

CANCER CORTICOSUPRARRENAL FUNCIONANTE

JOSÉ F. GUADALAJARA,¹ THELMA CANTO DE CETINA,¹ RAÚL CONTRERAS^{1, 2}
Y PEDRO SERRANO^{1, 2}

EL CARCINOMA DE LA corteza adrenal es uno de los tumores más raros en el hombre; según las grandes estadísticas¹⁻³ este tumor afecta a dos personas de cada millón. Asimismo, dicha neoplasia es muy poco común en niños, tal como lo demuestran Hayles *et al*,⁴ quienes revisaron la literatura mundial hasta 1966 y encontraron sólo 222 casos, además de los 12 casos que comunican dichos autores. Debido a su baja frecuencia, ha sido difícil obtener experiencia exhaustiva del padecimiento y no ha sido sino hasta que se han estudiado series grandes⁵⁻¹¹ que se ha podido conocer más acerca del curso, diversidad de manifestaciones clínicas, fisiopatología y tratamiento de esta neoplasia.

El objeto de esta publicación es comunicar un caso y revisar la literatura con respecto al interesante comportamiento de estos tumores.

RESUMEN DEL CASO

Niña de 3 años y 9 meses de edad, con antecedentes de diabetes mellitus en el padre, obesidad por rama ma-

terna e hipertensión arterial por ambas ramas y que padeció las enfermedades propias de la infancia. La enferma fue vista por primera vez en el Instituto Nacional de Cardiología el 5-VIII-69 con manifestaciones que habían aparecido tres meses antes de su ingreso y que consistían en hiperorexia intensa, ascenso rápido de peso hasta adquirir el aspecto de obesa; poco después aparición anormal de vello facial, axilar, en pubis y miembros inferiores; su voz se tornó grave y sus síntomas coincidieron con la aparición de acné facial y torácico.

Por último se hizo evidente un cambio de carácter manifestado por apatía e inestabilidad emocional. La madre refirió que la niña presentaba sudoración semejante a la del adulto.

Exploración física. Pulso 92 por minuto, tensión arterial 90/60. Peso actual: 23 kg (peso ideal 16 kg). Paciente obesa, negativista, con la que era difícil comunicarse, con hirsutismo generalizado, aspecto pletórico, cara de "luna llena", acné facial, amígdalas hipertróficas; cuello corto, no siendo posible palpar la glándula tiroides. Hirsutismo y acné en el tórax, así

¹ Instituto Nacional de Cardiología.

² Académico numerario.

como giba dorsal. La exploración cardiovascular, pulmonar y neurológica fue negativa. El abdomen era globoso, sin estrías cutáneas; parecía existir ascitis libre en cavidad abdominal, lo cual dificultaba la palpación, pero en

paciente falleció en forma súbita el 28-IX-70, condiciones en las que llegó al Servicio de Emergencias del Instituto Nacional de Cardiología sin que antes se haya logrado practicar estudios a la enferma.



FIG. 1. Bloque visceral constituido por los dos riñones, ambas cápsulas suprarrenales, la aorta y las arterias renales. En la cápsula suprarrenal izquierda se observa la gran masa lobulada y encapsulada del carcinoma.

fosa ilíaca izquierda se percibía una masa no bien definida. La exploración genital mostró hipertrofia de labios mayores y del clítoris, que medía 1 cm. La musculatura de las extremidades se encontraba aumentada de volumen. La

Resumen del protocolo de la necropsia. Niña de 23 kg y 1.05 m, que mostraba facies de luna llena, acné facial y torácico, cúmulos adiposos en los hombros y, especialmente, en la nuca donde formaban una giba; exis-

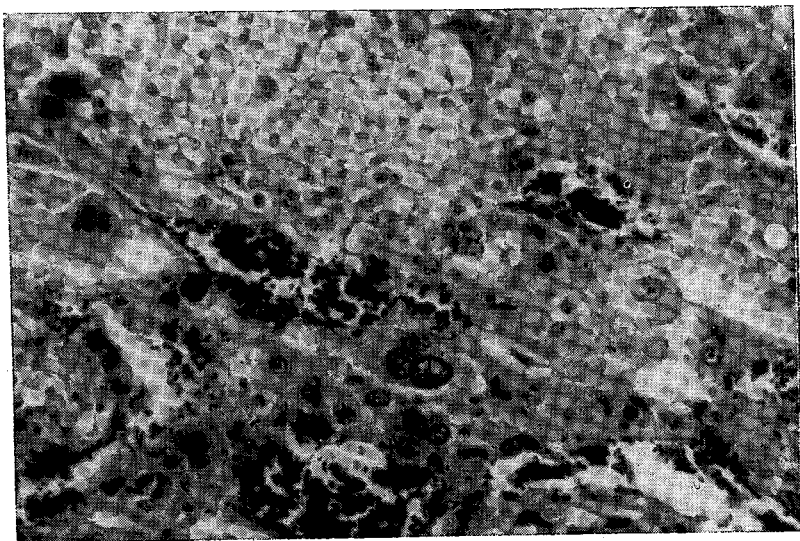


FIG. 2. Carcinoma suprarrenal izquierdo. Se observan numerosos capilares sinuoides dilatados y llenos de sangre, entre los cuales existen masas de células neoplásicas, semejando en conjunto la estructura de una glándula endocrina. Nótese un nódulo de células vacuoladas semejantes a las normales de la cápsula suprarrenal. Método de hematoxilina y eosina. X 64.

tía discreto crecimiento de glándulas mamarias, abundante vello axilar y pubiano e hipertrofia del clítoris y de los labios mayores. La cápsula suprarrenal derecha tenía caracteres macro y microscópicamente normales, en tanto que la izquierda estaba substituída por una masa irregularmente lobulada, de color amarillento, rodeada por abundante tejido adiposo, delimitada por una delgada cápsula fibrosa. El tumor pesaba 225 g, medía 11 x 6 x 4 cm y rechazaba el riñón izquierdo hacia abajo y afuera. A la sección la masa era sólida, de consistencia blanda, de color blanco grisáceo con zonas amarillentas y rojizas. Macroscópicamente no se observaban restos de la

cápsula suprarrenal. Microscópicamente se observó una imagen semejante a la de una glándula endocrina; constituida por abundantes capilares sinuoides muy dilatados y llenos de sangre, entre los cuales existían grandes masas de células epiteliales, irregularmente distribuídas, de dimensiones muy variables y que presentaban gran pleomorfismo, de citoplasma ligeramente acidófilo y finamente granuloso y de núcleo vesiculoso, de tamaños diversos y cúmulos irregulares de cromatina. Las células más pequeñas presentaban un solo núcleo pequeño y denso, mientras que las mayores contenían un gran núcleo o eran multinucleadas y, en ambas, las mitosis eran

escasas. Existían pequeños nódulos epiteliales en los cuales la disposición celular semejava vagamente la estructura de la glándula normal. El tumor presentaba extensas zonas de necrosis y pequeños depósitos irregulares de sales cálcicas. El corazón pesó 90 g y no presentaba alteraciones excepto ligera hipertrofia ventricular izquierda, ya que el espesor medio de la pared ventricular fue de 9 mm. El útero midió 38 x 18 x 2 mm, la cavidad uterina estaba vacía. Los ovarios, las trompas y los ligamentos no presentaron alteraciones.

Los caracteres citados corresponden a los de un carcinoma suprarrenal. No se observaron metástasis ni invasión neoplásica de la cápsula tumoral o de los órganos vecinos. Se considera que la muerte fue debida a enclavamiento de las amígdalas cerebelosas por congestión y edema meningoencefálicos que, con la cianosis labial, gingival, lingual, auricular y ungueal y la congestión pasiva esplénica, renal y hepática, integraban un cuadro anatómico de insuficiencia cardíaca.

Discusión

El carcinoma suprarrenal puede aparecer en cualquier etapa de la vida pero es más frecuente en las primeras cuatro décadas,^{7, 25, 28} excepto en niños recién nacidos.⁴ El mayor número de casos se ha observado en pacientes del sexo femenino como ha sido bien demostrado cuando el tumor es funcional,^{12, 6, 7, 8, 10, 11} ya que aproxima-

damente en dos tercios de los casos publicados (entre el 60 y 72%) han sido mujeres, características ambas (en lo referente a edad y sexo) que concuerdan en nuestra paciente; sin embargo cuando los tumores no son funcionantes predominan francamente en el sexo masculino.^{9, 10, 11, 13} Hutter *et al*¹⁰ hacen notar que la frecuencia mayor de tumores corticoadrenales funcionantes en el sexo femenino se debe a que son más fácilmente diagnosticados en las mujeres, puesto que las manifestaciones de hipersecreción hormonal se hacen mucho más evidentes en dicho sexo y por lo tanto el mayor número de informes de la literatura se refieren precisamente a este tipo de casos; en cambio, si el análisis estadístico se hace en base a estudios patológicos por necropsia, abarcando una muestra mayor y homogénea de la población general como en el caso de estudios estadísticos de cáncer,^{1, 2, 14} la frecuencia de carcinoma suprarrenal en el sexo masculino se hace evidente, en contraste cuando el diagnóstico se establece desde el punto de vista clínico.

En esta paciente la masa tumoral de gran tamaño se situó en el lado izquierdo, tal como sucede en la mayoría de los casos (60%) según las series de Rapaport,¹¹ Lipsset⁹ y Huvos;⁸ sin embargo en otras series este predominio no se ha hecho aparente.^{15, 16, 17}

La invasión local del tumor es un hecho muy frecuente (mesenterio, peritoneo y riñón), preferentemente al riñón homolateral (hasta en el 60%) y las metástasis distantes aparecen en

forma predominante en el hígado (53 a 60%), pulmón (40 a 53%), linfáticos regionales (11 a 40%) y con menor frecuencia en pleura, mediastino, piel, amígdala palatina, tejido celular subcutáneo, médula ósea, espacio extradural, miocardio, conducto torácico, bazo, glándula suprarrenal opuesta, ovarios, pared abdominal, cicatrices quirúrgicas y tiroides.^{6, 7, 9} Sólo en comunicaciones aisladas se ha hecho referencia a metástasis óseas.^{18, 7, 10} En el caso presentado, a pesar del gran tamaño del tumor no se observó invasión local ni metastásica.

El comportamiento funcional de los tumores de la corteza suprarrenal es

sumamente interesante, ya que debido a las alteraciones bioquímicas que se suceden en el tejido tumoral¹⁹ estas neoplasias pueden hacerse evidentes desde el punto de vista clínico mediante diversos síndromes endocrinos. En la tabla I se resume el principal comportamiento funcional de estas neoplasias con su posible traducción en la clínica. Así cuando el tumor no es funcionante, la sintomatología será producida por la localización de la localización de la neoplasia (masa abdominal palpable y/o dolor abdominal) o bien será secundaria a la invasión metastásica.²⁰ Cuando en los tumores suprarrenales existe alguna al-

TABLA I
NEOPLASIAS CORTICOSUPRARRENALES

<i>Comportamiento funcional</i>	<i>Metabolitos alterados</i>	<i>Traducción clínica</i>
I. Funcionalmente inactivos	Ninguno Metabolitos inespecíficos.	Datos de neoplasia abdominal o perirenal con o sin metástasis.
II. Funcionantes:	a) Elevación de estrógenos o pregnanos.	Feminización
	b) Elevación de 17-cetoesteroides y sus metabolitos (pregnantriol y dehidroepiandrosterona); 17-hidroxiesteroides normales.	Virilización semejante al síndrome adrenogenital congénito.
	c) Elevación de 17-hidroxiesteroides y 17-cetoesteroides.	Síndrome de Cushing.
	d) Producción exagerada de aldosterona.	Aldosteronismo primario.
	e) ¿Producción de sustancias con actividad insulínica?	Hipoglucemia
	f) Alteraciones múltiples en los sistemas enzimáticos responsables de la esteroidogénesis.	Síndromes mixtos. (Múltiples variantes)

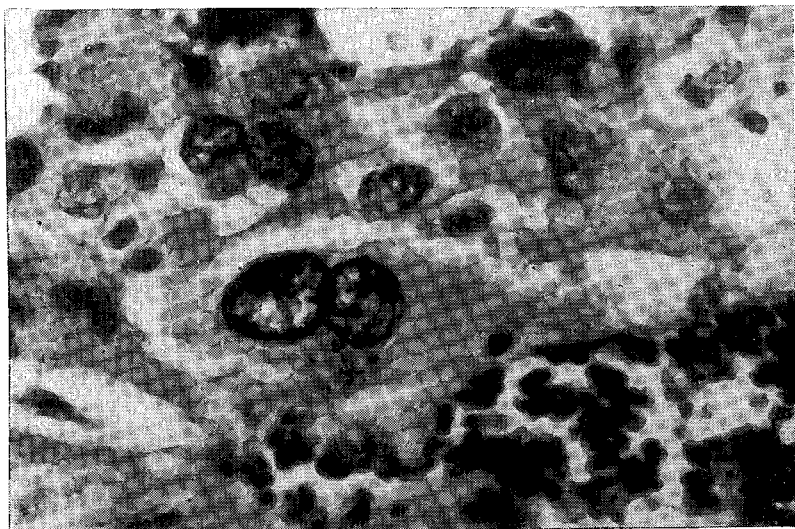


FIG. 3. Detalle de la figura anterior, para mostrar el pleomorfismo celular. Método de hematoxilina eosina. X 180.

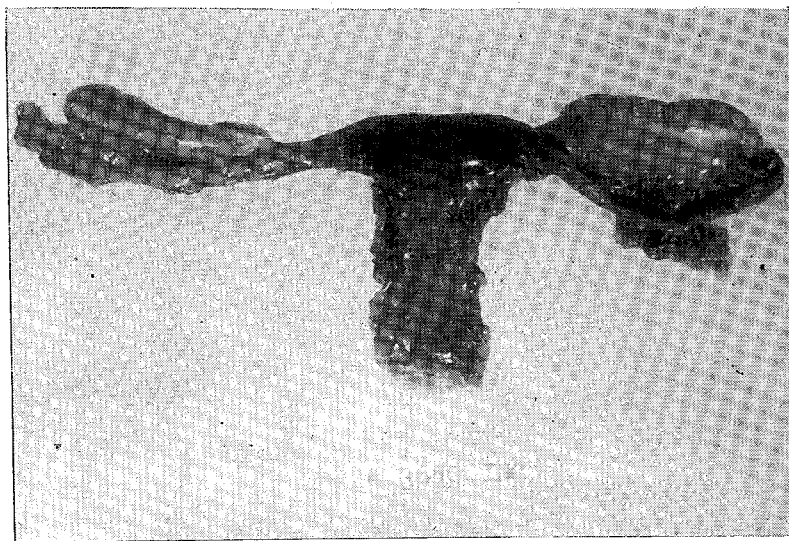


FIG. 4. Utero y anexos sin alteraciones.

teración de los sistemas enzimáticos que intervienen en la biosíntesis de esteroides, el cuadro clínico dependerá ya sea de la producción exagerada de un metabolito y sus acciones periféricas sobre el metabolismo o sobre los tejidos, o bien por la falta de producción de algún otro metabolito normal. Es importante hacer énfasis en el hecho de que en el tejido tumoral por lo general no se forman nuevos sistemas enzimáticos; de tal forma que la presencia de grandes cantidades de productos hormonales en la orina, se debe a que la neoplasia utiliza los precursores de los metabolitos finales de la esteroidogénesis que normalmente sólo se excretan en cantidades mínimas.

Cuando el tumor produce una cantidad exagerada de estrógenos (estrona y estradiol) aparecen síndromes feminizantes. Gabrilove *et al*²¹ han estudiado el comportamiento de este tipo de tumores en 53 casos de pacientes del sexo masculino, demostrando en ellos aumento exagerado de metabolitos estrogénicos en la orina y su correlación con el cuadro clínico de feminización, pero hacen notar, contra lo que era de esperarse que en algunos pacientes con cantidades anormalmente elevadas de estrógenos en la orina, aparecen cuadros de virilización y no de feminización, lo cual ha sido explicado en base a que los metabolitos estrogénicos pueden derivar de productos androgénicos, tal como lo ha demostrado Lauffi *et al*²²

Sharma *et al*²³ han podido demos-

trar que la capacidad de conversión de andrógenos a estrógenos es mayor en la corteza suprarrenal del mono hembra en comparación con la del mono macho y viceversa, por lo que sugieren que este proceso puede estar determinado genéticamente por el sexo; de tal forma que en los tumores funcionantes esta regulación puede perderse y aparecer virilización en las mujeres o feminización en los hombres. Los tumores feminizantes en niños son muy raros y sólo existen cuatro casos publicados en la literatura;^{14, 24-26} por el contrario, los tumores corticosuprarrenales con mayor frecuencia se hacen evidentes por medio de un síndrome virilizante en niños⁴ o por la aparición de precocidad sexual.^{6, 9, 26}

Los síndromes virilizantes producidos por tumores corticosuprarrenales, cuando se presentan en niños son casi indistinguibles desde el punto de vista clínico del síndrome adrenogenital congénito. Por otro lado, en los tumores suprarrenales virilizantes también se ha demostrado que existe, como puede ocurrir en ese síndrome, bloqueo enzimático a nivel de la 3 β deshidrogenasa hidroxiesteroide^{27, 28} y en la 11 β -hidroxilasa²⁹ lo cual explica la similitud del cuadro clínico en ambos padecimientos y hace de vital importancia establecer el diagnóstico diferencial con premura. A este respecto conviene recordar algunos datos clínicos y de laboratorio que en un gran número de casos servirán para dicha diferenciación:

a) Cuando los signos de virilización aparecen desde el nacimiento, casi siempre son debidos a hiperplasia suprarrenal congénita.³⁰

b) Las neoplasias adrenales funcionantes no se asocian con trastornos de la diferenciación sexual.³¹

c) En la hiperplasia suprarrenal siempre se logra la supresión de la producción de andrógenos con la administración de cortisona, (prueba de supresión) lo cual no sucede en las neoplasias en donde el comportamiento funcional es autónomo,¹⁹ aún cuando se han comunicado casos en donde los tumores corticoadrenales no han sido totalmente autónomos y han observado un comportamiento similar a la hiperplasia con la administración de la cortisona.³²

d) Asimismo, con la prueba de estimulación con corticotrofina, se demostrará un franco aumento en la excreción de 17-cetoesteroides en casos de hiperplasia suprarrenal congénita¹⁹ y no en los de tumor. Este comportamiento se explica por las mismas razones expuestas en el inciso anterior, pero con las mismas limitaciones.³²

La aparición de síndrome de Cushing puro es raro en niños,^{4, 6} pero cuando así sucede en menores de 10 años, casi siempre es debido a tumor suprarrenal.⁴ La presencia de síndromes endocrinos mixtos, especialmente la asociación de virilización con síndrome de Cushing, ha sido informada como particularmente frecuente en tumores corticosuprarrenales funcionantes,^{4, 6, 8, 9} en ellos se demuestra una

excreción exagerada de 17-hidroxiesteroides y 17-cetosteroides.³³ Sin embargo, las cifras de estos metabolitos en la orina no siempre se correlacionan con el cuadro clínico, ya que puede haber un aumento considerable de 17-cetoesteroides sin que necesariamente exista virilización, hecho que ha sido explicado en base a que dicha fracción no androgénica *per sé*, puede derivarse de estrógenos; asimismo, la elevación de 17-hidroxiesteroides puede deberse a que la técnica de Porter-Silber cuantifica tanto derivados del cortisol como de otros compuestos también derivados del pregnano, pero carentes de actividad biológica.⁷

En el caso motivo de la presente comunicación, aún cuando no se tuvieron determinaciones hormonales, fueron bien evidentes las manifestaciones de hipercorticismismo por un típico síndrome de Cushing, lo cual traduce que seguramente existió un aumento en la excreción de 17-hidroxiesteroides que se asoció a hiperandrogenismo con francos signos de virilización, por lo que también se infiere el aumento anormal de productos androgénicos, asociación que como se mencionó es más frecuente en los tumores funcionantes.

Con respecto a la funcionalidad de dichos tumores, también se han publicado casos aislados de síndromes endocrinos mixtos de feminización e hipertensión arterial por deficiencia en la 11 β -hidroxilación.³⁴ deficiencia en la 17-hidroxilación asociada a hemih-

pertrofia y visceromegalia,³⁵ hipoglucemia³⁶ y aldosteronismo primario.³⁷

Por último, por lo que respecta al cuadro clínico, cabe mencionar que en nuestra enferma se estableció el diagnóstico anatómico de insuficiencia cardíaca congestiva, que junto con el hallazgo de ligera hipertrofia ventricular izquierda, hacen sospechar la presencia de cardiopatía hipertensiva; sin embargo no podemos afirmar si la enferma fue o no hipertensa, porque no tenemos registro seriado de las cifras tensionales y por la misma razón no es posible hacer consideraciones sobre el origen del probable síndrome hipertensivo, ya que se terminaría únicamente en especulaciones.

De gran ayuda para el diagnóstico son las determinaciones hormonales en orina. Para la localización de la masa tumoral pueden ser de valor la urografía excretora,²⁰ el nefrotomograma,³⁸ el retroneumoperitoneo²⁰ y la arteriografía renal selectiva.³⁹

El pronóstico de estos tumores es muy sombrío, ya que dejados a su curso natural, más de 50% de las pacientes fallecen antes de 2 años⁹ y como promedio de 9 meses.¹⁰ Sin embargo, con el advenimiento de nuevos agentes quimioterápicos, en especial el o, p'DDD, substancia que interfiere directamente en el metabolismo de hormonas esteroides a nivel de la corteza suprarrenal por acción citotóxica,⁴⁰ asociados a procedimientos quirúrgicos, se ha logrado un espectacular resultado, aumentando evidentemente el promedio de sobrevida de estos enfer-

mos. Este tratamiento es especialmente útil en aquellos tumores que se caracterizan por ser funcionantes.⁴¹

Todavía hay discusiones acerca del criterio de malignidad del carcinoma de la corteza suprarrenal y existen grandes controversias referentes a la correlación entre la histología del tumor y su función endocrina. Se han publicado diversas clasificaciones del tumor. Goldzieher y Koster, Langeron y Loheac los clasifican en: a) tumores con síntomas endocrinos; b) tumores con masas abdominales; c) tumores con masas metastásicas; y d) tumores con hipertensión arterial.⁴² Cahill *et al*⁴³ relacionaron los tumores funcionantes con un patrón histológico semejante a la zona reticular. Karsner⁴⁴ considera como malignos aquellos tumores con gran pleomorfismo, vascularidad, mitosis, hemorragias y necrosis extensas. Heinbecker *et al*⁶ opinan que los signos de malignidad pueden dividirse en dos grupos: signos seguros, como la invasión venosa y capsular, y signos que ayudan al criterio de malignidad: necrosis, hemorragias, calcificaciones, pleomorfismo y atipia nuclear; y por otra parte, estos autores encuentran que los tumores que producen síndrome de Cushing tienen un arreglo celular que semeja las zonas fascicular y glomerular. Wood *et al*¹³ revisaron carcinomas corticosuprarrenales no endocrinos y encontraron que la imagen histológica es muy semejante a la observada en los tumores endocrinos. Birke *et al*¹² trataron de establecer la correlación entre el aspecto

histológico del tumor y la actividad hormonal; estuvieron de acuerdo con otros autores en que el desarreglo de la arquitectura y el pleomorfismo celular del tumor no están en relación con el grado de malignidad, en tanto que las necrosis, hemorragias y calcificaciones son más frecuentes en los malignos. Por otra parte, en sus tumores endocrinos, las células se disponen de manera semejante a las zonas glomerular y fascicular y en el citoplasma de las células se encuentran granulaciones similares a las observadas en las células corticales normales. Neville *et al*⁴⁵ consideraron como malignos a los tumores con mitosis, invasión capsular y células tumorales en los espacios vasculares, o bien tumores de gran tamaño con núcleos grandes y vesiculosos. A pesar de todos estos criterios de malignidad, pueden observarse casos de tumores aparentemente benignos⁴⁶ sin invasión de la cápsula, pero con mala evolución y metástasis así como también puede encontrarse lo contrario. Knight *et al*²⁰ publicaron un caso con invasión de la cápsula, que vivió 9 años después de diagnosticado. Debido a esta dificultad para clasificar los tumores en malignos y benignos, Schteingart *et al*⁴⁷ hicieron un estudio retrospectivo, basándose en el curso clínico y encontraron que los benignos eran pequeños (todos midieron menos de 4 cm y pesaron entre 17 y 27 g), ninguno presentó hemorragia o necrosis, en tanto que los malignos fueron de gran tamaño, presentaron todos metástasis, gran pleomorfismo celular y

nuclear y células gigantes. Salas⁴⁸ considera que el diagnóstico de malignidad únicamente puede hacerse con seguridad cuando hay metástasis demostradas por los distintos métodos de exploración y de gabinete o porque después de extirpado el primario persista un patrón anormal en los niveles de esteroides circulantes o urinarios; cuando existen estas metástasis siempre corresponden al patrón histológico del tumor. El citado autor considera que es imposible solamente con el examen microscópico, determinar si la neoplasia es funcional y menos aún, el tipo de hormonas producidas. Huvos⁸ en una de las más recientes publicaciones encontró que los tumores malignos presentaron: pleomorfismo celular, hiper cromasia nuclear, mitosis, células gigantes y considera que es difícil, con los métodos actuales, establecer la correlación entre el tipo histológico del tumor y su función.

En el presente caso el tumor es de grandes dimensiones y estructuralmente muestra caracteres propios de un carcinoma con células atípicas de gran pleomorfismo, zonas de necrosis y de calcificación; pero en cambio, no existe invasión neoplásica de la cápsula ni se encuentran metástasis en la autopsia. La actividad funcional del tumor está demostrada morfológicamente por la facies de Cushing y por los signos de virilización, datos que podrían correlacionarse con el aspecto granuloso secretorio del citoplasma de algunas de las células constituyentes del tumor.

REFERENCIAS

1. Clemmeusen, J.: *Statistical studies in the aetiology of malignant neoplasms*, Danish Cancer Registry Copenhagen, Munksgaard, 1965.
2. Ferber, B.; Hardy, V. H.; Gerhardt, P. R. y Salomon, M.: *Cancer in New York state, exclusive of New York City 1940-1960*. Albany Bureau of Cancer Control, New York State Department of Health, 1962.
3. Steiner, P. E.: *Cancer, Race and Geography*. Baltimore, Williams and Wilkins Co, 1954.
4. Hayles, A. B.; Halm, H. B. Jr.; Sprague, R. G.; Bahn, R. C. y Priestley, L. T.: *Hormone secreting tumors of the adrenal cortex in children*. Pediatrics. 37: 19, 1966.
5. Gabrilove, J. I.; Shoma, D. C.; Wotis, H. H. y Dorfman, R. I.: *Feminizing adrenocortical tumors in the male: A review of 52 cases including a case report*. Medicine. 44: 37, 1965.
6. Heinbecker, P.; O'Neal, L. W. y Ackerman, L. V.: *Functioning and non-functioning adrenal cortical tumors*. Surg. Gynec. Obstet. 105: 21, 1957.
7. Hutter, A. M. y Kayhoe, D. E.: *Adrenal cortical carcinoma. Clinical features of 138 patients*. Amer. J. Med. 41: 572, 1966.
8. Huvos, A. G.; Hajdu, S. I.; Brasfield, R. D. y Foote, F. W.: *Adrenal cortical carcinoma. Clinicopathologic study of 34 cases*. Cancer. 25: 354, 1970.
9. Lipsett, M.; Hertz, R. y Ross, G.: *Clinical and pathophysiologic aspects adrenocortical carcinoma*. Am. J. Med. 35: 374, 1963.
10. McFarlane, D. A.: *Cancer of adrenal cortex. The natural history, prognosis and treatment in a study of fifty cases*. Ann. Royal Coll. Surg. 23: 155, 1958.
11. Rapaport, E.; Goldberg, M. B.; Gordon, G. S. y Hinman, F. Jr.: *Mortality in surgically treated adrenocortical tumors*. Postgrad. Med. 2: 325, 1952.
12. Birke, G.; Franksson, G.; Gemzell, A.; Moberger, G. y Platin, O.: *Adrenal cortical tumors. A study with special reference to possibilities of correlating histologic appearance with hormonal activity*. Acta chir. scandinav. 117: 233, 1959.
13. Wood, K. F.; Lees, F. y Rosenthal, F.: *Carcinoma of the adrenal cortex without endocrine effects*. Brit. J. Surg. 45: 41, 1957.
14. Snaith, A. H.: *A case of feminizing adrenal tumor in a girl*. J. Clin. Endocrinol. 18: 318, 1958.
15. Bergenstal, D. M.; Lipsett, M. B.; Moy, R. H. y Hertz, R.: *Regression of adrenal cancer and suppression of adrenal function in man by o p'DDD*. Tr. A. Am. Phys. 72: 341, 1959.
16. Bergenstal, D. M.; Hertz, R.; Lipsett, M. B. y Moy, R. H.: *Chemotherapy of adrenocortical cancer with o p'DDD*. Ann. Int. Med. 53: 672, 1960.
17. Hertoghe, M. P. y Hoett, J. J.: Citado por Hutter.
18. Danowsky, T. S.; Somer, M. E.; Moses, C. y Bonesi, J. V.: *O p'DDD therapy in Cushing syndrome and in obesity with Cushing-like changes*. Amer. J. Med. 37: 253, 1964.
19. Serrano, P. A.: *Study of a case of adrenal tumor with regard to steroid metabolism*. Thesis submitted to the Faculty of Graduate Studies and Research in partial Fulfillment of the Requirements for degree of Master of Sciences. 1957.
20. Knight, C.; Trichel, B. E. y Mathews, W. R.: *Non-functioning carcinoma of the adrenal cortex*. Ann. Surg. 151: 349, 1960.
21. Gabrilove, J. L.; Nicolis, G. L.; Haushnecht, R. V. y Wotis, H. H.: *Feminizing adrenocortical carcinoma in man*. Cáncer. 25: 153, 1970.
22. Lauffi, G. y Emerson, K. Jr.: *Oestrogens in virilizing adrenal carcinoma*. Acta Endocr. 52: 443, 1966.
23. Sharma, D. C. y Gabrilove, J. L.: *Sex difference in the biosynthesis of androgens and estrogens by adrenal cortex of the monkey*. Proc. III Int. Congress of Endocrinology. México, 1968.
24. Ferrante, L.; Petronion, R. y Gerglioni, A.: *Feminizing suprarenal tumor in a little girl*. Acta paediat. lat. 16: 321, 1963.
25. Peluffo, E.: *Feminizing suprarenal tumor in a six year old girl manifest by isosexual precocious puberty*. Arch. pediat. Urug. 33: 649, 1962.
26. Wilkins, L.: *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*. 3a. ed. Blizard, R. M. y Migeon, C. J. (Eds.). Springfield, Charles C. Thomas, 1966.
27. David, R.; August, G. y Gandy, H. M.: *Virilizing adrenal tumor borderline elevation of urinary 17-ketosteroids*. Pediatrics 42: 139, 1968.

28. Goldman, A. S.; Bongiovani, A. M.; Yokovac, W. C. y Prader, A.: *Study of Δ 5-3 β -hidroxiesteroide dehidrogenase in normal, hiperplasic and neoplasic adrenal cortical tissue*. J. Clin. Endocr. 24: 894, 1964.
29. Ney, R. L.; Hochella, N. J.; Graham, S., D. G.; Dexter, R. N. y Butcher, R. W.: *Abnormal regulation of adenosine 3' - 5' monophosphate and corticosterone formation in a adrenocortical carcinoma*. J. Clin. Invest. 48 1733, 1969.
30. Bongiovani, A. M. y Root, A. W.: *The adrenogenital syndrome*. New Eng. J. Med. 268: 1283, 1963.
31. Cooper, J. D.; Maldonado, L. y Earl, M.: *Adrenocortical carcinoma with virilism in an infant under 1 year of age*. Amer. J. Dis. Child. 113: 730, 1967.
32. Gallagher, T. F.; Kappas, A. y Laszlo, D.: *Serial studies of steroid excretory patterns in metastatic adrenocortical carcinoma responsive to ACTH, cortisone and amphenone*. J. Clin. Endocr. 16: 919, 1956.
33. Vaude Wiele, R.; Christy, N. P.; Lieberman, S. y Jailer, S. W.: *Cushing syndrome. IV. Urinary 17-ketosteroids in patients with adrenal cortical tumors*. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 99: 520, 1958.
34. West, C. K.; Kiunagri, L. F.; Simons, E. L.; Domínguez, O. V. y Berliner, D. L.: *Adrenocortical carcinoma with feminization and hypertension associated with defect in 11- β -hidroxilación*. J. Clin. Endocrinol. 24: 567, 1964.
35. Weinstein, R. L.; Kleiman, B.; Neeman, S. y Cohen, R. B.: *Deficient 17-hidroxilación in a corticosterone producing adrenal tumor from an infant with hemihypertrophy and visceromegalia*. J. Clin. Endocrinol. 30: 457, 1970.
36. Schok, D. A.; Horton, E. S.; Lebowitz, H. E. y Ferris, D. O.: *Spontaneous hypoglucemia associated with an adrenocortical carcinoma*. J. Clin. Endocrinol. 27: 991, 1967.
37. Alterman, S.; Domínguez, C.; Gómez, A. y Lieber, A.: *Primary adrenocortical carcinoma causing aldosteronism*. Cancer. 24: 602, 1969.
38. Hartman, G. W.; Wiñen, D. M. y Weeks, R. E.: *Role of nephrotomography in the diagnosis of adrenal tumors*. Radiology. 86: 1030, 1966.
39. Allfide, R. J.; Gill, W. M. y Klein, H. J.: *Arteriography of adrenal neoplasms*. Amer. J. Roengt. 106: 635, 1969.
40. Vilar, O. y Tullner, W. W.: *Effects of o p'DDD on histology and 17-hidroxysteroid output of the dog adrenal cortex*. Endocrinol. 65: 80, 1959.
41. Hutter, A. M. y Kayhoe, D. E.: *Adrenal cortical carcinoma. Results of treatment with o, p'DDD in 138 patients*. Amer. J. Med. 41: 581, 1966.
42. Goldzieher, M. A.: citado por Birke, G.
43. Cahill, G.; Loeb, R. F.; Kurzkro, R.; Stout, A. P. y Smith, F. M.: *Adrenal cortical tumors*. Surg. Gynec. Obstet. 62: 287, 1936.
44. Karsner, H. T.: *Tumors of the Adrenal*. Armed Forces Institute of Pathology. Section VIII. Fascicle. 29: 18, 1950.
45. Neville, A. M. y Symington, T.: *The pathology of the adrenal gland in Cushing's syndrome*. J. Path. Bact. 93: 19, 1967.
46. Stewart, W.; Fleming, L. y Wotiz, H.: *The feminizing syndrome in male subjects with adrenocortical neoplasms*. Am. J. Med. 37: 455, 1964.
47. Schteingart, D.; Oberman, H.; Friedman, B. y Conn, J.: *Adrenal cortical neoplasms producing Cushing's syndrome. A clinicopathologic study*. Cáncer 22: 1005, 1968.
48. Salas, M. M.: *Las Neoplasias en los Niños*. México, Ed. Hospital Infantil de México, 1968.