

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Depósito Legal M. 56 - 1958.

Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO  
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13. MADRID. Teléfono 22 18 29

TOMO LXXIV

15 DE JULIO DE 1959

NUMERO 1

## REVISIONES DE CONJUNTO

### HIRSUTISMOS

F. ARRIETA ALVAREZ.

Del Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.

Clinica de Ntra. Sra. de la Concepción.

Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Definimos clínicamente el hirsutismo como la aparición de un crecimiento excesivo del vello, de consistencia firme, en localizaciones donde normalmente existe o en sitios donde la mujer no lo tiene, y que por su excesivo crecimiento alarma a la enferma, obligándola a consultar en espera de conseguir un tratamiento que corrija el defecto estético. A veces constituye la única manifestación clínica de enfermedad, y en otras ocasiones este dato aparece unido a trastornos en la conducta, alteraciones en la menstruación e incluso unido a alteraciones metabólicas, más exactamente a una diabetes, y tanto si su sintomatología es única como compleja puede tener diversos orígenes.

RAYMOND, VAN DE WIDE y JAILER<sup>1</sup> clasificaron los hirsutismos, atendiendo al punto de vista etiológico, en cuatro grupos:

- 1.<sup>o</sup> Hirsutismos de origen suprarrenal.
- 2.<sup>o</sup> Hirsutismos por tumoración ovárica.
- 3.<sup>o</sup> Síndrome de Stein-Leventhal.
- 4.<sup>o</sup> Hirsutismos de origen constitucional.

A esta clasificación podemos añadir un 5.<sup>o</sup> grupo, dentro del cual se pueden agrupar los hirsutismos de origen diencefalohipofisario.

#### I) HIRSUTISMOS DE ORIGEN SUPRARRENAL.

El hirsutismo androgénico corticosuprarrenal, conocido genéricamente por diversos nombres, como síndrome adrenogenital, Appert-Gallais o síndrome de Achard-Thiers, cuando se acompaña de diabetes mellitus, diabetes de la mujer barbuda de los franceses, puede estar ocasionado por distintos tipos de lesión histológica, y a cuyo conocimiento hay que llegar, puesto que del tipo de lesión existente derivará la

conducta terapéutica a seguir. Así como el cuadro clínico de hirsutismo puede estar condicionado, tanto existe una hiperplasia simple, como un adenoma o un tumor, las características clínicas varían según la edad de aparición del proceso. Si el proceso es congénito, las niñas al nacer exhiben un cuadro de seudohermafroditismo genital, y la hipertrofia del clítoris puede ser tan grande que no es raro se confunda por un pene con hipospadias. Los labios adoptan una posición anatómica desdibujada e incluso aparecen soldados, por lo que dan a todo el componente de genitales externos la apariencia de órganos masculinos, incurriendo en falsas interpretaciones de sexo.

Hasta hace unos años estos errores podían ser frecuentes, puesto que al no contar con técnicas de laboratorio había que recurrir a la laparotomía exploradora para alcanzar el diagnóstico exacto; sin embargo, hoy en día, para ello, contamos con técnicas especiales. A esto se llega no sólo por el estudio de las determinaciones hormonales (cromatografía de 17 cetos, pregnanetriol, estrógenos, etc.), sino por el estudio de la cromatina nuclear en la biopsia de piel (MOORE GRAHAM<sup>2</sup> y MARBEGER BOCAELLA<sup>3</sup>), en los leucocitos (test de DAVIDSON<sup>4</sup>), por el estudio de la citología del raspado de la mucosa bucal (MARBERGER<sup>5</sup> y MOORE<sup>6</sup>) o del raspado vaginal (LENNOX SCOOT<sup>7</sup>, GEN y SACHS<sup>8</sup> y SCHAVAL<sup>9</sup>). Sobre la importancia del valor diagnóstico del sexo, siguiendo las técnicas anteriormente citadas, no queremos entrar en detalles, sino únicamente señalar que es en estos casos de seudohermafroditismo donde está indicada su aplicación.

En la mujer, el cuadro se inicia con un aumento en el crecimiento del vello en cara, brazos, piernas, tronco y pubis; a veces el crecimiento sólo es ostensible en cara o brazos, instaurándose bien de forma progresiva, lentamente o rápida en meses, con signos clínicos de astenia, cansancio y pérdida de peso. Esta última forma corresponde al carcinoma suprarrenal. Suele encontrarse cierto grado de atrofia mamaria. La constitución muscular es marcadamente virilode y aparecen trastornos en la voz, que se hace grave y profunda. En cuanto a trastornos psíquicos suelen presentarse como graves

estados de depresión y trastornos en la conducta. Son muy frecuentes los trastornos menstruales, con fases de amenorrea u oligomenorrea. La diabetes mellitus puede ser otro síntoma clínico, en cuyo caso el cuadro corresponde al grupo clínico descrito por ACHARD-THIERS de "diabetes de la mujer barbuda de origen androgénico".

M.R. Normal ♀ 20 años 7 mg/24 horas

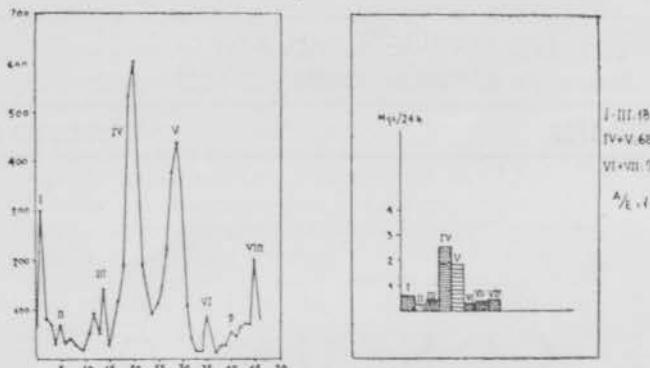


Fig. 1.

La intensidad del cuadro clínico depende del tipo de lesión anatomo-patológica y del grado de hiperfunción hormonal.

#### DIAGNÓSTICO DE LOS SÍNDROMES ADRENOCENITALES.

El diagnóstico de hirsutismo por hiperfunción de la corteza suprarrenal no lleva en sí más que un dato etiológico, al cual se llegaba hace años por los datos arrancados de la historia clínica y la negatividad en

N.D. ♀ Sindr. Adrenogenital 15.0 mg/24 horas

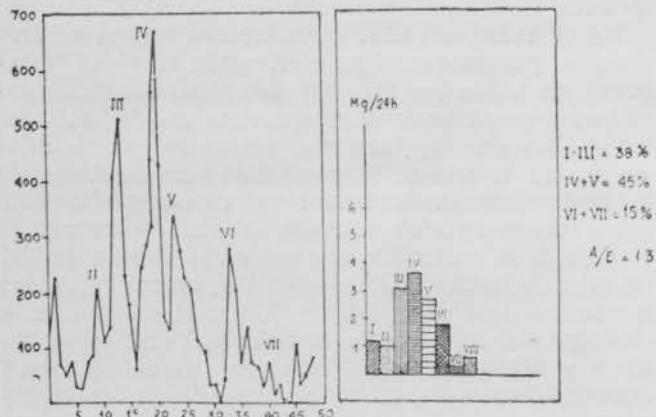


Fig. 2.

las exploraciones complementarias, ginecológicas, etcétera. Hoy en día se puede fácilmente llegar a un diagnóstico anatomo-patológico merced a las valoraciones hormonales y técnicas endocrinológicas de estimulación, supresión, etc.

Los datos clínicos, como la existencia de amenorrea precoz con virilización rápida y fenómenos de astenia abonan el diagnóstico de neoplasia suprarrenal; este diagnóstico se confirma cuando unido a los síntomas de androgenismo se palpa una masa en cualquier flanco renal. Los medios radiológicos pueden arrojar algún dato de mayor seguridad; así, las radiografías simples de riñón se practicaban con la única finalidad de ver si las suprarrenales hiperplá-

sicas o el tumor mostraban una mayor densidad en las sombras proyectadas. Las pielografías con contraste para objetivar un desplazamiento renal y las lumbografías tras inyección de aire, aparte de no estar libres de accidentes pueden inducir a error en el diagnóstico, y, por tanto, ser perjudiciales para el tratamiento a seguir, dado que, según se trate de una hiperplasia, de un adenoma o de un tumor, la conducta terapéutica es distinta.

#### ESTUDIO HORMONAL DEL SÍNDROME ADRENOCENITAL.

La aplicación de los métodos de dosificación de esteroides, al diagnóstico de las enfermedades suprarrenales, ha venido a representar un gran avance, pudiendo obtenerse un diagnóstico seguro no sólo etiológico, sino anatomo-patológico, lo cual es fundamental. Las dosificaciones hormonales que se deben practicar son: 17 cetos, 17 hidroxis, reacción de

M.L. M. ♀ Sindr. Adrenogenital 61 mg/24 horas  
(Antes de la Adrenalectomía)

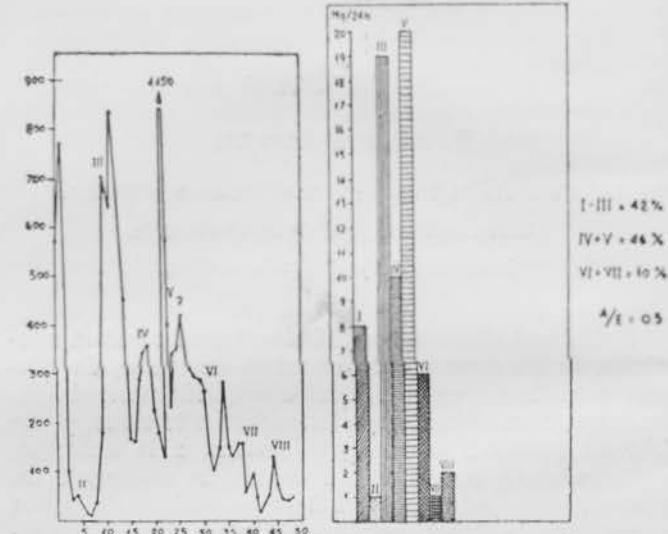


Fig. 3.

Allen-Patterson, cromatografía de 17 cetos, prueba de estimulación, prueba de supresión, dosificación de pregnandiol y pregnanetriol, y dosificación de estrógenos.

#### 17 CETOS EN EL SÍNDROME ADRENOCENITAL.

La eliminación de 17 cetos urinarios, dosificados por el método de DREKTER<sup>10</sup>, varían según la edad y el sexo en condiciones normales. Como 17 cetos se dosifican en los productos, metabolitos inactivos biológicamente, que proceden del metabolismo de la corteza suprarrenal por la vía androgénica ( $C_{19}$ ) y de los andrógenos gonadales, testosterona en el varón, y posiblemente del ovario de la mujer. Una pequeña cantidad de los 17 cetos proviene del metabolismo de los  $C_{21}$ , aunque esta fracción es tan pequeña que apenas si se tiene en cuenta en la valoración total.

Podemos representar pues la cifra de 17 cetos como el resultado de la eliminación androgénica procedente de la corteza en un 30 a un 40 por 100, y de los andrógenos gonadales (androsterona y etiocolanolona) en un 50 a un 65 por 100; refiriendo estos datos a sujetos normales de ambos sexos entre una edad comprendida de dieciocho a cincuenta años.

Estos datos de eliminación fraccionada de andró-

genos gonadales y corticales varía sensiblemente según el estado de función gonadal y, por tanto, en los sujetos impúberes la eliminación total de 17 cetos se encontrará sensiblemente disminuida; así ocurre también en las mujeres que han llegado al climaterio.

En los casos de síndrome adreno-genital congénito con cuadro clínico de seudohermafroditismo encontraremos una eliminación de 17 cetos, alta, considerando como cifra alta a partir de 1 ó 2 miligramos, si el paciente no tiene más de tres o cuatro años de edad; por ello consideramos que la edad es un dato obligatorio para valorar si la eliminación androgénica es normal o está aumentada.

Los valores que encontramos como normales pueden resumirse en la siguiente forma:

De 0 a 2 años, la cantidad de 17 cetos eliminada suele ser tan pequeña que no suele detectarse con el método.

De 2 a 4 años, como cifras normales, hasta 2 miligramos en 24 horas.

De 4 a 6 años, de 1 a 3 mg/24 h.

De 6 a 8 años, de 2 a 4 mg/24 h.

De 8 a 12 años, de 3 a 6 mg/24 h.

De 12 a 16 años, de 4 a 8 mg/24 h.

De 16 a 18 años, de 6 a 12 mg/24 h.

De 18 a 50 años, de 9 a 15 mg/24 h.

De 50 a 60 años, de 7 a 13 mg/24 h.

De 60 en adelante, de 6 a 13 mg/24 h.

Estos datos que señalamos corresponden a nuestras medias encontradas en el departamento de nuestro Instituto; por ello, al considerar la eliminación androgénica insistimos que conviene tener en cuenta la edad del paciente, ya que con cifras que aparentemente son normales pueden ser muy altas si se trata de una niña de corta edad.

Hemos sostenido en alguna ocasión la idea de que cuando se encuentra una cifra superior a 35 mg/24 h. de cetos es muy sospechosa de tumor suprarrenal; sin embargo, tenemos que reconocer que existen muchos casos de hiperplasia bilateral, con cifras superiores a la anteriormente citada y que una simple determinación no indica el tipo de lesión anatómica; podemos, sin embargo, decir que los valores hasta 36 miligramos pueden considerarse tributarios de una hiperplasia o de un adenoma, y que por encima de estos valores puede tratarse de un tumor suprarrenal, aunque puede darse el caso de que sea una hiperplasia o un adenoma.

Los valores que hemos encontrado en 41 casos de hiperplasia suprarrenal con síndrome adrenogenital estudiados en la Clínica del profesor JIMÉNEZ DÍAZ son los siguientes:

1. <sup>o</sup> —16.5 mg.	15—17.4 "	29—27.5 "
2. <sup>o</sup> —18.5 "	16—19.4 "	30—15.2 "
3. <sup>o</sup> —27.9 "	17—30.4 "	31—61.4 "
4. <sup>o</sup> —15.2 "	18—22.5 "	32—22.4 "
5. <sup>o</sup> —13.5 "	19—27.3 "	33—20.2 "
6. <sup>o</sup> —21.1 "	20—32.0 "	34—20.9 "
7. <sup>o</sup> —25.5 "	21—26.3 "	35—16.0 "
8. <sup>o</sup> —25.8 "	22—11.0 "	36—18.0 "
9. <sup>o</sup> —17.0 "	23—20.5 "	37—17.4 "
10—21.3 "	24—18.4 "	38—27.3 "
11—15.0 "	25—16.5 "	39—17.3 "
12—23.4 "	26—17.5 "	40—22.0 "
13—28.0 "	27—22.4 "	41—28 mg./24 h.
14—28.1 "	28—15.0 "	Media = 18.4 miligramos/24 h.

Como puede observarse, el caso 22 y 5.<sup>o</sup> tienen una eliminación aparentemente normal de 17 cetos; sin

embargo, estos valores son altos, puesto que correspondían a dos niñas con edad de cinco y seis años, respectivamente.

En los casos de tumores la eliminación varía sensiblemente de unos casos a otros; en nuestra experiencia (seis casos), la cifra menor encontrada era de 42 mg/24 h. y correspondía a una enferma de cuarenta y cinco años con un carcinoma suprarrenal derecho y múltiples metástasis en el peritoneo; la más alta, 500 mg/24 h. en una mujer de treinta años con un tumor suprarrenal izquierdo que pesó 2.600 gramos.

#### 17 HIDROXIS EN EL SÍNDROME ADRENOCORTICAL.

La eliminación de los glucocorticoides por la orina en el síndrome adrenogenital por hiperplasia, suele encontrarse dentro de los valores normales e incluso han sido descritos casos en que por la determinación en sangre y en orina se han comprobado cifras más bajas de lo normal. De aquí los cuadros descritos por DOXIÁSIS<sup>11</sup>, JAÍLER<sup>12</sup> y FRANCE<sup>13</sup> en niñas, en los que, junto a los sistemas de hiperfunción cortical con hirsutismo, seudohermafroditismo, etc., se encuentran fenómenos addisonoides de insuficiencia de las otras hormonas.

En los adenomas y en los carcinomas los 17 hidroxis suelen encontrarse más altos que lo normal. En un caso nuestro de carcinoma suprarrenal la eliminación de 17 hidroxis era de 64.5 mg/24 h.

El hecho de que en la hiperplasia simple con cuadro de síndrome adrenogenital se encuentren los 17 hidroxis normales o bajos ha sido interpretado de diversas maneras.

Para hablar de ello debemos profundizar sobre la:

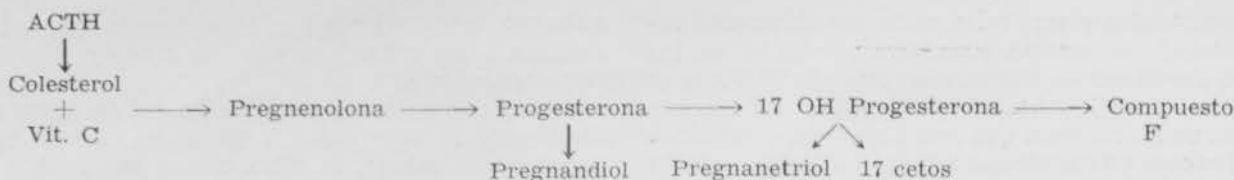
#### PATOGENIA DEL SÍNDROME ADRENOCORTICAL.

En los casos de hiperplasia suprarrenal androgénica, si consideramos que esquemáticamente en la corteza existen tres zonas distintas, constituidas por distintos grupos celulares, como son: la zona glomerular encargada de la secreción y producción de los mineralocortioides (aldosterona, DOC), la zona fasciculada productora de los glucocorticoides (hidrocortisona, cortisol) y la zona reticular; ésta se encontraría hipertrofia con mayor número de células y un aumento de la sustancia fucsina de Vines. Esta hipertrofia de la zona reticular, con aumento de los lipoides, que teóricamente debería corresponder a la imagen histológica de los síndromes adrenogenitales, no se encuentra muchas veces, y aparece en su lugar una imagen de hiperplasia de la zona fasciculada y reticular, combinada, que no se refleja en el estudio de eliminación hormonal por existir una eliminación de 17 hidroxis normal o incluso baja, manteniéndose únicamente alta la eliminación de los andrógenos. Esta paradoja histoquímica llevó a la idea de que podía tratarse de una hiperfunción androgénica por un error metabólico en la esteroidogénesis.

Partiendo de los conocimientos sobre esteroidogénesis tras los trabajos de MEYER<sup>14, 15, 16</sup>, y DORMAN<sup>17</sup> podemos resumir el esquema de la página siguiente.

#### PRECURSORES ADRENALES.

Se vio que existían las siguientes anormalidades: primera, un aumento en la producción de ACTH,



SAYERS<sup>18</sup> y el consiguiente aumento de los 17 cetos; este mismo autor consideraba que tal cantidad era excesiva para ser inactivada por el hígado, y de aquí su eliminación urinaria alta, punto totalmente deshechado por erróneo; segundo, se pudo comprobar por NELSON y SAMUELS<sup>19</sup> que existe una disminución en la sangre circulante de los compuestos E y F; ello llevó a JAHLER a considerar que en el síndrome adrenogenital existía un aumento en la producción de ACTH como consecuencia de la disminución de cortisona, producido por un bloqueo en la transformación de 17 hidroxiprogesterona a compuesto F, lo que ocasionaría la hiperfunción y aumento de los 17 cetos.

En favor de la tesis de JAHLER habla el aumento de la 17 hidroxiprogesterona tras la estimulación con ACTH, y el aumento del pregnanetriol señalado por BONGIOVANNI y CLAYTON<sup>20, 21</sup>, exclusivamente que, como puede observarse, proviene directamente de la 17 hidroxiprogesterona.

Resumiendo, podemos decir que el síndrome adrenogenital está ocasionado por un error metabólico, por el cual existe una incapacidad por parte de la suprarrenal para metabolizar la 17 hidroxiprogesterona en compuesto F, ocasionando una disminución en sangre de este compuesto, lo que obliga a la hipofisis a la sobreproducción de ACTH para subvenir a esta insuficiencia glucocorticoidea. Esta sobreproducción de ACTH ocasiona la hipersecreción de 17 cetos y de pregnanetriol.

#### REACCIÓN DE ALLEN-PATTERSON.

Caracteriza esta reacción el ser específica solamente de los delta-5 y, por tanto, solamente pueden darse la  $\beta$ -isoandrostán y la epiandrosterona (dehidroisoandrosterona e isoandrosterona). La reacción puede ser cuantitativa o cualitativa. En ambos casos, cuando la proporción de ambas hormonas es inferior (negativa), mientras que si la concentración es superior a 3 mgs. se obtiene un color azul (reacción positiva).

Esta reacción no puede estimarse como específica de tumor, ya que en aquellos casos de hiperplasias muy virilizantes la reacción suele ser tan positiva como en los tumores.

Viene a indicar únicamente que existe un gran aumento de andrógenos corticales, ya sea ocasionado por una u otra lesión anatómica.

En aquellos casos en que existía tumor, nosotros comprobamos una reacción fuertemente positiva, positividad que también fue comprobada en algunos de nuestros casos, que tenían solamente una hiperplasia simple fuertemente virilizante.

#### CROMATOGRAFÍA DE 17 CETOS.

Conferimos singular valor a la separación cromatográfica de las diferentes fracciones androgénicas, ya que el estudio de la eliminación fraccionada nos informa del metabolismo androgénico y del grado de alteración metabólica hormonal.

Como se sabe, siguiendo la técnica de DINGUE-MANSE<sup>22</sup> o la de POND<sup>23</sup>, ocho son las fracciones que se pueden separar, de las cuales dos son de origen gonadal; es decir, que provienen del metabolismo del testículo del varón y del ovario en la mujer, y que son las fracciones IV (androsterona) y V (etiocolanolona) y las otras seis restantes que proceden exclusivamente de la corteza suprarrenal.

De estas seis fracciones hay que hacer una segunda división, a saber: las que proceden de los andrógenos corticales, como son las fracciones I, II y III, y que corresponden a los derivados clorados,  $\beta$ -isoandrostan y epiandrosterona, respectivamente. Las del segundo grupo tienen una procedencia doble, como son las fracciones VI (11 hidroxiandrosterona) y VII (11 hidroxietiocolanolona) (VIVANCO y ARRIETA<sup>24</sup>). Por último, tenemos la fracción VIII, cuya identificación todavía está sin resolver.

En la figura 1 puede observarse un cromatograma que corresponde a un normal; en él se ven las ocho fracciones en las proporciones correspondientes, que son, según nuestros casos normales<sup>18</sup>, las siguientes:

Fracciones I, II y III. Vienen a representar el 29 por 100 de los cetos totales, de los cuales un 9 por 100 corresponde a la fracción III (epiandrosterona).

J.G ♂ Tumor Suprarrenal 397 mg/24 horas

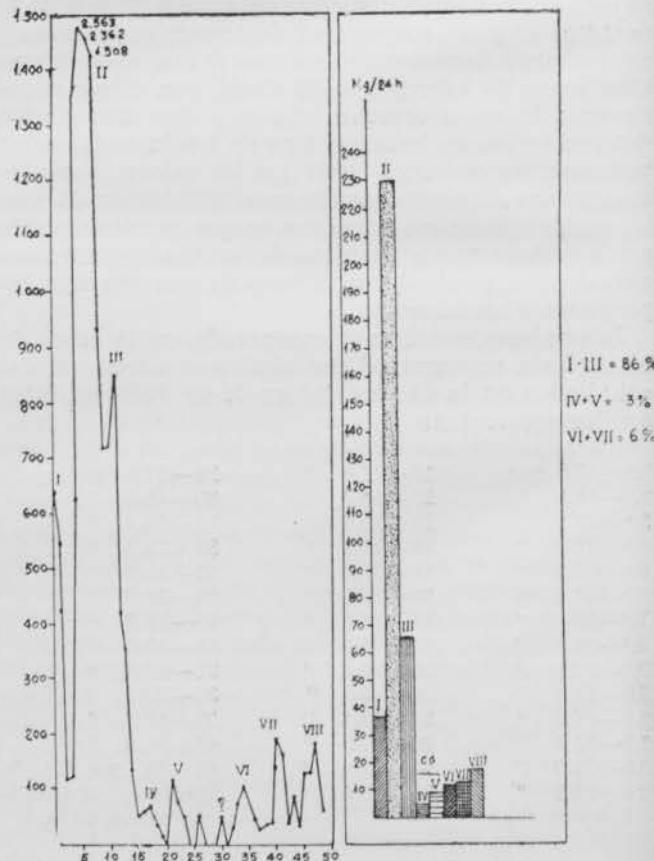


Fig. 4.

Las fracciones IV y V suman el 53 por 100, existiendo una proporción A/E en torno a la unidad. Conferimos singular importancia a la inversión de este cociente, que aparece siempre que existe una profunda alteración suprarrenal, como en el síndrome de Cushing o en los tumores suprarrenales con cualquier cuadro clínico.

Las fracciones VI y VII vienen a representar el 13 por 100. Finalmente, de la fracción VIII solamente dependen un 5 por 100 de los cetos totales.

En los casos de síndrome adrenogenital por hiperplasia generalmente se mantiene el patrón normal, encontrando un gran aumento de las fracciones II y III, sobre todo de esta última. Las fracciones IV y V suelen mantenerse en su proporción o a lo sumo aparece un ligero predominio de la etio sobre la androsterona, mientras las fracciones VI y VII aparecen ligeramente aumentadas. En la figura 2 puede observarse un cromatograma de un síndrome adrenogenital por hiperplasia. En ocasiones, las alteraciones pueden ser más profundas, como puede observarse en el caso de la figura 3, en los que la inversión del cociente A/E es más marcada que lo usual. El cromatograma corresponde a una enferma en la que pudo comprobarse quirúrgicamente que solamente padecía una hiperplasia simple.

En los casos de tumor suprarrenal con síndrome adrenogenital existen las siguientes anormalidades: un aumento considerable de la fracción II, electivamente, discreto de la fracción III; inversión muy marcada del cociente A/E por un hundimiento en la producción de androsterona; entre la etiocolanolona, que es la fracción V y la 11-hidroxiandrosterona aparece una hormona de naturaleza desconocida. Las fracciones VI y VII se encuentran asimismo muy aumentadas (fig. 4).

Por todos estos datos, la cromatografía es un dato fundamental para el diagnóstico anatómico, siempre y cuando que se tenga una práctica en la metódica, puesto que si la técnica no se encuentra bien estandarizada y hay un error en el desplazamiento del desarrollo cromatográfico, los datos obtenidos pueden ser erróneamente interpretados.

#### PRUEBA DE ESTIMULACIÓN.

En anteriores publicaciones hemos expuesto nuestra tesis de que es la mejor manera de obtener una correcta información de la función suprarrenal<sup>25, 26</sup>; asimismo explicábamos cómo la teníamos estandarizada mediante la administración de 25 miligramos de ACTH en 500 c. c. de suero glucosado, administrado gota a gota durante dos días y practicando la recogida de la orina en nevera o hielo, dosificando los 17 cetos e hidroxis durante seis días.

Como respuesta suprarrenal normal consideramos a la que, partiendo de valores basales normales, alcanza el segundo día de la estimulación una eliminación, como máximo, entre 18 a 30 mg/24 h de 17 hidroxis, mientras que los 17 cetos apenas sufren modificación.

Cuando existe una hiperplasia simple androgénica entonces la respuesta que se obtiene es un aumento por encima de estos valores en cuanto se refiere a los hidroxis, pero también el aumento se verifica sobre los cetos, es decir, existe una respuesta superreactiva por ambas vías metabólicas e incluso de mayor predominio por la vía androgénica. Por ejemplo, vamos a detallar las diferentes pruebas observadas en pa-

cientes estudiadas por nosotros con sus diferentes respuestas.

La primera corresponde a una mujer soltera de veintiséis años, con gran hirsutismo y amenorrea; la prueba de estimulación arrojó los siguientes datos:

Eliminación basal	Cetos	Hidroxis
Primer día basal .....	61.4	15.3 mg/24 h.
Segundo día basal .....	66.8	12.4
Primer día ACTH .....	92.0	53.0
Segundo día ACTH .....	94.0	54.0
Primer día después .....	34.8	12.9
Segundo día después .....	30.0	10.8

La respuesta, como puede observarse, se ha verificado por ambas vías en proporción más intensa por vía de los hidroxis si comparamos ambos valores con su cifra basal.

Otro tipo de respuesta que podemos obtener es la que a continuación exponemos y que corresponde a una enferma con síndrome de Achard-Thiers:

	17 cetos	17 hidroxis
Primer día basal .....	17 mg.	10.0 mg/24 h.
Segundo día basal .....	14.1	9.8
Primer día ACTH .....	22.0	42.5
Segundo día ACTH .....	24.5	45.6
Primer día después .....	12.5	9.5
Segundo día después .....	15.5	9.8

En la presente prueba puede observarse una doble respuesta, pero, sin embargo, es mayor la que corresponde a los glucocorticoides, que es francamente hiperreactiva.

El tercer tipo de respuesta de hiperfunción que se puede observar en el síndrome adrenogenital por hiperplasia es la que a continuación detallamos y que corresponde a una mujer de catorce años con gran hirsutismo y trastornos de los períodos:

	17 cetos	17 OH
Primer día basal .....	22.4 mg.	4.0 mg/24 h.
Segundo día basal .....	26.8 "	3.6 "
Primer día ACTH .....	36.0 "	12.0 "
Segundo día ACTH .....	43.0 "	19.0 "
Primer día después .....	18.0 "	4.5 "
Segundo día después .....	16.0 "	3.4 "

Como puede observarse, partiendo de valores muy altos de cetos y teniendo en cuenta se trata de una niña de catorce años, los 17 OH se encuentran normales con tendencia a cifras bajas. La respuesta se hace preferentemente hiperreactiva por vía androgénica, mientras que la respuesta que se obtiene por los glucocorticoides es completamente normal.

Cuando existe un síndrome adrenogenital ocasionado por un adenoma o un tumor, entonces la respuesta al estímulo no sufre apenas modificación alguna, manteniéndose los valores altos basales en todas las determinaciones.

## PRUEBA DE SUPRESIÓN.

Tiene el mismo valor que la prueba de estimulación para el diagnóstico diferencial de hiperplasia, adenoma y tumor, ya que en los dos casos últimos la eliminación alta no depende de la sobreproducción hipofisaria, sino de la eliminación autónoma del adenoma o del tumor. Sin embargo, queremos advertir que existen tumores y adenomas que pueden seguir la influencia de la hipófisis e incluso obtenerse pruebas hiperreactivas de estimulación, como las descritas por LAIDLAW y REDDY<sup>27</sup>.

La prueba de supresión fue introducida por JAILER, quien basándose en los trabajos de WILKINS, de frenación de la hipófisis, observó la respuesta de los 17 cetos tras la administración de cortisona.

Se suele admitir que en los casos de hiperplasia se logra una reacción brillante supresora de los andrógenos, los cuales retornan a valores normales.

En el síndrome adrenogenital esta prueba tiene singular importancia, dado que, según los resultados obtenidos con la frenación, el tratamiento a seguir puede variar totalmente.

Nosotros hemos realizado esta prueba con 9<sub>a</sub> fluorhidrocortisona, y la que a continuación detallamos corresponde a una mujer de veintitrés años con hiperplasia simple. Como puede verse, la respuesta supresora más acentuada se obtiene el tercer día de la prueba:

	Cetos	Diuresis
Primer dia basal .....	24.4 mg.	800 c. c.
Primer dia con 10 mg.	10.2 "	680 c. c.
Segundo dia con 10 mg.	8.1 "	600 c. c.
Tercer dia con 5 mg. ...	5.4 "	600 c. c.
Cuarto dia con 3 mg. ...	8.1 "	900 c. c.
Quinto dia con 3 mg. ...	6.8 "	1.200 c. c.

La prueba de supresión se puede realizar con cortisona, hidrocortisona, prednisona y prednisolona, siempre y cuando observemos la respuesta determinando los 17 cetos.

Recientemente hemos practicado la prueba de supresión mediante la administración de 9<sub>a</sub> fluor hidro prednisolona (triamcinolona) en una enferma con síndrome adrenogenital, empleando la siguiente dosis y obteniendo el siguiente resultado:

	17 cetos	17 OH
Basales .....	26.6 mg/24 h	9.2 mg/24 h
Primer dia con 20 mg.	14.6 "	
Segundo dia, 20 mg.	16.0 "	
Tercer dia, 16 mg. ...	12.0 "	
Cuarto dia, 16 mg. ...	21.0 "	
Quinto dia, 16 mg. ...	10.0 "	

La prueba de supresión con triamcinolona ha sido positiva, observándose el efecto supresor en el tercer día de la administración, como ocurre generalmente cuando la respuesta es positiva.

La prueba de supresión tiene valor en el diagnóstico diferencial de hiperplasia, adenoma o tumor; sin embargo, puede ocurrir que aun obteniéndose efecto

supresor positivo no se trate de una hiperplasia. Esta última posibilidad se da raramente, y de lo cual nosotros, con R. MIÑÓN, hemos visto un caso en que pudo comprobarse en una suprarrenal (en la izquierda) la existencia de unos adenomas perfectamente encapsulados. En dicho caso, la prueba de supresión, partiendo de 17 cetos e hidroxis altos, fue rigurosamente normal.

## DOSIFICACIÓN DE PREGNANDIOL Y PREGNANETRIOL.

La eliminación de pregnandiol y pregnanetriol por la orina en condiciones normales varía entre 0.02 a 0.5 mg/24 h. En el síndrome adrenogenital se comprobó que existía un gran aumento en la eliminación del pregnandiol, llegando incluso a valores por encima de 100 mg/24 h; de aquí que hasta hace unos años se consideraba electivo en este síndrome el aumento del pregnandiol.

BONGIOVANNI y CLAYTON demostraron que este aumento del pregnandiol era falso y que en los síndromes adrenogenitales no existía tal aumento. Mediante una hidrolisis enzimática durante veinticuatro horas con glucuronidasa y cromatografía en columna con óxido de aluminio, empleando como eluyente benceno y benceno-etanol pudieron separar el pregnandiol del pregnanetriol, encontrando que el gran aumento correspondía electivamente al segundo, mientras el pregnandiol permanecía constante.

La eliminación del pregnanetriol, siguiendo la técnica de BONGIOVANNI o STERN, depende de la estimulación hipofisaria y, por tanto, se influencia en los casos de hiperplasia por la medicación supresora. De aquí que para valorar la supresión obtenida con la cortisona o sus derivados se pueda comprobar por la disminución de los 17 cetos o del pregnanetriol.

## ELIMINACIÓN DE ESTRÓGENOS.

En algunos casos de tumores de la suprarrenal, tanto los que presentan síndrome adrenogenital como de Cushing, se ha comprobado un aumento en la eliminación de estrógenos (FRANK<sup>28</sup>); sin embargo, el hecho de encontrar una eliminación normal de estrógenos no invalida el diagnóstico de carcinoma (HAIN).

En algún caso de hiperplasia y adenoma, COHILL y SAPHIR<sup>29</sup> han encontrado que existía un aumento en la eliminación.

Mediante la técnica de BROWN podemos actualmente dosificar correctamente la estrona, el estriol y el estradiol, y el papel de la eliminación de estrógenos y sus diferentes fracciones en los distintos estados patológicos de hiperfunción suprarrenal se va conociendo mejor.

Normalmente la eliminación de estrógenos varía según el ciclo menstrual, va aumentando desde el primer día de la menstruación hasta el mismo día en que tiene lugar la ovulación, que sufre una caída brusca; por ello, en nuestro departamento de hormonas, VIVANCO aconseja la recogida de orina de veinticuatro horas en hielo o nevera el día 12.<sup>o</sup>, a contar del comienzo de la menstruación.

## II) HIRSUTISMO POR TUMORACIÓN OVÁRICA.

Los tumores ováricos funcionales en cuanto que pueden producir hormonas sexuales en cantidad suficiente para producir efectos clínicos determinados

pueden dividirse en dos grupos: Primero, tumores feminizantes, originarios de las células de la granulosa o de las células tecales, llamados así por el efecto feminizante en las niñas, con menarquia precoz y refeminizante en la mujer menopáusica, y cuyos síntomas más primordiales son gran hemorragia vaginal, con crecimiento mamario, pezones, etc.

Segundo, los tumores masculinizantes, de los cuales nos vamos a ocupar por ser los que clínicamente se caracterizan por el hirsutismo, acné, etc.

Estos tumores ováricos virilizantes, R. GRENNÉ<sup>30</sup> los divide en dos grupos:

A) Arrenoblastomas con sus tres subgrupos:

- a) Adenoma tubular bien diferenciado.
- b) Adenoma tubular moderadamente diferenciado.
- c) Escasamente diferenciado, tipo sarcomatoso.
- B) Tumores de tipo suprarrenal o tumores de las células lípidas del ovario:
  - a) Luteomas.
  - b) Hipernefromas.
  - c) Tumor hipernefroide.
  - d) Masculinovblastoma.

A) ARRENOBLASTOMAS.

Los arrenoblastomas, conocidos con el nombre de adenomas tubulares del ovario, son muy raros, representando el 1 por 100 de los tumores sólidos del ovario. Aparecen a cualquier edad, aunque tienen mayor preferencia en mujeres entre veinte a treinta y cinco años. El cuadro clínico se caracteriza por un gran hirsutismo facial y corporal, en ocasiones con calvicie, cambios en la voz e hipertrofia del clítoris. Suele existir amenorrea, aunque en ocasiones el tumor es compatible con el embarazo, no falta la atrofia mamaria y la pérdida de la distribución de la grasa, adoptando todo el cuadro virilizado.

Conviene advertir que este tipo de tumor puede encontrarse asociado al cuadro clínico de hiperfunción suprarrenal glucocorticoidea.

ANATOMÍA PATOLÓGICA.

A simple vista, la mayoría de los arrenoblastomas son formaciones sólidas redondeadas, de tamaño mediano, con un color blanquecino grisáceo y consistencia dura. Al corte son de color amarillo brillante. Por el aspecto histológico se pueden considerar tres tipos de arrenoblastomas:

a) *Adenoma de la rete*.—Consta de túbulos estrechos, regulares, localizados en la rete; suelen ser muy pequeños y asintomáticos. La forma y disposición tubular no difiere de los caracteres normales.

b) *Adenomas tubulares típicos*.—Son difíciles de diferenciar de los anteriores y se originan a partir de los cordones medulares. El estroma y las células intersticiales aparecen más desarrolladas que en el grupo anterior; el tamaño difiere también por ser éstos de mayor tamaño. Los túbulos no conservan su luz, por lo que se obtiene la impresión microscópica de tratarse más de trabéculas que de túbulos.

Así como los anteriores no tienen casi acción virilizante, éstos sí.

c) *Adenomas tubulares atípicos*.—Caracterizan a este tipo de tumor la irregularidad y atipia de los

elementos epiteliales, no pudiendo distinguirse fácilmente el tipo de tumor, lo que obliga a falsos diagnósticos de sarcomas o carcinomas. Dentro de esta variedad de arrenoblastomas existen otros tipos de transición.

B) TUMORES DE TIPO SUPRARRENAL.

Dentro de este grupo se estudian los luteomas, masculinovblastomas, hipernefromas, etc., todos ellos englobados con el nombre genérico de tumores de células lípidas del ovario, células endocrinas semejantes a las del cuerpo amarillo, corteza suprarrenal, teca folicular, etc.

El origen de estos tumores es difícil de determinar.

ANATOMÍA PATOLÓGICA.

Estos tumores son irregulares, sólidos, por lo que no pueden confundirse con los quistes del cuerpo amarillo, no suelen alcanzar gran tamaño, y el rasgo más notable macroscópico es el color amarillo brillante, muy parecido al del cuerpo lúteo o corteza suprarrenal. Suelen ser bilaterales y su localización preferente es el mesovario o el ligamento ancho, donde son frecuentes los nidos de células de Leydig del ovario o corteza suprarrenal.

Microscópicamente suelen estar constituidos por cordones o islotes más o menos irregulares, de células poliédricas, grandes y vacuoladas, que imitan la estructura del cuerpo amarillo o del tejido suprarrenal. In vivo las vacuolas están llenas de granulos lípidos y a veces de cantidades considerables de glucógeno. Se supone que esto es característico de los tumores derivados de la corteza suprarrenal y permite diferenciarlos de las formaciones del cuerpo amarillo. Unicamente en algunos tumores de células lípidas del ovario se encuentran unos gránulos fucsinófilos, que se supone tienen la misma significación que la sustancia fucsinófila de la suprarrenal, a la cual se le confiere carácter androgénico.

Frecuentemente son polimorfos, y determinados campos aparecen con el aspecto de sarcoma alveolar o de carcinoma papilar o escirro.

Finalmente sólo nos queda decir que este tipo de tumores suele ser raro, y aunque puede aparecer en cualquier edad, la presentación más frecuente, dentro de su rareza, suele ser después de la menopausia.

III) HIRSUTISMO OVÁRICO NO TUMORAL.

El hirsutismo ovárico no tumoral, conocido con el nombre de síndrome de Stein-Leventhal, fue descrito por estos autores<sup>31</sup>, y se caracteriza por hirsutismo, obesidad, trastornos en los períodos, consistentes en retrasos, hasta llegar a producir amenorrea, y sin que exista hiperfunción cortical. A esta primera descripción siguieron otras de STEIN y CONHEIN<sup>32</sup>, KROGER, RANDALL, GOLDSMITH y KLINEFELTER<sup>33</sup>, que llevaron al conocimiento del origen del síndrome, el cual estaba ocasionado por la existencia de ovarios poliquísticos, con características anatomo-patológicas propias.

Suele comenzar el proceso con historia de trastornos menstruales, continuada, y de una manera espontánea les empieza a crecer el vello, los períodos empeoran, con fases de amenorrea y comienzan a engordar.

El cuadro histológico se caracteriza por la existencia de ovarios alargados, fibrosos, duros al tacto,

en los que se aprecian grandes quistes foliculares. La túnica engrosada, muy fibrosa, mantiene los folículos normales. En sus bordes existe gran luteinización de las células de la teca interna. Es raro encontrar fenómenos de ovulación y de formación del cuerpo lúteo.

Los datos de laboratorio apenas muestran anomalías, manteniéndose las constantes sanguíneas iónicas normales. El M. B. suele ser también normal, así como glucemia, colesterol, y yodemia. Las hormonas suelen mantenerse en los valores de eliminación normal, aunque también se ha descrito últimamente este síndrome con un aumento en la eliminación de los andrógenos.

El diagnóstico diferencial se plantea con el hirsutismo suprarrenal y el tumoral ovárico.

Se llega al diagnóstico correcto por la exploración ginecológica, radiológica de ovarios, dosificación de hormonas y en última instancia por laparotomía.

La causa del síndrome de Stein-Leventhal parece residir en una alteración hipofisaria (INGERSALL y McDERMOTT), aunque SHIPPEL<sup>34</sup> considera esta disfunción hipofisaria como consecuencia de la alteración progesterona-andrógenos.

#### IV) HIRSUTISMOS CONSTITUCIONALES.

No es raro observar, sobre todo en los países latinos, que un gran número de nuestras pacientes exhiben

un cierto hirsutismo sin ninguna otra molestia. Generalmente son mujeres que entre sus antecedentes familiares predomina la constitución androgénica, el padre es muy velludo o los antecedentes maternos y consanguíneos lo son.

En la patología del hirsutismo tiene interés ver la naturaleza del vello, consistencia, predominio de localización y si existe acné o no.

KINSELL, BRYANT y ALLBRIGHT han estudiado este problema comprobando el aumento de vello en distintas regiones del cuerpo en relación con los diferentes hirsutismos.

#### V) HIRSUTISMO DIENCÉFALO-HIPOFISARIO.

Dentro de este grupo englobamos en primer lugar el hirsutismo que aparece en la mujer menopáusica y que puede explicarse por la hiperfunción fisiológica hipofisaria como consecuencia del fallo estrogénico ovárico.

En segundo término, el hirsutismo que aparece en las mujeres con acromegalia por adenoma eosinófilo hipofisario.

Por último, su presentación en ciertos procesos basilares de origen inflamatorio, como meningitis, tuberculosis, sifilis, histoplasmosis, a los cuales se puede asociar un cuadro de pubertad precoz.

En todos estos casos el hirsutismo es una manifestación más del cuadro clínico particular.

## ORIGINALS

### LA PALPACION DEL CORAZON EN EL DIAGNOSTICO DE LAS HIPERTROFIAS VENTRICULARES

*Latido apical de ventrículo derecho, signo de estenosis pulmonar pura.*

A. SÁNCHEZ CASCOS, P. DE RÁBAGO-GONZÁLEZ y M. SOKOLOWSKI.

Laboratorio Cardiorrespiratorio.  
Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.  
Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.  
Madrid.

El brillante progreso que han experimentado en los últimos lustros las técnicas de exploración instrumental del corazón ha relegado injustamente la clásica semiología clínica cardíaca. Las mejores obras de cardiología del momento<sup>10</sup> pasan por alto el estudio sistemático de la inspección, palpación y percusión cardíacas. Sólo la auscultación sigue conservando en la semiología cardiovascular el alto rango que le corresponde desde los tiempos de LAENNEC.

Si es cierto que la electro y fonocardiografía, el cateterismo cardíaco y la angiografía

han sido los principales protagonistas del avance de la cardiología contemporánea, no lo es menos que su principal mérito ha sido el de enseñarnos a valorar correctamente los signos clínicos de las cardiopatías, y al igual que la auscultación se ha perfeccionado considerablemente con las enseñanzas de la fonocardiografía, el electrocardiograma, la radiología y el cateterismo cardíaco pueden ser hoy día de extraordinario valor ayudándonos a interpretar los hallazgos de la exploración física del corazón.

Es clásicamente conocida la valiosísima información que nos puede proporcionar la semiología vascular del cuello en sus sectores arterial<sup>11</sup> y venoso<sup>5</sup>. Pero, en cambio, suele estar más relegada la exploración física de la región precordial por inspección, palpación y percusión, cuyos hallazgos pueden ser preciosos en el diagnóstico de las cardiopatías.

Vamos a ocuparnos en este lugar de los datos suministrados por la inspección y palpación cardíacas en el diagnóstico, a menudo difícil, de las hipertrofias ventriculares, comparándolos con los aportados por la radiología, el electrocardiograma y el cateterismo cardíaco. Como veremos, la palpación cardíaca es al menos de tanto valor como estos métodos instrumentales en el diag-