



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**HIPERCORTISOLISMO E HIPERANDROGENISMO COMO
MANIFESTACIONES DE ADENOMA SUPRARRENAL.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

P R E S E N T A

DRA. PAOLA DE BARO ALVAREZ

**TUTOR DE TESIS:
DR. PEDRO ANTONIO SANCHEZ MARQUEZ**



IN

MÉXICO D.F., Febrero del 2014



**"HIPERCORTISOLISMO E HIPERANDROGENISMO COMO
MANIFESTACIONES DE ADENOMA SUPRARRENAL"**

Dr. Alejandro Serrano Sierra

Profesor Titular del Curso de Especialización en Pediatría

Dra. Rosaura Rosas Vargas
Director de Enseñanza

Dr. Luis Martín Garrido García
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado

Dr. Pedro Antonio Sánchez Márquez
Tutor de Tesis



INDICE

INTRODUCCIÓN2

CASO CLÍNICO.....2

DISCUSIÓN.....7

CONCLUSIÓN.....9

BIBLIOGRAFÍA.....10

“HIPERCORTISOLISMO E HIPERANDROGENISMO COMO MANIFESTACIONES DE ADENOMA SUPRARRENAL”

INTRODUCCION

Los tumores de la corteza suprarrenal (TCA) son extremadamente raros en la etapa pediátrica. La mayoría de los niños con esta patología se muestran sanos y generalmente tienen un desarrollo normal. Los TCA representan el 3 al 6% de todos los carcinomas y se asume que una tercera parte de ellos son adenomas. Se estima que ocurren 25 a 30 casos anualmente en menores de 20 años en Estados Unidos de Norteamérica.¹ Su incidencia aumenta con la edad.

La frecuencia de los TCA es muy variable; así en Dinamarca, se han reportado 0.2 casos por millón, mientras que Sandrini, en Brasil, reportó 3.4 a 4.2 por millón en niños menores de 15.² Aproximadamente el 95% de los pacientes presentan virilización y de éstos, casi la mitad se asocian con hipercortisolismo.²

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 11 meses de edad, que solicitó atención especializada en el Hospital infantil de Tlaxcala, referida de un centro de salud rural, debido a datos clínicos de virilización de genitales externos.

Producto de la gesta dos, normoevolutivo que cursó con placenta marginal y que se resolvió mediante cesárea sin complicaciones, peso de 3,200 kg, talla de 52 cm, se desconoce Apgar, neonato inmediato normal.

Antecedentes personales no patológicos, patológicos y alimentación sin relevancia.

Su padecimiento actual lo inicia a los 9 meses con acné en frente, tórax, aumento de peso, incremento generalizado de vello facial, actividad apócrina presente, aparición de vello púbico e hirsutismo, acrecentamiento de apetito, manifestado

por irritabilidad que disminuía con los alimentos. Acude al centro de salud de su comunidad donde solicitan USG abdominal reportando lesión nodular suprarrenal derecha, por lo que fue referida al Hospital Infantil de Tlaxcala para atención médica especializada.

Valorada en dicha institución de forma inicial por el servicio de Pediatría encontrando somatometría y signos vitales dentro de parámetros normales, cara en luna llena, incremento generalizado de vello facial, hirsutismo en espalda y extremidades, hiperpigmentación de genitales, con falo de 1 cm, resto de la exploración sin alteraciones (Figura 1).



Figura 1. a) cara en luna llena, b y c) hirsutismo, d) falo 1 cm.

Se refirió al servicio de Endocrinología y ante el cuadro clínico encontrado, se solicitó cortisol, ACTH y andrógenos por sospecha diagnóstica de síndrome de Cushing vs enfermedad de Cushing (Tabla 1). Se muestran hallazgos compatibles con hipercortisolismo no dependiente de ACTH, hiperandrogenismo y síndrome de Cushing, ante esto se solicitaron estudios de imagen que revelaron la presencia de una masa suprarrenal del lado derecho no dependiente de riñón, sin calcificaciones (Figura 2). Se solicitó valoración por el servicio de Cirugía Oncológica, realizándose adrenalectomía sin complicaciones.

Para el evento quirúrgico, recibió hidrocortisona 30 minutos previos y a la mitad del mismo, posteriormente dosis de mantenimiento. Durante su internamiento mantuvo estabilidad hemodinámica así como equilibrio electrolítico. Se realizó determinación de andrógenos a los 3 días del evento quirúrgico (Tabla 1), encontrando disminución importante de todos ellos así como seguimiento diario de electrolitos séricos ante riesgo de desequilibrio por déficit de aldosterona.

El reporte de patología fue de ADENOMA DE CORTEZA SUPRARRENAL DERECHA (Figura 3). Egresó a su domicilio 5 días después de la intervención quirúrgica con esquema de reducción de glucocorticoides y seguimiento por la consulta externa. Al cabo de 3 meses después del evento quirúrgico, la evolución de la paciente fue favorable, con mejoría de los signos clínicos y el perfil hormonal (Tabla 1).

Tabla 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



Figura 2. Ultrasonido: lesión nodular suprarrenal localizada en polo superior del riñón derecho de 41x29x38 mm

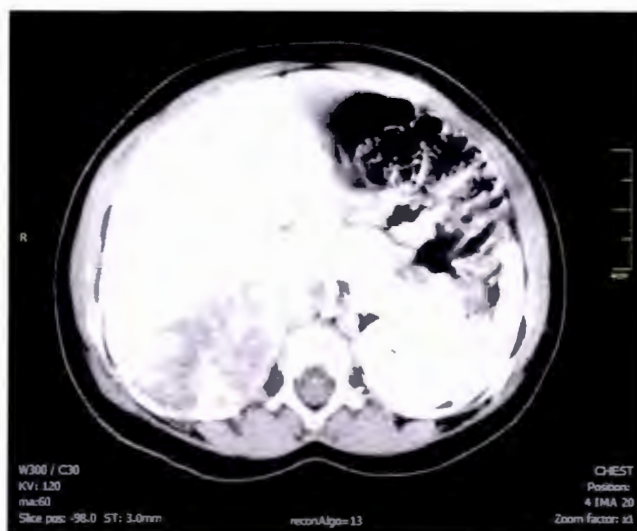


Figura 2. TAC: masa suprarrenal del lado derecho dependiente de riñón sin calcificaciones.



Figura 3. 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.

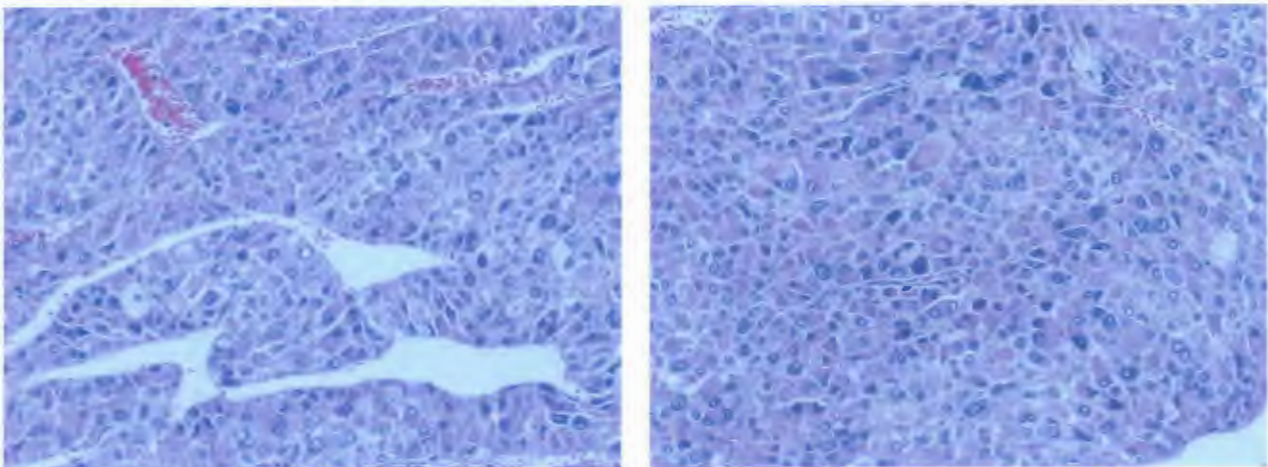


Figura 3. Micro: (H-E) neoplasia encapsulada, compuesta por cordones, trabéculas y nidos de células de citoplasma amplio eosinófilo, núcleos grandes con pseudoinclusiones, células de citoplasma claro vacuolado, núcleos redondos y cromatina abierta. Estos nidos están separados por septos fibrovasculares delgados y sinudoides. Hay necrosis no confluyente y 5 mitosis en 50 campos a seco fuerte, no hay invasión de la cápsula ni vascular.

DISCUSIÓN

Los TCA pueden ocurrir en cualquier edad; sin embargo, son más comunes en adultos y extremadamente raros en niños.^{3,4,5,6} En Estados Unidos de Norteamérica, se reporta una incidencia en menores de 25 años de edad de 14 a 20 casos por año.^{3,7} Se han reportado incluso en recién nacidos, lo que sugiere la presencia de tumores congénitos.⁸ Nuestro caso pudiera considerarse en ésta última categoría debido a la edad de su presentación.

La mayoría de los TCA en la etapa pediátrica son funcionales y entre el 80 y 90% de ellos presentan manifestaciones endócrinas al momento de su diagnóstico, destacando la virilización como la forma más frecuente de presentación clínica y hasta en el 94%, presentan hipersecreción hormonal, datos que estuvieron presentes también en nuestro caso.⁷

Los TCA 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 presentó niveles de testosterona extremadamente elevados para la edad y el género. A pesar de la producción de hormonas, los adenomas son generalmente benignos, mientras que los carcinomas tienen un comportamiento maligno.

En todo niño o niña con signos de virilización o feminización heterosexual o isosexual extemporánea, deberá de sospecharse ésta patología y realizarse a la brevedad los estudios de laboratorio y gabinete pertinentes para su detección temprana y oportuna, amén de realizarse de manera acuciosa la exploración física en búsqueda de masa abdominal que se encuentra presente hasta en el 50% de los pacientes al momento del diagnóstico y evitar retraso en el mismo que se ha estimado puede ser hasta de 10 meses con un rango de 3 días a 61 meses entre la primera manifestación clínica y el diagnóstico definitivo.^{1,7} En nuestro caso, el diagnóstico fue realizado dos meses después de iniciar con virilización que fue la primera manifestación clínica.

La evaluación de laboratorio en aquellos pacientes en los que se sospecha de TCA debe incluir, acorde con Ribero,¹ los estudios consignados en la Tabla 1. Este panel hormonal no solamente contribuye al diagnóstico sino también es de utilidad para detectar recurrencias.

La resonancia magnética (RMN), la tomografía computarizada (TAC) y el ultrasonido (USG) son los estudios de imagen utilizados para confirmar la presencia del tumor, su estadificación, planear el abordaje quirúrgico así como para visualizar la invasión a estructuras cercanas.^{4,8}

Los TCA tienen su origen en cualquier de las tres capas que cubren la corteza suprarrenal por lo que se consideran tumores epiteliales e histológicamente es difícil diferenciar entre adenoma y carcinoma adrenal mediante microscopía de luz por lo que se han utilizado métodos de reacción inmunohistoquímica como la vimetina y citoqueratina para diferenciar entre carcinoma y adenoma; por lo que, Wick y colaboradores,¹⁰ realizaron un estudio en 30 pacientes con tal propósito, no encontrando diferencias significativas entre el perfil de inmunotinción para carcinoma versus adenoma adrenocortical, concluyendo que tal distinción debe basarse en criterios clínicos y morfológicos. Así, Weiss y Hough,¹¹ (Tabla 2) formularon un sistema de clasificación basado en las características clínicas, microscópicas y macroscópicas presentes al diagnóstico en adultos; derivado de ello y debido a que tanto las manifestaciones clínicas como el comportamiento biológico son diferentes en los niños, Weineke¹² realizó un estudio en 83 niños con TCA para determinar si las características clínicas e histológicas propuestas por los primeros pudieran aplicarse a los pacientes pediátricos. Encontraron que las características asociadas a mayor probabilidad de 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 así como necrosis confluyente.^{3,12} En nuestro paciente no se realizaron técnicas de inmunotinción y morfológicamente el tumor midió 6x5x4 cm, tuvo un peso de 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 lo anterior aunado a la historia natural posterior a la exéresis quirúrgica, indican que correspondió a un adenoma.

Tabla 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 marcado

AAC = adenoma adrenocortical

CAC = carcinoma adrenocortical

CONCLUSIÓN

Los tumores de la corteza adrenal son extremadamente raros en la etapa pediátrica; un gran porcentaje de ellos se manifiestan con datos de virilización por lo que se debe estar alerta para su detección clínica, la realización de los estudios pertinentes con el propósito de establecer el diagnóstico y ofrecer el tratamiento oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ribeiro RC, Michalkiewicz EL, Figueiredo BC, DeLacerda L, Sandrini F, Pianovsky MD, Sampaio G, Sandrini R. 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. p. 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, Horn 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 -55.

7. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda ECM, Caran E, Olivera-Filho AG, Marques RM, Pianovski MAD, Lacerda L, Cristofani LM, Jenkins J, Rodríguez-Galinedo C, Ribeiro RC. Clinical and Outcome Characteristics of Children with Adrenocortical Tumors: A Report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. J Clin Oncol 2004; 22:838-45.

8. Espinosa de los Monteros-Sanchez AL, Valdivia-López J, Mendoza-Zubieta V, Mercado-Atri M, Gómez-Pérez F, Vergara-López A, Romero-Zazueta A, Hernández-García I, Reza-Albarrán A, Portocarrero-Ortiz L, Cortinas-López L, Rangel-Sánchez G, González-Villaseñor G, Martínez-Sibaja C, Orozco R. 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. p. 1110-50.

10. Wick MR, Chernitz DL, McGlennen LC, Dehner LP. Adrenocortical carcinoma. An Immunohistochemical comparison with renal cell carcinoma. Am J Pathol 1986; 122:343-52.

11. Weiss LM, Medeiros LJ & Vickery Jr AL. 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; 27:867-881.