

# HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA Y MIELOLIPOMA: A PROPÓSITO DE UN CASO.

*Gabriela Vélez, Liliana Fung, Franklin García, María Campos.*

Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Universitario de Caracas. Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(2): 144-149

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentar caso clínico de paciente con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) y mielolipoma bilateral, debido a su baja incidencia en la población.

**Caso Clínico:** Paciente femenina de 32 años, con diagnóstico de HSC clásica perdedora de sal en tratamiento regular con glucocorticoides y mineralocorticoides hasta los 14 años. En febrero 2012 presenta aumento progresivo de circunferencia abdominal, a los 2 meses, dolor punzante en ambos flancos, de leve a moderada intensidad, no irradiado, por lo cual consulta. Laboratorio: ACTH: 102 pg/ml (hasta 37); 17 OH progesterona: 20,47 mg/ml (0,2-2,9); Testosterona libre: 7,6 pg/ml (0.01-7.01); Androstenediona: 26,1 ng/ml (0,94-3,2); DHEA-SO<sub>4</sub>: 53,7 µg/dl (65-368). Se realiza tomografía axial computarizada de abdomen evidenciando lesión ocupante de espacio en ambas glándulas suprarrenales. Derecha: 16,4x14,2x12,2 cm, izquierda: 20x13x11,2 cm, ambas de densidad heterogénea, sugestivas de mielolipomas. Se realiza laparotomía media xifopúbica en enero 2013 con adrenalectomía bilateral, tumor izquierdo de 1400 g y derecho de 1200 g. La biopsia reportó mielolipomas bilaterales.

**Conclusión:** Tanto la HSC como los mielolipomas son patologías poco frecuentes, pueden estar asociadas en pacientes con HSC clásica que cumplen tratamiento irregular o lo omiten. Los mielolipomas representan aproximadamente el 11% de los tumores adrenales. La incidencia varía desde 0,08 a 0,4%, la edad media de presentación es 50 años. El sexo masculino predomina en una proporción 2:1. La mayoría son unilaterales, solitarios y pequeños. Debido a la baja incidencia de mielolipomas, la forma de presentación de la paciente y su asociación con HSC clásica, se trae a revisión.

**Palabras Clave:** Hiperplasia suprarrenal congénita clásica, mielolipoma.

# CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA AND MYELOLIPOMA: A CASE REPORT.

## ABSTRACT

**Objective:** To describe the case of patient with congenital adrenal hyperplasia (CAH) and bilateral myelolipoma at presentation, due to its low incidence in the population.

**Clinical case:** Thirty-two year old female patient, with a diagnosis of classic congenital adrenal hyperplasia with salt-wasting adrenal, on regular treatment with glucocorticoids and mineralocorticoids until 14 years of age. On February 2012, she presents progressive increase of abdominal circumference, 2 months later stabbing pain in both flanks, from mild to moderate intensity, with no irradiation, reasons for medical consultation. Lab test: ACTH: 102 pg/ml (until 37); 17OH progesterone: 20.47 mg/ml (0.2-2.9); free testosterone: 7.6 pg/ml (0.01-7.01); androstenedione: 26.1 ng/ml (0.94-3.2); DHEA-SO<sub>4</sub>: 53.7 µg/dl (65-368). An abdominal CT-Scan is preformed and a space-occupying lesion on both adrenal glands is observed. Right: 16.4x14.2x12.2 cm, left:20x13x11.2 cm,

---

Artículo recibido en: Mayo 2015 Aceptado para publicación en: Mayo 2016  
Dirigir correspondencia a: Liliana Fung Email: lilianafungv@gmail.com

both have heterogeneous density, suggestive of myelolipoma. A midline xyphopubic laparotomy is performed on the patient in January 2013, with bilateral adrenalectomy, with the left tumor of 1400g and the right one of 1200g. The biopsy reported bilateral myelolipomas.

**Conclusion:** CAH and myelolipomas are both very infrequent pathologies that may appear together in patients with classic CAH diagnosis associated to irregular or complete abandonment of treatment. Myelolipomas represent approximately 11% of adrenal tumors. Their incidence varies between 0.08% and 0.4%, with median age presentation at 50 years. Male sex is predominant (2:1). Most are unilateral, solitary and small. Due to myelolipomas low incidence, its form of presentation in this patient and its association with CAH, this case is being reviewed.

**Key words:** classic congenital adrenal hyperplasia, myelolipoma.

## INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una patología de herencia autosómica recesiva producida por el déficit de una de las enzimas de la esteroidogénesis adrenal. Su incidencia en la población es baja, presentándose la forma clásica en 1:10000 a 1:20000 nacidos vivos<sup>1</sup>. Los mielolipomas son tumores benignos, poco frecuentes, no funcionantes, compuestos por tejido adiposo maduro y precursores hematopoyéticos que en su mayoría son de localización adrenal. La incidencia varía desde 0,08 a 0,4%<sup>2</sup>. La asociación de estas patologías es poco frecuente y se puede presentar en pacientes con HSC clásica que cumplen tratamiento en forma irregular o lo abandonan por completo<sup>3</sup>; debido a la baja incidencia de mielolipomas, la forma de presentación de la paciente y su asociación con HSC clásica, se trae a revisión.

## CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 32 años, natural de Caracas y procedente del estado Miranda, con diagnóstico de HSC clásica perdedora de sal en tratamiento regular con glucocorticoides y mineralocorticoides hasta los 14 años, reiniciando nuevamente a la edad de 31 años (prednisona 7,5 mg y fludrocortisona 0,1 mg). En febrero de 2012 presenta aumento progresivo de la circunferencia abdominal, asociándose a los 2 meses, dolor punzante en flancos por lo cual consulta. Antecedentes personales: HSC clásica perdedora de sal controlada por Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario de Caracas (HUC) hasta los 14 años. Al momento del nacimiento se realiza cariotipo para asignación de sexo por

ambigüedad genital (46,XX). Clitoroplastia y vaginoplastia a los 2 años. Antecedentes gineco-obstétricos: Menarquia: 14 años, presenta 3 ciclos regulares, luego amenorrea hasta los 32 años y posteriormente ciclos 28/5. Telarquia y sexarquia: Niega. Pubarquia: 13 años. Hábitos psicobiológicos: Alcohol: 100 g/día, desde los 14 años hasta noviembre 2012. Examen funcional: hiperpigmentación cutánea a predominio de áreas expuestas desde la infancia. Aumento de vello corporal en cara y miembros inferiores (a predominio de cara interna de muslos). Examen físico: PA: 120/80 mmHg, FC: 70 lpm, FR: 18 rpm, Peso: 57 kg. CA: 110 cm, Talla: 1,47 m, IMC: 26,38 Kg/m<sup>2</sup>. Paciente con morfología androide, hiperpigmentación generalizada a predominio de áreas expuestas y acantosis nigricans en cuello, axilas y región inguinal. Escala de Ferriman Gallwey: 5 ptos. Cabello normoimplantado sin áreas de alopecia. Abdomen: distendido, globuloso, con escaso panículo adiposo, poco deprimible, se palpan masas bilaterales en ambos flancos de aproximadamente 10 cm, de característica mate con la percusión. Dolor difuso a la palpación profunda, onda ascítica negativa. Ruidos hidroaéreos presentes. Genitales externos: labios menores fusionados en 2/3 superiores, 1/3 inferior libre. Trayecto vaginal de 6 cm evaluado con hisopo. Extremidades: simétricas, con desarrollo muscular aumentado a predominio de bíceps, tríceps, cuádriceps y gastrocnemios. Miembros inferiores sin edema ni várices. Resto sin hallazgos patológicos.

Los laboratorios se muestran en la tabla I. Se realiza TAC de abdomen (figuras 1 y 2) donde se evidencia lesión ocupante de espacio adrenal bilateral, ambas de densidad heterogénea con las

Tabla I. Laboratorio.

Parámetro	Resultado	Valor de referencia
Glicemia	86 mg/dL	70-100
Urea	65 mg/dL	
Creatinina	1 mg/dL	
Sodio	133 mmo/L	135-145
Potasio	4,3 mmo/L	
Cloro	97 mmo/L	
TSH	6,87 mUI/L	0,5-4,5
T4 libre	1 ng/dL	
AntiTPO	Negativo	
Cortisol sérico 8am	348 nmol/L	171 – 536
ACTH	102 pg/mL	Hasta 37
Estradiol	111 pg/mL	
DHEA-SO4	53,7 µg/dL	65-368
Androstenediona	26,1 ng/mL	0,94-3,2
17OHP	20,47 ng/mL	0,2-2,9
Testosterona libre	7,6 pg/mL	0,01-7,01
Glicemia basal	87 mg/dL	70-100
Glicemia 120'	90 mg/dL	< 140
Insulina basal	15,7 mUI/mL	Menor de 12
Insulina 120'	62,2 mUI/mL	Menor de 60

siguientes mediciones: derecha 16,4x14,2x12,2 cm, izquierda 20x13x11,2 cm. Se realiza estudio genético que reporta heterocigosis positiva para múltiples mutaciones del gen CYP21A2: I172N, Triple mutación del exón 6 (I236N, V237E y M239K), F306+1nt y V281L que son mutaciones en los exones 4 al 7. Se realiza laparotomía media xifopúbica en enero de 2013 (Cirugía IV, HUC) con adrenalectomía bilateral con tumor izquierdo de 1400 gramos y derecho de 1200 gramos (figura 3). Adecuada evolución postoperatoria, la biopsia reporta mielolipomas bilaterales.



Fig. 1. Tomografía axial computarizada de abdomen donde se evidencia lesión ocupante de espacio adrenal bilateral.

## DISCUSIÓN

La HSC es un grupo de patologías de herencia autosómica recesiva debidas al déficit de una de las enzimas de la esteroidogénesis adrenal, siendo el déficit más común el de 21 $\alpha$ -hidroxilasa (90-95% de los casos), generando acumulación de los metabolitos precursores produciendo déficit de la secreción de cortisol y exceso de andrógenos adrenales por ausencia de retroalimentación negativa sobre la regulación hipofisaria. La HSC se puede manifestar bajo la forma clásica y no clásica. Su incidencia en la población es baja, presentándose la forma clásica en 1:10000 a 1:20000 nacidos vivos <sup>1</sup>.

La pérdida de la retroalimentación negativa del cortisol sobre hipotálamo e hipófisis incrementa la secreción de adrenocorticotropina (ACTH), lo que conlleva a hiperplasia adrenocortical y a la estimulación de la esteroidogénesis adrenal<sup>2</sup>. Los andrógenos suprarrenales tienen como precursor común el colesterol, éste, por acción de diversas enzimas produce cortisol y aldosterona, al



Fig. 2. Reconstrucción en 3D de TAC de abdomen.



Fig. 3. Pieza operatoria correspondiente a Mielolipomas bilaterales.

bloquearse estas vías por déficit enzimático, la producción de metabolitos será desviado hacia la síntesis de testosterona, responsable de los signos de virilización que se produce en las pacientes con HSC<sup>2,3</sup>.

La forma clásica (<2% de actividad residual) se clasifica en perdedora de sal o virilizante simple<sup>1</sup>. En la forma no clásica existe un bloqueo parcial (5-20% de actividad residual) por lo que no se produce déficit de cortisol, pueden ocurrir manifestaciones leves o moderadas de hiperandrogenismo que se presenta en la adolescencia o en la edad adulta<sup>2</sup>.

El gen responsable de la enfermedad se denomina CYP21A2 y se encuentra, junto a su pseudogen CYP21A1 (donde se ubican la mayoría de mutaciones de los alelos deficientes). Se han descrito más de 100 mutaciones del gen: mutaciones puntuales, deleciones e inserciones. La paciente presentó diversas mutaciones: I172N, triple mutación del exón 6 (I236N, V237E y M239K) y mutaciones en los exones 4 al 7. La mutación I172N se asocia con una actividad enzimática residual que evita la pérdida salina, aunque puede existir descompensación electrolítica y respuesta de renina<sup>3,4</sup>. La mayoría de los pacientes son heterocigotos compuestos, es decir, presentan diferentes mutaciones en dos alelos<sup>5,6</sup>.

Se han descrito casos en la literatura de pacientes con diagnóstico de HSC clásica desde la infancia con mala adherencia o ausencia de tratamiento con mineralocorticoides que desarrollan mielolipomas. En nuestro caso la paciente abandonó por años la terapia esteroidea sustitutiva, sin embargo, no presentó síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda (por probable actividad mineralocorticoide debido al tipo de mutación enzimática), poco habitual en pacientes con HSC diagnosticada en edad temprana de la vida. Como consecuencia, se produjo la masculinización y probablemente la estimulación tumoral.

Los mielolipomas son tumores benignos, poco frecuentes, no funcionantes, compuestos por tejido adiposo maduro y precursores hematopoyéticos que involucran principalmente a las glándulas adrenales. Debe ser diferenciado de otros tumores adrenales que contienen tejido adiposo, como los teratomas, lipomas y liposarcomas. Este tumor fue descrito por primera vez por Gierke en 1905 y posteriormente Oberling en 1929 les asigna la denominación de “formaciones lipomatosas”<sup>2,6</sup>.

La incidencia reportada de mielolipoma adrenal varía de 0,08 a 0,4% y constituye el 15% de los incidentalomas adrenales<sup>2</sup>. Sólo el 10% de los tumores pueden acompañarse de alguna endocrinopatía. La distribución por sexo varía en los estudios publicados, algunas series reportan predominio del sexo masculino en una proporción 2:1 para otras series el tumor afecta por igual a hombres y mujeres, con presentación habitual en la quinta a sexta década de la vida. La mayoría de los casos son unilaterales y raramente exceden los 4 cm. Se han reportado casos de mielolipomas bilaterales de gran tamaño, aquellos que exceden los 8 centímetros son clasificados como mielolipomas gigantes. El mielolipoma adrenal bilateral de mayor tamaño reportado en la literatura es de 5,8 kg (23×11×19 cm) en el lado izquierdo; cuando esta neoplasia es bilateral, lo frecuente es que el izquierdo sea de mayor tamaño. Algunos autores postulan que el crecimiento asimétrico de los mielolipomas sea secundario a la limitante de espacio dada por la presencia del hígado<sup>6</sup>.

Semejante a lo descrito, en nuestra paciente se encuentran por TAC lesiones adrenales bilaterales, de densidad heterogénea siendo de menor tamaño la derecha que la izquierda (6,4x14,2 x12,2 cm, vs 20x13x11,2cm) lo cual fue corroborado posterior a la cirugía: adrenalectomía bilateral con tumor izquierdo de 1400 gramos y derecho de 1200 gramos.

El crecimiento masivo de esta neoplasia puede producir síntomas dados por dolor en flanco y molestia abdominal secundaria a ruptura, hemorragia o necrosis. Algunos de los síntomas más severos incluyen hematuria, hipertensión renovascular e incluso hemorragia retroperitoneal<sup>6</sup>. En nuestro caso los síntomas provocados por el crecimiento tumoral posibilitaron su diagnóstico. El origen de este tumor es aún desconocido, algunos han sido asociados a condiciones crónicas de estrés como diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, procesos inflamatorios crónicos y malignidad. Existen diferentes teorías en la literatura que describen la etiología y patogénesis de los mielolipomas, una de ellas es la estimulación crónica por ACTH que causa metaplasia de las células adrenocorticales, teoría sustentada por la formación de mielolipomas en otras patologías como síndrome de Nelson, enfermedad de Addison, que implican niveles altos de ACTH<sup>6</sup>. Otras teorías atribuyen la etiología de los mielolipomas a restos embrionarios de médula ósea en el tejido adrenal, así como a émbolos alojados en la glándula suprarrenal cuyo origen son células mesenquimales primitivas<sup>6</sup>. La teoría de sobrestimulación por ACTH sigue siendo controversial ya que análisis histológicos en un estudio revelaron que el mielolipoma no expresó receptores para ACTH en una paciente con HSC en el año 2008<sup>7</sup>, mientras que recientemente, Almeida y col<sup>8</sup> demostraron expresión incrementada de receptor de melanocortina 2 (acoplado a proteína G y selectivamente activado por ACTH) y receptor de andrógenos en tres de cuatro pacientes estudiados, uno de ellos con diagnóstico de HSC clásica.

La mayoría de estos tumores son hormonalmente no funcionantes, en algunos casos los mielolipomas ocurren simultáneamente con otras condiciones de

disfunción endocrinológica que incluyen HSC, como nuestro caso, y otras condiciones tales como: adenoma cortical<sup>9</sup>, ganglioneuroma<sup>10</sup>, carcinoma<sup>11</sup>, feocromocitoma<sup>12</sup>, síndrome de Conn y Cushing<sup>13,14</sup>, asociándose también a entidades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, obesidad, entre otras. No se han reportado casos de degeneración maligna de mielolipomas<sup>14</sup>.

Debido a su alto contenido de tejido adiposo, los mielolipomas, tienen una apariencia característica en estudios de imagen, son ecogénicos en ultrasonido, son lesiones de baja atenuación en tomografía y lesiones hiperintensas en T1 en resonancia magnética<sup>15</sup>. El estudio de elección para su diagnóstico es la tomografía axial computarizada donde se pueden observar masas encapsuladas de tamaño variable y límites definidos con valores de atenuación negativos<sup>16,17</sup>. En aquellos tumores que son asintomáticos y menores de 4 cm la conducta suele ser expectante. El tratamiento quirúrgico es recomendado en casos sintomáticos, con tumores de crecimiento rápido y mayores de 4-5cm<sup>17</sup>. Para el año 2011 se reportaron 30 casos de mielolipoma asociado a HSC, de estos, 16 fueron mujeres y 14 varones con una media de edad de 48 años, la mayoría de los casos fueron por déficit de 21alfa-hidroxilasa (24 casos). De todos los casos reportados, 17 fueron unilaterales y 13 bilaterales<sup>18</sup>.

En conclusión, los pacientes con HSC pueden tener riesgo incrementado de desarrollar mielolipomas, particularmente si tienen un mal control o no cumplen tratamiento. En pacientes con HSC es importante el tratamiento adecuado y seguimiento, con el fin de evitar desarrollo tumoral adrenal asociado por elevación crónica de ACTH. En pacientes con HSC y tumor adrenal se debe descartar mielolipoma, adenoma, carcinoma y liposarcoma.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reisch N. Substitution therapy in adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:33-45.

2. Al-Bahri S, Tariq A, Lowentritt B, Nasrallah DV. Giant bilateral adrenal myelolipoma with congenital adrenal hyperplasia. *Case Rep Surg* 2014;2014:728198. doi: 10.1155/2014/728198. Epub 2014 Jul 16.
3. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:776-788.
4. Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol* 2015;408:190-197.
5. Díez I, Rodríguez A, González E, Martínez M, Rodríguez B, Ezquieta B. Síndrome suprarrenal congénito virilizante con mutación de novo I172N: estudio de un nuevo caso. *An Pediatr (Barc)* 2010;72:72-78.
6. Kim Y, Choi J, Lee B, Kim G, Hong B, Ryu Y, Yoo H. Manifestation of giant bilateral symptomatic adrenal myelolipomas in an adult patient with congenital adrenal hyperplasia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2012;17:244-248.
7. Hagiwara H, Usui T, Kimura T. Lack of ACTH and androgen receptor expression in a giant adrenal myelolipoma associated with 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Pathol* 2008;19:122-127.
8. Almeida MQ, Kaupert LC, Brito LP, Lerario AM, Mariani BM, Ribeiro M, Monte O, Denes FT, Mendonca BB, Bachege T. Increased expression of ACTH (MC2R) and androgen (AR) receptors in giant bilateral myelolipomas from patients with congenital adrenal hyperplasia. *BMC Endocrine Disorders* 2014; 12:14-42.
9. Manassero F, Pomara G, Rappa F, Cuttano MG, Crisci A, Selli C. Adrenal myelolipoma associated with adenoma. *Int J Urol* 2004;11:326-328.
10. Merchant CM, Herman M, Amin B, Ro JY, Troncoso P. Myelolipoma associated with adrenal ganglioneuroma. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:736-737.
11. Sun X, Ayala A, Castro CY. Adrenocortical carcinoma with concomitant myelolipoma in a patient with hyperaldosteronism. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:144-147.
12. Ukimura O, Inui E, Ochiai A, Kojima M, Watanabe H. Combined adrenal myelolipoma and pheochromocytoma. *J Urol* 1995;154:1470.
13. McGeoch S, Olson S, Krukowski ZH, Bevan JS. Giant bilateral myelolipomas in a man with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol Metab* 2012;97:343-344.
14. Hisamatsu H, Sakai H, Tsuda S, Shigematsu K, Kanetake H. Combined adrenal adenoma and myelolipoma in a patient with Cushing's syndrome: case report and review of the literature. *Int J Urol* 2004;11:416-418.
15. Gupta P, Bhalla A, Sharma R. Bilateral adrenal lesions. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012; 56:636-645.
16. Nermoen I, Folling I, Vegge K, Larmo A, Gunnar B, Sverre E, Lova K. Two adults with adrenal myelolipoma and 21-hydroxylase deficiency. *Case Rep Med* 2009;75:753-759.
17. Doddi S, Singhal T, Leake T, Sinha P. Management of an incidentally found large adrenal myelolipoma: a case report. *Cases J* 2009;2:8414.
18. German-Mena E, Zibari GB, Levine SN. Adrenal myelolipomas in patients with congenital adrenal hyperplasia: review of the literature and a case report. *Endocr Pract* 2011;17:441-447.