

## Caso clínico

# Carcinoma corticosuprarrenal: estado actual de nuestro conocimiento

## Adrenocortical carcinoma: state of the art

Nydia Elvira Pabón<sup>1</sup>, Constanza Gómez<sup>2</sup>, Gloria Garavito<sup>3</sup>, Camilo Jiménez<sup>3</sup>

1 Grupo Endocrinología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.

2 Grupo Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia.

3 Grupo Endocrinología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

## Resumen

Una mujer de 22 años de edad consultó por presentar una masa en el seno izquierdo asociada con un tumor suprarrenal funcional de rápida evolución que, en 9 meses, la llevó a consultar por manifestaciones compatibles con un síndrome de Cushing y virilización, y con estudios bioquímicos que confirmaron hipercortisolismo e hiperandrogenismo. La tomografía abdominal mostró una masa suprarrenal de gran tamaño sugestiva de carcinoma corticosuprarrenal con compromiso metastásico de varios órganos. En este artículo revisamos y discutimos el diagnóstico y las opciones terapéuticas de esta entidad agresiva y poco frecuente, a la luz de los conocimientos actuales.

**Palabras clave:** Síndrome de Cushing, metástasis del neoplasma, neoplasmas de la corteza suprarrenal.

## Abstract

A 22 year-old woman presented with a 9-month history of a left breast tumor and a left adrenal mass in the context of a Cushing's syndrome. Her laboratory studies demonstrated high urinary cortisol excretion, abnormally elevated serum testosterone values, and suppressed ACTH. An abdominal CT scan revealed a mass in the left adrenal gland suggestive of adrenocortical cancer with distant metastasis to the liver and the lungs. Herein, we review and discuss the diagnosis and the therapeutic options for this rare and aggressive neoplasia.

**Key words:** Cushing syndrome, neoplasm metastasis, adrenal cortex neoplasms.

Correspondencia:

Camilo Jiménez, Grupo de Endocrinología Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.

Calle 1 # 9-85, Bogotá, D.C., Colombia - Teléfono: (571) 3340820

Correo electrónico: [camilojv@hotmail.com](mailto:camilojv@hotmail.com)

Recibido: 12/07/2005; aceptado: 16/08/2005

## Presentación del caso

Se trata de una mujer de 22 años de edad, procedente de Cúcuta, quien consultó al Instituto Nacional de Cancerología (INC) por un cuadro de 9 meses de evolución que se inició con la aparición de una masa en el seno izquierdo, de 1 centímetro, aproximadamente, de diámetro, no dolorosa, pero con aumento progresivo del tamaño. Una biopsia por trucut, extrahistológica, establece el diagnóstico histológico de un carcinoma mal diferenciado posiblemente metastásico.

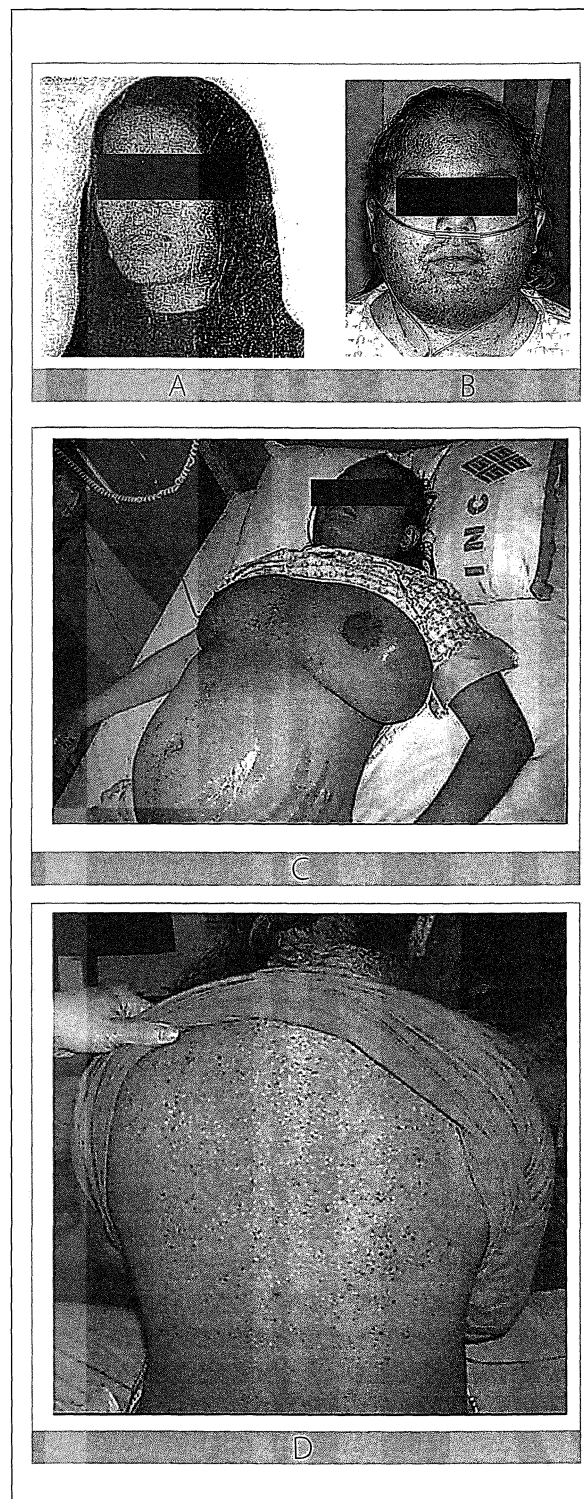
Posteriormente, cursó con ganancia importante de 20 kg de peso, aumento del vello facial, alopecia androgénica, estrías violáceas en abdomen y piernas, acné en cara y tronco, debilidad muscular proximal, hipertensión arterial y una masa en el hipocondrio izquierdo, en un período de 9 meses (figura 1).

Se le había practicado ooforectomía izquierda 4 meses antes del inicio de la enfermedad, con diagnóstico de quiste folicular; presentó menarquia a los 13 años, y tuvo ciclos menstruales irregulares; tenía amenorrea secundaria (última menstruación 9 meses antes del ingreso), y era nulípara; la madre falleció a los 39 años de edad por cáncer de mama.

Ante los hallazgos clínicos, se hizo estudio hormonal y se documentó hipercortisolismo independiente de ACTH e hiperandrogenismo (tabla 1). Se solicitó TAC toracoabdominal que evidenció una lesión de la glándula suprarrenal izquierda, de gran volumen, que comprometía el riñón izquierdo e infiltraba los tejidos blandos adyacentes, y se asociaba con enfermedad metastásica al hígado y las bases pulmonares. Además, se encontró una extensa masa del seno izquierdo con necrosis central (figura 2).

La ecografía mamaria demostró una gran lesión ecogénica, lobulada, de 15 cm x 12 cm x 10 cm, en el cuadrante externo del seno izquierdo, con ecoestructura heterogénea en su interior y áreas quísticas que sugerían necrosis; se planteó la posibilidad de enfermedad metastásica.

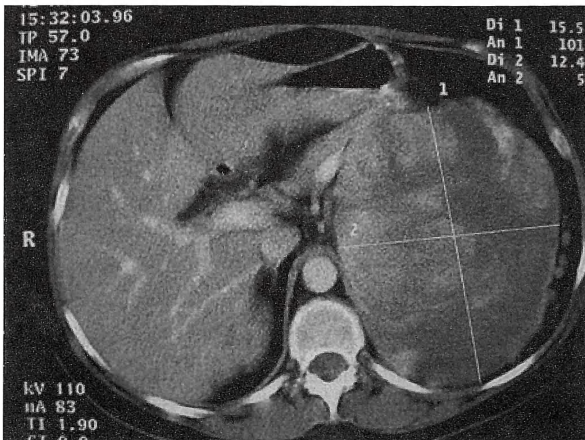
Con el diagnóstico de carcinoma de corteza suprarrenal, síndrome de Cushing y virilización secundarios, y masa de seno izquierdo (metástasis de carcinoma corticósuprarrenal *vs.* segundo



**Figura 1.** A. Fotografía de la paciente antes del inicio de la enfermedad. B, C y D. Nueve meses después se evidenciaron las características del síndrome de Cushing y el hiperandrogenismo: fascies de luna llena, alopecia androgénica, acné en la cara y el tronco, obesidad centrípeta y estrías violáceas; además, masa en el seno izquierdo.

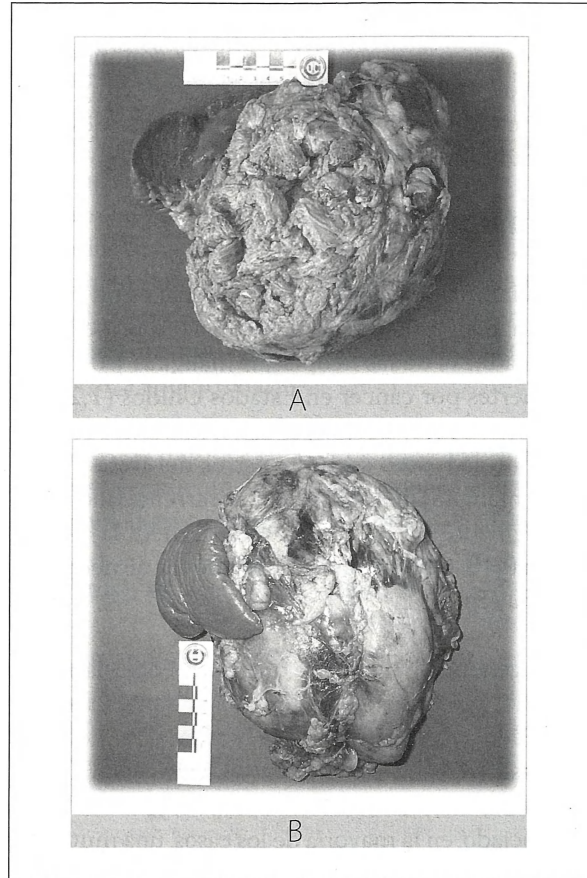
**Tabla 1.** Resultados de los estudios prequirúrgicos

Tipo de estudio	V/N	Fecha		
		Mayo 25/05	Agosto 12/05	Agosto 23/05
Cortisol VR:	6-21 ng/ml	40,2	33,2	
ACTH VR:	9-52 pg/ml	<10		11,6
Testosterona VR:	0,52-2,08 nmol/L		>75	
Glucemia VR:	70-100 mg/dl		118	
AST VR:	11-47 UI/L		115	
ALT VR:	7-53 UI/L		151	
Na	135-145 mEq/L		148	
K	3,5-4,5 mEq/L		3,6	



**Figura 2.** Tomografía abdominal donde se aprecia la masa suprarrenal izquierda.

primario), se inició tratamiento con ketoconazol con la intención de producir bloqueo suprarrenal y se llevó a cirugía paliativa para el control de la producción hormonal. Se practicó adrenalectomía y nefrectomía izquierdas, esplenectomía y resección de la cola del páncreas; el estudio de patología reportó evidencia de carcinoma corticosuprarrenal de alto grado, con atipia nuclear grado 3 de 3, más de 20 mitosis en 10 campos de mayor aumento, presencia de mitosis atípicas, extensas áreas de necrosis e invasión linfovascular. Las pruebas de inmunohistoquímica fueron positivas para BCL-2, sinaptofisina, enolasa, EMA, queratina AE1-AE3,



**Figura 3.** Vista macroscópica del espécimen quirúrgico que muestra gran masa suprarrenal adyacente al bazo (A) y al riñón (B).

vimentina, melan A e inhibina (que apoyan el diagnóstico histológico), y fueron negativas para receptores de estrógenos (figura 3).

Se revisó la patología de la lesión del seno izquierdo en el INC, la cual informó un tumor epitelial papilar y quístico atípico que, por morfología, sugería un origen glandular mamario. Sin embargo, el fenotipo inmunohistoquímico (CK 7 negativo, CK 20 focalmente positivo, inhibina focalmente positiva, y los receptores de estrógenos y progesterona negativos) no apoyaban el origen glandular mamario.

Durante el postoperatorio inmediato, cursó con choque hipovolémico y requirió apoyo ventilatorio e inotrópico. Posteriormente, se documentó sepsis de origen abdominal por colección en el sitio operatorio y se llevó nuevamente a laparotomía para drenaje del absceso. No se practicó mastectomía izquierda dado el mal estado general de la paciente. Durante

el seguimiento postoperatorio, no se logró controlar la producción hormonal; la paciente continuó con clínica de síndrome de Cushing y se inició mitotane, dexametasona y fludrocortisona. Dos días después, presentó hipoglucemia y falleció 4 días después.

## Discusión

El carcinoma de la corteza suprarrenal es un tumor raro y agresivo, de difícil manejo, que representa de 0,05% a 0,2% de las neoplasias malignas y 0,2% de las muertes por cáncer en Estados Unidos (1,2). En Colombia no hay datos epidemiológicos específicos de la entidad, pero según registros del INC, los tumores malignos de la glándula suprarrenal (incluidos los originados en la corteza y en la médula) representan 0,1% de los diagnósticos nuevos de neoplasia maligna (3).

En general, se considera que esta neoplasia afecta una a dos personas por millón de habitantes, aunque la incidencia es diez veces mayor en niños del sur de Brasil (3,4-4,2 por millón de niños Vs. 0,3 por millón de niños en el resto del mundo), donde se ha evidenciado, en la mayoría de los casos, una mutación germinal en el gen *TP53* (R337H) que se manifiesta, exclusivamente, en esta población con carcinoma corticosuprarrenal (1,2,4-7).

El tumor puede tener una presentación esporádica o ser parte de síndromes familiares de cáncer, que incluyen el síndrome de Li Fraumeni y el síndrome de Beckwith Wiedeman, entre otros. El síndrome de Li Fraumeni fue descrito en 1969 y se caracteriza por predisposición a múltiples tumores de presentación en población joven: cáncer de mama, sarcomas, tumores del sistema nervioso central, leucemia y carcinoma de la corteza suprarrenal en 1% a 3% de los casos. Es de herencia dominante y la etiología se ha asociado con mutaciones germinales inactivadoras de *p53* (17p13, gen supresor tumoral involucrado en el control de la proliferación celular), alteración que se ha documentado en 70% de las familias afectadas (6-8).

El síndrome de Beckwith Wiedeman se debe a alteraciones epigenéticas de genes localizados en 11p15 que codifican para IGF- II (factor de crecimiento relacionado con el desarrollo y mantenimiento de la función corticosuprarrenal), H19

(proteína que tiene una función de modulación de la expresión de IGF-II) y *p57/kip2* (cinasa dependiente de ciclina, que regula la fase G1/S del ciclo celular). Estos genes normalmente tienen impronta funcional (mecanismo epigenético que permite la expresión de sólo un alelo, el paterno o el materno) y en los sujetos afectados el mecanismo epigenético descrito se altera y conduce a una expresión exagerada de IGF-II, que predispone a padecer carcinoma de la corteza suprarrenal, tumor de Wilms y hepatoblastoma, entre otras alteraciones (6-8).

En los casos esporádicos de presentación en la edad adulta se han documentado, con diferente frecuencia, mutaciones somáticas en 17p13 y se han propuesto, además, otros genes candidatos como el receptor de ACTH, ras y componentes de las vías intracelulares de transducción de señal; sin embargo, hasta la fecha ninguno de los estudios ha evidenciado un papel crucial de estos genes en la etiología del carcinoma corticosuprarrenal esporádico (1,6).

La edad de presentación tiene una distribución bimodal, con picos en la primera y la cuarta décadas de la vida, y una edad promedio de presentación a los 45 años, con un ligero predominio en las mujeres. Cerca de la mitad de estos tumores son funcionales y cursan con síndromes característicos que alertan sobre el diagnóstico; el otro 50% es silente y el diagnóstico a menudo se realiza en estadios avanzados. En el momento del diagnóstico, más de la mitad de los pacientes presenta metástasis a distancia, lo que se refleja en que la supervivencia es menor de un año para la mayoría de casos (1,2,4,9,10).

El cuadro clínico de la entidad depende de la funcionalidad y del tamaño del tumor; la mayoría de los tumores funcionales cursan con síndrome de Cushing de rápida evolución, en 3 a 6 meses, con virilización o sin ella (30% a 40% de los tumores funcionales). Los pacientes pueden presentar debilidad muscular, piel atrófica, alteraciones características del síndrome metabólico y síntomas psiquiátricos; las mujeres con exceso de andrógenos cursan con alteraciones menstruales, alopecia, hirsutismo, acné, atrofia mamaria y engrosamiento de la voz (1,4). Los otros síndromes característicos del exceso de producción hormonal por tumor son de presentación menos frecuente e incluyen feminización o virilización exclusivas y aldosteronismo primario (4,5).

La clínica de los tumores no funcionales se relaciona con el efecto de masa abdominal que producen o por la presencia de metástasis; los sitios más frecuentes son el hígado, el pulmón y los ganglios linfáticos; se ha reportado metástasis a seno únicamente en dos casos en la literatura (1,4,11). Una proporción de pacientes, aparentemente en incremento, se presenta como “incidentalomas” (4,12).

Ante la sospecha de carcinoma de corteza suprarrenal, deben tenerse en cuenta criterios clínicos, bioquímicos y radiológicos para establecer adecuadamente el diagnóstico, el cual debe confirmarse por histología (2,4,9). Los estudios bioquímicos incluyen un perfil completo de hormonas esteroides; aunque el estado funcional del tumor no se correlaciona con el potencial de malignidad, estas medidas son útiles como marcadores tumorales durante el seguimiento e importantes para definir el mejor tratamiento para esta enfermedad (2,4). En el caso del síndrome de Cushing, es necesario complementar el estudio con los valores de ACTH para documentar que el hipercortisolismo sea independiente de la ACTH (1).

Los criterios radiológicos se basan en hallazgos de las series de casos en los que se demostró que a mayor tamaño de la masa suprarrenal, la probabilidad de malignidad aumenta; así, se describe que 2% de los “incidentalomas” suprarrenales menores de 4 cm son carcinomas de la corteza suprarrenal y 6% de las lesiones entre 4 y 6 cm, y 25% de las masas suprarrenales incidentales de más de 6 cm son carcinomas (2,12,13). Existen otros parámetros sugestivos de malignidad que se aplican a los estudios de tomografía axial computarizada abdominal, técnica considerada de elección: valores de atenuación mayor de 10 HU (unidades Hounsfield) en imágenes sin contraste, mayor de 30 HU en imágenes posteriores al contraste y un “lavado” del contraste (*washout*) menor de 60% a los 15 minutos (2). La toma de muestras de tejido para estudio citopatológico (BACAF) no está indicada por el riesgo de diseminación y por el pobre rendimiento diagnóstico en la discriminación entre adenoma y carcinoma suprarrenal, renal, pancreático, etc (1,2,9).

El diagnóstico histológico de carcinoma de corteza adrenal no representa gran dificultad para el

patólogo cuando el tumor es invasivo; sin embargo, no hay indicadores absolutos de malignidad. El patólogo debe considerar el tamaño y el peso tumorales (las lesiones malignas son de mayor tamaño) y algoritmos histológicos con valores diagnósticos positivos y negativos altos para el carcinoma de la corteza suprarrenal; el más utilizado es el de Weiss, Hough y van Floten, con una puntuación de 0 a 9, que se determina de acuerdo con la presencia o ausencia de cada uno de los siguientes criterios (en la escala de Weiss, un puntaje mayor a 2 sugiere carcinoma de corteza suprarrenal):

1. Alta tasa mitótica (mayor de 5 por 50 campos de mayor aumento, criterio útil para establecer malignidad así como agresividad clínica del tumor),
2. Mitosis atípicas,
3. Alto grado nuclear,
4. Porcentaje bajo de células claras,
5. Necrosis,
6. Arquitectura tumoral difusa,
7. Invasión capsular,
8. Invasión sinusoidal, e
9. Invasión venosa (2,14).

El estadio de la enfermedad se gradúa de I a IV según la clasificación de MacFarlane de 1958, modificada por Sullivan en 1978. Se considera que el pronóstico para los pacientes en estadios I y II no difiere, por lo que se ha sugerido modificar los criterios actualmente vigentes (tabla 2) (2).

**Tabla 2.** Estadificación del carcinoma de corteza suprarrenal (MacFarlane)

Estadio	Tamaño	Ganglios linfáticos	Invasión local	Metástasis	TNM
I	<5 cm	-	-	-	T1N0M0
II	>5 cm	-	-	-	T2N0M0
III	Cualquiera	+	+	-	T1,2N1M0
IV	Cualquiera	+	-	-	T1,2N1M1

Los factores de pronóstico de la entidad no se conocen claramente por el número pequeño de pacientes afectados. Se considera que el estadio tumoral y las características histológicas son los más útiles. La supervivencia para los estadios I, II y III es de 50%, aproximadamente, a los 40 meses y, para el estadio IV, de 10% para el mismo tiempo (4,9).

El tipo de tratamiento debe elegirse de acuerdo con el estadio clínico en que se encuentre el paciente. Las recomendaciones para el manejo no son absolutas, pues no se dispone de grandes estudios que permitan hacer afirmaciones basadas en la evidencia sobre cuál es la mejor alternativa terapéutica. Para los estadios I/II siempre debe ofrecerse cirugía (por vía transabdominal o toracoabdominal, no laparoscópica), posterior a la cual debe evaluarse nuevamente el estadio de la enfermedad. Si hay tumor residual, debe considerarse la ablación con radiofrecuencia, irradiación o quimioterapia. Si la resección fue completa, debe evaluarse el riesgo de recurrencia (puntaje Weiss), el paciente debe continuar en seguimiento y puede considerarse la terapia adyuvante (mitotane, irradiación) (1,2,4,9,15). El manejo quirúrgico de las recaídas debe considerarse en pacientes sintomáticos (por exceso de secreción hormonal), con buen estado general y con lesiones completamente resecables (2).

La cirugía rara vez es la primera elección si existe la probabilidad de una resección incompleta o ante la presencia de metástasis a distancia. Está indicada en el estadio IV, cuando se considera que se puede extirpar el tumor primario y las metástasis, con remoción de más de 90% de la masa tumoral (en uno o dos tiempos quirúrgicos) o cuando sólo hay intención paliativa para el control de síndromes de hipersecreción hormonal (2).

El tratamiento médico adyuvante tiene como objetivo el control del crecimiento tumoral y de cualquier hipersecreción hormonal. El mitotane, un isómero del insecticida DDT, es un adrenolítico específico de corteza, para el que se ha reportado un grado variable de efectividad. En los estadios III y IV, permite la regresión tumoral en algunos casos. Sin embargo, es una terapia tóxica (sistema nervioso central y gastrointestinal) que requiere vigilancia de los valores séricos. El control de la secreción hormonal puede lograrse con fármacos que bloqueen enzimas esteroideogénicas, como ketoconazol, etomidato,

metirapona y aminoglutetimida que, a diferencia del mitotane, no poseen efecto sobre la progresión de la enfermedad (1,2,4,9).

Para los pacientes en estadios I/II llevados a cirugía, no se ha establecido el beneficio del tratamiento adyuvante con mitotane, aunque algunos estudios lo sugieren y hasta la fecha no hay datos que sustenten la eficacia de otros tratamientos adyuvantes diferentes (2,4).

Otras opciones terapéuticas incluyen radioterapia y quimioterapia. La radioterapia se ha usado con intención paliativa para metástasis óseas y para el manejo de recurrencias locales sintomáticas, pero con datos de eficacia controvertidos. La quimioterapia sistémica se ha investigado en pacientes con enfermedad metastásica inoperable, en estudios pequeños cuyos resultados no pueden generalizarse por diferencias metodológicas importantes, como tipo de esquema utilizado y criterios de respuesta; todos los esquemas (estreptozotocina, gemcitabina, taxol, doxorubicina) se han usado en conjunto con mitotane (1,2,4).

El seguimiento de los pacientes con carcinoma de corteza suprarrenal se hace con marcadores endocrinos cada 3 meses si la resección fue completa y, según el perfil prequirúrgico, para evaluar recaídas; en pacientes con resección tumoral incompleta, debe iniciarse el tratamiento para mantener las hormonas suprarrenales dentro de límites normales. Durante el primer año de seguimiento, se requiere evaluación con tomografía toracoabdominal cada 3 meses, luego cada 3 a 6 meses por 5 años y, luego, anualmente (2). Además, se sugiere mantener valores de ACTH normales ante cierta sospecha de que esta hormona pudiese estimular el crecimiento tumoral en caso de encontrarse elevada. Sin embargo, la supresión bioquímica de la ACTH no se encuentra indicada debido a su asociación con síndrome de Cushing (2).

El caso ilustrado describe una mujer joven con una lesión en el seno asociada con una masa suprarrenal funcional de rápida evolución y que la llevó en 9 meses a consultar por clínica de síndrome de Cushing y virilización, el cual se comprobó bioquímicamente por hipercortisolismo independiente de ACTH y elevación de la testosterona. Los estudios imagenológicos evidenciaron una masa suprarrenal

de gran tamaño, compromiso tumoral de hígado y pulmones, y la lesión en el seno izquierdo.

Era una paciente con carcinoma de corteza suprarrenal funcional en estadio clínico IV y puntaje de Weiss 7/9, que fue llevada a cirugía paliativa para controlar la excesiva secreción hormonal y con posibilidad de mastectomía izquierda, que no se practicó por la evolución tórpida posterior al primer tiempo quirúrgico. Se inició mitotane como terapia paliativa, con posibilidad de quimioterapia sistémica como último recurso terapéutico. La paciente desarrolló hipoglucemia, aparentemente de origen tumoral, que no se pudo comprobar y falleció.

En este caso particular, la presencia de una segunda lesión en seno, de la que sólo se dispuso una fracción mínima de tejido que morfológicamente sugirió origen mamario pero cuyo fenotipo inmunohistoquímico no lo confirmó (16,17), planteó dos posibilidades diagnósticas: una metástasis del carcinoma de corteza suprarrenal, que sería a la fecha el tercero reportado en la literatura (11), o como segunda opción, un tumor primario de seno concomitante con el carcinoma adrenocortical que sugirió un síndrome de susceptibilidad a múltiples tumores (Li Fraumeni, por ejemplo), dada la presencia de dos lesiones malignas agresivas sincrónicas en una edad inusual (mujer joven) y el antecedente familiar de cáncer de seno en la madre fallecida por esa causa a los 39 años de edad.

Este caso muestra la dificultad que representa para el clínico el manejo de patologías oncológicas agresivas y de presentación poco frecuente, en las que no se dispone de estudios con grandes cohortes de pacientes que orienten hacia la escogencia de la mejor alternativa de tratamiento.

## Agradecimientos

Al Grupo de Patología Oncológica del INC.

## Bibliografía

- Geller JL, Mertens RB, Weiss L. Adrenocortical carcinoma many questions remain unanswered. *The Endocrinologist* 2005;15:309-312.
- Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocrine Related Cancer* 2005;12:667-80.
- Pardo C, Murillo R, Piñeros M, Castro MA. Casos nuevos de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología, 2002. *Rev Colomb Cancerol* 2003;7(3):4-19.
- Allolio B, Hahner S, Weisman D *et al.* Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol* 2004;60:273-87.
- Norton JA, LE Hop N. Adrenal Tumors. In: DeVita, VT. *Cancer principles and practice of oncology*. 6 ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2001 p.1779-87.
- Libe R, Bertherat J. Molecular genetics of adrenocortical tumours, from familial to sporadic diseases. *Eur J Endocrinol* 2005;153:477-87.
- Sidhu S, Gicquel C, Bambach C *et al.* Clinical and molecular aspects of adrenocortical tumourigenesis. *ANZ J Surg* 2003;73:727-38.
- J Bertherat, Gimenez-Roqueplo AP. New insights in the genetics of adrenocortical tumours, pheochromocytomas and paragangliomas. *Horm Metab Res* 2005;37:384-90.
- Schteingart D. Current perspective in the diagnosis and treatment of adrenocortical carcinoma. *Rev Endocrinol Metab Disorders* 2001;2:323-33.
- Stojainovic A, Ghossein R, Hoos A *et al.* Adrenocortical carcinoma: clinical, morphologic and molecular characterization. *J Clin Oncol* 2002;20:941-50.
- Francois C, Rangachari B, Bova D. Case report: mammography and sonography of pathologically proven adrenal cortical carcinoma metastatic to the breast. *Am J Roentgenol* 2005;184:1279-81.
- Linda NG, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 2003;169:5-11.
- Mansmann G, Lau J, Balk E *et al.* The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004;25:309-40.
- Aiba M, Fujibayashi M. Histopathological diagnosis and prognostic factors in adrenocortical carcinoma. *Endocr Pathol* 2005;16:13-22.
- Saunders BD, Doherty GM. Laparoscopic adrenalectomy for malignant disease. *Lancet* 2004;5:718-26.
- Chu PG, Weiss LM. Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology* 2002;40:403-39.
- Chu P, Wu E, Weiss L *et al.* Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Mod Pathol* 2000;13:962-72.