular parenchyma replaced by bilateral hypervascularized and hyperechogenic lesions. Biopsy results showed features compatible with testicular adrenal rest tumor. The patient started treatment with prednisolone and dexamethasone with progressive improvement of symptoms and regression of biochemical and ultrasound changes at 14 months.

Conclusion: Testicular adrenal rest tumor is a complication of congenital adrenal hyperplasia, especially in inadequately treated cases. It is possibly caused by adrenocorticotropic hormone hypersecretion with hypertrophy of adrenal cells displaced and nested within the testicular gonadal primordium. Histopathologic evaluation is essential for diagnosis and to exclude other malignancies. The treatment of choice is optimal glucocorticoid replacement, which leads to tumor regression in most cases. Early recognition can prevent irreversible testicular damage.

Key words: Testicular adrenal rest tumor; congenital adrenal hyperplasia; testicles; testicular tumor.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), un trastorno hereditario autosómico recesivo, está causada por defectos enzimáticos en la vía de biosíntesis del cortisol en la corteza suprarrenal¹. La deficiencia de 21-hidroxilasa es la causa más común, afectando la síntesis de esteroides en la glándula suprarrenal con producción deficiente de cortisol y aldosterona, junto a sobreproducción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH)^{1,2}.

El tumor de restos de tejido adrenal testicular (TRTAT) es una complicación de la hiperplasia suprarrenal congénita. La principal teoría de su etiopatogenia es la hipersecreción de ACTH que produce hipertrofia de las células suprarrenales desplazadas y anidadas dentro del primordio gonadal, las cuales descienden con las gónadas durante el desarrollo embrionario³. Estas lesiones son generalmente benignas y, en la mayoría de los casos, aparecen en ambos testículos. No obstante, en algunos casos puede confundirse con el tumor de células de Leydig^{3,4}. Se presenta un caso de tumor de restos de tejido adrenal testicular secundario a hiperplasia suprarrenal congénita.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 18 años quien acudió a la consulta por presentar dolor y aumento de volumen de ambos testículos. Refería antecedentes de hiperplasia suprarrenal congénita diagnosticada durante el periodo

neonatal, tratada con prednisona poco después del nacimiento. Sin embargo, el paciente había abandonado el tratamiento hacía 3 años debido a problemas familiares. Negaba antecedentes de traumatismos o contusiones en la región genital.

Al examen físico el paciente estaba en buenas condiciones generales, con talla de 1,56 metros e índice de masa corporal de 21,3 Kg/m². La presión arterial y frecuencia cardiaca fueron de 150/92 mm de hg y 96 latidos por minuto, respectivamente. Las características sexuales secundarias estaban presentes y normales, pero los testículos estaban aumentados de tamaño (aproximadamente 27 centímetros el testículo derecho y 25 centímetros el testículo izquierdo) con inflamación difusa, mal definida a la palpación y ligeramente dolorosos. No presentaba signos clínicos de síndrome de Cushing. Negaba fatiga, debilidad, pérdida de peso y/o mareos.

Los resultados de las pruebas de laboratorio se muestran en la tabla 1, confirmando el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita. La elevación de las concentraciones de androstenediona y testosterona junto con las bajas concentraciones de hormona foliculoestimulante sugería que el origen de la elevación de los andrógenos era la glándula suprarrenal. También se encontraron valores por debajo de los límites normales de sodio y por encima de potasio, mientras que los valores de glucemia estaban elevados. Las concentraciones de marcadores tumorales (alfa-fetoproteína, CA-125 y beta-gonadotropina co-

riónica) estaban dentro de límites normales. Las concentraciones de hematología, perfil de coagulación y funcionalismo renal / hepático estaban dentro de límites normales.

Tabla I. Valores de laboratorio iniciales y después de 14 meses de tratamiento.

	PRUEBAS BIOQUÍMICAS		
	Valores iniciales	Valores de seguimiento 14 meses.	Valores de referencia
17-hidroxiprogesterona, ng/dL	1215	96	13 - 120
Testosterona, ng/dL	450	332	240 - 950
ACTH, pg/mL	751	16	5 - 46
Sulfato de dehidroepinadrosterona, picog/mL	0,44	0,33	0,8 - 5,6
Hormona foliculoestimulante, UI/L	1,1	5,7	1 - 14
Hormona luteinizante, UI/L	1,3	2,1	1 - 10
Androstenediona, ng/dL	986	34	26 - 125
Actividad de renina plasmática, ng/mL/h	6,1	4,1	0,6 - 4,3
Estradiol, pg/mL	31	15	10 - 40
Sodio, nmol/L	119	134	133 - 146
Potasio, nmol/L	6,6	5,1	3,5 - 5,5
Glucemia en ayunas, mg/dL	105	93	70 - 99
Cortisol basal (9 am), nmol/L	327		140 - 690
Cortisol posterior a prueba con synacthen, nmol/L	361		> 450

La ecografía escrotal mostró aumento de volumen de ambos testículos (el derecho de 6,3 x 3,4 x 2,1 centímetros y el izquierdo de 5,9 x 4,1 x 2,0 centímetros) con parénquima testicular normal sustituido por lesiones hipervascularizadas e hiperecogénicas bilaterales en testículo derecho de 5,4 mL y en testículo izquierdo de 4,9 mL, con varias áreas coalescentes y cambios hipo e hiperecogicos, más marcados en la cara inferior de ambos testículos con zonas curvilíneas de calcificación focal (figura 1). La ecografía Doppler color mostró alta vascularización perilesional. Las imágenes de resonancia magnética mostraron que ambos testículos estaban aumentados de tamaño con tumores bilaterales de bordes lobulados que rodeaban el rete testicular, las cuales eran iso-hipointensas y homogéneas en las imágenes ponderadas T1 y T2. Las estructuras para-testiculares y el pene tenían aspecto normal y no había indicios de linfadenopatías pélvicas. Se consideró la posibilidad diagnóstica de TRTAT, pero sin excluir la posibilidad de tumor primario de células germinales testiculares, por lo que se decidió realizar biopsia tumoral.

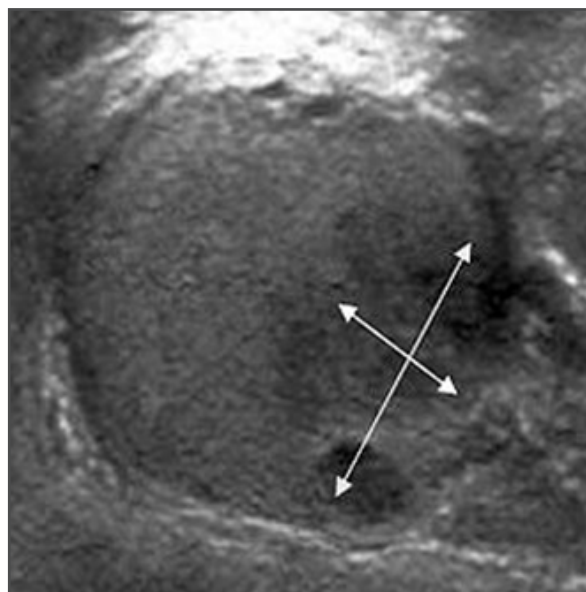


Fig. 1. Imagen ecográfica de escala de grises del testículo derecho aumentado de tamaño. La flecha indica la presencia de tumor heterogéneo y predominantemente hipoeicoico de bordes mal definidos con varias áreas coalescentes y desplazamiento del tejido testicular.

Los resultados de la biopsia demostraron sustitución del tejido testicular por nidos con proliferación de células grandes redondas y poligonales con bordes definidos, abundante citoplasma granular eosinofílico y núcleos centrales redondos. Los nidos celulares estaban separados por tejido fibroso denso. El tejido testicular presentaba túbulos seminíferos con membranas basales engrosadas que contenían espermatogonias. No se encontró evidencia de tejido neoplásico maligno. Las tinciones con tricrómico de Mason no mostraron cristales de Reinke en el tejido. La tinción inmunohistoquímica mostró que las células tumorales presentaban positividad intensa y generalizada para CD56, positividad variable pero marcada para sinaptofisina y negatividad para CD10. La combinación de antecedentes personales, hallazgos clínicos, de laboratorio, de imágenes e histológicos concordaba con el diagnóstico de TRTAT.

El paciente inició tratamiento con prednisolona (5 mg dos veces al día) y dexametasona (0,25 mg por la noche) presentando mejoría progresiva de la sintomatología. La ecografía de seguimiento a los 14 meses demostró disminución del volumen de las lesiones testiculares (0,6 mL para el testículo derecho y 0,7 mL para el testículo izquierdo) bilateral con regresión del tamaño tumoral. Las pruebas bioquímicas mostraron mejoría significativa del control de la hiperplasia suprarrenal congénita (tabla 1). El volumen testicular y los marcadores bioquímicos del control de la HSC han permanecido estables y dentro de límites normales luego de 24 meses.

DISCUSIÓN

La HSC es causada por la deficiencia de las enzimas necesarias para la esteroidogénesis y su incidencia estimada es aproximadamente de 1 caso por cada 18.000 neonatos⁵. La principal causa es la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, esencial para la producción de cortisol y aldosterona en la corteza suprarrenal⁶. La severidad del cuadro clínico depende del grado de alteración enzimática. Los casos más severos están caracterizados por disminución de

la producción de aldosterona y cortisol, junto con aumento de las concentraciones de andrógenos. También ha sido descrita la virilización de fetos femeninos, mientras que los fetos masculinos permanecen normales desde el punto de vista anatómico. Las bajas concentraciones sistémicas de cortisol en pacientes con HSC provocan liberación excesiva de ACTH por la hipófisis anterior e hiperestimulación de las glándulas suprarrenales. En casos no tratados, las glándulas suprarrenales son hiperplásicas y tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias⁷. El paciente del presente caso refería que había permanecido 3 años sin tratamiento, lo que posiblemente fue la causa de la aparición de la tumoración.

El tejido suprarrenal ectópico está presente en 50% de neonatos normales y puede encontrarse en retroperitoneo, ovarios, región inguinal, ligamento ancho y testículos, sufre atrofia durante el desarrollo y persiste en menos del 1% de los individuos. Las concentraciones elevadas de ACTH provocan hiperestimulación de estos remanentes celulares suprarrenales en los testículos, lo que conduce al desarrollo de tumores en 95% de los varones con hiperplasia suprarrenal congénita no tratada^{5,8}. Otros autores han sugerido que este tejido adrenal ectópico puede surgir de células pluripotentes testiculares¹.

El TRTAT es una complicación importante de la HSC, que generalmente aparece entre la segunda y tercera década de vida. Fueron descritos por primera vez en 1940 como tumores testiculares del síndrome adrenogenital. Posteriormente, también ha sido denominada como resto suprarrenal testicular o tumores testiculares derivados del tejido suprarrenal ectópico⁴. Suele localizarse en forma bilateral cerca del retículo testicular y pueden crecer hasta ocupar todo el testículo, provocando obstrucción mecánica de los túbulos seminíferos y del flujo sanguíneo². Los pacientes con diagnóstico de HSC con pérdida de sal tienen mayor riesgo de desarrollar el tumor. La patogénesis del crecimiento tumoral es desconocida^{5,8}. Las concentraciones elevadas de ACTH son el estímulo

principal del crecimiento del tejido tumoral. Por lo tanto, la terapia de sustitución con glucocorticoides lleva a la reducción / desaparición del tumor a través de un mecanismo de retroalimentación negativa⁹. El paciente del presente caso refería que había permanecido 3 años sin tratamiento, lo que posiblemente fue la causa de la aparición de la tumoración.

La sospecha diagnóstica inicial del TRTAT está basado en el antecedente de la presencia de HSC. El tratamiento inadecuado o inexistente de la HSC es un factor predictivo de aparición del TRAT. Sin embargo, algunos autores sugieren que esta asociación es inconsistente^{2,10}. Los tumores pueden permanecer ocultos y no producir sintomatología de compresión local, ya que son palpables cuando alcanzan 2 centímetros de diámetro, debido a su localización central en el testículo⁹. La evaluación bioquímica del perfil hormonal (17-OH progesterona, 11-desoxicortisol, dehidroepiandrosterona y androstenediona) es útil para confirmar la HSC⁴. Las concentraciones hormonales observadas en este caso son compatibles con las alteraciones de HSC. La confirmación hormonal precisa de TRAT sólo puede hacerse mediante toma de muestras de las venas testiculares que demuestren aumento significativo de las concentraciones de 17-OH progesterona².

Los estudios con imágenes son fundamentales para el diagnóstico de TRTAT, ya que el reconocimiento precoz es fundamental para facilitar el diagnóstico temprano y el inicio del tratamiento. En la mayoría de los casos puede evitar intervenciones quirúrgicas, como la orquiectomía³. La ecografía es la modalidad de imagen de primera línea, cuyas ventajas son el bajo coste y su fácil disponibilidad, pero los hallazgos son inespecíficos para el diagnóstico definitivo, ya que no son capaces de diferenciarla de otras lesiones testiculares malignas. Las imágenes ecográficas muestran tumoraciones testiculares bilaterales, hipoeoicas, redondeadas o lobuladas alargadas, con márgenes bien definidos y, por lo general, sin vascularización interna en la ecografía Doppler. No obstante,

los tumores grandes pueden presentar flujo tanto intratumoral como periférico⁷. La resonancia magnética muestra lesiones iso- o ligeramente hiperintensa en las imágenes ponderadas en T1 e hipointensas en T2, con márgenes discretos y que son hipercaptantes de gadolinio³.

Los TRTAT son similares al tejido suprarrenal desde el punto de vista histológico¹¹. Forman nódulos densos únicos o múltiples o tumores nodulares irregulares compuestos de grandes células poligonales con abundante citoplasma eosinofílico y separados por septos fibrosos. La ausencia de atipia citológica, baja actividad mitótica, agregados linfocitos, metaplasia adiposa y un pigmento lipocromo prominente son otros hallazgos comunes. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, presentan positividad fuerte y difusa para CD56, fuerte focal y/o difusa para la sinaptofisina y negativa para receptores androgénicos³. Las características histológicas e inmunohistoquímicas de las muestras tumorales de este caso son idénticas a las descritas en la literatura.

El principal diagnóstico diferencial del TRTAT es el tumor de células de Leydig. Estos últimos generalmente son unilaterales, pequeños, hipoeoicos y bien definidos. Además, la presencia de cristaloides de Reinke intratumorales, disminución del tamaño tumoral en respuesta al tratamiento con glucocorticoides y ausencia de características malignas son útiles para diferenciarlos¹⁰. La concurrencia de ambos tumores es extremadamente rara⁴. Otro diagnóstico diferencial es la hiperplasia nodular de células de Leydig, que generalmente es solitaria, de pequeño tamaño (menor de 5 milímetros) y no hay destrucción de tejidos circundantes¹⁰. En casos de infiltración extensa de los testículos, los principales diagnósticos diferenciales son linfomas / leucemias. Sin embargo, el linfoma testicular aparece en adultos mayores, mientras que el TRTAT es más común en la infancia y los primeros años de la edad adulta. Las características ecográficas del linfoma son variables, con lesiones hipoeoicas intratesticulares, testículos hipoeoicos y difusamente agrandados. La

evaluación Doppler muestra aumento de la vascularización tumoral¹².

La terapia sustitutiva con glucocorticoides puede estabilizar el volumen o lograr la desaparición del TRTAT. Es importante iniciar precozmente con dosis supra-fisiológicas para intentar suprimir las concentraciones de ACTH y evitar un mayor crecimiento de los tumores. Posteriormente, el tratamiento debe ser individualizado debido a la alta variabilidad interindividual en el metabolismo y la acción de los glucocorticoides para suprimir el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal¹³. Posteriormente, es recomendable utilizar la dosis más baja posible y evaluar las manifestaciones de hiperkortisolismo. Para este caso el tratamiento seleccionado fue la combinación de prednisolona / dexametasona, la cual demostró que fue efectiva al disminuir el tamaño tumoral. El tratamiento con glucocorticoides es ineficaz para reducir la fibrosis, ya que los remanentes suprarrenales pueden desdiferenciarse, perdiendo la dependencia a ACTH¹⁴.

El TRTAT no presenta riesgos de transformación maligna, por lo que la cirugía no es necesaria en fases tempranas¹⁵. Es importante realizar un seguimiento a largo plazo para evaluar la función gonadal y la fertilidad¹¹. El tumor puede aumentar de tamaño y provocar obstrucción de los túbulos seminíferos, azoospermia y fibrosis, esto puede conducir a la destrucción irreversible del parénquima residual, afectando la espermatogénesis y la función endocrina, llevando al desarrollo de atrofia testicular e infertilidad. Si el tratamiento médico fracasa (por incumplimiento o por presencia de lesiones resistentes) es necesario realizar la extirpación quirúrgica para eliminar los tumores y preservar el tejido testicular viable¹⁰.

CONCLUSIÓN

El TRTAT es una complicación del HSC tratada en forma inadecuada. A menudo pueden diagnosticarse erróneamente como tumores de células germinales testiculares u otras lesiones testiculares benignas más comunes. La eva-

luación histopatológica es fundamental para el diagnóstico y excluir otras neoplasias malignas. El tratamiento de elección es la sustitución óptima con glucocorticoides, que conduce a regresión tumoral en la mayoría de los casos. El reconocimiento precoz puede evitar daños testiculares irreversibles.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2023;401:227-244. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01330-7.
2. Al-Ghamdi WM, Shazly MA, Al-Agha AE. Testicular adrenal rest tumors in children with congenital adrenal hyperplasia. *Saudi Med J* 2021;42:986-993. doi: 10.15537/smj.2021.42.9.20210257.
3. Pishdad R, Mathioudakis N. Testicular adrenal rest tumor. *AACE Clin Case Rep* 2023;9:48-49. doi: 10.1016/j.aace.2023.02.002.
4. Kocova M, Janevska V, Anastasovska V. Testicular adrenal rest tumors in boys with 21-hydroxylase deficiency, timely diagnosis and follow-up. *Endocr Connect* 2018;7:544-552. doi: 10.1530/EC-18-0097.
5. Akbarzadeh Pasha A, Shafi H, Teimorian M, Rostami G, Nasirimehr K, Moudi E. Congenital adrenal hyperplasia presented with bilateral testicular tumor: A case report. *Caspian J Intern Med* 2021;12:S431-S434. doi: 10.22088/cjim.12.0.431.
6. Hoyer-Kuhn H, Huebner A, Richter-Unruh A, Bettendorf M, Rohrer T, Kapelari K, Riedl S, Mohnike K, Dörr HG, Roehl FW, et al. Hydrocortisone dosing in children with classic congenital adrenal hyperplasia: results of the German/Austrian registry. *Endocr Connect* 2021;10:561-569. doi: 10.1530/EC-21-0023.
7. Karaosmanoglu AD, Onder O, Leblebici CB, Sokmensuer C, Akata D, Ozmen MN, Karcaaltincaba M. Cross-sectional imaging features of unusual adrenal lesions: a radiopathological correlation. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46:3974-3994 doi: 10.1007/s00261-021-03041-8.
8. Mansoor NM, Huang DY, Sidhu PS. Multiparametric ultrasound imaging characteristics of multiple testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Ultrasound* 2022;30:80-84. doi: 10.1177/1742271X21989081.
9. Hubska J, Kępczyńska-Nyk A, Czady-Jurszewicz K, Ambroziak U. Characteristics of congenital adrenal hyperplasia diagnosed in adulthood: A literature review and case series. *J Clin Med* 2023;12:653. doi: 10.3390/jcm12020653.
10. Jha S, El-Maouche D, Marko J, Mallappa A, Veeraraghavan

- P, Merke DP. Individualizing management of infertility in classic congenital adrenal hyperplasia and testicular adrenal rest tumors. *J Endocr Soc* 2019;3:2290-2294. doi: 10.1210/je.2019-00227.
11. Saho R, Dolzan V, Zerjav Tansek M, Pastorakova A, Petrovic R, Knapkova M, Trebusak Podkrajsek K, Suput Omladic J, Bertok S, et al. Genetic and clinical characteristics including occurrence of testicular adrenal rest tumors in Slovak and Slovenian patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1134133.
 12. Ma L, Xia Y, Wang L, Liu R, Huang X, Ye T, Zhang L, Zhu Q, Li J, Jiang Y. Sonographic features of the testicular adrenal rests tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia: a single-center experience and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:242. doi: 10.1186/s13023-019-1231-1.
 13. Rivera-Hernandez A, Jimenez-Osorio M, Rodríguez-Mencías JP, Escamilla-Castañeda KM, Madrigal-Gonzalez MM, Zurita-Cruz J. Risk factors for testicular adrenal rest tumors in pediatric patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Urol* 2023;19:398.e1-398.e7. doi: 10.1016/j.jpuro.2023.03.028.
 14. Hermann AL, L'Herminé-Coulomb A, Irtan S, Audry G, Cardoen L, Brisse HJ, Vande Perre S, Pointe HDL. Imaging of pediatric testicular and para-testicular tumors: A pictorial review. *Cancers (Basel)* 2022;14:3180. doi: 10.3390/cancers14133180.
 15. Grootemaat M, Tjiam I, Sampimon D, Bot F, Roshani H. Bilateral adrenal and testicular tumours; When a simple diagnosis becomes complicated. *Urology* 2023;175:e11-e12. doi: 10.1016/j.urology.2023.02.016.