



Hipercortisolismo e hiperandrogenismo como manifestaciones de adenoma suprarrenal. Informe del caso de una niña mexicana y revisión de la literatura

Paola de Baro-Álvarez,¹ Lizbeth García-García,² Olinka Reyes-Posada,³ Jorge Cortés-Sauza,⁴ Pedro A. Sánchez-Márquez⁵

¹ Residente de tercer año de Pediatría, Instituto Nacional de Pediatría.

² Endocrinóloga pediatra, adscrita al servicio de Endocrinología, Hospital Infantil de Tlaxcala, Tlaxcala, México.

³ Patóloga, adscrita al servicio de Patología, Hospital Infantil de Tlaxcala, Tlaxcala, México.

⁴ Cirujano oncólogo pediatra, adscrito al Hospital Infantil de Tlaxcala, Tlaxcala, México.

⁵ Pediatra, adscrito al servicio de Consulta Externa de Pediatría, Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN

Antecedentes: los tumores de la corteza suprarrenal son excepcionales en niños y adolescentes. De todos los nuevos casos de cáncer diagnosticados al año en Estados Unidos y Europa, alrededor de 0.2% son tumores de la corteza suprarrenal. La incidencia internacional no está debidamente definida porque existen diferencias demográficas importantes. Como consecuencia de la rareza de estos tumores en niños, poco se sabe de su historia natural.

Caso clínico: niña de 11 meses de edad que a los 9 presenta acné en la frente y en el tórax. Además, aumento de peso y del vello facial, actividad apocrina, aparición de vello púbico e hirsutismo, incremento del apetito, alteración del ciclo sueño-vigilia y talla alta con velocidad de crecimiento acelerado. Desde el punto de vista bioquímico tuvo elevación del cortisol matutino y vespertino, al igual que de las concentraciones de andrógenos. La TAC de abdomen mostró una masa suprarrenal del lado derecho, no dependiente del riñón, que se resecó por completo. El reporte histopatológico fue: adenoma de corteza suprarrenal derecha. En la actualidad la paciente permanece asintomática y en seguimiento; recibe dosis de reducción de esteroide.

Conclusión: los tumores de la corteza suprarrenal son extremadamente raros en niños; un pequeño porcentaje aparece con datos de virilización y síndrome de Cushing, por lo que deben conocerse para sospecharse y establecer el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno.

Palabras clave: tumor, suprarrenal, hirsutismo, cortisol, andrógenos, virilización.

Recibido: agosto, 2012

Aceptado: noviembre, 2013

Correspondencia

Dra. Paola de Baro Álvarez
Bosque de Granados 587
1700 México DF
5596 6502, 5251 7856, 04455 5436 4957
pdebaro@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

de Baro-Álvarez P, García-García L, Reyes-Posada O, Cortés-Sauza J, Sánchez-Márquez PA. Hipercortisolismo e hiperandrogenismo como manifestaciones de adenoma suprarrenal. Informe del caso de una niña mexicana y revisión de la literatura. Acta Ped Mex 2014;35:38-44.



Hypercortisolism and hyperandrogenism as manifestations of adrenal adenoma. Report of a mexican girl and review of the literature

Paola de Baro-Álvarez,¹ Lizbeth García-García,² Olinka Reyes-Posada,³ Jorge Cortés-Sauza,⁴ Pedro A. Sánchez-Márquez⁵

¹ Residente de tercer año de Pediatría, Instituto Nacional de Pediatría.

² Endocrinóloga pediatra, adscrita al servicio de Endocrinología, Hospital Infantil de Tlaxcala, Tlaxcala, México.

³ Patóloga, adscrito al servicio de Patología, Hospital Infantil de Tlaxcala, Tlaxcala, México.

⁴ Cirujano oncólogo pediatra, adscrito al Hospital Infantil de Tlaxcala, Tlaxcala, México.

⁵ Pediatra, adscrito al servicio de Consulta Externa de Pediatría, Instituto Nacional de Pediatría.

ABSTRACT

Background: The adrenal cortex tumors (ACT) are extremely rare in children and adolescents. Only 0.2% of all the new cases of cancer in the USA and Europe are ACT. The international incidence is not well defined, since it differs demographically. Due to the rarity of ACT, little is known about their natural history.

Case report: 11 months old female patient who developed, at the age of nine months, acne in forehead and thorax, weight gain, facial hair, apocrine activity, appearance of pubic hair, hirsutism, increase of appetite, altered sleep-vigil cycle, increased height with accelerated growth velocity; biochemically alterations in cortisol, with high morning and evening cortisol levels, such as androgens. ACT scan showed an adrenal mass on the right side not dependent of the kidney. A complete resection of the tumor was done. The final pathology report was of adenoma of the adrenal cortex. Currently, the patient is being followed at the Endocrinology Service with dose reduction of steroid.

Conclusion: Because ACTs are extremely rare in children, a small percentage is detected based on clinical manifestations of virilization and Cushing's syndrome as in our case. For this reason, we should be aware of their existence in order to make the diagnosis and treat them as soon as possible.

Key words: tumor, adrenal cortex, hirsutism, cortisol, androgens, virilization.

Recibido: agosto, 2012

Aceptado: noviembre, 2013

Correspondence to:

Dra. Paola de Baro Álvarez
Bosque de Granados 587
1700 México DF
5596 6502, 5251 7856, 04455 5436 4957
pdebaro@gmail.com

This article must be quoted:

de Baro-Álvarez P, García-García L, Reyes-Posada O, Cortés-Sauza J, Sánchez-Márquez PA. Hipercortisolismo e hiperandrogenismo como manifestaciones de adenoma suprarrenal. Informe del caso de una niña mexicana y revisión de la literatura. Acta Ped Mex 2014;35:38-44.

Los tumores de la corteza suprarrenal son extremadamente raros en la etapa pediátrica. La mayoría de los niños que llegan a padecerlos casi siempre están sanos y con desarrollo normal. Estos tumores representan de 3 a 6% de todos los carcinomas y se asume que una tercera parte de ellos son adenomas. En Estados Unidos se estima que cada año ocurren de 25 a 30 casos en individuos menores de 20 años; su incidencia se incrementa con la edad.¹

La frecuencia de los tumores de la corteza suprarrenal es muy variable. En Dinamarca se registran 0.2 casos por millón y en Brasil, 3.4 a 4.2 casos por millón de niños menores de 15 años.² Aproximadamente 95% de los pacientes tiene virilización; de éstos, casi la mitad padece hipercortisolismo.²

CASO CLÍNICO

Niña de 11 meses de edad, que fue llevada al Hospital Infantil de Tlaxcala referida de un centro de salud rural para recibir atención especializada debido a datos clínicos de virilización de genitales externos.

Su evolución in útero transcurrió normal y nació del segundo embarazo de su madre, tuvo placenta marginal, por lo que nació mediante cesárea, sin complicaciones. Pesó 3,200 kg y midió 52 cm. Se desconoce el Apgar. Neonato inmediato normal.

Los antecedentes personales no patológicos, patológicos y de alimentación no se consideraron relevantes.

El padecimiento actual se inició a los 9 meses, con acné en la frente y el tórax, aumento de peso e incremento generalizado del vello facial, actividad apocrina, aparición de vello púbico e hirsutismo; aumento del apetito manifestado por irritabilidad. Fue llevada al centro de salud de

su comunidad. El ultrasonido abdominal mostró una masa nodular suprarrenal derecha, por eso se refirió al Hospital Infantil de Tlaxcala. En la valoración inicial efectuada en este centro se encontró con somatometría y signos vitales dentro de parámetros normales; cara de luna llena, incremento generalizado de vello facial, hirsutismo en la espalda y las extremidades, hiperpigmentación de genitales, con un falo de 1 cm; el resto de la exploración sin alteraciones (Figura 1).

Ante el cuadro clínico encontrado por los médicos del servicio de Endocrinología, se hicieron cuantificaciones de las concentraciones de: cortisol, ACTH y andrógenos por sospecha diagnóstica de síndrome de Cushing o enfermedad de Cushing (Cuadro 1). Se encontraron datos compatibles con hipercortisolismo no dependiente de ACTH, hiperandrogenismo y síndrome de Cushing. Ante esto se solicitaron estudios de imagen que revelaron una masa suprarrenal del lado derecho, no dependiente del riñón, sin calcificaciones (Figura 2). Los médicos del



Figura 1. A) Cara de luna llena. B y C) Hirsutismo. D) Falo 1cm.

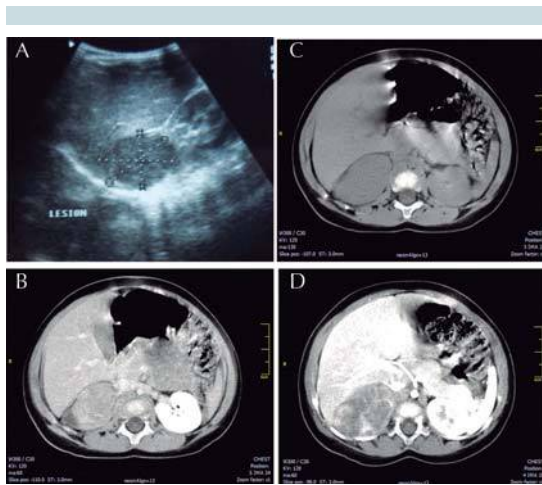


Figura 2. A) Ultrasonido: lesión nodular suprarrenal localizada en polo superior del riñón derecho de 41 × 29 × 38 mm. B, C y D) TAC: masa suprarrenal del lado derecho dependiente de riñón sin calcificaciones.

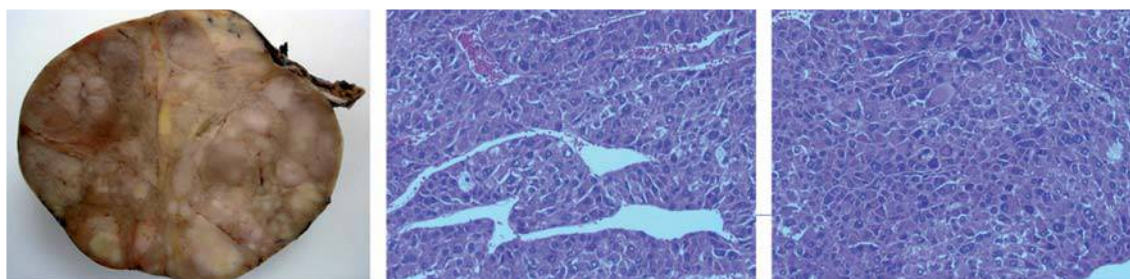
servicio de Cirugía Oncológica le efectuaron adrenalectomía sin complicaciones.

Treinta minutos antes de la intervención quirúrgica y a mitad de ésta se le administró hidrocortisona. Posteriormente, dosis de

mantenimiento. En su internamiento conservó la estabilidad hemodinámica y el equilibrio electrolítico. Durante los 3 días del postoperatorio se realizaron niveles de andrógenos (con disminución importante), así como electrolitos séricos ante el riesgo de un desequilibrio por déficit de aldosterona. El informe de patología fue de: adenoma de corteza suprarrenal derecha (Figura 3). La paciente egresó a su domicilio cinco días después de la operación con esquema de reducción de glucocorticoides; se realizó seguimiento por consulta externa. Tres meses después de operada, la evolución de la paciente fue favorable con mejoría de los signos clínicos y el perfil hormonal (Cuadro 1).

ANÁLISIS

Los tumores de la corteza suprarrenal pueden aparecer a cualquier edad; sin embargo, son más comunes en adultos y extremadamente raros en niños.³⁻⁶ En Estados Unidos la incidencia en menores de 25 años de edad es de 14 a 20 casos por año.^{3,7} Incluso, se han descrito en recién nacidos, lo que sugiere la existencia de tumores congénitos.⁸ Nuestra paciente puede



Macro: Tumor nodular con dimensiones de 6x5x4 cm y 53.7 gr. de peso de superficie lobulada café claro, al corte está encapsulado, dependiente de corteza suprarrenal, muestra una superficie multinodular de color café claro y amarillo claro, no hay hemorragia ni necrosis y es de consistencia ahulada.

Micro: (H-E) neoplasia encapsulada, compuesta por cordones, trabéculas y nidos de células de citoplasma amplio eosinofilo, núcleos grandes con pseudoinclusiones, células de citoplasma claro vacuolado, núcleos redondos y cromatina abierta. Estos nidos están separados por septos fibrovasculares delgados y sinuoides. Hay necrosis no confluyente y 5 mitosis en 50 campos a seco fuerte, no hay invasión de la cápsula ni vascular.

Figura 3. Descripción macro y microscópica.

Cuadro 1. Perfil hormonal

| Perfil hormonal | Prequirúrgico | Postquirúrgico | Seguimiento 1 | Seguimiento 2 | Seguimiento 3 |
|----------------------------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| 17-Alfa hidroxiprogesterona | 2.35 ng/mL | | | | |
| Cortisol plasmático matutino | 31.2 µg/dL | | 1.19 µg/dL | 10.70 µg/dL | 10.30 µg/dL |
| ACTH | 5.0 pg/mL | | 21.60 pg/mL | 33.60 pg/mL | 14.40 pg/mL |
| Testosterona total | 1840 ng/dL | 7.18 ng/dL* | 4.9 ng/dL** | | |
| Androstenediona | 17.2 ng/dL | | 0.30 ng/dL | | |
| Dehidroepiandostenediona sulfato | 1021 µg/dL | | 15.0 µg/dL | | |

*Disminución importante posterior al evento quirúrgico

**Durante el seguimiento, se mantienen los niveles bajos

considerarse en esta última categoría, debido a la corta edad de su presentación.

La mayor parte de los tumores de la corteza suprarrenal que aparecen en pacientes en edad pediátrica son funcionales y entre 80 y 90% tienen manifestaciones endocrinas al momento del diagnóstico; como la forma más frecuente de presentación clínica destaca la virilización e incluso en 94% tienen hipersecreción hormonal; datos que también coexistieron en nuestra paciente.⁷

Los tumores de la corteza suprarrenal se dividen en adenomas y carcinomas; ambos secretan hormonas o pueden ser hormonalmente inactivos. Las hormonas secretadas incluyen: cortisol, aldosterona, andrógenos, estrógenos e intermediarios de la biosíntesis de esteroide. Los adenomas son más eficientes en producir hormonas esteroideas que los carcinomas.^{8,9} Esto coincide con nuestra paciente, quien al diagnóstico tenía concentraciones de testosterona extremadamente elevadas para su edad y sexo. A pesar de la producción de hormonas, los adenomas suelen ser benignos, mientras que los carcinomas tienen un comportamiento maligno.

En todo niño o niña con signos de virilización o feminización heterosexual o isosexual extemporánea debe sospecharse esta patología y realizarse a la brevedad los estudios de laboratorio y gabinete pertinentes para su detección

temprana y oportuna, así como realizar de manera acuciosa la exploración física en busca de una masa abdominal, que puede encontrarse incluso en 50% de los pacientes. Al momento del diagnóstico, con lo que se evita su retraso, que puede ser hasta de 10 meses con límites de 3 días a 61 meses entre la primera manifestación clínica y el diagnóstico definitivo.^{1,7} En nuestra paciente, el diagnóstico se estableció dos meses después del inicio de la virilización, que fue la primera manifestación clínica.

La evaluación de laboratorio en pacientes en quienes se sospechan tumores de la corteza suprarrenal debe incluir, de acuerdo con Ribero,¹ los estudios consignados en el Cuadro 1. Este grupo hormonal no sólo contribuye al diagnóstico, sino también es de utilidad para detectar recurrencias.

La resonancia magnética, la tomografía computada (TAC) y el ultrasonido se utilizan para confirmar el tumor y su estadificación, para planear el tratamiento quirúrgico y para visualizar la invasión a estructuras cercanas.^{4,8}

Los tumores de la corteza suprarrenal se originan en cualquiera de las tres capas que cubren la corteza suprarrenal, por eso se consideran tumores epiteliales e histológicamente es difícil diferenciar mediante microscopía de luz entre adenoma y carcinoma adrenal; por esta razón

Cuadro 2. Criterios histológicos para el diagnóstico de neoplasias adrenocorticales en niños (modificado de los criterios de Weiss et al)^{1,11}

| Diagnóstico | Índice mitótico* | Necrosis | Mitosis atípicas | Grado nuclear** |
|----------------|------------------|----------|------------------|-----------------|
| AAC | 0-5 | Ausente | Ausente | 1-2 |
| CAC bajo grado | 6-20 | Presente | Presente | 3 |
| CAC alto grado | >20 | - | - | - |

*Figuras mitóticas por 50 campos de alto poder

**Grado 1: pleomorfismo leve. Grado 2: pleomorfismo moderado. Grado 3: pleomorfismo grave

AAC = adenoma adrenocortical

CAC = carcinoma adrenocortical

se han utilizado métodos de reacción inmuno-histoquímica, como la vimetina y citoqueratina. Al respecto, Wick y colaboradores¹⁰ estudiaron 30 pacientes y no encontraron diferencias significativas entre el perfil de inmunotinción para carcinoma *versus* adenoma adrenocortical. Concluyeron que tal distinción debe basarse en criterios clínicos y morfológicos.

Por su parte, Weiss y Hough¹¹ (Cuadro 2) formularon un sistema de clasificación basado en las características clínicas, microscópicas y macroscópicas coexistentes al momento del diagnóstico en adultos. Derivado de ello y debido a que tanto las manifestaciones clínicas como el comportamiento biológico son diferentes en los niños, Weineke y su grupo¹² estudiaron 83 niños con tumores de la corteza suprarrenal para determinar si las características clínicas e histológicas propuestas por los primeros autores podían aplicarse a los pacientes pediátricos. Encontraron que las características con mayor correspondencia con un tumor con histología maligna fueron: peso mayor de 400 gramos, diámetro mayor de 10.5 cm, invasión capsular o vascular, extensión hacia los tejidos periadrenales, atipia celular grave con más de 15 mitosis por 20 campos de alto poder, y necrosis confluyente.^{3,12} En nuestra paciente no se realizaron técnicas de inmunotinción y morfológicamente el tumor midió 6x5x4 cm; pesó 53.7 gramos; no hubo invasión vascular ni extensión a tejidos adyacentes; tampoco se encontró en el análisis

histológico atipia nuclear y las mitosis fueron menores de 15 por 20 campos de alto poder. Todo esto aunado a la historia natural posterior a la exéresis quirúrgica, indica que correspondió a un adenoma.

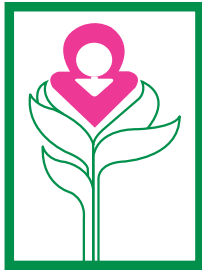
CONCLUSIÓN

Los tumores de la corteza adrenal son extremadamente raros en la etapa pediátrica; un gran porcentaje se manifiesta con datos de virilización. Con el propósito de establecer el diagnóstico y ofrecer el tratamiento oportuno se debe estar alerta y así realizar los estudios pertinentes.

REFERENCIAS

1. Ribeiro RC, Michalkiewicz EL, Figueiredo BC, DeLacerda I, Sandrini F, et al. Adrenocortical tumors in children. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:1225-34.
2. Migeon CJ, Lanes R. Adrenal Cortex: Hypo- and Hyperfunction. En: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology: Growth, adrenal, sexual, thyroid, calcium and fluid balance disorders*. New York: Informa Healthcare, 2007;195-222.
3. Ahmed AA. Adrenocortical Neoplasms in Young Children: Age as a Prognostic Factor. *Ann Clin Lab Sci* 2009;39:277-82.
4. Marques-Pereira R, DeLacerda L, Lacerda M, Michalkiewicz E, Sandrini F. Childhood Adrenocortical Tumor: A Review. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 2006;4:81-89.
5. Young JL, Ries LG, Silverberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986;58: 598-602.
6. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 1993;72:3145-3155.

7. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda ECM, Caran E, Olivera-Filho AG, et al. Clinical and Outcome Characteristics of Children With Adrenocortical Tumors: A Report From the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol* 2004;22:838-845.
8. Espinosa de los Monteros-Sánchez AL, Valdivia-López J, Mendoza-Zubieta V, Mercado-Atri M, Gómez-Pérez F, et al. Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2007;15: S3-S12.
9. Waguespack SG, Bauer AJ, Huh W, Ying AK. Endocrine Tumors. En: Pizzo PA, Poplack DG (ed). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;1110-1150.
10. Wick MR, Chernitz DL, McGlennen LC, Dehner LP. Adrenocortical carcinoma. An Immunohistochemical comparison with renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 1986; 122:343-352.
11. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery Jr. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology* 1989;13:202-206.
12. Weineke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol* 2003;27:867-81.



ASOCIACIÓN MEXICANA DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON IAP

La Asociación Mexicana de la Enfermedad de Huntington (AMEH) es la primera y única institución que brinda apoyo y asistencia a pacientes y familiares que viven con este padecimiento.

¿Sabe qué servicios asistenciales brinda la AMEH?

Una enfermedad del cuerpo y de la mente

*Terapia ocupacional
*Terapia de lenguaje
*Servicio médico

*Fisioterapia
*Terapia musical
*Terapia de yoga

*Psicoterapia
*Terapia espiritual
*Cuidador

- * Alimentación a los que asistan a terapias a la AMEH
- * Distribución de medicamentos, pañales y suplementos alimenticios
- * Apoyo con equipo (camas de hospital, colchones de agua, etc.)
- * Información, orientación y apoyo psicológico sobre la enfermedad de Huntington
- * Ayuda con pasajes para asistir a terapias en la Asociación
- * Entrega de una despensa mensual por paciente

Informes:

Tesoreros 97 esquina Cuauhtémoc,
Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan, CP 14050
Tel.: (55) 5424-3325. Fax: (55) 5424-3189