Carcinoma adrenocortical virilizante: tratamiento quirúrgico y quimioterapia

Lautaro Vargas P.¹; Ximena Vivanco W.¹; Ximena Cuello A.¹; Nelly Abodovsky G.¹;
Francisco Ossandón C.¹; Sonia Sirebrenik C.¹; Carmen Franco S.¹

Virilizing adrenocortical carcinoma: apparently successful surgical treatment and chemotherapy

A 3 year old girl was brought to consultation because clitoris enlargement. Urine 17 ketosteroid excretion was 102.7 mg/24 h (NV 1-3), while urinary dehydroepiandrosterone (DHA) was 53 mg/24 h (NV 0.5) and both increased after one month to 285 and 145 mg/24 h respectively. Serum level of testosterone was 177 ng/dl (NV 80) and that of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) was 59.6 µg/ml (NV 0.6-3.5). A big (8.7 x 8.1 x 10 cm) adrenal tumor was detected by ultrasonography and computed axial tomographic scan (CAT). The tumor was surgically removed as a whole, in spite of a slight spillage at the lower surface of the liver. Pathology showed features of an adrenal carcinoma. Subsequently she was given three courses of combined fluorouracil, doxorubicin and cisplatin (FAP) chemotherapy along the next three months. After a three year follow-up she has not clinical neither biochemical evidence of tumor recurrence.

[**Key words:** adrenal gland, neoplasm, carcinoma, virilism.]

Los tumores adrenocorticales son raros. El primer caso en niños fue informado en 1865. Hasta 1984 se habían comunicado 300, considerando adenomas y carcinomas¹. El carcinoma adrenocortical representa 6% de los tumores adrenales pediátricos². El grupo cooperativo oncológico británico (UKCCSG) había registrado, hasta 1986, 8 173 casos de cánceres en menores de 15 años, sólo 17 (0,2%) eran de carcinoma suprarrenal, lo que coincide con otras series en que la incidencia es de 0,19% de todos los tumores malignos en menores de 15 años³⁻⁵.

Aproximadamente en 58% de los pacientes pediátricos con tumores suprarrenales éstos son funcionantes². De 222 casos publicados en niños, un tercio tenía virilización como signo preponderante y otro tercio hiperkortisolismo. También ha sido descrito una variedad de otros sín-

tomas complejos incluyendo feminización e hiperaldosteronismo¹. La mayoría de los pacientes son mujeres, en proporción mujer : hombres de 2, 2 : 1⁶. El promedio de edad al diagnóstico es 4,63 años (márgenes de 5 días a 16,5 años)⁷.

Existe mucha controversia sobre el diagnóstico diferencial entre adenoma y carcinoma. Los criterios más utilizados son el tamaño y el peso del tumor, las características histológicas de malignidad y las concentraciones hormonales^{1,3}. El conjunto de estos hallazgos debe considerarse para fundamentar el diagnóstico de malignidad. Otro motivo de discusión es la utilidad de la quimioterapia adyuvante⁸ que tradicionalmente desde 1960 se realiza con mitotano (o.p' DDD)⁹.

El caso siguiente es el de una niña de tres años afectada por un carcinoma suprarrenal y signos de virilización, que pudo ser extirpado totalmente, en la cual se empleó quimioterapia adyuvante con fluorouracilo, doxorubicina y cisplatino (FAP)¹⁰. No hemos encontrado comunicaciones previas con este tratamiento en la literatura pediátrica chilena y sólo conocemos un caso en un menor de 15 años, que no ha sido publicado.

1. Universidad de Chile, División Ciencias Médicas Occidente, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Servicio de Cirugía Infantil y Pediatría, Servicio de Anatomía Patológica, Unidad de Endocrinología y Hematología - Oncología, Hospital San Juan de Dios.

Caso clínico

Niña de tres años dos meses, consultó en julio de 1989, por aumento progresivo del clítoris en 2 meses de evolución. Talla y peso en percentil 75, aumento del desarrollo muscular, piel con pigmentación normal, presión arterial normal, mejillas rubicundas, bozo incipiente. No se palpaban masas abdominales. Vello pubiano tipo lanugo, clítoris de 1,8 cm de largo por 1 cm de ancho. Edad ósea 3 años 4 meses. En orina de 24 h: 17 ketoesteroides (17 ks) 102,7 mg/24 h (VN 1 a 3) y dehidroepiandrosterona (DHA) 53 mg/24 h (VN 0,5), los que después de un mes aumentaron a 285 y 145 mg/24 h respectivamente. Cortisol libre y 17 hidroxisteroides urinarios normales. En el suero, testosterona 177 ng/dl (VN 80) y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) 59,6 µg/dl (VN 0,6 - 3,5). Estradiol plasmático y ritmo circadiano de cortisol normales. La ecotomografía abdominal mostró una gran masa suprarrenal derecha de ecogenicidad irregular (múltiples áreas ecogénicas pequeñas en su interior). La vena cava estaba comprimida y desplazada hacia adelante pero era permeable en las mediciones Doppler. La tomografía axial computarizada (TAC) confirmó que había una masa suprarrenal derecha (de 8,7 x 8,1 x 10 cm) de densidad heterogénea, con zonas de menor densidad en su interior (figura 1), que estaba en íntimo contacto con el hígado y desplazaba el riñón en dirección caudal, la vena cava inferior hacia adelante y el páncreas hacia la izquierda. La cintigrafía con DMSA mostró desplazamiento caudal del riñón derecho y leve deformidad de su polo superior. Fue sometida a toracolaparotomía, encontrándose un gran tumor suprarrenal de 12 cm de diámetro que se liberó laboriosamente de la cara inferior del hígado, a la que se adhería íntimamente, con sospecha de infiltración de la cápsula hepática. Al realizar la disección, se produjo una rotura discreta, pero el tumor fue extirpado totalmente (figura 2). En la intervención no se encontraron signos de metástasis abdominales, hepáticas o en los ganglios retroperitoneales.

El tumor era de superficie pardo rojiza, bien delimitado, excepto en el área correspondiente al hígado, que se encontraba macerada. Pesó 1 080 g. En el corte era amarillento con áreas rojizas y friable. Estaba constituido mayormente por células con abundante citoplasma eosinófilo y núcleo redondeado central de estructura homogénea, dispuestas en cordones o trabéculas. En algunas áreas se observaba extensa anaplasia, núcleos irregulares hiper cromáticos, algunos de forma cerebroidea. Había algunas células aisladas con necrosis. No se comprobó penetración vascular o infiltración de la cápsula por el tumor (figura 3). Se envió una muestra al servicio de anatomía patológica del "St. Jude Children's Research Hospital" (Dr. Jesse Yenki y Dr. Gastón Berard), donde se corroboró el diagnóstico de carcinoma cortico-adrenal).

Puesto que durante la intervención se había producido ruptura de la cápsula al desprender la masa de la cara inferior del hígado, se decidió realizar quimioterapia adyuvante. Por no disponer en el país de mitotano^{8,11}, se utilizó el esquema FAP¹⁰, en tres curas, pues se consideró que el tumor estaba en etapa I. La quimioterapia fue aceptablemente tolerada, observándose sólo vómitos, equivalente a escala 3 de toxicidad (National Cancer Institute). En el postoperatorio se observó dramática normalización de los esteroides suprarrenales plasmáticos y urinarios. Los 17 ks urinarios y

Fig. 1: Tomografía axial computarizada del abdomen. Se registra una gran masa suprarrenal derecha de densidad ultrasonográfica heterogénea.

Fig. 2: Aspecto macroscópico del tumor suprarrenal de 12 cm de diámetro, una vez extraído.

Fig. 3: Histopatología del tumor extirpado. Tinción hematoxilina eosina, 400 X. Células con abundante citoplasma eosinófilo, núcleo redondeado central de estructura homogénea, dispuestas en cordones o trabéculas. En algunas áreas hay extensa anaplasia, núcleos irregulares e hiper cromáticos y necrosis celular aislada.

andrógenos plasmáticos se han mantenido normales hasta el momento del envío de esta comunicación; la concentración de ACTH plasmático, por RIA, era 54 pg/ml (normal); el desarrollo físico y psicomotor ha sido normal; su estatura se ha mantenido en el percentil 75 y el tamaño del clitoris se ha reducido parcialmente.

Comentario

La mayoría de los tumores suprarrenales ocurren en niños menores de cinco años y también existen casos congénitos². Se ha descrito su asociación con diversas anomalías congénitas, como hemihipertrofia, lesiones cutáneas, síndrome de Beckwith Wiedemann^{1, 12}.

Los signos de virilización plantean el diagnóstico diferencial con hiperplasia suprarrenal congénita (HSRC). En muchos casos se combinan los signos de virilización con los de hipercortisolismo, constituyendo un síndrome de Cushing^{3, 9, 13}. Otros síndromes endocrinos menos frecuentes son feminización por hipersecreción de estrógenos², ginecomastia¹⁵, hiperalosteronismo^{14, 16, 17}, alcalosis hipokalemica por exceso de deoxicorticosterona y síndromes complejos de feminización y masculinización simultánea^{7, 13, 18}.

En niñas con virilización se deben medir las hormonas séricas y urinarias y hacer prueba de estimulación con ACTH para diferenciarlas de casos con hiperplasia suprarrenal congénita. Los estudios de imágenes son fundamentales, dado que sólo 50% de los tumores suprarrenales se palpan en el momento del diagnóstico, debido a su situación anatómica. La ecotomografía y la tomografía axial son los procedimientos más útiles para precisar el tamaño, la extensión del tumor, su relación con estructuras vecinas y así encontrar signos de malignidad y programar la cirugía. Uno de los criterios más utilizados para diferenciar entre adenoma benigno y carcinoma es el tamaño y peso del tumor, pues la mayoría de los adenomas pesan menos de 100 g (promedio 20 g, márgenes 6 a 126 g), mientras los carcinomas pesan, en promedio, 508 g y varían de 30 a 4 500 g. Otros indicadores de malignidad son los histológicos: actividad mitótica aumentada, pleomorfismo celular y nuclear, calcificación, hemorragias, necrosis e invasión de la cápsula y de los vasos sanguíneos. Todos estos hallazgos son más frecuentes en los carcinomas, pero pueden verse en los tumores benignos de los niños,

con mayor frecuencia que en los adultos^{19, 20}. En nuestro paciente, el tamaño del tumor, su peso, la adherencia a la cápsula hepática, la presencia de atipias y necrosis celulares al examen histológico fueron criterios indicativos de malignidad.

La magnitud de la excreción de 17 ks es, para algunos autores, indicador de carcinoma cuando es muy alta²¹. En los adenomas los 17 ks en la orina no superan 70 mg en 24 h, mientras en los carcinomas pueden subir hasta 800 mg/24 h, si bien algunos casos evolucionan con cifras similares a las registradas en adenomas, por lo que este signo sólo sería útil cuando los valores están muy elevados. La determinación del DNA nuclear mediante citometría de flujo podría ser de utilidad como indicador de recurrencias y malignidad, especialmente en casos difíciles y ambiguos, al demostrar aneuploidía²².

El pronóstico de los pacientes con estos tumores es malo, especialmente en lesiones muy grandes con invasión local, metástasis o irresecables. Las recaídas son muy precoces y la afección es habitualmente letal: de 127 niños afectados con seguimiento registrado, sólo 23 han sobrevivido más de dos años, aunque sólo 34 muertes han sido ocasionadas por recurrencias del tumor. Muchos fallecimientos mencionados en la literatura antigua fueron consecuencia de complicaciones postoperatorias o inadecuado reemplazo esteroideal. En las series más recientes los resultados parecen más promisorios, con escasas recaídas al cabo de 1 ó 2 años después de la extirpación quirúrgica¹.

No hay acuerdo respecto a la efectividad de la quimioterapia adyuvante. El mitotano induce regresión del tumor en 34 a 61% de los pacientes y mejoría en 50 a 85%^{5, 10, 23, 24}. Sin embargo, la mayoría de las respuestas son parciales y se mantienen, en promedios, sólo por 10 a 12 meses¹⁰. Por otra parte, este medicamento produce efectos adversos importantes, entre ellos insuficiencia suprarrenal y gonadal, que obligan a hacer tratamientos de reemplazo, lo que resta efectividad a la vigilancia de la tasa de 17 ks urinarios en la detección de las recaídas¹⁹. La búsqueda de otros regímenes quimioterápicos no ha dado, hasta ahora, resultados satisfactorios. Con la combinación de fluorouracilo, doxorubicina y cisplatino (FAP) se ha logrado remisión completa, mantenida durante 38 meses, en un paciente con carcinoma suprarrenal y metástasis pulmonares¹⁰. Basados en esa experiencia diseñamos tres curas

con FAP para nuestra enferma, ya que durante el procedimiento quirúrgico se sospechó que había infiltración hepática y debido a la ruptura de la cápsula del tumor al desprenderlo de la cara inferior del hígado. La tolerancia de este esquema fue aceptable; no se han detectado secuelas de ningún tipo y la paciente ha evolucionado en las condiciones satisfactorias descritas en la presentación de su caso hasta transcurridos tres años desde la quimioterapia.

Resumen

Una niña de tres años consultó por crecimiento del clitoris. La excreción urinaria de 17 ketosteroides (17 ks) era 102,7 mg/24 h (VN 1 - 3) y la de dehidroepiandrosterona (DHA) 53 mg/24 h (VN 0,5) al ingreso; ambas aumentaron un mes después a 285 y 145 mg/24 h respectivamente. Cortisol libre y 17 hidroxisteroides urinarios normales. En el suero, testosterona 177 ng/dl (VN 80) y dehidroepiandrosterona sulfato (DHAS) 59,6 µg/ml (VN 0,6 - 3,5). La ecotomografía abdominal y la tomografía axial computarizada mostraron signos de un tumor suprarrenal derecho de 8,7 x 8,1 x 10 cm, que fue extirpado quirúrgicamente en su totalidad, produciéndose una discreta ruptura al desprenderlo de la cara inferior del hígado. En el postoperatorio se normalizaron los andrógenos suprarrenales séricos y urinarios. Los exámenes histopatológicos confirmaron que se trataba de un carcinoma suprarrenal; consecuentemente recibió tres ciclos de quimioterapia con fluorouracilo, doxorubicina y cisplatino (FAP) a lo largo de tres meses. Tres años después el desarrollo ponderal y estatural, las concentraciones séricas de ACTH, de andrógenos en suero y orina y los exámenes ecotomográficos correspondientes eran normales.

(Palabras clave: glándulas suprarrenales, neoplasia, carcinoma, virilización.)

Referencias

1. Lee Ph, Winter R, Green O: Virilizing adrenocortical tumors in childhood: eight cases and a review of the literature. *Pediatrics* 1985; 76: 437-444.
2. Saracco S, Abramowsky C, Taylor S et al.: Spontaneously regressing adrenocortical carcinoma in a newborn. *Cancer* 1988; 62: 507-511.
3. Pratt Ch, Douglass E: Management of the less common cancers of childhood in *Principles and practice of Pediatric oncology* editado por Pizzo PL, Poplack J.B. Lippincott, Philadelphia 1988; 759-782.
4. United Kingdom. Children's Cancer Study Group UKCCSG. Scientific Report 1988.
5. Young J, Ries L, Silverberg E, et al.: Cancer, incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986; 58: 598-602.
6. Hayles A, Hahn H, Spragne RG, et al.: Hormone-secreting tumors of the adrenal cortex in children. *Pediatrics* 1966; 37: 19-25.
7. Neblett W, Frexes-Steed M, Scott W: Experience with adrenocortical neoplasms in childhood. *The American Surgeon* 1987; 53: 117-125.
8. Lutton J, Cerdas S, Billand L, et al.: Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1201.
9. Vaisman S, Pizzi T, Rivera G, et al.: Adrenocarcinoma suprarrenal. *Rev Chil Pediatr* 1971; 42: 175-181.
10. Schlumberger M, Ostronoff M, Bellaide M, et al.: 5 fluoracil, doxorubicin and cisplatin regimen in adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 1988; 61: 1492-1494.
11. Erikson B, O'berg K, Curstedt T, et al.: Treatment of hormone-producing adrenocortical cancer with o,p'DDD and streptozocin. *Cancer* 1987; 59: 1398-1403.
12. Groff DB, Buchino J: Child with hemihypertrophy and a right flank mass. *J Pediatr* 1982; 100: 500-504.
13. Gilbert MG, Cleveland WW: Cushing's syndrome in infancy. *Pediatrics* 1970; 46: 217-229.
14. Arteaga E, Biglieri EG, Kater CE: Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: preoperative recognition and course in three cases. *Ann Intern Med* 1984; 101: 316-321.
15. Itami RM, Admudson GM, Kaplan SA, et al.: Prepubertal Gynecomastia caused by an adrenal tumor. *Am J Dis Child* 1982; 136: 584-586.
16. Ganguly A, Bergstein J, Grim C: Childhood primary aldosteronism due to an adrenal adenoma: preoperative localization by adrenal vein catheterization. *Pediatrics* 1980; 65: 605.
17. Powell Jackson J, Calin A, Fraser R, et al.: Excess deoxycorticosterone secreting from adrenocortical carcinoma. *Br Med J* 1974; 2: 32.
18. Bacon GE, Lowrey G: Feminizing adrenal tumor in a six year old boy. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 1403-1406.
19. Freeman D: Steroid hormone-producing tumors in man. *Endocrine Review* 1986; 7: 204-220.
20. Cagh Ph, Hough A, Pysher J, et al.: Comparison of adrenal cortical tumors in children and adults. *Cancer* 1986; 57: 2235-2237.
21. Michaud P, Andrade J: Carcinoma Suprarrenal virilizante de niño. *Rev Chil Pediatr* 1969; 40: 790-793.
22. Amberson J, Vaughan D, Gray G, Naus G: Flow cytometric analysis of nuclear DNA form adrenocortical neoplasms. *Cancer* 1987; 59: 2091-2095.
23. Lubitz J, Freeman L, Okun R: Mitotane in inoperable adrenal cortical carcinoma. *JAMA* 1973; 223: 1109-1111.

24. Eriksson B, Oberg K, Curstedt Th: Treatment of hormoneproducing adrenocortical cancer with o,p'DDD and streptozocin. *Cancer* 1987; 59: 1398-1403.
25. Bertagna Chr, Orth D: Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single Medical Center (1951 to 1978). *Am J Med* 1981; 71: 855-875.