

Tumores testiculares de restos adrenales en la enfermedad de Addison



Testicular adrenal rest tumors in Addison's disease

Introducción

Los tumores testiculares de restos adrenales (TTRA) son neoplasias infrecuentes que se han descrito, sobre todo, asociadas a la hiperplasia suprarrenal congénita en su forma clásica, con prevalencias de hasta un 40% de los pacientes, especialmente en aquellos con un control inadecuado de su enfermedad¹. De forma excepcional, aparecen en otras enfermedades asociadas a unas elevadas concentraciones de ACTH²⁻⁵.

Son lesiones que podrían confundirse con tumores de células de Leydig y, por ello, los pacientes pueden llegar a ser intervenidos mediante gonadectomía. Por este motivo, debemos tener presente esta entidad, ya que su tratamiento debe ser conservador y su objetivo, preservar la fertilidad.

Presentamos, este caso, segundo recogido en la literatura, de TTRA en un paciente con enfermedad de Addison.

Caso

Se trata de un varón de 36 años con enfermedad de Addison diagnosticado a los 21 años y en tratamiento con 20 mg/día de hidrocortisona (15 mg a las 9 h y 5 mg a las 16 h) y 0,1 mg/día de fludrocortisona. Fue remitido a Urología tras autopalparse una pequeña masa en ambos testículos. En la exploración presentaba una tumoración sólida y móvil en ambos testes. Se observaron mediante ecografía varias lesiones focales hipocogénicas en el parénquima testicular, la de mayor tamaño de 6 × 6 mm en el teste derecho (fig. 1A) que, además, presentaba aumento de la vascularización y ectasia de la *rete testis*. Se realizó exéresis de dicha lesión mediante epididimectomía derecha.

El estudio anatomopatológico reveló una masa de 2 cm, bien definida, firme y amarillenta. Al microscopio, la masa estaba claramente demarcada del epidídimo y no presentaba características histológicas de malignidad. Estaba compuesta por células poligonales con abundante citoplasma eosinofílico y núcleos redondos (fig. 1B). Destacaba la presencia de lipofusina en algunas células y ausencia de cristales de Reinke. La inmunohistoquímica fue positiva para vimentina, inhibina A, calretina y CD56; débilmente positiva para pancitoqueratina, sinaptofisina y receptor de andrógenos y negativa para S100 y cromogranina A.

El diagnóstico de TTRA, difícil de diferenciar de los tumores de células de Leydig, se estableció en nuestro caso por los datos histopatológicos, por lo que no se realizó la orquiectomía. Fueron determinantes la multifocalidad y bilateralidad de las lesiones junto con los antecedentes de enfermedad de Addison, que condiciona una exposición crónica a elevadas concentraciones de ACTH.

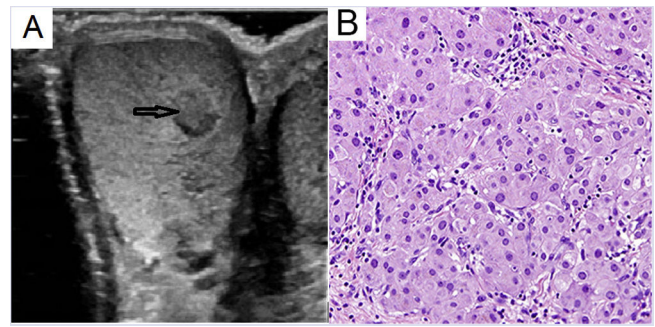


Figura 1 A) Ecografía testicular. Testículo derecho. Lesión sólida, redondeada, hipocogénica de 6 × 6 mm. B) Detalle de tumor testicular derecho. Células grandes células tumorales eosinófilas (hematoxilina-esoina, x200).

Discusión

Los tumores testiculares de restos adrenales son tumores benignos que aparecen como consecuencia de la estimulación crónica de altas concentraciones plasmáticas de ACTH sobre células pluripotenciales adrenales presentes en el testículo. Se han descrito sobre todo en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, sin embargo, podrían teóricamente aparecer en otras enfermedades que cursen con elevación persistente de la ACTH^{1,2}. De esta manera, han sido descritos, aunque de forma excepcional, en 5 pacientes con síndrome de Nelson³, recientemente en 2 pacientes con insuficiencia adrenal primaria asociada a adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X⁴ y en un paciente con enfermedad de Addison de origen autoinmune⁵. El caso que describimos es el segundo publicado asociado a enfermedad de Addison.

Los TTRA expresan genes específicos de las glándulas adrenales, como ACTH-MCR2, y genes propios gonadales, como LH-CGR, HSD17B3 e INSL3⁶. Los marcadores rutinariamente investigados en los tumores del estroma de los cordones sexuales, como los tumores de células de Leydig, están ausentes en los TTRA. Sin embargo, marcadores específicos de células productoras de andrógenos, así como marcadores adrenocorticales, incluyendo proteínas de la esteroidogénesis adrenal, están presentes en los TTRA⁷.

Se ha propuesto que el origen de los TTRA son células pluripotenciales del primordio adrenogonadal o anillo urogenital, donde la ACTH es su principal estímulo⁷. Por este motivo, los pacientes con mayor nivel de ACTH y con una exposición temprana presentarían una mayor probabilidad para su desarrollo. No se ha estudiado el mecanismo por el que las células de los restos adrenales podrían no estar expuestas a los anticuerpos presentes en la enfermedad de Addison.

La cirugía conservadora ha sido descrita en pequeñas cohortes de pacientes, sin mejoras significativas en la función gonadal¹. La terapia de elección es la intensificación del tratamiento glucocorticoideo para suprimir, en la medida de lo posible, la exposición a elevadas concentraciones de ACTH y evitar la sobredosificación esteroidea. Todo ello basado en la reducción del tamaño tumoral y en la mejora de la función testicular conseguida en algunos pacientes⁸. En este sen-

tido, se podrían utilizar corticoides de vida media más larga, como prednisona o dexametasona a bajas dosis. En nuestro paciente añadimos prednisona nocturna a bajas dosis y conseguimos una importante frenación de la ACTH, como cabría esperar, pasando de una cifra inicial de 1.208 pg/ml a 291,7 pg/ml tras un mes de tratamiento.

En el foco del tratamiento farmacológico se requieren pautas más fisiológicas de liberación de glucocorticoides para mantener la ACTH controlada, junto con el desarrollo de fármacos antagonistas del receptor de ACTH, o del receptor CRF-1, que ya se están investigando en el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita⁹.

Conclusiones

Presentamos este caso, dada su excepcionalidad. Ante la aparición de la masa testicular en un paciente con enfermedad de Addison, la posibilidad de TTRA debe tenerse en cuenta. El objetivo final del tratamiento es preservar la fertilidad, evitar gonadectomías innecesarias y ofrecer la criopreservación, en su caso.

Responsabilidades éticas

Para la redacción de este artículo se han seguido los protocolos de nuestro centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes, que cuentan con el consentimiento del paciente para su publicación y se ha respetado la privacidad de los sujetos.

Financiación

No se ha recibido financiación.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- Engels M, Span PN, van Herwaarden AE, Sweep FCGJ, Stikkelbroeck NM, Claahsen-van der Grinten HL. Testicular adrenal rest tumors: Current insights on prevalence, characteristics, origin, and treatment. *Endocr Rev.* 2019;40(4):973–87.

- Claahsen-van der Grinten HL, Sweep FCGJ, Blickman JG, Hermus ARMM, Otten BJ. Prevalence of testicular adrenal rest tumours in male children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(3):344–99.
- Verdonk C, Guerin C, Lufkin E, Hodgson SF. Activation of virilizing adrenal rest tissues by excessive ACTH production. An unusual presentation of Nelson's syndrome. *Am J Med.* 1982;73(3):455–9.
- Tresoldi AS, Betella N, Hasenmajer V, Pozza C, Vena W, Fiamengo B, et al. Bilateral testicular masses and adrenal insufficiency: Is congenital adrenal hyperplasia the only possible diagnosis? First two cases of TARTS described in Addison-only X-linked adrenoleukodystrophy and a brief review of literature. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(3):391–402.
- Ashley RA, McGee SM, Isoaalo PA, Kramer SA, Cheville JC. Clinical and pathological features associated with the testicular tumor of the adrenogenital syndrome. *J Urol.* 2007;177(2):546–9, discussion 549.
- Smeets EE, Span PN, van Herwaarden AE, Wevers RA, Hermus AR, Sweep FC, et al. Molecular characterization of testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia: Lesions with both adrenocortical and Leydig cell features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):E524–30.
- Wang Z, Yang S, Shi H, Du H, Xue L, Wang L, et al. Histopathological and immunophenotypic features of testicular tumour of the adrenogenital syndrome. *Histopathology.* 2011;58(7):1013–8.
- Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Hermus AR. Congenital adrenal hyperplasia: Pharmacologic interventions from the prenatal phase to adulthood. *Pharmacol Ther.* 2011;132(1):1–14.
- Prete A, Auchus RJ, Ross RJ. Clinical advances in the pharmacotherapy of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2021;186(1):R1–14.

Irene de Lara-Rodríguez^{a,*}, Miguel-Ángel Mangas-Cruz^a, Ana Piñar-Gutiérrez^a, Miguel-Ángel Japón-Rodríguez^b y Alfonso Pumar-López^a

^a Unidad de Gestión de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iredelara93@gmail.com (I. de Lara-Rodríguez).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.03.006>
2530-0164/ © 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.