



Revista de Endocrinología y Nutrición
Vol. 21, No. 4 • Octubre-Diciembre 2013 • pp 175-181

Caso clínico

Carcinoma suprarrenal con metástasis en la base de la lengua y en el tejido celular subcutáneo. Reporte de un caso

Brenda V Álvarez-Torres,* Sergio A Godínez,* Roberto Barrientos,* Víctor F Rojas,** Miguel Polanco*

Resumen

El carcinoma de la corteza suprarrenal es un tumor raro, heterogéneo, incompletamente comprendido (sobre todo patogénicamente) y con un pobre pronóstico. Clínicamente, los pacientes se presentan la mayoría de las veces, con síndrome de Cushing y efecto de masa. Los tumores suelen aparecer homogéneos, tanto en la TAC como en la RM, de bordes irregulares y difieren de los adenomas por su bajo contenido en grasa. La histopatología es la clave para el confirmar el diagnóstico de malignidad y también puede proporcionarnos información respecto al diagnóstico. En etapas tempranas (estadio I a III), la resección del carcinoma es el tratamiento de elección; sin embargo, las recurrencias locales son frecuentes, particularmente después de la invasión capsular. En los pacientes no candidatos a la cirugía, el Op-DDD (1-cloro-2-[2,2-dicloro-1-(4-clorofenil)-etil]-benceno) solo o en combinación con otros fármacos sigue siendo el tratamiento de elección. En términos de diseminación a distancia, el carcinoma metastatiza el pulmón en 60%, el hígado en 50%, linfáticos en 48%, el hueso en 24% y la pleura y corazón en 1%. En el presente trabajo se expone el caso de una mujer con carcinoma suprarrenal, síndrome de Cushing, virilización y metástasis en la base de la lengua y en el tejido celular subcutáneo.

Palabras clave: Carcinoma suprarrenal, presentación, metástasis.

Abstract

Adrenocortical carcinoma is a rare heterogeneous tumor, incompletely understood especially pathogenically and poor prognosis. Patients usually present with symptoms of Cushing's syndrome and mass effect. The tumors usually occur in both CT and MRI in homogeneous, irregular borders and differ from adenomas by their low fat content. Histopathology is the key to the diagnosis of malignancy and can also provide information regarding the diagnosis. In early stages (I to III) resection is the treatment of choice but local recurrences are frequent, particularly after capsular invasion. On patients not candidates for surgery, Op-DDD (1-chloro-2-[2,2-dichloride-1-(4-chlorophenyl)- ethyl]-benzene) alone or in combination with other drugs patients remains the treatment of choice. In terms of distant spread, the cancer metastasizes lung 60%, liver 50%, nodes 48%, 24% bone, pleura and heart 1%. The case of a woman with adrenal carcinoma, Cushing syndrome, virilization and base of tongue metastasis and subcutaneous tissue is reported.

Key words: Adrenal carcinoma, presentation, metastasis.

* Departamento de Endocrinología. Antiguo Hospital Civil «Fray Antonio Alcalde».

** Departamento de Patología, Guadalajara, Jalisco, México. Hospital Civil «Fray Antonio Alcalde». Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Recibido: 16-Mayo-2013 Aceptado: 28-Junio-2013

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/endocrinologia>

Introducción

El carcinoma de la corteza suprarrenal tiene una incidencia mundial de 3%, presentándose entre 0.7 y 2 casos por millón de habitantes, cifra aun más alta en Brasil, donde alcanza hasta el 4.2 por millón de habitantes. El carcinoma de la corteza suprarrenal se ha relacionado con mutaciones del gen p53, teniendo una distribución bimodal (< 5 años y en la cuarta o quinta década), y su relación H:M es 1:1.5. Asimismo, se ha encontrado en asociación con síndromes genéticos (Li-Fraumeni, Beckwith-Wiedemann-MEN 1) o de manera esporádica por mutación en oncogenes (IGF2, β -catenina, SF1) o supresores tumorales (p53, MC2R). Las metástasis se presentan comúnmente en el hígado, el pulmón y, ocasionalmente, en los riñones.¹

Algunas mutaciones inactivadoras en el locus 17p13 del gen p53 y otras en el gen 11p15 conducen a la sobreexpresión de IGF, principalmente al tipo III, condición asociada con el desarrollo de estas neoplasias.^{1,2} En la mayoría de los pacientes, se presentará como síndrome de Cushing (60%),² siendo más frecuente encontrar en mujeres hirsutismo y virilización, engrosamiento de la voz, alopecia androgénica y oligomenorrea. Los tumores secretores de estrógenos generarán ginecomastia y atrofia testicular.^{1,2}

Clínicamente, en 50-60% se producen hormonas esteroideas, teniendo para cada presentación los siguientes porcentajes:

Síndrome de Cushing	45%
Síndrome de Cushing + virilización	25%
Virilización	10%
Feminización	7%
Hiperaldosteronismo primario	< 10%/ síndrome de Conn

Mineralocorticoide (HAS + HipoK) por inactivación de 11 β -deshidrogenasa isoenzima 2.³

La presencia de DHEAS elevada sugiere carcinoma.³

Los carcinomas suprarrenales productores de aldosterona se presentan con hipertensión e hipocalemia. La hipocalemia severa es causada por una sobreproducción de cortisol, lo que conlleva a la inactivación de 11 β hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2, con inactivación del receptor de mineralocorticoides.^{3,4}

Los tumores hormonalmente inactivos se presentan con incomodidad abdominal, náuseas, vómitos, distensión y dolor por efecto de masa.^{1,5}

El tamaño de la masa es un buen indicador de malignidad.¹ El tamaño promedio de un tumor maligno, según el Registro Alemán de Carcinomas, al momento del diagnóstico es de 11 cm, con rango de 3 a 28 cm, aunque cada día el diagnóstico se realiza en más pequeños. Los tumores entre 3 a 6 cm representan el principal reto diagnóstico.^{3,4}

Cuando los tumores se diagnostican benignos se debe hacer un seguimiento de tres hasta 12 meses.⁴

A continuación, presentamos el caso de una mujer con carcinoma suprarrenal con metástasis localizado en la base de la lengua.

Reporte de caso

Mujer de 64 años con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de dos años de evolución en tratamiento con insulinoterapia, con mal control a pesar de la aplicación correcta y HTA resistente.

La paciente refirió que ocho meses previos a la consulta inició con cuadro de hirsutismo, aumento ponderal con distribución central y alopecia; cuatro meses después se sumaron al cuadro clínico cara de luna llena, giba cervical, dolor articular y edema generalizado. Dos meses después notó la aparición de telangiectasias en las extremidades y estrías rojo-violáceas en el abdomen, engrosamiento de la voz y problemas respiratorios.

Veinte días previos a la valoración, la paciente presentó epistaxis asociada con crisis hipertensiva y cambios agudos del estado de ánimo.

A la exploración física, la paciente tuvo los siguientes registros: TA: 140/80, FC: 68 x min, FR: 16 x min, T: 35.5 °C, peso: 105 kg, talla: 158, IMC: 42 kg/m², cintura: 122 cm, cadera: 118 cm, índice C/C: 1.03. Facies de luna llena, acné, rubor facial marcado, así como hirsutismo; la escala de Ferriman-Gallwey tuvo 11 puntos. En la paciente observamos giba cervical, cabello escaso y deleznable, con alopecia coronal; FO sin alteraciones, campos visuales respetados, área cardiorácica sin alteración, abdomen globoso a expensas de pániculo adiposo, hernia umbilical, presencia de abundantes estrías aperladas y violáceas; finalmente, no se palparon tumoraciones ni visceromegalias, las extremidades se presentaron con edema +++ y con telangiectasias (*Figura 1*).

Inicialmente, abordamos el caso como probable hipercortisolismo, por lo que solicitamos dos cortisolos urinarios cuyos resultados fueron elevados; enseguida, desarrollamos una prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona,

**Figura 1.**

Las fotografías muestran el fenotipo de la paciente.

para la cual requerimos 1 mg VO a las 23:00 horas, con toma de cortisol matutino a las 8:00 horas, en la cual no obtuvimos supresión: por el contrario, hubo una elevación del cortisol sérico. Posteriormente, se realizó una toma de ACTH con valor de 7.7 pg/mL y una prueba de supresión con dosis de 8 mg de dexametasona en dosis única a las 23:00 horas; tampoco obtuvimos supresión, siendo de 0%.

El perfil bioquímico de andrógenos sólo mostró una DHEAS discretamente elevada.

A continuación se muestran los valores obtenidos en las distintas pruebas dinámicas y perfiles bioquímicos.

Cortisol urinario: 385 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (10-110 $\mu\text{g}/24\text{ h}$).
Cortisol urinario: 136.92 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (10-110 $\mu\text{g}/24\text{ h}$).
Cortisol sérico basal: 11.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (5-20 $\mu\text{g}/\text{dL}$).

Prueba de supresión de dosis bajas con 1 mg de dexametasona a las 23 horas. Cortisol postprueba: 21.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$.

ACTH: 7.7 pg/mL (20-100 pg/mL).
Cortisol sérico basal: 20.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$.

Prueba de supresión de dosis altas con 8 mg de dexametasona DU a las 23 horas. Cortisol: 21.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ supresión 0%.
Testosterona libre: 0.0011 ng/mL (0.3-0.7 ng/mL).
Androstenediona: 8.6 ng/dL (13-82 ng/dL).

Cuadro I. Diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing suprarrenal.

Adenoma adrenal	10%
Carcinoma adrenal	Hasta 5%
Hiperplasia micronodular	1%
Hiperplasia macronodular	< 2%

Adaptado de: Aron DC, Finding JW, Tyrrell JB. Glucocorticoids & adrenal androgens. In: Gardner DG, Shoback D, eds. *Greenspan's basic and clinical endocrinology*. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies; 2007.

DHEAS: 253 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (26-200 $\mu\text{g}/\text{dL}$).
K: 4.4 mEq/dL (3.5-5 mEq/dL).

Con los parámetros bioquímicos se llegó al diagnóstico de síndrome de Cushing ACTH independiente.⁶⁻⁸

El diagnóstico diferencial del mismo se muestra en el *cuadro I*.⁹

La mayoría de los carcinomas cuando se diagnostican tienen extensión local a la cava inferior, ganglios linfáticos u otras metástasis.^{2,5} Las unidades Hounsfield en la TAC sin contraste son de gran valor, menos de 10 UH tienen sensibilidad de 71% y especificidad de 98% para benignidad; sin embargo, los adenomas pueden mostrar hasta 19 UH y los carcinomas hasta 36 UH, incluso algunos se superponen; la carencia de lípidos *per se* de los carcinomas hace que en éstos se pueda evaluar la pérdida de contraste.¹ Las lesiones suprarrenales

con una atenuación de más de 10 UH o aquellas que a los 10 o 15 minutos de retraso de aclaramiento de contraste o fase tardía tienen más de 35 UH tienen mayor sensibilidad y especificidad para malignidad. Sin embargo, el diagnóstico por imagen es difícil, la resonancia magnética tiene el 81-89% de sensibilidad y 92-99% de especificidad, pero por lo regular es más cara y menos estandarizada que la TAC.¹⁻³ En nuestro centro la experiencia con TAC supera a la RM.

En la tomografía en fase simple y contrastada realizada a la paciente se apreció una tumoración en suprarrenal derecha de 59.1 x 50.6 mm, de contorno irregular y con coeficiente de atenuación de 44 UH (*Figuras 2A y B*).

Para los carcinomas, la adrenalectomía abierta sigue siendo la mejor opción y es importante dejar la cápsula intacta para evitar el derrame del tumor.^{3,5} En nuestro caso, la paciente fue intervenida por el equipo de oncocirugía sin aparentes complicaciones.

En las *figuras 3A y B* se muestra la pieza macroscópica posterior a la intervención. En el

estudio patológico se decidió tomar como base los criterios de Weiss, los cuales tienen una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de carcinoma con más de tres de los cinco criterios, que comprenden atipia nuclear, mitosis más de 5 en 50 campos, vascularidad, invasión vascular y capsular y necrosis.^{1,10}

Evans y Vassilopoulou han sugerido que para diagnosticar el carcinoma es indispensable tener la presencia de cuatro figuras de mitosis por cada 1c HPF en zonas activas, patrón sólido o trabecular, células con citoplasma eosinófilo y necrosis. El diagnóstico histopatológico establecido por la Unidad de Patología de nuestro centro fue neoplasia de corteza suprarrenal maligna (*borderline*), grado nuclear II-III, necrosis 15% e invasión capsular focal, alcanzando una clasificación de Weiss de 3 puntos (*Figuras 4A y B*).¹⁰

En las *figuras 4 A-B* se muestran las fotografías más representativas de la histopatología de nuestra paciente. Dentro del estudio inmunohistológico se tienen una serie de tinciones para los carcinomas, como melanina A, vimentina, sinapto-

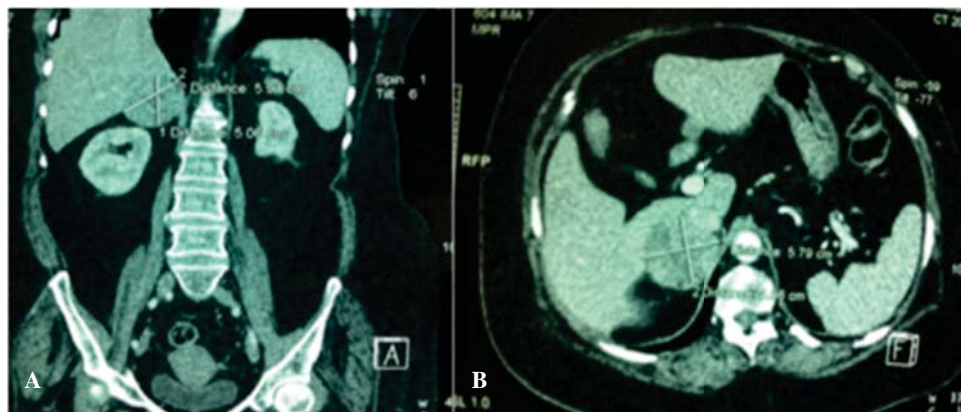


Figura 2.

A) Reconstrucción coronal que muestra el tumor suprarrenal derecho de 59.1 x 50.6 mm, contorno irregular, coeficiente de **atenuación 44 UH** y pequeña imagen cálcica en su interior. **B)** Corte axial que muestra el tumor suprarrenal derecho de 57.9 x 63.6 mm, de contorno irregular homogéneo.

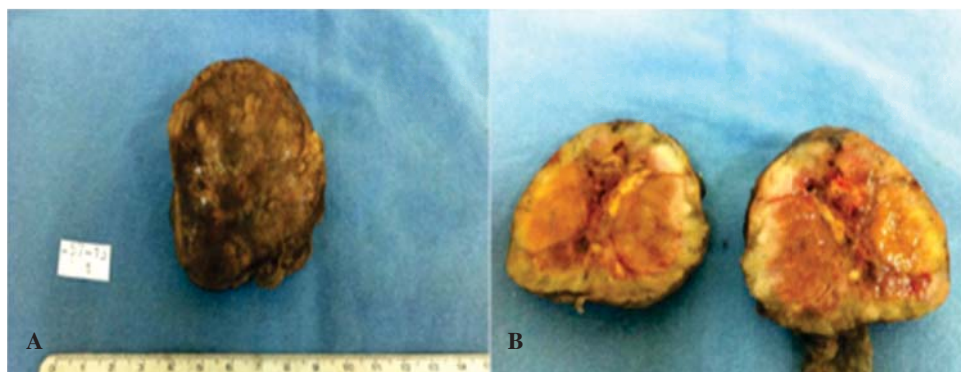
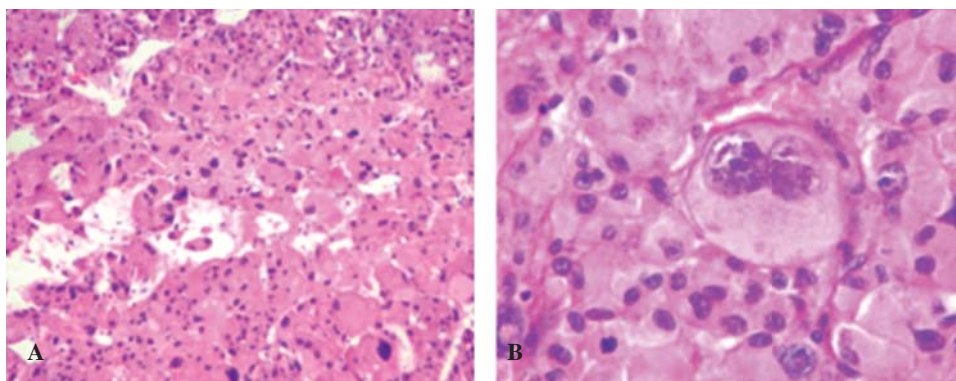


Figura 3.

A) Espécimen ovoide que presenta bordes irregulares y una superficie anfractuosa, con una medida en sus diámetros mayores de 59 x 50 x 52 cm, y un peso de 50 gramos. **B)** Al corte presenta una consistencia semifirme, aparentemente encapsulada, bien delimitada y algunas zonas hemorrágicas.



Figuras 4 A y B. H&E, neoplasia epitelial, de corteza suprarrenal, compuesta por un patrón sólido de células poligonales grandes, de núcleo irregular e hipercromático, con moderado pleomorfismo y membrana nuclear reforzada; el citoplasma es amplio, eosinófilo y finamente granular, de contornos bien delimitados, se observan **4 a 5 mitosis por 50 campos de alta resolución**; existe **necrosis del 15%** y **signos de invasión capsular**; el estroma es laxo vascularizado y congestivo sin evidencia de permeación vascular.

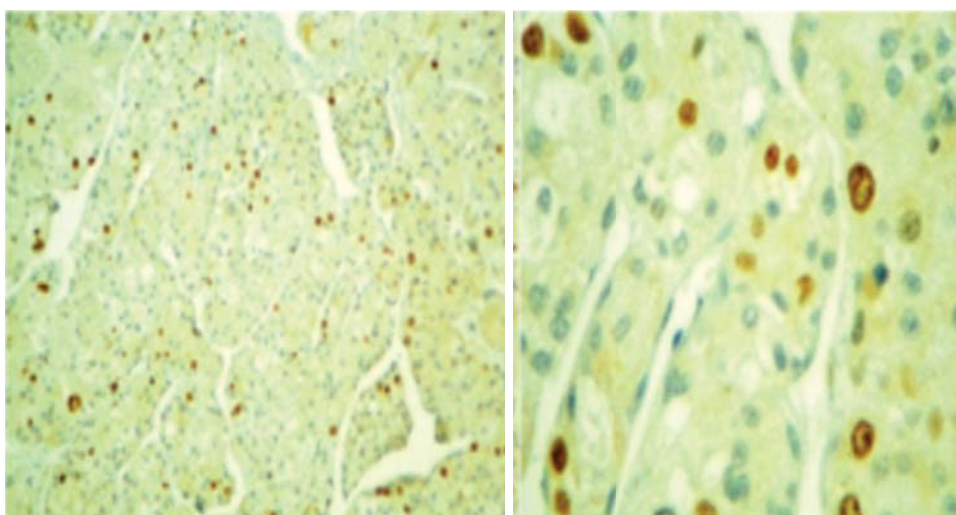


Figura 5.

Se realizaron, además, estudios de inmunohistoquímica de manera complementaria, en este caso Ki67 como índice de proliferación, siendo positiva en un 10% del componente celular.

fisina, antígeno de membrana epitelial, calretinina, inhibina α y D11. La expresión de Ki67 diferencia entre un tumor maligno y benigno; cuando su expresión supera el 10%, se ha asociado con un pobre pronóstico.^{10,11}

Existen nuevos marcadores como el LOH, sobreexpresión del IGF-II y la ciclina E.¹¹ Tartur y colaboradores han comunicado que los tumores que presentan tinción positiva para el anticuerpo monoclonal D11 tienen menor capacidad de metastatizar y una mayor supervivencia.^{11,12} En la *figura 5* se muestra la inmunohistoquímica de la paciente. Asimismo, se decidió realizar Ki67 por su alta especificidad en malignidad, la cual resultó positiva con 10% de proliferación celular. Adicionalmente se realizó una tinción de cromogranina para confirmar la naturaleza cortical adrenal y diferenciarla de alguna neoplasia de estirpe medular adrenal, siendo ésta negativa.

Monitoreo

A los tres meses se realizó un examen de cortisol basal 13 $\mu\text{g}/\text{dL}$ con PSDBD dexametasona de 1 mg VO a las 23 horas; el cortisol posterior fue de 11.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$; por la no supresión, se procedió a realizar PET-CT de cuerpo completo, ya que presentó una sensibilidad de 100% y una especificidad de 88% para diferencias entre carcinoma y adenoma.^{1,2}

En el PET-CT se observó actividad tumoral residual en topografía suprarrenal derecha, con hallazgos en la base de la lengua, la cual resultó sospechosa de metástasis. El nódulo en antebrazo derecho tuvo probable reactivo.

Las tumoraciones derechas, por lo general, invaden el hígado y ambos riñones; en la vena cava, por ser retroperitoneal, presenta afección sincrónica de la otra suprarrenal; en el lado izquierdo invade el diafragma y páncreas principalmente.^{2,10}

En términos de diseminación a distancia, el pulmón, hígado y vasos linfáticos son los sitios más comunes;³ sin embargo, no existe una explicación para las siembras atípicas de metástasis (Figura 6).

Discusión

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para estos tumores por estadíos, la nueva estatificación de la paciente correspondería a un grado IV (invasión a órganos adyacentes o metástasis a distancia), teniendo una supervivencia de 12 meses. El tratamiento indicado es Op-DDD 1-cloro-2-[2,2-dicloro-1-(4-clorofenil)-etil]-benceno) más la quimioterapia.¹⁰

El Op-DDD 1-cloro-2-[2,2-dicloro-1-(4-clorofenil)-etil]-benceno) es el único agente adrenal disponible para el tratamiento de estos carcinomas como citotóxico específico en células adrenales. Éste produce degeneración focal en la zona fascicular y reticular y poco efecto sobre la zona glomerular.¹³ Su activación metabólica es indispensable para este adrenolítico. El reactivo cloruro de acilo se une a las macromoléculas (en su mayoría mitocondrias) o se transforma en ácido acético

p-diclorofenol induciendo daño oxidativo a través de la producción de radicales libres, deteniendo la esteroidogénesis.¹⁴

En los últimos 20 años, el uso de Op-DDD concluye en una regresión en el 25% de los casos y control en el exceso de hormonas en la mayoría de los pacientes.¹⁴ El umbral para esperar respuesta con este fármaco es de 14 mg/dL, aunque la dosis para alcanzar estos niveles es variable.¹³ El 80% presentan efectos secundarios, principalmente gastrointestinales, y en el SNC aumentan cuando la concentración de mitotano supera los 20 mg/L, generalmente son reversibles.^{3,13}

Existe pocas propuestas de quimioterapia para estos carcinomas, dentro de las principales tenemos el protocolo de Berruti (etopósido, doxorubicina y cisplatino) y el de Khan (vincristina, cisplatino, tenipósido y ciclofosfamida),^{1,13} la respuesta limitada se ha vinculado a la alta expresión de genes resistentes a los fármacos y al *mdr1*; esta molécula activa concentrados de p-glicoproteínas que actúan como bombas de eflujo de fármacos.¹³

El uso de ketoconazol de 400 a 1,200 mg puede darse en caso de emergencia o etomidato IV 80 mg al día para disminuir los niveles de cortisol.^{1,5} El uso de espironolactona en aquellos que hacen hi-

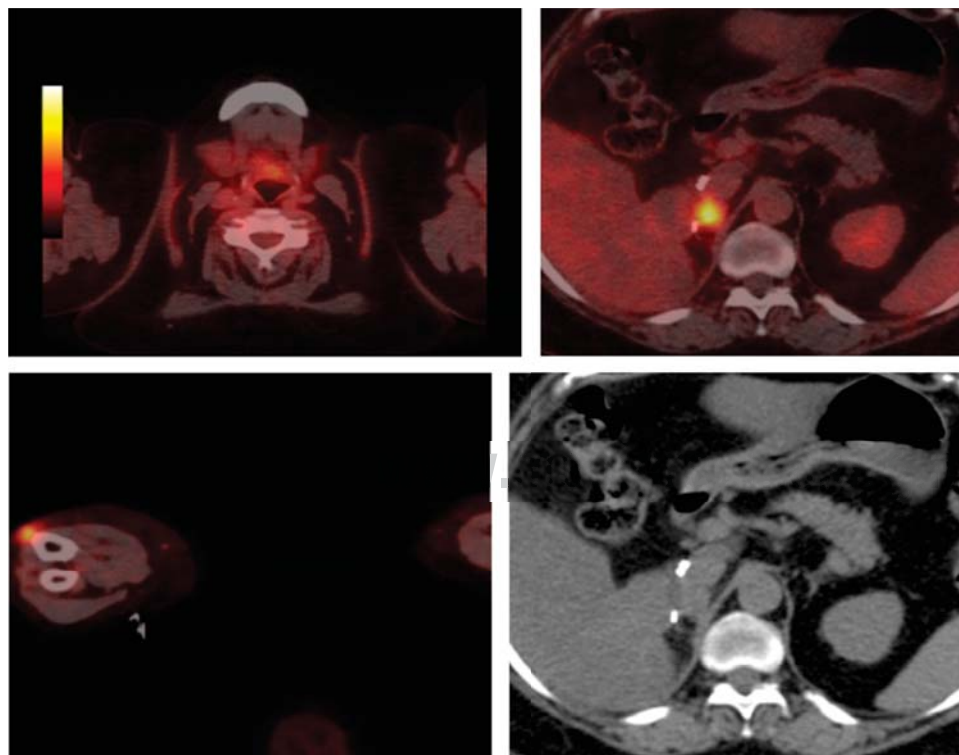


Figura 6.

En el PET-CT se observa actividad tumoral residual en topografía suprarrenal derecha, hallazgos de base de lengua sospechosos de metástasis. Nódulo en antebrazo derecho probable reactivo.

pocalemia puede dificultar la actividad antitumoral de Op-DDD, por lo que se prefiere amiloride.⁵

Los marcadores tumorales deben medirse cada tres meses para la detección y recurrencia del tumor, con nueva estadificación cada tres meses.^{1,3,5}

Dentro de la patogénesis del carcinoma suprarrenal, estudios con marcadores microsatélites han demostrado un alto porcentaje de pérdida de heterocigocidad o desequilibrio alélico en 11q13 > 90% y en 17p13 y 2p16. La pérdida de heterocigocidad en el gen supresor p53, localizado en 17p13, se ha encontrado en carcinomas corticoadrenales y podría utilizarse como marcador de malignidad, mal pronóstico e incluso para saber la recurrencia.¹

La suramina inicialmente fue un antihelmíntico desarrollado en Alemania en 1916, indicado para tripanosomiasis; ésta tiene un efecto sobre las telomerasas e inhibe la unión de factores de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento plaquetario y factor transformante tipo B, lo que podría ofrecer alternativas de tratamiento en nuestros pacientes.¹³

Los inhibidores de tirosina quinasa podrían constituir un brazo más de investigación con relación al carcinoma de las glándulas suprarrenales.^{10,13}

Conclusiones

El carcinoma suprarrenal sigue siendo una neoplasia rara, heterogénea, incompletamente comprendida y con pobre pronóstico. Cada día, el diagnóstico se realiza en tumores más pequeños, tanto el abordaje quirúrgico como el tratamiento son muy contradictorios. Los futuros avances se centran en la comprensión de la patogénesis de estos tumores.

Bibliografía

1. Fassnacht M, Libé R, Kroiss M, Allolio B: Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7: 323-35.
2. Allolio B, Fassnacht M: Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 2027-37.
3. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, Worden FP: Management of

patient with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12: 667-80.

4. World Health Organization Classification of Tumours. *Pathology and genetics. Tumours of endocrine organs. Differential diagnosis. And molecular advances*. IARC Press: Lyon.
5. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM: The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 1526-40.
6. Espinosa de los Monteros-Sánchez AL, Valdivia-López J, Mendoza-Zubieta V, Mercado-Atri M, Gómez-Pérez F, Vergara-López A et al. Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2007; 15: S3-S12.
7. Libé R, Fratticci A, Bertherat J: Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. *Endocr Relat Cancer*. 2007; 14: 13-28.
8. Boscaro M, Arnaldi G: Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 3121-31.
9. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A: Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; 37: 135-49.
10. Lacroix A, Nieman LK, Martin KA. *Clinical presentation and evaluation of adrenocortical tumors*. 2011. UpToDate [Internet]. Available in: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-evaluation-of-adrenocortical-tumors>
11. Morimoto R, Satoh F, Murakami O, Suzuki T, Abe T, Tanemoto M, Abe M, Uruno A, Isidoya S, Arai Y, Takahashi K, Sasano H, Ito S: Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas. *Endocr J*. 2008; 55: 49-55.
12. Blanes A, Diaz-Cano SJ: Histologic criteria for adrenocortical proliferative lesions: value of mitotic figure variability. *Am J Clin Pathol*. 2007; 127: 398-408.
13. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A et al: Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2189-97.
14. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Della Casa S, Gross DJ, Carnaghi C, Casali P, Porpiglia F, Mantero F, Reimondo G, Angeli A, Dogliotti L: Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12: 657-66.

Correspondencia:

Dra. Brenda Vanessa Álvarez Torres
Hospital Santa Margarita
Garibaldi Núm. 880, Col. Centro
Tel: 3314619523
E-mail: bren183@hotmail.com