

CONSIDERACIONES SOBRE LOS SINDROMES CLINICOS DE HIPERFUNCION CORTICOSUPRARRENAL Y SU DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

C. JIMÉNEZ DÍAZ, J. PARRA, J. L. RODRÍGUEZ MIÑÓN, M. MORALES, F. VIVANCO, F. ARRIETA y R. PASCUAL.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Madrid.

En los últimos años nuestros conocimientos acerca de los síndromes derivados de la hiperfunción de la corteza suprarrenal se han enriquecido considerablemente. En primer término, bajo el aspecto clínico, junto al síndrome adrenogenital del adulto, se han ido conociendo las diversas formas que adopta según la edad y el sexo del enfermo. La descripción de CUSHING del síndrome que lleva su nombre ha abierto otro nuevo capítulo en esta patología. Ulteriormente se han ido conociendo casos atípicos, intermedios y monosintomáticos, cuyo origen suprarrenal antes no era sospechado, y que actualmente pueden sugerirse por la sintomatología y confirmarse por la exploración funcional. Este es el segundo aspecto del progreso, el del diagnóstico funcional por el estudio de las hormonas, o sus derivados metabólicos, en el plasma y la orina, y sus modificaciones por estímulos o inhibiciones por otras hormonas. Merced a estos métodos podemos afirmar el origen suprarrenal de un síndrome, confirmar o intuir sus repercusiones y con frecuencia conocer la lesión que determina el cuadro, pues una de las peculiaridades de la patología suprarrenal es, en efecto, que lesiones de importancia distinta, hiperplasias, adenomas y tumores malignos pueden producir cuadros similares. Ahora bien, la diferenciación etiológica es fundamental para el tratamiento. Es este el tercer aspecto de los progresos que subrayamos, los resultados terapéuticos notables que hoy pueden obtenerse en unos casos con el tratamiento hormonal y en otros con la cirugía.

Desde el punto de vista clínico, hay tumores suprarrenales que no producen síntomas endocrinos, a los cuales no hacemos referencia, y los tumores "funcionantes" que sí los determinan, siendo las similitudes con la hiperplasia debidas al factor común de la hiperfunción o "hipercorticismo". KENYON¹, WALTERS y SPRAGUE², RAMBERT³ y otros han clasificado los cuadros clínicos, segregando aquéllos que varían con la edad y el sexo, y los que se influencian menos por estas circunstancias. Entre los primeros están los que pueden comprenderse, en un sentido amplio, en el síndrome adrenogenital. Siendo congénito, determina seudohermafroditismo en la infancia, la pubertad precoz, precocidad sexual y somática, homóloga en los varones y heteróloga en las hembras, aunque también en los

varones pueden originarse síntomas de feminización, muy frecuentemente asociados al cuadro de la obesidad, herculismo (obesidad macrosomática) y en ocasiones también con rasgos de los que caracterizan al síndrome de Cushing. En el adulto, el cuadro adrenogenital se destaca por el hirsutismo, virilización en ocasiones con obesidad, a veces con hipertensión y diabetes o síndrome psicopático. Desde un cuadro puro de hirsutismo (hirsutismo suprarrenal), que en la literatura francesa suele llamarse síndrome de Appert-Gallais, al de la diabetes con hipertricosis ("diabetes de la mujer con barba", de ACHARD) o al complejo (obesidad-diabetes-hipertensión-hipertricosis).

Los síndromes dominante de hipertricosis o hirsutismo plantean el diagnóstico diferencial con otras formas de hirsutismo (ovárico, congénito, etc.; v. BROSTFER⁴). La pubertad precoz adrenal, en la que suele haber hipertrófia del clítoris en la hembra y testículos pequeños en el varón⁵, con otros posibles orígenes (pineal, hidrocefalia, tumores hipotalámicos, tumores testiculares de células intersticiales, formas genotípicas), siendo difícil en el varón, donde la pubertad tiene el carácter sexual homólogo; en la hembra, el tipo homólogo no es prácticamente nunca debido al hiperfuncionamiento, limitándose el diagnóstico frente al origen por arrenoblastoma o ciertos teratomas del ovario⁶. Una gran dificultad la constituyen los casos infantiles, en los que junto a los síntomas de hiperfunción cortical con hirsutismo, seudohermafroditismo, etc., se asocian fenómenos adisonoides de insuficiencia de las otras hormonas (DOXIADIS⁷, JAILER⁸, FRANCE y NEBILL⁹), de los que hablamos ulteriormente.

A parte de los tipos mencionados que pueden englobarse dentro del hiperfuncionamiento adrenogenital, están los casos del síndrome de Cushing, integrados por el conocido síndrome de obesidad, o mejor adiposis de distribución típica facial (cara de luna), en el cuello y nuca (cuello de toro), en el tórax y abdomen, respetando las extremidades; la cifosis, estrías violáceas, el enrojecimiento, principalmente malar; también de antebrazos y manos; osteoporosis, diabetes, hipertensión, policitemia, acné, equimosis, debilidad muscular, psicodelirio, etc. El cuadro clínico es en ocasiones muy completo; otras veces predomina un grupo sintomático, produciéndose las formas monosintomáticas (obesidad-hipertensión, hipertensión-diabetes, policitemia hipertónica, astenia-osteoporosis) en los cuales el origen corticosuprarrenal puede sospecharse si se tiene conocimiento de su existencia. De las circunstancias clínicas, edad, sexo, han hecho, basados en una amplia revisión de casos, un importante estudio PLOTZ y cols.¹⁰.

Cualquiera de estos síndromes de hiperfunción suprarrenal pueden derivar de la hiperplasia, de un adenoma o de un tumor maligno "funcionante". Incluso en algunos casos el examen

histológico de las suprarrenales de ambos lados no explica la hiperfunción, no obstante lo cual la intervención puede tener un éxito brillante (WILHELM y DICKLER¹¹, ALLBRIGHT y cols.¹², etcétera). En algunos casos la existencia de hiperplasia es fácil de afirmar por el tamaño de la glándula y la proporción de sus capas, e incluso solamente en el estudio histológico, principalmente si se trata de una hiperplasia que afecta principalmente a una capa o a un tipo de células; pero en ocasiones, a pesar de los métodos;

ses a continuación discutiremos los aspectos diagnósticos, genéticos y terapéuticos más importantes.

MÉTODOS EMPLEADOS.

La determinación de los 17-cetosteroides se ha realizado según el método de DREKTER y colaboradores²⁴. La dosificación de los 17-hidroxicorticoesteroides lo fué por el de SMITH, MELLINGER y PATTI²⁵, modificado en parte según



Fig. 1.



Fig. 2.

dos histoquímicos, es muy difícil apoyar el supuesto de hiperplasia aunque haya pruebas de hiperfunción. No es infrecuente, en nuestra experiencia, advertir verdaderos microadenomas o zonas limitadas con un tipo especial de células que destaque del ambiente citológico en que están enclavadas. La hiperplasia es la lesión más frecuente en los sindromes adrenogenitales, aunque también pueden ser de origen tumoral; en el Cushing, aproximadamente 1/6 de los casos son debidos a tumores^{13, 14, 15} y¹⁶. En los niños de menos de diez años el Cushing es raro; no obstante, cuando se presenta casi siempre es debido a un tumor maligno (WEIDNER y TOWER¹⁷, KIEFER y BRONSTEIN¹⁸, SOBEL y cols.¹⁹, GOLDSTEIN²⁰, POWELL y cols.²¹). Hasta el presente hay publicados unos 40 casos de Cushing a esas edades debidos a tumores malignos, aunque también algunos casos por adenoma¹⁷ y²¹. Los tumores suprarrenales pueden no obstante dar cuadros o de Cushing o adrenogenital^{1, 2, 14, 22}, etc.; incluso en el niño, un cáncer suprarrenal puede originar el cuadro de seudohermafroditismo (ALBERT²³).

En la presente comunicación describimos nueve casos observados en los que pudo hacerse estudio hormonal e histológico, sobre cuyas ba-

FORSHAM²⁶, y las pruebas de ACTH con la técnica descrita por THORN y cols.²⁷ y²⁸, expuesta en detalle por algunos de nosotros en un trabajo precedente²⁹.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS.

Caso 1. A. Vázq. Fern. es una mujer soltera, de veinticinco años, de la provincia de Asturias, que tuvo su menarquia a los quince años, siguiendo con polimenorrea y algunas cefaleas. A los veinte años los períodos empezaron a disminuir, teniendo fases de amenorrea y al mismo tiempo aumento de peso con engorde muy dominante en la cara y tronco, hipertricosis en brazos, piernas, linea alba, mamas y cara. Cefalea muy intensa con acentuaciones críticas y vómitos. Dolor retroesternal y algunos dolores en las extremidades. Manos y pies, frios y amoratados. Depresión psíquica, tristeza, habla poco, le gusta estar callada y sola. Poliuria y polidipsia últimamente. No presenta antecedentes familiares de interés. En la exploración presenta adiposis de típica distribución, cara redonda y pastosa, mamas grandes pectorales, adiposis del vientre y parte superior del tórax, respetando las extremidades, que son más bien delgadas. Hipertricosis (bigote, barba, pubis de tipo masculino, extremidades). En las figuras 1 y 2 se reproduce su aspecto. Discreto bocio.

Examen respiratorio, negativo. Hipertensión arterial (22/15). Pulso, ritmico. Exploración abdominal, negativa. En la orina presenta una glucosuria que oscila alrededor de 15 gr. por 1.000, sin acetona, albúmina ni otros elementos anormales. Glucemias alrededor de 2 gr. Cur-

va de Exton: 2-1-3-3-9, tipicamente diabética. Urea en sangre, 0,40 por 1.000. En la sangre: G. R., 4,96 millones. V. G., 0,96. Leucocitos, 6.300. Velocidad de sedimentación: índice, 2,5. Fórmula, normal. Fondo de ojo y campo visual, normal. En las radiografías: cráneo y silla turca, normales. En la columna vertebral, osteoporosis. La exploración farmacológica de la presión arterial no demuestra respuesta a la regitina; reacción frente a T. E. A. y hexametonio, corrientes.

Estudio hormonal: La eliminación de 17-cetosteroides arroja 16,2 mg. en 24 horas y la de 17-hidroxiesteroides, 29,4 mg. Los 17-O están débilmente aumentados, pero los 17-OH lo están muy notablemente. La investigación de dehidroisoandrosterona (Allen-Patterson) es negativa.

La prueba de ACTH se reproduce en la figura 3. La respuesta es muy activa. El cromatograma de los 17-cetosteroides se presenta en la figura 4; en ella se aprecia que persiste normal el cociente androsterona (IV) etionolanolona (V), con aumento de las fracciones (II) d-isandrosterona, y sobre todo de la VI (11-OH androsterona).

Los electrolitos en el plasma fueron: Cl, 101,6 Meq. Na, 154 Meq. K, 4,9 Meq.

Reserva alcalina, 64,4 vol. CO₂ por 100.

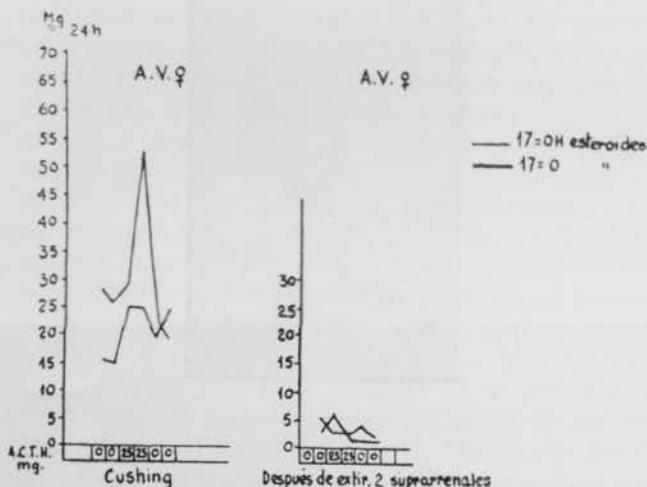


Fig. 3.

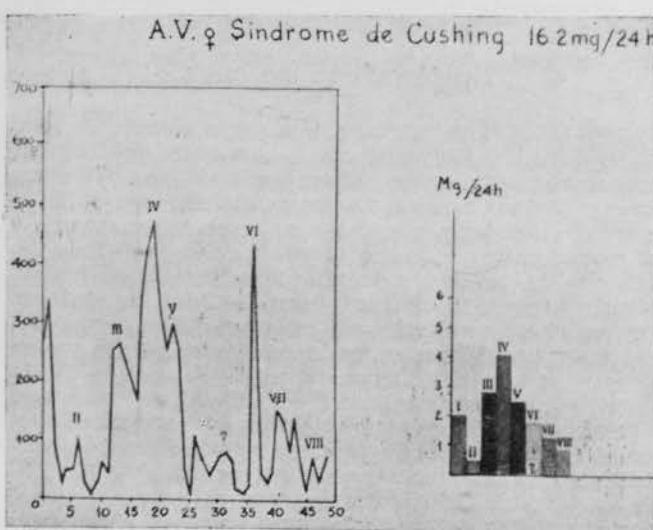


Fig. 4.

El síndrome de la enferma, integrado por adiposidad céfalo-toraco-abdominal, hipertricosis, hipertensión arterial, diabetes y osteoporosis, corresponde a un síndrome de Cushing. La explo-

ración hormonal, demostrando el aumento de 17-OH en la eliminación de 24 horas, muy notable, y la respuesta al ACTH, confirman el diagnóstico. La evolución clínica, y la negatividad de la reacción de Allen-Patterson, hacen

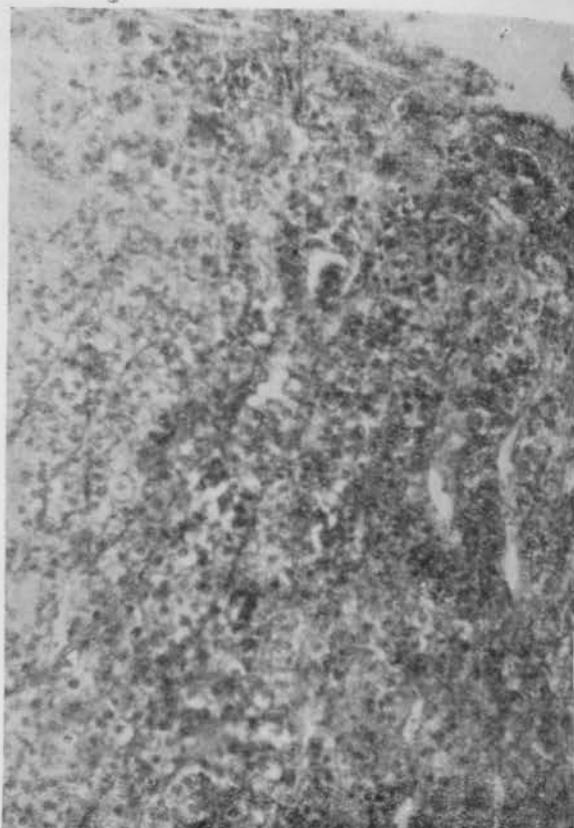


Fig. 5.

poco probable que se trate de una neoplasia maligna. El aumento, aunque discreto, de los 17-cetos, corresponde a una hiperplasia suprarrenal: las cifras no tienen la elevación que suele verse en los tumores malignos. La enferma fué operada (doctor CASTRO FARÍÑAS) con el diagnóstico de Cushing por hiperplasia suprarrenal. Previamente se le pusieron 25 mg. de cortisona y luego 100 mg. diarios en los cuatro días precedentes a la operación. Se hizo la extirpación de la glándula en el lado derecho; ésta es grande, de unos 7 cm. de largo. Al estudio histológico (doctor MORALES) aparece normal al corte, advirtiéndose algunos nodulitos: hay una evidente hiperplasia que afecta principalmente a las zonas glomerulosa y fasciculada. Aquella, presenta intensa basofilia; en el seno de la fasciculada se aprecian nódulos de células más claras, que se tiñen en naranja con el Sudán (figura 5).

En un segundo tiempo la enferma fué intervenida de resección subtotal de la otra glándula.

Actualmente se encuentra muy bien con un suplemento de 12 mg. diarios de cortisona. El cromatograma se ha normalizado y la prueba de ACTH demuestra que la respuesta al estimulo es casi nula (fig. 3).

Caso 2. M. L. Mart. Soltera, de veintiséis años, provincia de Cuenca. Se encontraba perfectamente cuando hace dos años empezó a notar que le salía pelo en la barba, bigote, así como en el pecho y muslos, aumentando también en pubis. Hace siete meses le faltó la regla, teniendo depresión, tristeza y, sin embargo, aumento,



Fig. 6.

aparece evidentemente grande, y de la que se hizo la extirpación de unas 9/10 partes. El examen histológico demuestra una hiperplasia acentuada y uniforme, aunque quizás con pre-

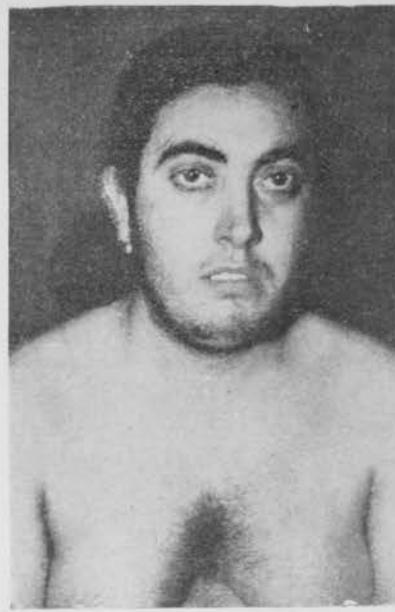


Fig. 7.

to de apetito. Aumento de grasa en el cuello y la cara. Pesadillas, insomnio, prurito. No tiene antecedentes personales ni familiares que puedan interesar.

En la exploración, adiposidad relativa céfalocervical, muy acentuada hipertricosis, como se ve en las figuras 6 y 7, que se extiende por el cuerpo con distribución viril. Acné acentuado; presión arterial, 13,5/9. Nada en la exploración física de tórax y abdomen. En la orina, nada anormal. G. R., 4,96. Leucocitos, 11.700, con neutrófilia de 75 por 100. V. Gl., 1,0. Glucemia en ayunas, 1,10. Exton: 1,26-1,20-1,06 (normal). En el suero: Cl, 104,4 Meq.; Na, 150 Meq. K, 3,7 Meq. Reserva alcalina, 46,8.

Estudio hormonal: 17-cetoesteroides, 61,4 mg. en 24 horas; 66,8 mg., dos días más tarde; 17-OH, respectivamente, 12,4 mg. y 15,6 mg. La reacción de Allen-Patterson (dehidroisoandrosterona), intensamente positiva. La prueba de ACTH, que se reproduce en la figura 8, demuestra un aumento de los 17-cetos hasta 94 miligramos en 24 horas; eosinopenia de reacción muy fuerte; los 17-OH también aumentan, aunque en menor proporción.

El cromatograma de los 17-cetos es típico del síndrome adrenogenital con gran aumento de la III-(dehidroisoandrosterona) y proporcional de las demás fracciones (fig. 9).

El cuadro clínico corresponde a un síndrome adrenogenital del adulto. La fortísima elevación de los 17-cetos era muy sospechosa de tumoración maligna más bien que de simple hiperplasia; también abonaría en el mismo sentido la fuerte eliminación de dehidroisoandrosterona. En vista de estos datos se realizó la lumbografía, no viéndose aumento de las sombras suprarrenales ni sospecha de tumor. Se consideró por tanto verosímil un tumor suprarrenal maligno, aunque no se objetivaba en el examen físico ni en la lumbografía. Preparada la enferma con cortisona se le hizo la intervención por vía lumbar sobre la suprarrenal derecha, que

dominio en la reticular, donde hay elementos basófilos que no se tiñen por el Sudán y bastantes células fuchinófilas (fig. 10). En la fasciculada se ven nódulos similares en sus caracteres

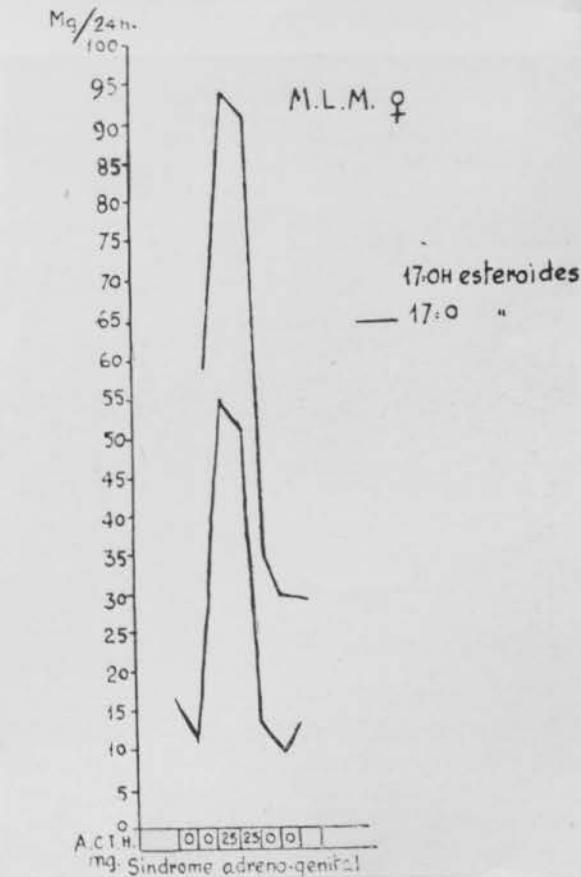


Fig. 8.

a la reticular, que interrumpen la tinción de grasa existente en el resto de aquella capa. El cuadro corresponde a una hiperplasia con predominio de la reticular, pero bastante regular; no se sorprende nada tumoral ni maligno.

dicación. Los 17-cetos descendieron a los seis días a 29,4 mg., persistiendo en 28 a los pocos días; la reacción de Allen se hizo débilmente positiva; los 17-OH siguieron igual (14,8 a 11,8). El cambio fué muy visible en lo referente

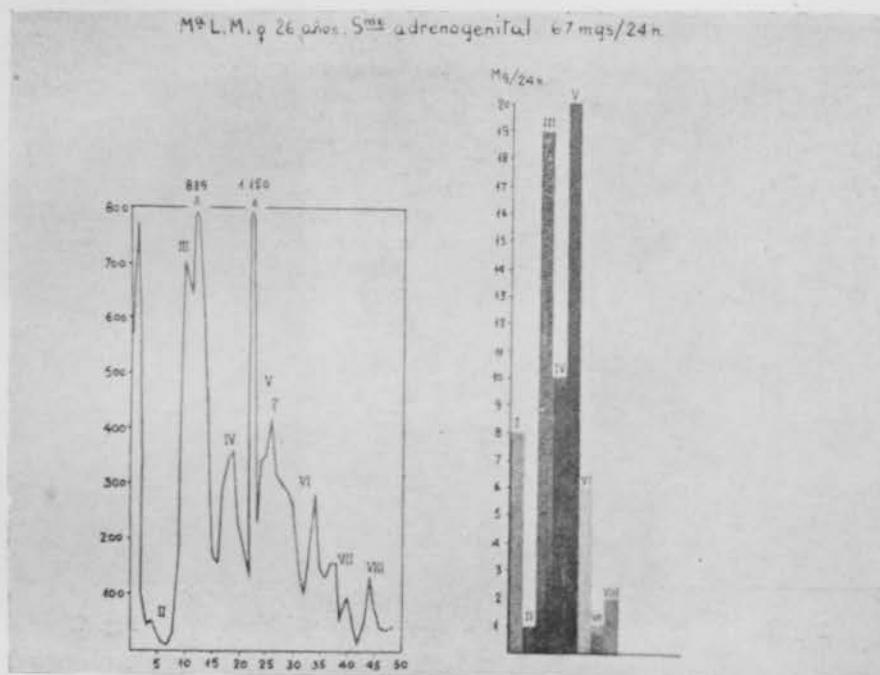


Fig. 9.

La intervención fué muy bien tolerada; los valores de electrolitos del suero se mantuvieron normales y al cuarto día se suprimió toda me-

al cromatograma de los 17-cetos urinarios, como se ve comparando las figuras 9 y 11. Un mes después de la primera intervención se de-



Fig. 10 a.

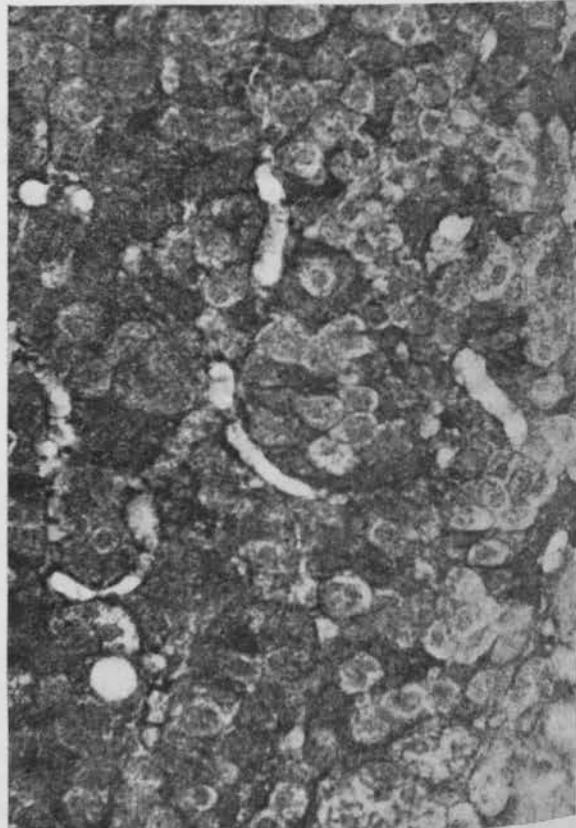


Fig. 10 b.

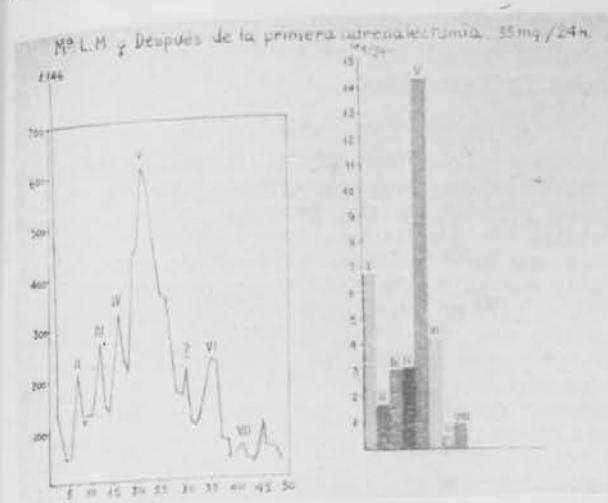


Fig. 11.

cidió realizar la segunda. La suprarrenal izquierda resultó mucho mayor: después de fijada en formol pesaba 11 gr. El estudio histológico reveló la hiperplasia intensísima en la reticular, formando a veces cordones anchos que invaden las otras dos capas. Los restos de la glomerular y fasciculada resaltan mucho por su claridad celular.

La tolerancia de la segunda operación fué perfecta; a la semana la enferma pudo levan-

existente un cierto predominio de las fracciones VI y VII.

Se trató de una hiperplasia suprarrenal con síndrome adrenogenital, en la que la adrenalectomía total de un lado, y de 9/10 del otro, ha producido la curación clínica y hormonal. Es interesante la alta cifra de 17-cetos, que parecería deber corresponder a tumor maligno, como asimismo la fuerte eliminación de dehidroisoandrosterona. También es interesante que los 17-OH no estén bajos, sino claramente elevados.

Caso 3. P. Ant. And. era una mujer de cuarenta y cuatro años, de Madrid, que dos meses antes de ingresar en la clínica tuvo un fortísimo dolor en el hipocondrio derecho que se corrió a escápula, el cual fué atenuándose, pero quedó persistente en forma más tolera-

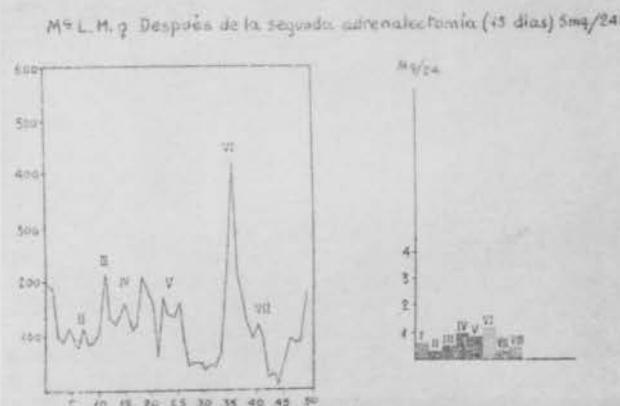


Fig. 13.

ble. Por entonces empezó a darse cuenta de que le salía vello en la cara, que fué aumentando hasta la fecha de nuestro examen. Ultimamente empezó a presentar edemas en las piernas y al mismo tiempo un estado psíquico de excitación; por las noches, estado delirante. A los cuarenta años, menopausia.



Fig. 12.

tarse, encontrándose muy bien, con espectro iónico normal en el suero y sin signos de déficit. Los 17-cetos se normalizaron, bajando a 6,2 mg. Al mes se habían normalizado ambos (17-cetos, 8,4 mg.; 17-OH, 6 mg.). La reacción de Allen se hizo negativa. En la última visita se encuentra muy bien, se ha ido cayendo el vello anormal, su cara se ha normalizado (figura 12) y tiene 17-cetos, 5 mg. y 17-OH, 3,1 mg. La presión arterial es de 11/7 y el cromatograma (fig. 13) es normal, aunque ahora



Fig. 14.

En la exploración, hipertricosis acentuadísima, como se ve en la figura 14; discreta adiposis, acné y elementos de piodermatitis en la cara y en el tórax. Por palpación se percibe una gran tumoración en el hipocondrio derecho que parece corresponder al riñón. Hígado, aumentado de volumen. Presión arterial, 18,5/12,5. Exploración del tórax, negativa. Edemas de las extremidades inferiores. ECG, normal. Velocidad de sedimentación, 11,5 de índice. Leucocitos, 9.400 con neutrofilia de 81. Orina, normal. G. R., 3.500. V. G., 1.0. Urea en sangre, 0,30. Na en el suero, 354 mg. K., 17,2 mg. Examen de fondo de ojo, normal. El estudio hormonal en la orina

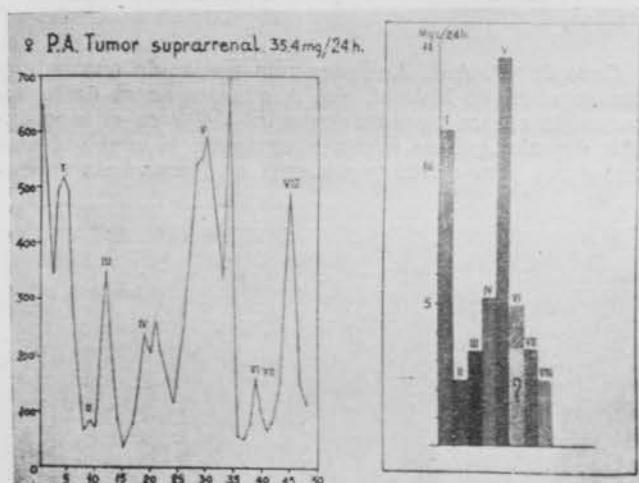


Fig. 15.

demostró una alta eliminación de los 17-cetosteroides (42,4 mg.) y muy intensa de dehidroisoandrosterona. Reacción de Allen-Patterson, muy positiva. El cromatograma de 17-cetos en la orina (fig. 15) confirma esos hallazgos, siendo el aumento a expensas de las fracciones más androgénicas I, II y III y de la etiocolanolona (V).

El cuadro clínico correspondía a un síndrome adrenogenital de evolución rápida, lo cual permitía clínicamente filiar el tumor palpable en el abdomen como una neoplasia cortical evidentemente maligna. Los hallazgos en la orina en lo referente a los esteroides confirman el supuesto. La gravedad de la enferma hizo que nos limitáramos a hacer un régimen terapéutico de sostén, falleciendo a los pocos días de su ingreso. En la autopsia (profesor FÉREZ LISTA) se encontró una suprarrenal derecha tumoral de 1.020 gr. que rodea al riñón, del cual puede dissociarse, y con la superficie llena de nódulos como guisantes; nódulos similares aparecen diseminados en el peritoneo, principalmente en el epíplon mayor, así como en toda la superficie del hígado. Suprarrenal izquierda, atrófica. Ovarios, atróficos.

El estudio histológico demostró un tumor maligno o carcinoma constituido por células poliédricas dispuestas en aglomerados y en algunos sitios en cordones, bien separados del conjuntivo. Las células son pequeñas, de núcleo relativamente grande, uniformes, observándose algunas mitosis. Con el Mallory se ven células aisladas que se tiñen intensamente en rojo, cargadas de gránulos fuchsinófilos (fig. 16).

Fué un caso de tumor maligno suprarrenal

de evolución muy rápida con síndrome adrenogenital, existiendo en el tumor abundantes células fuchsinófilas.

Caso 4. La enferma N. G. G., soltera, de treinta y cinco años, de Avila, presentó de pronto una noche, seis meses antes de nuestra consulta, un dolor brusco precordial con palpitaciones, nerviosismo y sofoco a la cara, que duró instantes, quedando de nuevo dormida a continuación. Al día siguiente, y poco después del desayuno, tuvo un fuerte dolor en la espalda, frialdad general y angustia. Estas crisis se la siguieron repitiendo, pero sobre todo su carácter empezó a cambiar; se hizo muy silenciosa, dejó de comer porque creía que le echaban drogas que la perjudicaban y empezó a tener una conducta irregular; escondía las cosas, rompía todo y luego reía, diciendo que era una broma. Consultó al psiquiatra y la hicieron electroshock. Mejoró algo de los síntomas psíquicos, pero sus trastornos persistieron y empezó a quejarse de cefalea y crisis de palpitaciones y fué engordando hasta subir 15 kg. de peso. Al mismo tiempo le salió vello por la cara; los períodos eran escasos. Algunos catarros; tuvo un cólico nefrítico.

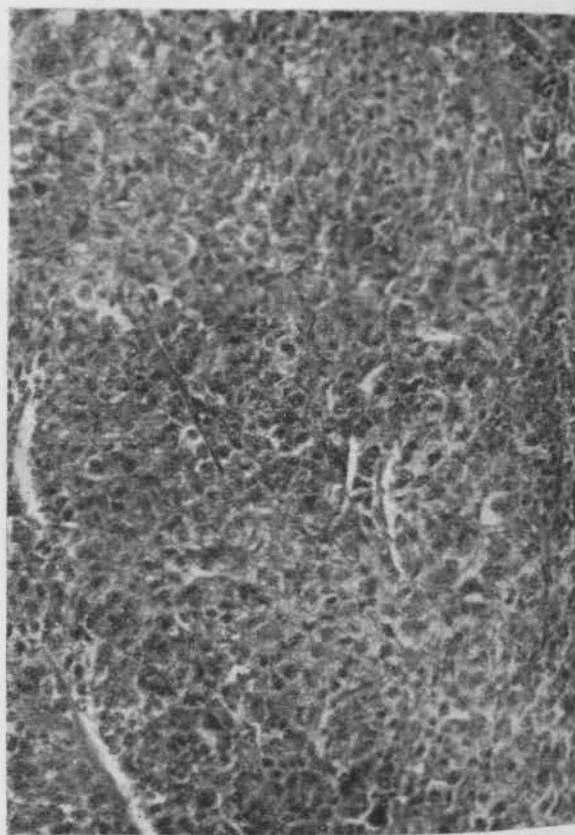


Fig. 16.

En la exploración era una enferma obesa difusamente, con cara redonda e hipertricosis (fig. 17), abdomen y muslos grasos. Extremidades cortas. Presión arterial, 16,5/10. Nada a la exploración del tórax ni a la palpación abdominal. El examen de fondo de ojo y campo visual eran normales. En la orina, glucosuria, que oscilaba de 10-30 gr. por 1.000. Glucemia basal, 0,97. G. R., 7,5 millones. V. G., 1,0. Leucocitos, 7.800; fórmula con neutrofilia de 73. La eliminación de 17-cetosteroides era de 21,6 mg., oscilando entre este valor y 25,3 en distintos exámenes. Reacción de Allen-Patterson, positiva débil. El esterograma por cromatografía de la orina (fig. 18) demostró un aumento de la fracción VI (11-OH androsterona), como suele verse en el Cushing, pero también estaban muy altos los β-esteroides (I-III).

Los 17-hidroxis estaban francamente aumentados (21.6 mg.). No se pudo en este caso hacer aún el estimulo con ACTH.

El cuadro de esta enferma correspondía a un Cushing con diabetes, obesidad, hipertensión, hipertricosis y acentuados trastornos psíquicos. El aumento simultáneo de los 17-cetos hacía



Fig. 17.

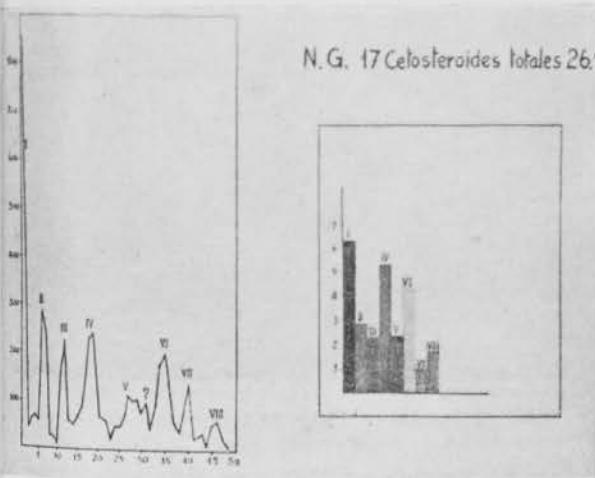


Fig. 18.

pensar en una hiperplasia. Con este diagnóstico se hizo primero la intervención sobre la suprarrenal derecha, encontrando (doctor CASTRO FARIÑAS) una suprarrenal muy aumentada de volumen, aunque sin aspecto tumoral. En el estudio histológico de la glándula (fig. 19) presenta una medular muy estrecha y en la zona glomerulosa de la cortical hay unas formaciones adenomatoides, hiperplasia general y abundantes células fuschsinófilas que no se limitan a una capa, sino que aparecen irregularmente y son elementos ricos en lipoides.

La enferma no toleró la intervención y falleció a los cuatro días.

Caso 5. G. de C. es una enferma de veintidós años, soltera, que tiene el único antecedente de haber padecido asma, que ulteriormente se le quitó. Desde unos dos años antes de nuestro examen, la enferma, estando bien en general, empezó a tener preocupaciones; primeramente, tenía reacciones de ansiedad de motivación variable. Más adelante, empezó a preocuparse de la autenticidad de sus sentimientos y afectos; en una temporada tenía el temor de perder el pelo porque tenía seborrea, a la que se sumó el acné. Los períodos se hicieron más escasos, llegando a tener alguna falta; a tra-

cido asma, que ulteriormente se le quitó. Desde unos dos años antes de nuestro examen, la enferma, estando bien en general, empezó a tener preocupaciones; primeramente, tenía reacciones de ansiedad de motivación variable. Más adelante, empezó a preocuparse de la autenticidad de sus sentimientos y afectos; en una temporada tenía el temor de perder el pelo porque tenía seborrea, a la que se sumó el acné. Los períodos se hicieron más escasos, llegando a tener alguna falta; a tra-

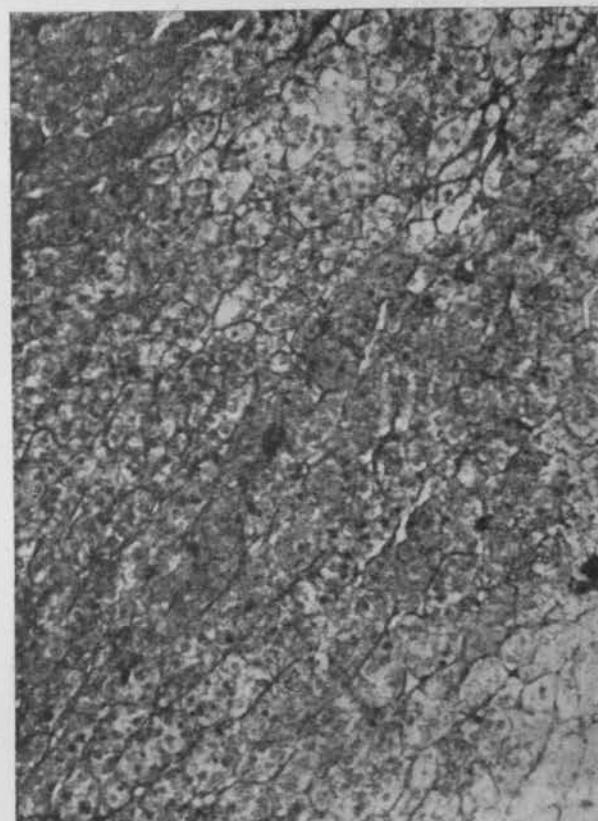


Fig. 19.

vés de ellos se sistematizó su preocupación alrededor de su sexualidad, dudando si era normal o no, y teniendo miedo del trato con otras mujeres. El trastorno llegó a una intensidad torturante, recluyéndose en casa y negándose a ver a nadie. Fué tratada por algún psiquiatra y considerada como anakástica, esquizofrénica, etc.

En nuestra exploración no encontramos ninguna anormalidad manifiesta salvo una hipertricosis evidente, aunque no muy intensa, en las extremidades, abdo-

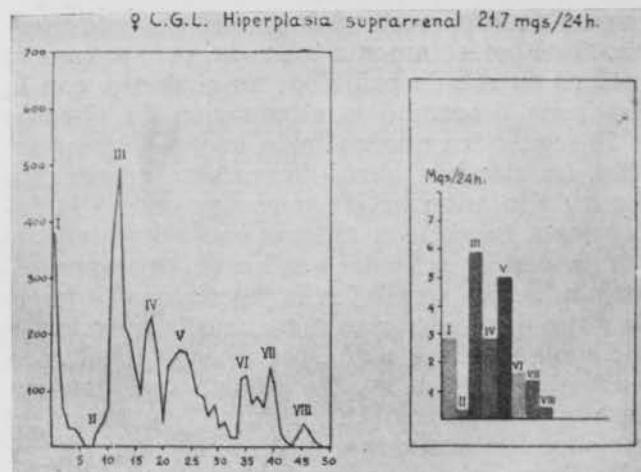


Fig. 20.

men y cara. Esto condujo al examen hormonal en la orina, hallándose 21,7 mg. de 17-cetosteroides y 7,7 miligramos de 17 OH.

La reacción de Allen-Patterson fué muy positiva. El esterograma urinario (fig. 20) demostró un claro aumento de la fracción III y con inversión IV y V. El resto de los análisis y exploraciones fueron negativos. La lumbografía no demostró imagen de tumor.

En este caso la sintomatología era puramente psíquica, siendo interesante el contenido de su idea delirante: temor a la homosexualidad. La exploración hormonal reveló un aumento de 17-cetosteroides, evidentemente correspondien-

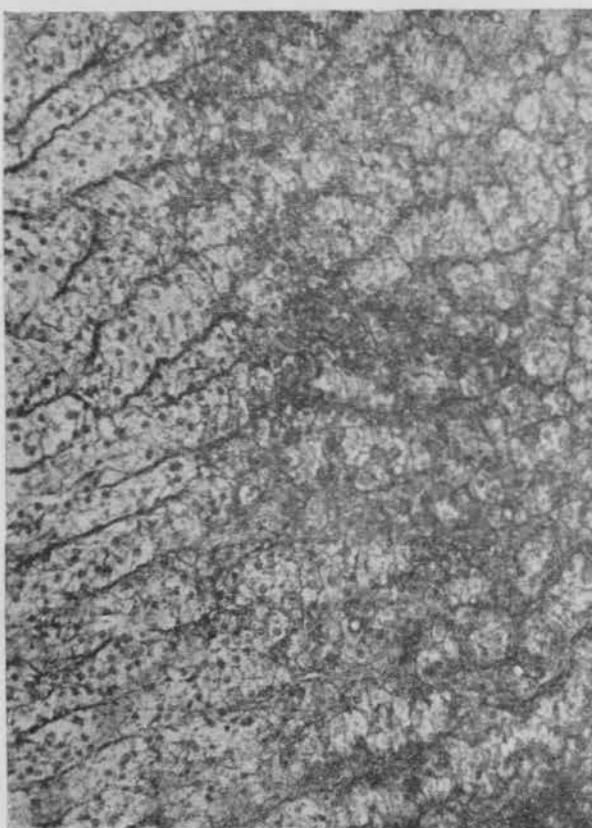


Fig. 21 a.



Fig. 21 b.

tes a una hiperplasia o quizás a un tumor por el aumento de dehidroisoandrosterona. Por todo esto se decidió la intervención, haciendo primero la suprarrenalectomía subtotal del lado derecho. Fué perfectamente tolerada, pero apenas si mejoró su estado psíquico; no obstante, con la cortisona descendió la eliminación de 17-cetos a 12 mg., cifra que no pudo hacerse descender más. La glándula obtenida era algo grande. En vista de lo anterior pensamos que quizás la hiperplasia fuera más intensa en el otro lado, y por la persistencia del cuadro psíquico nos vimos inducidos a extirpar la suprarrenal izquierda. Se obtuvo una glándula como la anterior.

La segunda operación fué muy bien tolerada y rápidamente su cuadro clínico fué atenuándose y desapareció totalmente. Reapareció el período, fué desapareciendo la hipertricosis y la enferma se encuentra perfectamente. El último análisis hormonal arroja normalidad.

El estudio histológico de las suprarrenales demuestra hiperplasia (fig. 21). La zona glomerular ofrece zonas hiperplásicas que hacen prominencia en la fasciculada. Esta aparece normal. La reticular es ancha y en la zona de contacto con la medular aparecen algunas células formando folículos con sustancia coloide, similar a lo que se ve en el lóbulo intermedio de la hipófisis. Las granulaciones son sudanófilas en las zonas glomerular y fasciculada. En parte de la fasciculada y la reticular hay abundantes células fuschsinófilas. Hay aumento de fosfatasa en la reticular.

Caso 6. La enferma E. Yu. acudió a la policlínica solamente porque en los últimos meses había notado una hipertricosis que se fué acentuando progresivamente; afectaba sobre todo a la cara (bozo, barba) y en menor cuantía a las extremidades. Discretamente obesa; períodos escasos. La exploración clínica no denotaba nada especial de los diversos aparatos. Presión arterial normal. La cifra de 17-cetosteroides era bastante alta (25,7 mg) y la reacción de Allen-Patterson, positiva débil. En el esterograma urinario (fig. 22) se ve un aumento de III y VI e inversión poco intensa de IV y V.

En esta enferma el diagnóstico fué de hirsutismo simple de origen suprarrenal, inclinándonos más a la idea de una simple hiperplasia no tumoral. El tratamiento con cortisona era mal tolerado por la enferma a las dosis que descendían sus 17-cetosteroides insuficientemente. Por ello aconsejamos la intervención, que se hizo sobre el lado derecho, extirpándose una suprarrenal evidentemente hiperplásica. El examen histológico presentó ancha porción consti-

tuida por células claras de gran protoplasma, seudoxantomas, con gran cantidad de lipoides tingibles por el Sudán (fig. 23). También se evidencia por el Mallory un aumento, no muy notable, de células fuchsinófilas.

Se trata, en suma, de una hiperplasia benigna con hirsutismo. Después de la intervención, los 17-cetosteroides han descendido a 14,9 mg., si bien el esterograma no se ha modificado sensiblemente. Antes de proceder a la segunda intervención, dado lo bien que se encuentra la enferma, está siendo tratada con hidrocortisona.

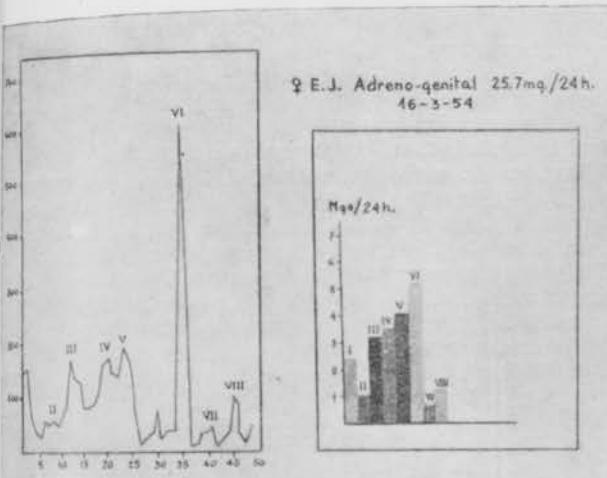


Fig. 22.

Caso 7. La joven B. Bell. G., de veintiún años, fué vista por nosotros por haberse descubierto una hipertensión arterial. Había comenzado tres meses antes por cefalea, algia disnea de esfuerzo y sobre todo vómitos perniciosos. Con ello ingresó en un hospital, donde encontraron presión arterial de 24/16 y en algún análisis indicios de albúmina. En aquel centro vieron: Velocidad de sedimentación, 19,7 de índice. G. R., 3,0 millones. Leucocitos, 9.750. Urea en sangre, 0,64, que bajó a 0,21 al quitarse los vómitos. Los períodos, que siempre habían sido normales, se suprimieron. Desde allí vino a nuestra clínica. Nosotros la hallamos con muy buen aspecto. Presión arterial, 22/16, tonos algo timpánicos, no edemas. Hipertricosis discreta en la cara y vello púbico, que asciende hasta el ombligo. Presiones en las extremidades inferiores como en las superiores. A rayos X, hipertrofia discreta izquierda. El ECG, sobrecarga izquierda iniciada; con la inyección de regitina no se ve modificación en la presión arterial. Responde también débilmente al hipometonio. En el examen de la sangre, 4,0 millones. G. R., sin alteraciones en la serie blanca. V. S., 61 ind. Urea en sangre, 0,34 gr.; descarga ureica (S. B. C.), 51,7 por 100. En la orina no hay albúmina; en alguno de los numerosos análisis realizados aparecen indicios solamente. Recuento de Add^e: Cilindros, 390.000. Hematies, 390.000. Leucocitos, 1.170.000 (en 12 horas). El cultivo de la orina fué positivo para *Escherichia coli* y *Enterococcus*. La urografía descendente demostró una eliminación normal sin verse alteraciones en el sistema excretor. La pielografía ascendente tampoco demuestra nada significativamente patológico. El fondo de ojo demuestra vasos de calibre disminuido con un exudado blanco-grisáceo en el trayecto de los vasos temporales superiores (retinopatía angiospástica). La exploración ginecológica es negativa. La exploración radiológica digestiva es también negativa.

Después de todo lo reseñado la enferma fué considerada como una hipertensión juvenil sin

lesión renal, de evolución hacia la malignidad, con retinosis y descenso de función renal. No siendo una nefrítica ni teniendo nada en el aparato urinario, no se encontraba causa para su hipertensión a la edad que ella tenía. No obstante, dada su evolución hacia la malignidad, consideramos que era un caso en el que debía hacerse la simpatectomía total con adrenalectomía. Se realizó primero la intervención en el lado derecho. Además de la simpatectomía se extirpó la suprarrenal en 2/3. El estudio histológico de esta suprarrenal, que no parecía grande, nos produjo la sorpresa de su hiperplasia (figura 24), que afecta electivamente a la reticular, cuyas células no dan las reacciones histoquímicas propias de la zona (reacciones de lipoides negativas). En cambio, hay un manifiesto aumento de células fuchsinófilas también en la fasciculada. El cuadro correspondía a una hiperplasia con aumento de la reticula-

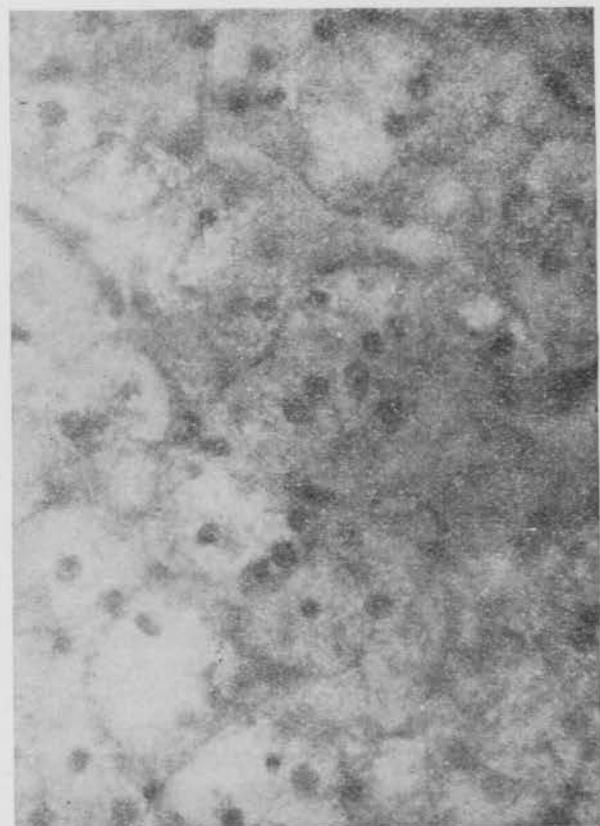


Fig. 23.

lar. Se hizo entonces el estudio hormonal en la orina, encontrándose valores de 17-cetos normales (6 mg.) y de 17-OH de 8 mg. (24 horas). No obstante, como la enferma siguió después con la misma hipertensión, y los fenómenos de fondo de ojo empezaron a acentuarse, consideramos conveniente hacer la intervención en el lado opuesto. Se hizo la simpatectomía y se extirpó la suprarrenal de ese lado totalmente. La presión arterial descendió hasta 12, quedando después en 17,5/14, pero a los dos días presentó vómitos y acentuada hipertotasemia. Con cortisona, sueros, etc., se fué atenuando el

síndrome de déficit y la enferma se fué restaurando. Al principio tenía una hipotensión ortostática que no la permitía salir del lecho: en clinoposición tenía 17/8. El equilibrio electrolítico era ya normal y su estado subjetivo fué mejorando de modo progresivo. Poco a poco ha ido quitándose la hipotensión ortostática y llegó a tolerar bien andar y estar sentada. Las presiones

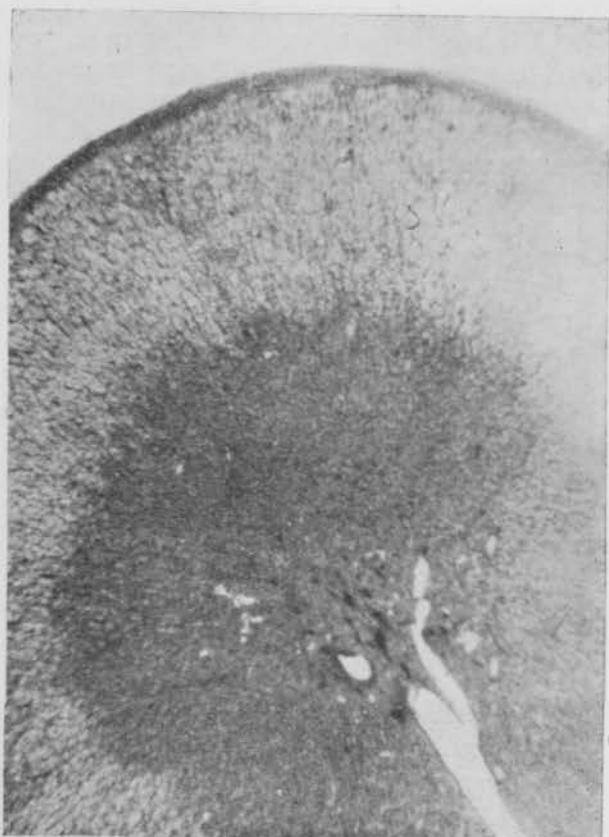


Fig. 24.

se han igualado en las distintas posiciones, oscilando la máxima de 10 a 14 y la mínima de 9 a 6,5. Una prueba de ACTH ha dado un resultado normal, como se ve en la figura 25.

Esta enferma es sumamente interesante por objetivarse una hiperplasia suprarrenal fuchsinófila de la reticular, sin otro síntoma ostensible que la hipertensión grave aparentemente primaria. Ulteriormente hemos valorado la hipertricosis evidente, aunque no muy intensa, y la amenorrea. Nos parece corresponder a un Cushing todavía no desarrollado y de tipo muy monosintomático en el sentido de la hipertensión arterial. El éxito de la intervención ha sido realmente brillante.

Caso 8. M. C. R. era un chico de diecisiete años, de Asturias, al que hemos tenido oportunidad de observar durante tres años. Sobre los trece años, habiendo sido de aspecto normal, empezó a engordar y a ponerse muy colorado, la cara se puso redonda, el cuello muy abultado, así como la nuca y la parte superior del tórax y el abdomen, hasta llegar a adoptar el aspecto que se ve en la figura 26, que es el que presentaba a su ingreso. La cara y el hábito corpóreo, así como la distribución de la adiposidad, eran típicas del Cushing, confirmándose éste con las grandes estrías violáceas. La adiposidad dificul-

taba su respiración; tenía que estar constantemente sentado en la cama con 84 pulsaciones y 14/9 de presión arterial. En la orina, nada anormal. En la sangre, G.R., 4,6 millones. Leucocitos, 6.000 con 74 PN. Glucemia basal, 0,82. Curva, 1,0-1,17-1,09 (normal).

Iones en el suero ($\text{Na}/\text{K}/\text{Ca}/\text{P}/\text{Cl}$), normales. En las radiografías de huesos, osteoporosis, incluso en el cráneo; silla turca, normal. Campo visual y fondo de ojos, normales. La determinación de 17-cetosteroides arroja un valor medianamente elevado (17,3 mg./24 horas). Por entonces no había técnica para los 17-OH. Hicimos el diagnóstico de Cushing y se empezó por hacer la radioterapia de la hipófisis, que no produjo ninguna modificación en el cuadro. Se le trató además con cura de deshidratación y adelgazamiento y mejoró discretamente. Durante muchos meses fué observado en nuestra clínica hasta que se decidió, después de una lumbografía que no dió nada significativo, la intervención sobre la suprarrenal izquierda, que es extirpada totalmente con perfecta tolerancia. La mejoría que tuvo a continuación fué considerable, no solamente por el descenso de los 17-cetos, que llegaron a 8 mg., sino por su aspecto, que fué normalizándose, como se ve en la figura 27.

Pronto, sin embargo, comenzó a tomar el mismo aspecto anterior (fig. 28); los 17-cetos subieron a 14-16 miligramos y los 17-OH, cuando se pudieron dosificar, resultaron de 18,8 mg., muy elevados; la reacción de dehidroisoandrosterona fué negativa. Se vió que la perfusión cortical persistía después de haber tenido un periodo intermedio de franca declinación y se decidió hacer la intervención parcial sobre el otro lado. En el acto operatorio el enfermo murió. En la sección se tomaron la hipófisis y la suprarrenal derecha.

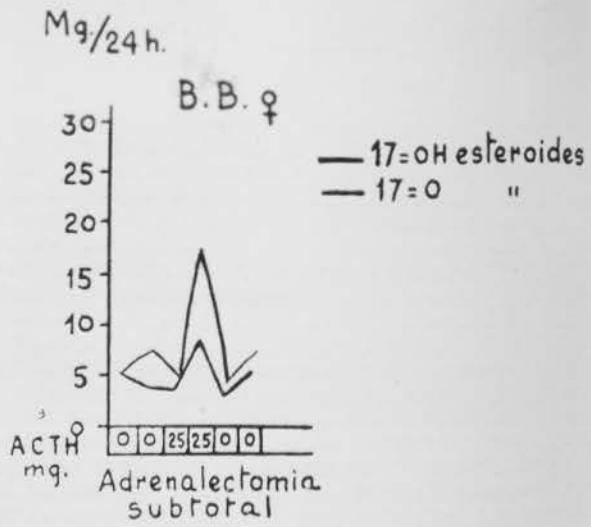


Fig. 25.

El examen histológico de la suprarrenal derecha demostró una glándula aproximadamente doble de la izquierda extirpada antes con hiperplasia histológicamente moderada, aunque se reconocen zonas fuchsinófilas numerosas en la fasciculada y zonas muy ricas en lipoides (figura 29). La hipófisis muestra un aspecto y tamaño normales. El lóbulo anterior presenta disposición cordonal, viéndose algunas pequeñas cavidades con coloide. Con hematoxilina Carazzi-eosina se ven células de gran protoplasma poliédricas en rosa claro, que pueden tener un núcleo grande o dos. Estas células, cromófobas o eosinófilas, están distribuidas en manchones.

Se trató de un Cushing juvenil con hiperplasia suprarrenal. La extirpación de la primera glándula hizo retroceder el cuadro, pero segu-

ramente al restar freno a la hipófisis se produjo la hiperplasia de la otra, que motivó la recidiva.

Caso 9. D. P. Referimos como tal otro caso que pertenece al profesor V. GILSANZ, quien amablemente nos

le hizo ver y nos confió el estudio hormonal, que ha sido ya publicado por él y sus colaboradores. Era un chico de nueve años con pubertad precoz y macrogenitosomía, fuerte virilización con gran hipertricosis, hipertensión arterial (18/10) y un tumor palpable en zona renal. La eliminación de 17-cetosteroides fué de 61 miligramos en 24 horas con reacción de Allen-Patterson



Fig. 26.

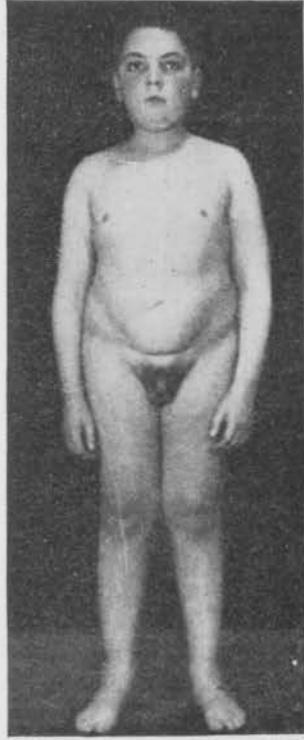


Fig. 27.



Fig. 28.

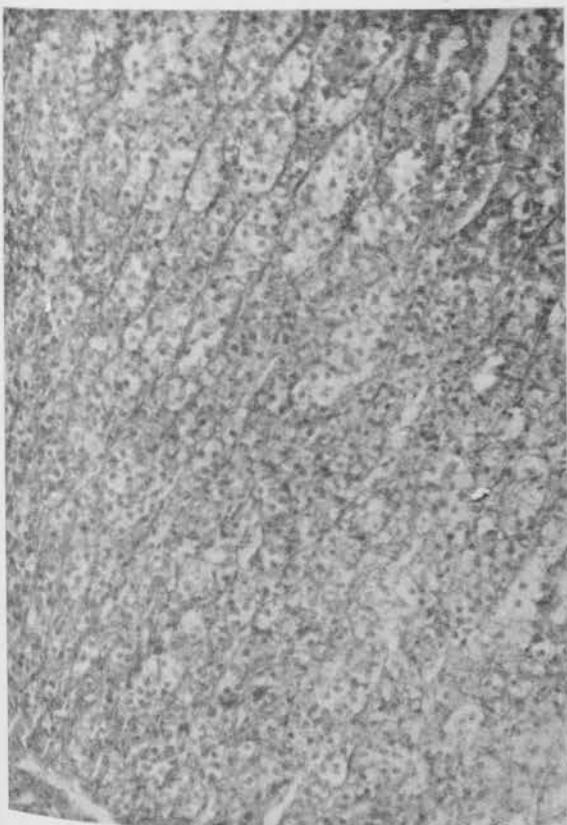


Fig. 29.

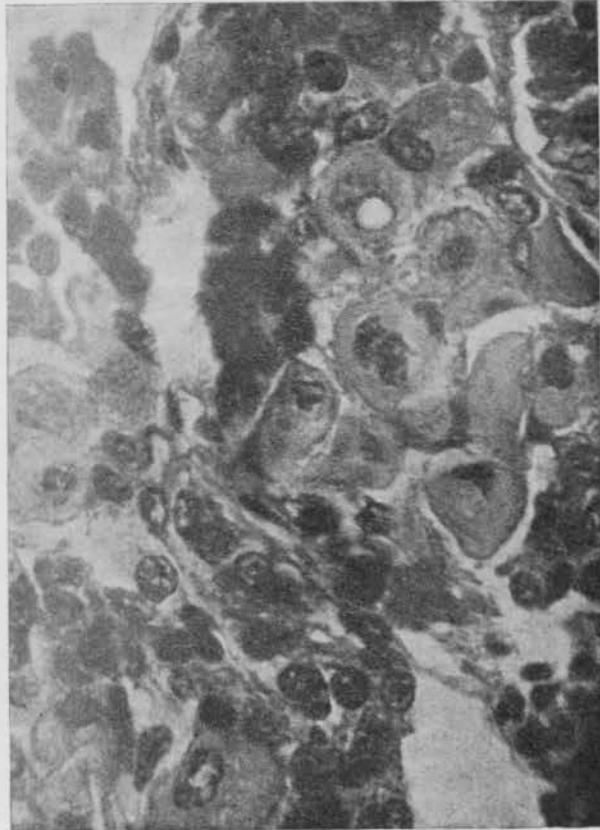


Fig. 30.

muy intensamente positiva. En la intervención se encontró un tumor suprarrenal y metástasis hepática. El tumor pesó 2.950 gr. y su estudio histológico demostró tratarse de un carcinoma suprarrenal. Mejoró después de la intervención, pero a los cuatro meses recidivó, apreciándose el crecimiento de la metástasis hepática, al tiempo que los 17-cetos, que habían bajado, volvieron a elevarse a 32,5 (la metástasis es de pensar que era funcional).

El cromatograma de 17-cetos, realizado en este momento, da un gran aurnento de las fracciones VI y VII, así como de los β -esteroides (fig. 31).

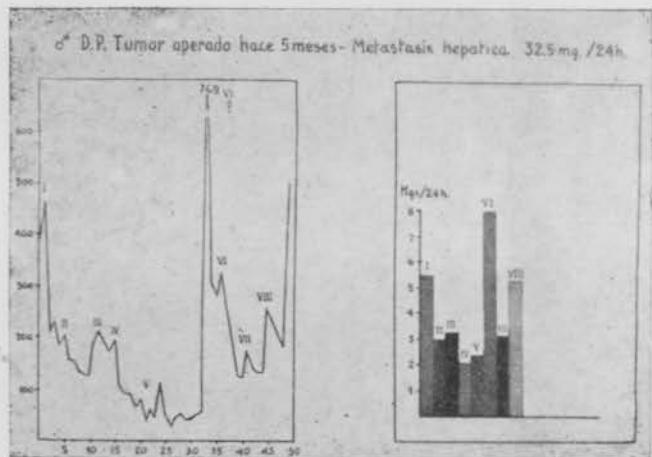


FIG. 31.

Es un caso de síndrome adrenogenital prepupal con pubertad precoz, hipertricosis, etcétera, por carcinoma de la corteza suprarrenal de evolución muy maligna.

COMENTARIOS.

Podemos ahora sintetizar las anteriores observaciones en la tabla I.

Esta clasificación de los casos, salvo en los extremos, es un poco artificiosa por cuanto, en la práctica, se dan muchos casos mixtos en los que al lado de síntomas habituales del Cushing hay otros del tipo adrenogenital. En cada uno de esos dos tipos principales hay síntomas comunes. La diabetes, por ejemplo, se da en ocasiones en el Cushing, pero otras veces se asocia simplemente con virilización sin ningún signo de los típicos de aquél. La hipertensión puede faltar en ambos, o puede darse en el Cushing, y también aparecer, como ocurrió en nuestro caso número 7, asociada solamente a hirsutismo. El hecho de que el mismo tipo general de lesiones, la hiperplasia y los tumores endocrinos, puedan producir cuadros variados, no tendría otra explicación sino la electividad del proceso sobre células encargadas de la elaboración de cada tipo de hormona; una prueba ulterior de esto se ve en los casos últimamente descritos por CONN de tumores con hiperaldosteronismo. No obstante, es muy difícil afirmar en qué zona y por qué tipo de células se forman cada una de las hormonas principales. Parece que la zona reticular grande en el feto, que ulteriormente dis-

TABLA I
SINTESIS DE LOS NUEVE CASOS OBSERVADOS

Número	Edad de comienzo	Sexo	Diagnóstico	Lesión	Síntomas principales	Terapéutica	Resultados
1	20	F.	Cushing	Hiperplasia	Obes., hípert., hirsut., diab. y osteopor.	Resección subtotal	+++
4	35	F.	Cushing	Hiperplasia	Diab., hípert., obes., psicop. e hirsut.	Resección	Muerte.
8	16	M.	Cushing	Hiperplasia	Obes., híprt. y osteopor.	Resección subtotal	Muerte.
2	24	F.	Adrenogenital	Hiperplasia	Híprt., amenorr., psicop. y obes.	Resección subtotal	+++
3	44	F.	Adrenogenital	Tumor maligno	Idem id.	—	Muerte.
5	20	F.	Adrenogenital	Hiperplasia	Psicop. e hirsut.	Resección subtotal	+++
6	25	F.	Hirsutismo	Hiperplasia	Hirsutismo	Resección unilateral	±
7	20	F.	Hipertensión suprarrenal	Hiperplasia	Hípert. e hirsut.	Resección subtotal	+++
9	9	M.	Adrenogenital	Tumor maligno	Híprt., e híprt., pub. precoz	Resección tumor.	Muerte.

minuye con rapidez después del crecimiento, sería la zona de producción de los andrógenos (zona fuchsinófila, VINES³⁰), en la glomerulosa podrían producirse los mineralcorticoides (aldosterona) y en la fasciculada las hormonas "S", glucocorticoides (cortisona, hidrocortisona). El tipo histológico de la hiperplasia comparada con el cuadro clínico podría contribuir al esclarecimiento de esta cuestión. En el caso número 2, con síndrome adrenogenital, la hiperplasia era efectivamente reticular sobre todo y con aumento de células fuchsinófilas, y en el caso 7, con gran hipertensión y discreto hirsutismo, la hiperplasia también era dominante mente reticular; en el caso 6, que por ofrecer solamente virilización atenuada sin otros síntomas que los psíquicos, podría esperarse una hiperplasia muy localizada reticular, se vió que también abarcaba a la glomerulosa. En los casos de Cushing, el primero mostró la hiperplasia dominante en la glomerular y fasciculada; el cuarto era dominante mente, aunque no de modo único, de la glomerular y fasciculada, y en el octavo, dominante la hiperplasia en la fasciculada. Parece verse una cierta correlación, que no es, sin embargo, lo bastante segura para poder inferir del examen histológico, cómo debió ser el síndrome clínico. Pensamos que la disposición en las tres clásicas capas no indica que en cada una exista cierto tipo de células solamente, sino que hay células predominantes, pero sin exclusión de las otras. Esto no lo podremos saber con certeza sino a través de métodos histoquímicos que vayan desarrollándose; por lo pronto, con el Mallory se ven células fuchsinófilas en diversas capas en los casos que hemos analizado. El espectro hormonal obtenido de la orina permite establecer tipos de combinación congruentes con el cuadro clínico.

Con todo, resulta evidente que la hiperplasia suprarrenal que condiciona el Cushing es distinta en sí de la que acompaña a los otros síndromes. El síndrome adrenogenital, en sus diversas variantes de intensidad y polimorfismo, tiene ante todo la peculiaridad de influirse por la cortisona e hidrocortisona. WILKINS y colaboradores³¹ y³² demostraron cómo la cortisona inhibe en el síndrome adrenogenital la eliminación de los 17-cetosteroideos, permitiendo cuan do se regula la dosis para obtener la normalización (sobre unos 8 mg.) la regresión de todos los síntomas, disminución del hirsutismo, modificación morfológica, reaparición de los períodos en enfermas amenorreicas e incluso desarrollo de los testículos en los casos juveniles masculinos³³. Posteriormente, otros autores han confirmado los mismos efectos (BISHOP y colaboradores³⁴, BAYLISS y cols.³⁵, nosotros, et cetera). Esto ha permitido lógicamente establecer la tesis de que lo primario sea un defecto de formación de glucocorticoides (E y F), en cuya virtud falte el freno a la hipófisis y ésta se traduzca en una sobreestimulación de las otras actividades suprarrenales con sobrefor-

mación de andrógenos. BARTTER y cols.³⁶ vieron cómo la inyección de ACTH aumenta la eliminación de 17-cetos y cómo la cortisona la inhibe, y supusieron que el mecanismo de la hiperplasia sería a través de la hipófisis no frenada en virtud de la falta de glucocorticoides, pudiéndose seguir formando los andrógenos que no actúan de frenadores; el defecto primario podría ser un error congénito o estado disenzimático que bloqueara la síntesis de E y F. La tesis de HECHTER y cols.³⁷ es que la vía habitual sería desde el colesterol a la pregnenolona, y ulteriormente a la progesterona, produciéndose la hidrocortisona por una triple hidroxilación en las posiciones 17, 21 y 11, habiéndose encontrando las tres hidroxilasas en las suprarrenales; como en la orina de estos enfermos se eliminan esteroides con 17-OH, se ha pensado más bien en el bloqueo de la 11, y sobre todo de la 21 hidroxilación (DÖRFMAN³⁸). El aumento de pregnanetriol, de gran valor diagnóstico según los estudios de BONGIOVANNI y cols.³⁹, confirma la existencia de bloqueo; pero EBERLEIN y BONGIOVANNI recientemente⁴⁰, en virtud de nuevas investigaciones, concluyen que se trata de algo más complejo que el simple bloqueo de la C₂₁ hidroxilasa. También recientemente los mismos autores⁴¹ han visto que los 17-OH del plasma aumentan en el Cushing por inyección de ACTH; aceptándose que la síntesis de corticoides se realiza por dos vías: una, la reseñada a través de la progesterona, y otra, directamente desde el acetato no influenciable por el ACTH; cabe la posibilidad en el Cushing de una alteración primitiva, o como consecuencia del exceso prolongado de ACTH, de esta segunda vía.

En todo caso se ve que la hiperplasia, que puede en el caso del Cushing deberse a una hiperfunción basófila, primaria, de la hipófisis, es principalmente la consecuencia de una anomalía fermentativa y, por consiguiente, metabólica de la suprarrenal. Es incluso verosímil que en una gran parte de los casos, por lo menos, esta anomalía sea de base genotípica. CHILD y GRUMBACH⁴², estudiando los parientes de los enfermos, han hallado la misma peculiaridad bioquímica distribuida en forma que hace pensar en un gen recesivo autosomal.

La utilidad diagnóstica de las pruebas hormonales es actualmente de importancia definitiva:

1. *La determinación de la eliminación de los 17-cetosteroideos en 24 horas.*—En el síndrome adrenogenital el aumento por encima de los 14 miligramos ofrece un evidente valor ya; en los casos de cierta intensidad se alcanzan cifras de 30-40 mg. y en algunos por encima. En general, las grandes eliminaciones corresponden a los tumores malignos, como se ha visto en nuestros casos; no obstante, la enferma número 2 tenía una hiperplasia simple y eliminaba 61,4 mg. En el Cushing por hiperplasia las eliminaciones están algo aumentadas (15-20), en el adenoma son más bien bajas y en los tumores funcionantes

muy altas. FORBES y ALLBRIGHT analizaron los valores en 90 casos⁴³, obteniendo por término medio 18,1 mg. en hiperplasias, 5,7 mg. en adenomas y 124,4 mg. en tumores malignos.

2. *La eliminación de los 17-hidroxicorticoesteroides*, actualmente realizable con cierta facilidad, abre un nuevo campo en el diagnóstico, al cual recientemente hacemos referencia en otra publicación de nuestro Instituto²⁹. Lo típico es su elevación manifiesta en el síndrome de Cushing, modificándose poco en los casos de síndrome adrenogenital. Es todavía más interesante su modificación por la inyección de ACTH.

3. *La eliminación de dehidroisoandrosterona*, o la sencilla prueba que deriva de ella, de fácil aplicación clínica, o *reacción de Allen-Patterson*. Los cromatogramas de esteroides demuestran el aumento en los casos de tumor, principalmente de la eliminación de dehidroisoandrosterona. En los tumores hemos visto los valores más altos de 17-cetos asociados con reacción de Allen-Patterson muy positiva. Esto ha sido señalado por otros; GARDNER y MIGEON⁴⁴ han visto que su disminución por la cortisona corresponde a las hiperplasias y en cambio no se influye en los tumores. En dos ocasiones nosotros hemos encontrado reacción de Allen muy positiva con valores altos de 17-cetos y, sin embargo, se trataba de hiperplasias, pero, no obstante, ese conjunto debe hacer pensar en un tumor.

4. *La prueba de Jailer*, es decir, la disminu-

ción de los 17-cetos por el suministro de cortisona en las hiperplasias, y no en cambio en los tumores⁴⁵ y⁴⁶ tiene sin duda un cierto valor. En los casos de hiperplasia se pueden conseguir con dosificaciones adecuadas descensos de los 17-cetos. En cambio, en los tumores, por tratarse de una sobreformación autónoma, no sometida a la influencia del ACTH, la cortisona no la inhibe. No obstante, no se le puede dar un valor patognomónico; GILSANZ y cols.⁴⁷ han demostrado el fallo de la prueba en ambos sentidos.

5. *La estimulación por el ACTH*.—En un principio, atendiendo a las variaciones de los eosinófilos y de los 17-cetos⁴⁸, su valor era muy limitado y ha sido abandonada. Actualmente la prueba alcanza un valor notable estudiando la respuesta de los 17-cetos y 17-OH. GRUMBACH y cols.⁴¹ han visto el aumento de los 17-OH en el plasma, tanto en forma libre como en la conjugada por la inyección de ACTH, y asimismo CHRISTY y cols.⁴⁹, siendo este incremento especialmente intenso en el Cushing y también en el tercer mes del embarazo. THORN y colaboradores⁵⁰ han estabilizado la prueba por inyección intravenosa durante dos días de ACTH. En esta forma su valor diagnóstico, tanto en los estados de hipofunción como de hiperfunción, es considerable. En otra publicación nuestra²⁹ hemos expuesto nuestra experiencia, todavía limitada.

Los resultados en estos nueve casos de la exploración hormonal los reunimos en la tabla II.

TABLA II
RESULTADOS DE LA EXPLORACIÓN HORMONAL

Caso número	Diagnóstico	Lesión	17-cetos	17-OH	Reac. de Allen-Patterson	Prueba de ACTH
1	Cushing.....	Hiperplasia.....	+	+++	-	> OH
2	Adrenogenital.....	Hiperplasia.....	++++	±	++	> = 0
3	Adrenogenital.....	Tumor maligno.....	++++	++++	++++	-
4	Cushing.....	Hiperplasia.....	++	++++	±	-
5	Adrenogenital.....	Hiperplasia.....	++++	±	+++	-
6	Hirsutismo.....	Hiperplasia.....	+++	±	+	-
7	Hipertensión.....	Hiperplasia.....	±	±	±	Normal
8	Cushing.....	Hiperplasia.....	++	++++	±	-
9	Pubertad precoz....	Tumor maligno.....	++++	-	++++	-

En resumen, en el síndrome adrenogenital los datos relevantes son: aumento de la eliminación de 17-cetos, alcanzando valores mayores y frecuentemente acompañados de alta eliminación de dehidroisoandrosterona si es tumor. En este último caso, la sensibilidad para la cortisona está disminuida. En el Cushing: el aumento dominante de los 17-OH y su posterior elevación por el ACTH intravenoso. Simultáneamente, ligero aumento de los 17-cetos, que puede ser mucho más elevado en los casos de tumor maligno.

El valor de estas pruebas es mayor en los casos monosintomáticos, como en la diabetes, hipertensión, hirsutismo, en los que quiera verse

si tiene la hiperfunción cortical un papel que puede intuirse por el aspecto clínico y los datos de examen físico.

El caso 7 es muy demostrativo de cómo una hipertensión de marcha clínica maligna puede derivar de la hiperfunción suprarrenal, aparte del papel que las suprarrenales jueguen en general en las hipertensiones, problema dilatado del que no hemos de ocuparnos aquí. La asociación con obesidad, o hirsutismo, o poliglobulina son indicios significativos. Ultimamente hemos visto algunos casos de policitemia hipertónica del antes llamado tipo de Gainsböck con aumento de 17-OH.

El caso 5 es típico en el sentido de un síndrome psicopático en el que solamente a través de la hipertricosis viriloide, aunque era muy poco acentuada, pudo descifrarse el origen suprarrenal, que se apoyó después en el estudio hormonal.

En algunos casos el problema es solamente de hirsutismo o hipertricosis, como fué el caso número 6; en tales casos el diagnóstico del origen suprarrenal es muy importante; el aumento de los 17-cetos, el esterograma urinario y la respuesta de los 17-cetos a la cortisona son los datos más importantes para afirmar el diagnóstico.

En la diabetes hemos visto en los últimos meses varios casos con aumento notable de los 17-OH en la orina, principalmente en diabetes infantiles; pero es necesario eliminar que las reacciones elevadas que se obtienen no sean específicas, razón por lo cual es una cuestión que tenemos en estudio todavía.

Formas anómalas o atípicas, aparte de las anteriores, siguen observándose; por ejemplo, MELLINGER y SMITH¹⁰ han descrito dos casos de hiperplasia, confirmada en la intervención, que presentaban solamente osteoporosis y atrofia de piel y músculos; en ellos había un desequilibrio hormonal con descenso de los 17-cetos y aumento de los 17-OH. Recordemos asimismo los casos infantiles en que se asocian la hiperplasia androgénica con los fenómenos de déficit de glucocorticoides con crisis cíclicas o prolongadas de addisonismo.

En lo referente a la terapéutica, actualmente nosotros consideramos que no hay lugar sino a estos dos métodos: la terapéutica hormonal en las hiperplasias que dan un síndrome adrenogenital o equivalente, sin Cushing, y la intervención quirúrgica para los tumores, el Cushing y las hiperplasias resistentes al tratamiento hormonal.

El descubrimiento de WILKINS y colaboradores^{31, 32} y³³ y las ulteriores confirmaciones^{34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 5510, 5511, 5512, 5513, 5514, 5515, 5516, 5517, 5518, 5519, 5520, 5521, 5522, 5523, 5524, 5525, 5526, 5527, 5528, 5529, 5530, 5531, 5532, 5533, 5534, 5535, 5536, 5537, 5538, 5539, 55310, 55311, 55312, 55313, 55314, 55315, 55316, 55317, 55318, 55319, 55320, 55321, 55322, 55323, 55324, 55325, 55326, 55327, 55328, 55329, 55330, 55331, 55332, 55333, 55334, 55335, 55336, 55337, 55338, 55339, 553310, 553311, 553312, 553313, 553314, 553315, 553316, 553317, 553318, 553319, 553320, 553321, 553322, 553323, 553324, 553325, 553326, 553327, 553328, 553329, 553330, 553331, 553332, 553333, 553334, 553335, 553336, 553337, 553338, 553339, 5533310, 5533311, 5533312, 5533313, 5533314, 5533315, 5533316, 5533317, 5533318, 5533319, 5533320, 5533321, 5533322, 5533323, 5533324, 5533325, 5533326, 5533327, 5533328, 5533329, 5533330, 5533331, 5533332, 5533333, 5533334, 5533335, 5533336, 5533337, 5533338, 5533339, 55333310, 55333311, 55333312, 55333313, 55333314, 55333315, 55333316, 55333317, 55333318, 55333319, 55333320, 55333321, 55333322, 55333323, 55333324, 55333325, 55333326, 55333327, 55333328, 55333329, 55333330, 55333331, 55333332, 55333333, 55333334, 55333335, 55333336, 55333337, 55333338, 55333339, 553333310, 553333311, 553333312, 553333313, 553333314, 553333315, 553333316, 553333317, 553333318, 553333319, 553333320, 553333321, 553333322, 553333323, 553333324, 553333325, 553333326, 553333327, 553333328, 553333329, 553333330, 553333331, 553333332, 553333333, 553333334, 553333335, 553333336, 553333337, 553333338, 553333339, 5533333310, 5533333311, 5533333312, 5533333313, 5533333314, 5533333315, 5533333316, 5533333317, 5533333318, 5533333319, 5533333320, 5533333321, 5533333322, 5533333323, 5533333324, 5533333325, 5533333326, 5533333327, 5533333328, 5533333329, 5533333330, 5533333331, 5533333332, 5533333333, 5533333334, 5533333335, 5533333336, 5533333337, 5533333338, 5533333339, 55333333310, 55333333311, 55333333312, 55333333313, 55333333314, 55333333315, 55333333316, 55333333317, 55333333318, 55333333319, 55333333320, 55333333321, 55333333322, 55333333323, 55333333324, 55333333325, 55333333326, 55333333327, 55333333328, 55333333329, 55333333330, 55333333331, 55333333332, 55333333333, 55333333334, 55333333335, 55333333336, 55333333337, 55333333338, 55333333339, 553333333310, 553333333311, 553333333312, 553333333313, 553333333314, 553333333315, 553333333316, 553333333317, 553333333318, 553333333319, 553333333320, 553333333321, 553333333322, 553333333323, 553333333324, 553333333325, 553333333326, 553333333327, 553333333328, 553333333329, 553333333330, 553333333331, 553333333332, 553333333333, 553333333334, 553333333335, 553333333336, 553333333337, 553333333338, 553333333339, 5533333333310, 5533333333311, 5533333333312, 5533333333313, 5533333333314, 5533333333315, 5533333333316, 5533333333317, 5533333333318, 5533333333319, 5533333333320, 5533333333321, 5533333333322, 5533333333323, 5533333333324, 5533333333325, 5533333333326, 5533333333327, 5533333333328, 5533333333329, 5533333333330, 5533333333331, 5533333333332, 5533333333333, 5533333333334, 5533333333335, 5533333333336, 5533333333337, 5533333333338, 5533333333339, 55333333333310, 55333333333311, 55333333333312, 55333333333313, 55333333333314, 55333333333315, 55333333333316, 55333333333317, 55333333333318, 55333333333319, 55333333333320, 55333333333321, 55333333333322, 55333333333323, 55333333333324, 55333333333325, 55333333333326, 55333333333327, 55333333333328, 55333333333329, 55333333333330, 55333333333331, 55333333333332, 55333333333333, 55333333333334, 55333333333335, 55333333333336, 55333333333337, 55333333333338, 55333333333339, 553333333333310, 553333333333311, 553333333333312, 553333333333313, 553333333333314, 553333333333315, 553333333333316, 553333333333317, 553333333333318, 553333333333319, 553333333333320, 553333333333321, 553333333333322, 553333333333323, 553333333333324, 553333333333325, 553333333333326, 553333333333327, 553333333333328, 553333333333329, 553333333333330, 553333333333331, 553333333333332, 553333333333333, 553333333333334, 553333333333335, 553333333333336, 553333333333337, 553333333333338, 553333333333339, 5533333333333310, 5533333333333311, 5533333333333312, 5533333333333313, 5533333333333314, 5533333333333315, 5533333333333316, 5533333333333317, 5533333333333318, 5533333333333319, 5533333333333320, 5533333333333321, 5533333333333322, 5533333333333323, 5533333333333324, 5533333333333325, 5533333333333326, 5533333333333327, 5533333333333328, 5533333333333329, 5533333333333330, 5533333333333331, 5533333333333332, 5533333333333333, 5533333333333334, 5533333333333335, 5533333333333336, 5533333333333337, 5533333333333338, 5533333333333339, 55333333333333310, 55333333333333311, 55333333333333312, 55333333333333313, 55333333333333314, 55333333333333315, 55333333333333316, 55333333333333317, 55333333333333318, 55333333333333319, 55333333333333320, 55333333333333321, 55333333333333322, 55333333333333323, 55333333333333324, 55333333333333325, 55333333333333326, 55333333333333327, 55333333333333328, 55333333333333329, 55333333333333330, 55333333333333331, 55333333333333332, 55333333333333333, 55333333333333334, 55333333333333335, 55333333333333336, 55333333333333337, 55333333333333338, 55333333333333339, 553333333333333310, 553333333333333311, 553333333333333312, 553333333333333313, 553333333333333314, 553333333333333315, 553333333333333316, 553333333333333317, 553333333333333318, 553333333333333319, 553333333333333320, 553333333333333321, 553333333333333322, 553333333333333323, 553333333333333324, 553333333333333325, 553333333333333326, 553333333333333327, 553333333333333328, 553333333333333329, 553333333333333330, 553333333333333331, 553333333333333332, 553333333333333333, 553333333333333334, 553333333333333335, 553333333333333336, 553333333333333337, 553333333333333338, 553333333333333339, 5533333333333333310, 5533333333333333311, 5533333333333333312, 5533333333333333313, 5533333333333333314, 5533333333333333315, 5533333333333333316, 5533333333333333317, 5533333333333333318, 5533333333333333319, 5533333333333333320, 5533333333333333321, 5533333333333333322, 5533333333333333323, 5533333333333333324, 5533333333333333325, 5533333333333333326, 5533333333333333327, 5533333333333333328, 5533333333333333329, 5533333333333333330, 5533333333333333331, 5533333333333333332, 5533333333333333333, 5533333333333333334, 5533333333333333335, 5533333333333333336, 5533333333333333337, 5533333333333333338, 5533333333333333339, 55333333333333333310, 55333333333333333311, 55333333333333333312, 55333333333333333313, 55333333333333333314, 55333333333333333315, 55333333333333333316, 55333333333333333317, 55333333333333333318, 55333333333333333319, 55333333333333333320, 55333333333333333321, 55333333333333333322, 55333333333333333323, 55333333333333333324, 55333333333333333325, 55333333333333333326, 55333333333333333327, 55333333333333333328, 55333333333333333329, 55333333333333333330, 55333333333333333331, 55333333333333333332, 55333333333333333333, 55333333333333333334, 55333333333333333335, 55333333333333333336, 55333333333333333337, 55333333333333333338, 55333333333333333339, 553333333333333333310, 553333333333333333311, 553333333333333333312, 553333333333333333313, 553333333333333333314, 553333333333333333315, 553333333333333333316, 553333333333333333317, 553333333333333333318, 553333333333333333319, 553333333333333333320, 553333333333333333321, 553333333333333333322, 553333333333333333323, 553333333333333333324, 553333333333333333325, 553333333333333333326, 553333333333333333327, 553333333333333333328, 553333333333333333329, 553333333333333333330, 553333333333333333331, 553333333333333333332, 553333333333333333333, 553333333333333333334, 553333333333333333335, 553333333333333333336, 553333333333333333337, 5533333333333}

18. KIEFER, J. H. y I. P. BRONSTEIN.—J. Urology, 62, 639, 1949.
19. SOREL, E. H., C. M. LEE, W. M. ESSELBORN y L. C. CLARK.—Amer. J. Dis. Child., 86, 733, 1953.
20. GOLDSTEIN, H. M.—Ame. J. Dis. Child., 78, 260, 1949.
21. POWELL, L. W., S. NEWMAN y J. W. HOOKER.—Am. J. Dis. Child., 90, 417, 1955.
22. LE VEEN, H. H. y A. R. PRUIT.—J. Am. Med. Ass., 158, 1438, 1955.
23. ALBERT, M.—Brit. Med. J., 2, 265, 1941.
24. DREKTER, I. J., PEARSON, S., BARTCZAK, E. y MC GAVACK, T. H.—J. Clin. Endocrinol., 7, 795, 1947.
25. SMITH, R. W., MELLINGER, R. C. y PATTI, A.—J. Clin. Endocrinol., 14, 336, 1954.
26. FORSHAM, P. H., DI RAIMONDO, V., ISLAND, D., RINFRET, A. P. y ORR, R. H.—Ciba Colloquia on Endocrinology, vol. VIII, pág. 299, 1955.
27. WILLIAMS, R. H.—Textbook of Endocrinology, pág. 254. Ed. Saunders, 1955.
28. THORN y cols.—(Cit. 50).
29. VIVANCO, F., MORANTE, M., PASCUAL, R., ARRIETA, F., TRIGUEROS, F. y RAMOS, F.—Rev. Clin. Esp., 65, 80, 1957.
30. VINES.—Cit. Ciba Colloquia on Endocrinology, 8, 1955.
31. WILKIS, L., R. A. LEWIS, R. KLEIN y E. ROSEMBERG.—Bull. John Hopk. Hosp., 86, 249, 1950.
32. WILKINS, L., R. A. LEWIS, R. KLEIN, L. I. GRADNER, E. ROSEMBERG y C. J. MIGEON.—J. Clin. Endocrinol., 11, 1, 1951.
33. WILKINS, L. y J. CARA.—J. Clin. Endocrinol., 14, 389, 1954.
34. BISHOP, P. M. F., B. M. BRAY, R. R. DE MOWRAY, W. H. MERIVALE y J. VAUGHN-MORGAN.—Lancet, 262, 1.287, 1945.
35. BAYLISS, R. I. S., I. E. BROADBENT y A. W. STEINBECK.—Lancet, 266, 434, 1954.
36. BARTTER, F. C., F. ALLBRIGHT, A. P. FORBES, A. LEAF, E. DEFSEY y E. CARROLL.—J. Clin. Invest., 30, 237, 1951.
37. HECHTER, O., A. ZAFFARONI, R. P. JACOBSEN, H. LEVY, R. W. JEANLOZ, V. SCHENKER y G. PINCUS.—Rec. progr. in Hormone Res., 6, 215, 1951.
38. DORFMAN, R. I.—Cibas Colloquia on endocrinology, 8, 112, 1955.
39. BONGIOVANNI, A. M., W. R. EBERLEIN y J. CARA.—J. Clin. Endocrinol., 14, 409, 1954.
40. EBERLEIN, W. R. y A. M. BONGIOVANNI.—J. Clin. Invest., 34, 1.337, 1955.
41. GRUMBACH, M. M., A. M. BONGIOVANNI, W. R. EBERLEIN, J. V. WIK y L. WILKINS.—Bull. John Hopk. Hosp., 96, 116, 1955.
42. CHILDS, B. y M. M. GRUMBACH.—Bull. John Hopk. Hosp., 98, 59, 1956.
43. FORBES, A. P. y F. ALLBRIGHT.—J. Clin. Endocrinol., 11, 692, 1951.
44. GARDNER, L. I. y C. J. MIGEON.—J. Clin. Endocrinol., 12, 1.117, 1952.
45. JAILER, J. W., J. LOUCHART, y G. F. CAHILL.—J. Am. Med. Ass., 150, 575, 1952.
46. JAILER, J. W., J. J. GOLD y E. Z. WALLACE.—Am. J. Med., 16, 340, 1954.
47. GILSANZ, V., J. M. SEGOVIA y J. M. LINAZASORO.—Rev. Clin. Esp., 57, 17, 1955.
48. RENOOLD, A. E., D. JENKINS, P. H. FORSHAM y G. W. THORN.—J. Clin. Endocrinol., 12, 763, 1952.
49. CHRISTY, N. P., E. Z. WALLACE y J. W. JAILER.—J. Clin. Invest., 34, 899, 1955.
50. LAIDLAW, J. C., REDDY, W. J., JENKINS, D., ABU HAYDAR, N., RENOOLD, A. E. y THORN, G. W.—New Engl. J. Med., 253, 747, 1955.
51. MELLINGER, R. C. y R. W. SMITH.—J. Clin. Endocrinol., 16, 350, 1956.
52. GOLDBERG, M. B.—J. Clin. Endocrinol., 14, 389, 1954.
53. PRADER, A.—Schweiz. Med. Wschr., 83, 847, 1953.
54. SEGALOFF, A. D., GORDON y B. N. HERWIT.—J. Am. Med. Ass., 157, 1.479, 1955.
55. ARMSTRONG, C. M.—Lancet, 268, 1.051, 1955.
56. COPE, C. L. y R. J. HARRISON.—Brit. Med. J., 2, 455, 1955.
57. ABBOTT, W. E., W. MCK. JEFFERIES, S. LEWEY y H. KRIEGER.—J. Am. Med. Ass., 156, 1.168, 1954.
58. SPRAGUE, R. G., W. G. KVALE y J. T. PRISTLEY.—J. Am. Med. Ass., 151, 629, 1953.
59. PRIESTLEY, J. T., R. G. SPRAGUE, W. WALTERSM y R. M. SALASSA.—Ann. Surg., 134, 444, 1951.
60. BISHOP, P. M. F., F. N. GLOVER, R. R. DE MOWRAY y M. G. THORNE.—Lancet, 267, 1.137, 1954.
61. BECK, R. N., D. A. D. MONTGOMERY y R. B. WALBOURN.—Lancet, 267, 1.140, 1954.
62. WALTERS, W.—Lancet, 262, 221, 1952.
63. CAHILL, G. F.—J. Urology, 1, 123, 1954.
64. COONE, H. W. y J. W. HUMPHREYS.—Ann. Int. Med., 44, 188, 1956.
65. HARDY, J. D.—Surgical physiology of the adrenal cortex. Ed. Thomas, 1955.

SUMMARY

Nine cases are described of adrenal cortical hyperfunction. The results of hormonal examination, clinical picture and histological findings are discussed in relation to the clinical, diagnostic and therapeutic problem.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden 9 Fälle von Hyperfunktion der Nebennierenrinde beschrieben und die Ergebnisse der Hormonuntersuchung, des klinischen Bildes und des histologischen Befundes in Beziehung zum klinischen, diagnostischen und therapeutischen Problem besprochen.

RÉSUMÉ

On décrit 9 cas d'hyperfonction corticosurrénale en discutant les résultats de l'exploration hormonale, le tableau clinique et le résultat histologique, en rapport avec le problème clinique, diagnostique et thérapeutique.

ESTUDIOS SOBRE LA DESAPARICION PERIFERICA DE LA HORMONA TIROIDEA

El efecto del ejercicio muscular sobre la distribución del I^{131} en ratas tiroidectomizadas, mantenidas con l-tiroxina, tras la inyección de l-tiroxina marcada con I^{131} ()*

F. ESCOBAR DEL REY y G. MORREAL DE ESCOBAR.

Ayudantes de Sección del Centro de Investigaciones Médicas (C. S. I. C.) de Granada.

Director: Profesor E. ORTIZ DE LANDAZURI.

De los diferentes factores que pueden influir sobre las necesidades periféricas de tiroxina, la temperatura ambiente parece el mejor estudiado. Diversos autores^{1, 2, 3, 4} y⁵ han podido poner en evidencia, con experimentos de tipo distinto, que la prolongada exposición a bajas temperaturas va acompañada de un aumento de las necesidades periféricas de tiroxina. KASSENAAR y colaboradores⁴ y⁵ han demostrado claramente la necesidad de efectuar estas experiencias en animales tiroidectomizados, ya que una acción compensadora tiroidea puede emascarar los resultados si se usan animales intactos.

En contraste con el factor anterior, relativamente bien estudiado, se ha hecho muy poco para aclarar la influencia del ejercicio muscular. BONDY y HAGEWOOD³, que se han ocupado de estos aspectos del metabolismo de la tiroxina, estudian la influencia de las bajas temperaturas, el ayuno, la administración de cortisona y el ejercicio muscular sobre el nivel de hormona circulante. Al estudiar el último de los factores mencionados, dos horas de natación en

(*) Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Endocrinología y Enfermedades del Metabolismo del Hospital Universitario de Leiden (Holanda), bajo la dirección del profesor doctor A. QUERIDO. Es resumen de dos publicaciones en prensa en *Acta Endocrinologica*.