



Caso clínico

Carcinoma suprarrenal virilizante con metástasis hepáticas: Reporte de un caso

Leonardo Navarro-Hermosillo,* Carlos Mendoza-Salgado,* Sergio González-López, J Miguel Escalante-Pulido***

Resumen

Las tumoraciones suprarrenales pueden existir en 5 a 15% de la población general. Por fortuna, la mayoría de estas tumoraciones son benignas, siendo los carcinomas suprarrenales un diagnóstico muy raro. Hablando de los carcinomas, el 60% pueden producir algún tipo de hormona como glucocorticoides, andrógenos o mineralocorticoïdes. Los carcinomas suprarrenales productores de andrógenos ocasionan hirsutismo y virilización en las mujeres, y crecimiento de las gónadas en los hombres. Pueden ocasionar síntomas locales abdominales por el efecto de masa de la tumoración. Se ha asociado a estas neoplasias mutaciones inactivadoras de genes supresores de tumores y sobreexpresión de IGF-II. El diagnóstico se hace midiendo los niveles séricos de andrógenos suprarrenales y la localización de la tumoración se realiza con estudios de imagen como la tomografía computada y/o la resonancia magnética. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica si el tamaño y extensión de la tumoración lo permiten. En aquéllos en los que no es posible la resección quirúrgica curativa, se puede utilizar quimioterapia citotóxica. Su pronóstico es muy malo cuando presentan metástasis a ganglios linfáticos o invasión a órganos adyacentes. En la literatura existen pocos casos reportados de carcinomas suprarrenales virilizantes. Presentamos el caso de una mujer de 48 años con virilización y pérdida de peso en la que se encontró hiperandrogenemia muy importante por una masa suprarrenal izquierda compatible con un carcinoma suprarrenal productor de andrógenos y glucocorticoides con metástasis hepáticas.

Palabras clave: CA suprarrenal, metástasis hepáticas, virilización.

Abstract

Five to 15 % of the general population have adrenal tumors. Most of these tumors are benign, and adrenal carcinomas are very rare. 60% of adrenal carcinomas produce hormones such as glucocorticoids, androgens and mineralocorticoids. Androgen producing adrenal carcinomas cause hirsutism and virilization in women, and gonadal enlargement in men. They can also cause abdominal symptoms because of the mass effect. These neoplasms are associated with inactivating mutations of tumor suppressor genes and IGF-II overexpression. Diagnosis is made by measuring plasma levels of adrenal androgens, and tumor localization is made by computed tomography and/or MRI. Surgical resection is the treatment of choice only when size and extension allow it. In those patients in whom surgical resection is not possible, cytotoxic chemotherapy is an option. When lymph node metastasis or invasion of adjacent organs exist, the prognosis is poor. There are a few reported cases of virilizing adrenal carcinomas. We present the case of a 48 year woman with virilization, weight loss and hyperandrogenemia due to a left adrenal mass. This mass was an androgen/glucocorticoid producing adrenal carcinoma with liver metastasis.

Key words: Adrenal carcinoma, hepatic metastasis, virilization.

Introducción

Las masas suprarrenales son comunes, algunos estudios han reportado que del 5 al 15% de la población general pueden tener incidentalomas suprarrenales. Sin embargo,

sólo una pequeña proporción de ellos son funcionales y/o malignos.¹

Específicamente, se calcula una incidencia anual de 0.5 a 2 casos de carcinoma suprarrenal por millón de personas y es la causa de 0.04 a 0.2% de todas las muertes

* Departamento de Endocrinología.

** Departamento de Anatomía Patológica.

Unidad Médica de Alta Especialidad. Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco.

Fecha de recepción: 07-Mayo-2010

Fecha de aceptación: 20-Junio-2010

por cáncer. Sin embargo, en algunos países, como Brasil, se ha reportado una incidencia anual mucho más elevada que va del 3.4 a 4.2 casos por millón.² La distribución por edades es bimodal, con el primer pico en la niñez, es decir, antes de los 10 años de edad y el segundo pico en adultos mayores de 40 años. Además tiene una predilección por el sexo femenino con una relación de 1.5:1.¹

La presentación clínica también difiere de acuerdo a los dos picos de edad. En los adultos, el 40% de los carcinomas de la corteza suprarrenal son no funcionales y se detectan como una masa abdominal incidental o por presentar dolor abdominal. El resto produce algún tipo de hormona y un 35% simultáneamente cortisol y andrógenos, seguidos por los que producen cortisol únicamente (30%), los virilizantes (20%), los feminizantes (10%) y finalmente los que producen aldosterona, siendo estos últimos los carcinomas suprarrenales funcionales menos frecuentes (2%). Sin embargo, en los niños la mayoría de estos tumores son funcionales (90%) y más de la mitad de ellos producen andrógenos solos o en combinación con cortisol. Por lo tanto, podemos afirmar que el carcinoma suprarrenal es un padecimiento raro y que tiene una presentación clínica muy variada de acuerdo al tipo de hormona que secreta.²

En cuanto a su patogénesis molecular, se ha asociado a los carcinomas de la corteza suprarrenal con mutaciones inactivadoras del gen supresor tumoral TP53 localizado en el locus 17p13, y con sobreexpresión de IGF-II debido a rearreglos estructurales en el locus 11p15. *In vitro* se ha demostrado que la sobreexpresión del IGF-II actúa en el receptor del IGF-I, el cual es relevante para la proliferación celular del cáncer suprarrenal.¹ Existen más anomalías cromosómicas que se relacionan con estas neoplasias como pérdida del 2, 11p y 17p, así como ganancias de cromosomas 4 y/o 5. Estas neoplasias malignas se han visto relacionadas con algunos síndromes genéticos. El síndrome de Li-Fraumeni es ocasionado por mutaciones inactivadoras del gen supresor tumoral TP53 y se caracteriza por sarcomas de tejidos blandos, cánceres de mama y cerebro y carcinoma suprarrenal. Las mutaciones del gen mencionado parecen ocasionar el aumento en la incidencia del carcinoma suprarrenal en el Sur de Brasil. El síndrome de Beckwith-Wiedemann es ocasionado por alteraciones en el locus 11p15 que incluye genes del IGF-II, H19, y del CDKN1C y se caracteriza por defectos en el desarrollo como macroglosia, defectos de la pared abdominal, hemihipertrofia, así como cánceres específicos como tumor de Wilms, hepatoblastoma y carcinoma suprarrenal. También se ha asociado a los carcinomas suprarrenales con el síndrome de adenomatosis poliposis coli, mejor conocido como síndrome de Gardner, el cual es ocasionado por mutaciones del gen supresor tumoral

APC.² Se ha postulado como patogenia de los tumores de la corteza suprarrenal virilizantes al depósito ectópico de células gonadales «foráneas» durante el desarrollo o por transformación de células nativas suprarrenales en células foráneas. Además, se ha observado un incremento de la actividad de la 17β-hidroxiesteroidoide deshidrogenasa.⁵

En la literatura existen pocos casos reportados de carcinomas suprarrenales virilizantes. Realizamos una búsqueda de reportes de casos en Medline que incluyeran «carcinomas suprarrenales virilizantes» y/o «carcinomas suprarrenales productores de andrógenos»; como resultado, obtuvimos sólo 36 publicaciones, de las cuales ninguna era de nuestro país.

Presentamos el abordaje diagnóstico de una mujer con una masa suprarrenal detectada en un estudio rutinario por dolor abdominal crónico.

Caso clínico

Mujer casada de 48 años de edad, la cual comenzó 3 años previos con la aparición de vello terminal en las zonas de la barba y bigote, espalda y abdomen y engrosamiento de su voz. Dos años después se agregaron dolor moderado y ocasional en hemicuerpo izquierdo sin alteraciones en los hábitos defecatorios y pérdida de 12 kg de peso en 3 meses. Un ecosonograma abdominal reportó una masa suprarrenal, por lo que se envió a nuestra unidad médica. Como antecedentes de importancia, fumó desde los 15 hasta los 38 años de edad 5 cigarrillos al día; madre y padre con diabetes mellitus y abuela materna finada por cáncer gástrico; 3 embarazos, 3 cesáreas, siendo la última hace 10 años con amenorrea postcesárea, previamente eumenorreica.

A su ingreso, registró un peso de 64 kg, talla 1.64 e índice de masa corporal de 23.8 kg/m², signos vitales normales, cráneo con implantación normal del cabello, presencia de vello terminal en la zona de la barba (*Figura 1*), no en el área del bigote, ya que se depiló. El tórax con ensanchamiento en la parte superior y vello terminal abundante en espalda, axilas y área periumbilical y con distribución androide. El abdomen estaba plano sin lograrse palpar masas u organomegalias. Los genitales con labios mayores ligeramente hipertrofiados y con clitoromegalia. Extremidades inferiores con masa muscular aumentada. Obtuvo un puntaje de 35 en la escala de Ferriman y Gallwey para hirsutismo.⁶

Estudios de laboratorio y gabinete

- Radiografía de tórax: elevación del hemidiafragma izquierdo.
- Ultrasonografía abdominal: hígado aumentado de tamaño, densidad heterogénea micronodular, vesícula

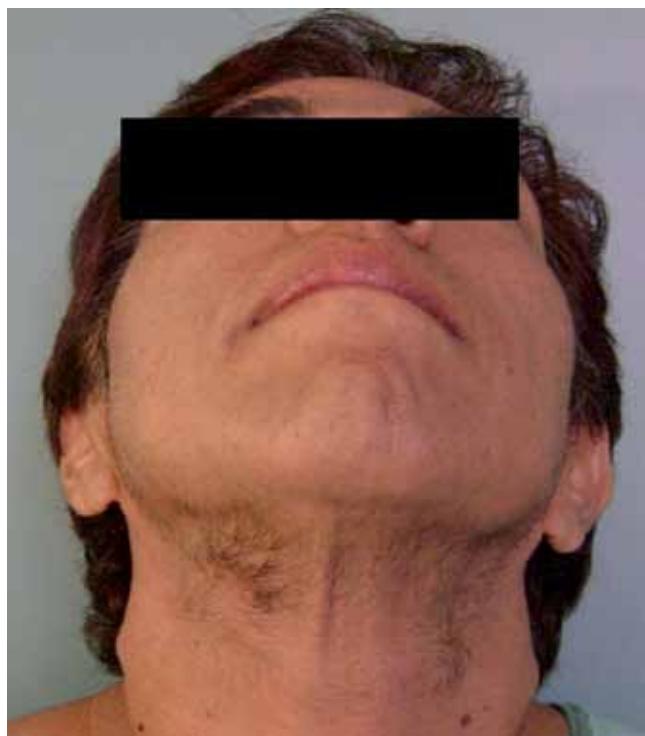


Figura 1. Hirsutismo en el área de la barba.

biliar con litos menores de 1 cm; entre el bazo y el polo superior del riñón izquierdo se observa una lesión de aspecto sólido y bordes lobulados de 15 x 8.5 cm con relación de aspecto hipervasicular a la aplicación del Doppler.

- Tomografía axial computarizada de abdomen (Figura 2): Efecto de masa a nivel retroperitoneal en relación a lesión sólida en el área anatómica de la glándula suprarrenal izquierda, en fase simple presenta 41 UH, la fase venosa muestra atenuación de 63 UH y en la tardía de 54 UH, es heterogénea con zonas hipodensas aisladas y mide 10 x 12 x 8 cm, con un volumen de 500 cc. Ganglios paraaórticos con encajonamiento de mesentérica superior y aorta por la masa.
- En el cuadro I se muestran los resultados de los estudios de laboratorio.

Evolución intrahospitalaria

La paciente se somete a cirugía, encontrando pared abdominal con múltiples adherencias de epiplón muy vascularizado, hígado con cirrosis macronodular, presencia de tumor de la glándula suprarrenal izquierda



Figura 2. TAC abdominal.

de aproximadamente 20 x 10 cm, el cual incluye riñón izquierdo, bazo, así como aorta abdominal, por lo cual se considera que no cumple con criterios de resecabilidad y por lo tanto sólo se procede a realizar biopsias de hígado, bazo y tumor.

El histopatológico reportó un carcinoma adrenocortical moderadamente diferenciado con actividad mitótica moderada y necrosis tumoral focal, parcialmente encapsulado, sin evidencia de permeación vascular ni extensión extraadrenal, muestra sin nódulos linfáticos (figura 3). Hígado con cirrosis de moderada-leve y lesiones metastásicas.

Discusión

La paciente comenzó su padecimiento con hirsutismo y virilización, con una puntuación muy elevada en la escala de Ferriman/Gallwey y se detectó una tumoración suprarrenal izquierda. Se comenta en la literatura que dependiendo de los datos clínicos del paciente se buscará intencionadamente el exceso hormonal, ya sea glucocorticoides, mineralocorticoides o esteroides sexuales.^{1,2} En el caso de tumores virilizantes se encontrarán niveles séricos elevados de andrógenos suprarrenales, es decir, DHEA-S, androstenediona y testosterona (por conversión periférica). También se pueden asociar a hipertensión arterial y diabetes mellitus, siendo esto más frecuente a medida que aumenta la edad.⁵ Se confirmó que la masa suprarrenal de la paciente era productora de andrógenos, ya que presentó varias determinaciones de testosterona total y una de

Cuadro I. Resultados de los estudios de laboratorio.			
Generales	Previos	Al ingreso	Referencia
Glucosa	77 mg/dL	76 mg/dL	
Creatinina	0.8 mg/dL		
Sodio	139 mEq/L		
Potasio	4.0 mEq/L		
TGO	99 U/L	92 U/L	0 – 32
TGP	90 U/L	90 U/L	0 – 33
GGT	139 U/L	139 U/L	5 – 36
Hormonales			
LH		0 mU/mL	0.5 – 76.3
FSH		0.34 mUI/mL	1.5 – 33.4
Estradiol	53 pg/mL	31 pg/mL	Menopausia 5 – 55
Testosterona total	36.19 ng/mL	39 ng/mL	0.09 – 1.3
DHEAS		8371 µg/dL	Premenopausia 70-390 Menopausia 11-61
Cortisol matutino		10.61 µg/dL	5.6 – 23
Cortisol vespertino		7.6 µg/dL	2.9 – 14
Cortisol post 1 g de dexametasona		3.6 µg/dL	<1.8 µg/dL
Insulina		23.56 mcU/mL	4.3 – 19.9

DHEAS séricas muy elevadas. Se le realizaron pruebas de escrutinio de hipercortisolismo y se encontró ausencia de supresión con la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona; el cortisol sérico matutino estuvo normal, pero el cortisol sérico vespertino no estuvo menor de la mitad del cortisol sérico matutino. Con esto se confirmó que también presentaba un síndrome de Cushing bioquímico, pero con datos clínicos poco evidentes, ya que el carcinoma provocó pérdida de peso y datos hiperandrogénicos predominantemente. Ya que la paciente no presentó hipertensión, así como tampoco alteración en los electrolitos séricos no se le realizaron pruebas de escrutinio para hiperaldosteronismo ni para feocromocitoma. Intencionalmente se buscó síndrome metabólico, pero no cumplió criterios, sólo presentó insulina elevada indicando resistencia a la insulina. Los carcinomas suprarrenales virilizantes producen hirsutismo y virilización en las mujeres, incluyendo enronquecimiento de la voz, amenorrea, clitoromegalia y calvicie de patrón masculino. En los hombres ocasionan crecimiento gonadal.¹ La probabilidad de que el tumor sea maligno es del 70% si la virilización es en una mujer adulta y más si ésta se acompaña de síndrome de Cushing.⁵

En cuanto a los síntomas locales, se encuentran los gastrointestinales como náuseas, vómitos, sensación de plenitud abdominal, o dolor abdominal o de espalda ocasionados por el efecto de masa de un gran tumor. La paciente sólo presentaba dolor de hemiabdomen izquierdo

por efecto local. Su estradiol en parámetros menopáusicos pero con gonadotropinas suprimidas por retroalimentación negativa por los andrógenos tan elevados.

Los estudios de imagen que se utilizan para distinguir lesiones suprarrenales benignas de malignas son la tomografía computada (TC) o la resonancia magnética (RM) y recientemente la tomografía por emisión de positrones. El tamaño de la masa suprarrenal continúa siendo uno de los mejores indicadores de malignidad.¹ La mayoría de los tumores suprarrenales malignos miden 11.4 ± 4.7 cm, pero de acuerdo al Consenso de los Institutos Nacionales de Salud, los tumores > 6 cm son altamente sospechosos de malignidad.⁷ Los tumores entre 3 y 6 cm deben llevar seguimiento imagenológico cada 3 a 12 meses para detectar cualquier crecimiento anormal. Los carcinomas suprarrenales se observan en los estudios de imagen heterogéneos, con márgenes irregulares e incremento irregular de los componentes sólidos después de la aplicación del medio de contraste. Se pueden observar calcificaciones algunas veces. El contenido de grasa contribuye a la diferenciación entre masas malignas y benignas. También las unidades Hounsfield en un estudio contrastado son de gran valor para diferenciar lesiones malignas de benignas. Para una mejor diferenciación en lesiones con pobre contenido de grasa se puede utilizar una TC contrastada con fase tardía analizando la eliminación del medio de contraste.

Las lesiones suprarrenales con un valor de atenuación mayor de 10 UH en una TC simple (sensibilidad de 71% y especificidad de 98%), o una eliminación del medio de contraste menor del 50% o una atenuación retrasada (a los 10-15 minutos) mayor de 35 UH son sospechosas de malignidad. La RM con gadolinio es igual de efectiva que la TC en distinguir lesiones malignas de benignas. Los carcinomas son isointensos al hígado en T1 pero tienen intensidad moderada o aumentada en T2. La captación del gadolinio es distinta y su eliminación es lenta. La RM con gadolinio tiene una sensibilidad de 81-89% y especificidad de 92-99% al diferenciar tumores benignos de malignos. Este estudio también es útil al planear la cirugía, ya que determina mejor la invasión a órganos adyacentes y cava inferior.¹

Los estudios de imagen también son importantes para la estadificación, ya que podemos encontrar metástasis pulmonares o hepáticas. La biopsia suprarrenal no tiene aceptación general, pues su valor diagnóstico es limitado en la diferenciación de tumoración maligna de benigna, además está contraindicada en sospecha de feocromocitoma.^{1,2} La TC de nuestra paciente reportó una tumoración de 12 cm de diámetro con 41 UH en el estudio simple y una atenuación retrasada de 54 UH; es decir, que no disminuyó el 50%, además de que fue mayor de 35 UH, todo esto sugestivo de malignidad.

Estos tumores se clasifican en 4 estadios de acuerdo a su pronóstico; los estadios I y II son tumores localizados de < 5 y > 5 cm respectivamente y tienen una supervivencia a 5 años del 60 y 58% respectivamente. En el estadio III hay invasión local o metástasis linfáticas regionales con

una supervivencia a 5 años del 24%, y en el estadio IV hay invasión a órganos adyacentes o metástasis distales y su supervivencia es del 0% a 5 años. Al diagnóstico, la mayoría de los tumores tienen una medida de 10 cm y 30 a 40% evidencia de metástasis, es decir, estadios III a IV.³

En el evento quirúrgico se encontró una tumoración grande, ya invadiendo estructuras adyacentes como riñón izquierdo, bazo y aorta abdominal, razón por la que no se pudo resecar. Esto la colocó en un estadio IV con una mortalidad muy elevada. Se enviaron biopsias al Servicio de Patología y se reportó que correspondían a un carcinoma adrenocortical moderadamente diferenciado, con metástasis hepáticas y cirrosis. La paciente se envió al Servicio de Oncología Médica para continuar tratamiento.

El tratamiento de elección de los carcinomas adrenocorticales es la resección quirúrgica completa al tiempo de la detección. En los pacientes en los cuales no es posible la resección quirúrgica curativa por presentar enfermedad metastásica, se ha utilizado la quimioterapia citotóxica con mitotano, con índices de respuesta entre el 20 y 33%.¹ El protocolo italiano, consistente en la quimioterapia citotóxica con etopósido, doxorubicina, cisplatino y mitotano (EDP/M), tiene un índice de respuesta del 53.5%, aunque la mayoría son respondedores parciales.⁴ Otro régimen es la combinación de estreptozocina y mitotano, con el que se obtiene una respuesta parcial del 36.4%. Se ha utilizado quimioterapia con vincristina, cisplatino, tenipósido y ciclofosfamida en pacientes que fallan al tratamiento con estreptozocina/mitotano. También se ha sugerido el uso de taxanos y gencitabina en pacientes refractarios a las terapias mencionadas; sin embargo, no existen estudios clínicos suficientes para recomendar su uso en carcinoma adrenocortical.¹

Conclusión

Los carcinomas de la corteza suprarrenal son poco frecuentes, pudiendo ser no funcionantes; de los funcionantes, la mayoría producen cortisol y algunos sólo andrógenos. Al revisar la literatura, encontramos algunos casos reportados de carcinoma adrenocortical virilizante en Norteamérica, Europa y Sudamérica. A pesar de que nuestro caso es de mal pronóstico, por el estadio en que se encontraba, nos pareció interesante reportarlo, ya que no encontramos publicaciones ni reportes de casos similares en pacientes mexicanos.

Nos queda como reflexión que a toda paciente femenina con datos de virilización debe determinársele intencionadamente andrógenos séricos, y de encontrarse éstos muy elevados, se le deben buscar tumoraciones malignas de la corteza suprarrenal para brindarle tratamiento quirúrgico mientras sea posible.

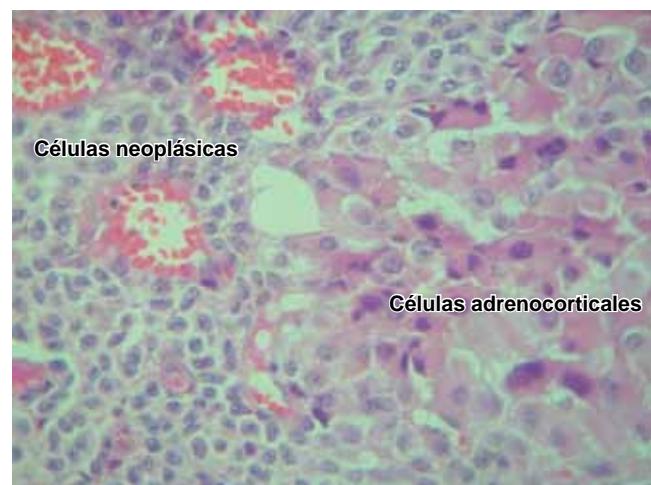


Figura 3. Histopatología (HE 45x): se muestran las células neoplásicas con núcleos grandes e incremento en la actividad mitótica.

Bibliografía

1. Allolio B, Fassnacht M. Clinical Review: Adrenocortical carcinoma: Clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2027-2037.
2. Kirschner LS. Review: Emerging treatment strategies for adrenocortical carcinoma: a new hope. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 14-21.
3. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. Lyon, France; *IARC Press*, 2004.
4. Berruti A, Terzolo M, Pia A, Angeli A, Dogliotti L. Mitotane associated with etoposide, doxorubicin and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. Italian Group for the Study of Adrenal Cancer. *Cancer* 1998; 83: 2194-2200.
5. Ferraris D, Monti V, Carrizo MC, Cagliolo M, Shindler E, Curubeto G, Márquez ME y Surraco ME. Tumor adrenal productor de andrógenos puro: a propósito de un caso. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2006; 61.
6. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440-1447.
7. National Institutes of Health. NIH state of the science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci Statements* 2002; 19: 1-25.

Correspondencia:

Dr. Leonardo Navarro Hermosillo
Instituto Mexicano del Seguro Social
E-mail: futygumm@hotmail.com
Teléfonos (con lada): (0133) 38542120 ó
(0133) 38231060.