

TUMORES ADRENOCORTICALES: UN DIAGNÓSTICO INFRECLENTE EN PEDIATRÍA.

Rocelyn Palma, María Esperanza Velásquez, Cristil Ochoa, Lisette Palma.

Servicio de Endocrinología Infantil del Hospital de Niños J. M. de los Ríos, Caracas, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(1): 31-36

RESUMEN

Objetivo: Los tumores adrenocorticales (ACT) son neoplasias infantiles raras de patogenia poco comprendida, con una incidencia de 0,2 a 0,3 casos nuevos por millón de niños por año, representando el 0,2% de todos los casos de cáncer infantil. Los ACT se clasifican en adenomas adrenocorticales y carcinomas adrenocorticales, en el 90% de los casos son tumores funcionantes y la forma más común de presentación es el hiperandrogenismo solo o en combinación con hipercortisolismo. Se presenta caso de ACT infantil.

Caso clínico: Escolar femenina de 7 años quien presenta aumento de peso progresivo, hipertensión arterial, hiperpigmentación en cuello y axilas asociándose aumento del vello corporal y pubarquia. Pruebas de laboratorio demuestran valores elevados de andrógenos, cortisol y aldosterona. En ecosonograma abdominal y resonancia magnética abdominal con contraste, se evidencia lesión de ocupación de espacio suprarrenal izquierdo. Se realiza resección total del tumor con reporte anatomopatológico de neoplasia corticoadrenal hormonalmente funcionante. La paciente tuvo una resolución completa del cuadro sin complicaciones en la actualidad.

Conclusión: El conocimiento de los ACT contribuye a una precoz y acertada sospecha clínica y diagnóstica, con un oportuno inicio de protocolos terapéuticos que garanticen un manejo eficaz y así poder evitar los efectos negativos que pueden originar los ACT secretores de esteroides sexuales sobre el crecimiento del niño debido a una maduración sexual y somática precoz y patológica.

Palabras clave: Tumores adrenocorticales; adenomas adrenocorticales; carcinoma adrenocortical; tumores funcionantes; hiperandrogenismo; hipercortisolismo; LOE suprarrenal.

ADRENOCORTICAL TUMORS: AN UNCOMMON DIAGNOSIS IN PEDIATRICS.

ABSTRACT

Objective: Adrenocortical tumors (ACT) are rare childhood neoplasms of poorly understood pathogenesis, with an incidence of 0.2 to 0.3 new cases per million children per year, representing 0.2% of all childhood cancer cases. ACTs are classified into adrenocortical adenomas and adrenocortical carcinomas, in 90% of cases they are functioning tumors and the most common form of presentation is hyperandrogenism alone or in combination with hypercortisolism. A case of childhood ACT is presented.

Clinical case: A 7-year-old female schoolchild who presents progressive weight gain, high blood pressure, hyperpigmentation on the neck and armpits, associated with increased body hair and pubarche. Laboratory tests demonstrate elevated values of androgens, cortisol and aldosterone. In abdominal ultrasound and abdominal magnetic resonance imaging with contrast, left adrenal space occupation lesion was evident. Total resection of the

Artículo recibido en: junio 2023. Aceptado para publicación en: marzo 2024.
Dirigir correspondencia a: Rocelyn Palma. Email: rocelyn3palma18@gmail.com

tumor was performed with a pathological report of hormonally functioning corticoadrenal neoplasia. The patient had a complete resolution of the condition without complications at present.

Conclusion: Knowledge of ACTs contributes to an early and accurate clinical and diagnostic suspicion, with a timely initiation of therapeutic protocols that guarantee effective management and thus be able to avoid the negative effects that ACTs that secrete sexual steroids can cause on the growth of the child due to early and pathological sexual and somatic maturation.

Key words: Adrenocortical tumors; adrenocortical adenomas; adrenocortical carcinoma; functioning tumors; hyperandrogenism; hypercortisolism; adrenal LOE.

INTRODUCCIÓN

Los tumores adrenocorticales (ACT según sus siglas en inglés), son neoplasias infantiles muy raras, de patogenia poco comprendida, con una incidencia notificada de solo 0,2 a 0,3 casos nuevos por millón de niños por año^{1,2}, representando el 0,2% de todos los casos de cáncer infantil³. Son de presentación heterogénea con una tendencia bimodal, con picos durante la primera y cuarta década de la vida, siendo más frecuentes en los primeros 5 años, predominando el sexo femenino en todos los grupos etarios^{4,5}.

Funcionalmente estos tumores se comportan de forma variada: con actividad hormonal o funcionantes (90%) predominando en la mayoría de los casos el exceso de producción de andrógenos, y no funcionantes (10%) siendo de mayor frecuencia en adolescentes, diagnosticándose de manera incidental al evaluar debido a dolor abdominal, fatiga u otros síntomas inespecíficos^{4,6}.

El cuadro clínico depende del tipo de hormona u hormonas segregadas. En el 55% de los casos se presentan con clínica de hiperandrogenismo con aparición en ambos sexos de rasgos virilizantes caracterizados por: hipercrecimiento, aceleración de la maduración ósea, desarrollo muscular excesivo, hirsutismo, pubarquia y acné, el varón puede presentar macrogenitosomía y la hembra clitoromegalia. A veces se asocian síntomas de hiperproducción de glucocorticoides (secreción mixta 25-30%) que derivan en un síndrome de Cushing: fascies cushingoide, obesidad, distribución central de la grasa e hipertensión arterial. Con menor frecuencia presentan feminización

por exceso de estrógenos (7%) o síntomas derivados de hipersecreción de mineralocorticoides (1-4%)^{4,7-9}.

El diagnóstico biológico, se basa en el estudio de las hormonas suprarrenales y de sus precursores en sangre cuyo objetivo es detectar el origen suprarrenal de las hormonas producidas por el tumor^{10,11}. Entre los medios de diagnóstico por imagen se encuentran la ecografía abdominal la cual puede determinar la presencia de masas suprarrenales. La tomografía axial computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son las técnicas de elección para detectar y caracterizar la enfermedad suprarrenal, así como para evaluar la extensión de la enfermedad¹².

Las características histológicas se utilizan para clasificar los ACT como adenomas adrenocorticales (ACA) o carcinomas adrenocorticales (ACC); sin embargo, la distinción entre estos dos subtipos es a menudo difícil en pacientes pediátricos⁴. Alrededor del 20% de los ACT pediátricos se clasifican como adenomas. Los pacientes con carcinoma generalmente tienen un mal pronóstico, donde la supervivencia global a los 5 años es inferior al 40%¹³. Los criterios de Wieneke son los más ampliamente utilizados para determinar el potencial maligno de un ACT en la edad pediátrica^{11,14}.

La cirugía constituye la base esencial del tratamiento en la infancia¹². En aquellos pacientes con enfermedad avanzada o con alto riesgo de recurrencia está indicado el tratamiento adyuvante sistémico con quimioterapia¹⁵.

Se presenta un caso clínico con el objetivo de describir las características clínicas, las estrategias diagnósticas y terapéuticas de un paciente con ACT en edad pediátrica.

CASO CLÍNICO

Escolar femenina de 7 años y 10 meses de edad, sin antecedentes personales y familiares pertinentes, con inicio de enfermedad actual caracterizado por aumento de peso cuantificado en 18 kg en aproximadamente 4 meses, aumento del vello corporal, pubarquia e hiperpigmentación en cuello y axilas. Consulta a facultativo quien solicita ecosonograma abdominal, donde evidencian la presencia de LOE suprarrenal izquierdo, siendo confirmado por RMN con contraste, por lo cual fue referida a los servicios de cirugía y endocrinología pediátrica del Hospital J.M de los Ríos.

Exploración física: peso de 36,3 kg (percentil >97), Talla de 122,7 cm (pc 25-50), IMC de 24,11 kg/m² (pc >97), TA 108/72 mm Hg (pc >95), facies cushingoide, giba dorsal, adiposidad central con adipomastia, miembros delgados, hipertrichosis en cara y tórax posterior, acantosis nigricans en cuello y axilas, flushing facial, acné comedogénico

en frente y mejillas. Genitales externos de aspecto femenino, normoconfigurados, Tanner axilar 1, mama 2, vello púbico 4. No clitoromegalia (Figura 1).

Se encontraron niveles elevados de colesterol, andrógenos, cortisol y aldosterona. Resto de los laboratorios se encontraron dentro de la normalidad (Tabla I). La ecografía abdominal reportó la presencia LOE sólido, heterogéneo, hipocogénico, redondeado, de bordes circunscritos de 3 x 3,1 cm, ubicada en polo superior del riñón izquierdo, en relación con glándula suprarrenal, siendo confirmado con resonancia magnética (Figura 2).

Se concluye diagnóstico de LOE suprarrenal funcionante mixto y por hallazgos de cifras tensionales elevadas se indican antihipertensivos. Se planifica, previa indicación de protección suprarrenal, adrenalectomía izquierda por laparotomía exploratoria con hallazgos quirúrgicos de tumor de 3x3 cm de diámetro, de consistencia dura, color violáceo que impresiona comprometer la totalidad de glándula suprarrenal izquierda. La paciente no presentó complicaciones durante la cirugía.

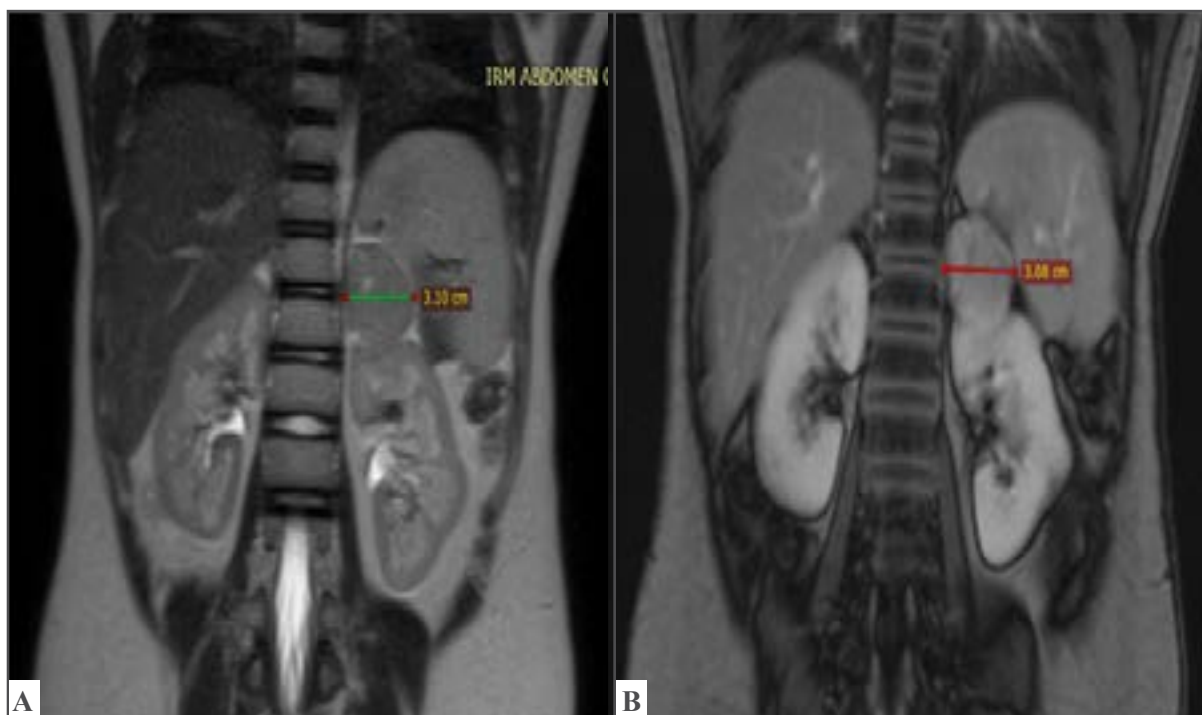


Fig. 1. Manifestación clínica de hiperandrogenismo e hipercortisolismo. **A.** Vista Frontal. Obesidad central. **B.** Vista Lateral. Giba dorsal. **C.** Facies de luna llena. Flushing facial. Desarrollo mamario con acentuada adipomastia. **D.** Hipertrichosis.

Tabla I. Análisis de laboratorio pre-operatorios y post-operatorios.

Laboratorios	Pre-operatorio	Post-operatorio (7días)	Post-operatorio (2 meses)
Glucemia (mg/dL)		157,0*	91,0
Sodio/Potasio/Cloro (meq/L)	137,0 / 4,3 / 98,0		
Calcio (mg/dL)	10,04		
Triglicéridos (mg/dL)	114,0		
Colesterol (mg/dL)	227,0*		
cHDL (mg/dL)	57,7		
cLDL (mg/dL)	146,5*		
cVLDL (mg/dL)	22,8		
17-OH progesterona (ng/mL)	0,31	0,11	
DHEA-S (µg/dL)	216*	10,0	1,0
Androstenediona (ng/mL)	1,88*	1,5	
Testosterona total (ng/mL)	1,63	0,2	
Cortisol am (µg/dL)	30,6*	42,6*	0,9
ACTH (pg/mL)	30,4		
Aldosterona (pg/mL)	178,0*		
FSH (µUI/mL)	1,55		
LH (µUI/mL)	0,97		
Estradiol (nmol/L)	0,56		

* Valores alterados. cHDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad. cLDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad. cVLDL: colesterol de lipoproteína de muy baja densidad. DHEA-S: Dehidroepiandrosterona sulfatada. ACTH: Hormona adrenocorticotropina. FSH: Hormona foliculoestimulante. LH: Hormona Luteinizante.

**Fig. 2.** RMN de abdomen A. Fase simple sin contraste. B. Fase contrastada (Gadolinio).

El resultado histopatológico al aspecto macroscópico del tumor demostró lesión ovoide de 3,0 x 3,0 x 2,5 cm, peso 25 gr, superficie lisa, lobulada, parda con áreas amarillentas (Figura 3). Microscópicamente patrón de crecimiento sólido, acinar, trabecular, difuso o en nidos, células de aspecto epitelial con pleomorfismo leve a moderado, eosinofilia citoplasmática en 80% de las células neoplásicas evaluadas. Ausencia de mitosis atípicas, invasión capsular y necrosis tumoral.

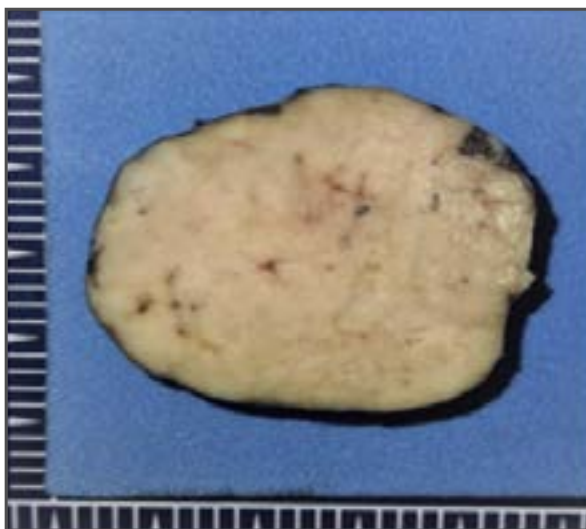


Fig. 3. Aspecto macroscópico LOE suprarrenal izquierdo.

La conclusión diagnóstica final fue neoplasia cortico-adrenal hormonalmente funcionante con criterios histológicos para una conducta benigna (según categorización pronóstica de Wieneke) y comportamiento no agresivo (según los criterios de Aubert).

Se realizan laboratorios control posterior a la intervención quirúrgica evidenciando descenso progresivo de andrógenos y cortisol (Tabla 1).

La evolución clínica de la paciente a tres meses de egresada ha sido buena y permanece completamente asintomática, con pérdida de peso progresiva y estabilización de las cifras tensionales.

DISCUSIÓN

Los ACT pediátricos son neoplasias infantiles muy raras, más comunes en niñas ocurriendo en su mayoría antes de los 5 años¹², datos que coinciden con nuestro caso clínico ya que nuestra paciente es de sexo femenino, aunque su edad es un poco más tardía a lo descrito en la literatura.

La mayoría de los ACT pediátricos son funcionales, siendo la forma más común de presentación la virilización secundaria a la producción de andrógenos, asociándose en menor frecuencia síntomas de hiperproducción de glucocorticoides, siendo esta la forma de presentación de nuestra paciente quien presentó clínica de hiperandrogenismo e hipercortisolismo¹².

El tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico de los ACT se estima entre 3 a 10 meses^{7,11}, coincidiendo esto con el tiempo de diagnóstico de nuestra paciente quien fue diagnosticada a los 4 meses de la referencia de la primera manifestación clínica.

Las características histológicas permiten clasificar los ACT como adenomas o carcinomas, sin embargo, esta distinción es a menudo difícil en los pacientes pediátricos⁴. Los adenomas suelen ser tumores encapsulados de varios centímetros de diámetro, con células bien diferenciadas de tipo fascicular o reticular, son raras las necrosis y el pleomorfismo celular¹⁵, siendo estas las características histopatológicas referidas en nuestro paciente, evidenciándose una evolución favorable posterior a la resección quirúrgica, lo cual coincide con la mayoría de los casos reportados en la literatura.

En la actualidad, a pesar de la histología benigna, se consideran algunos aspectos adicionales, por lo que el pronóstico debe ser individualizado. La supervivencia en adenomas con resección completa es del 90% en estadio I y del 40% en estadio II. Si el tumor se diagnostica en menores de 4 años la supervivencia es > 70%, mientras que si se diagnostica entre los 4-12 años es del

30-40%. Los tumores que solo virilizan o son «no funcionantes» mejoran su pronóstico cuando se comparan con los que producen síndrome de Cushing¹². El estadio de nuestra paciente fue I, pero su edad y la funcionalidad del tumor manifestada de manera mixta (hipercortisolismo e hiperandrogenismo) deterioran el pronóstico del mismo.

CONCLUSIÓN

Debido a su escasa frecuencia, los ACT en la infancia constituyen un reto diagnóstico y terapéutico en el que el conocimiento y los recursos disponibles son muy limitados. Todos los tumores suprarrenales deben ser estudiados desde el punto de vista histológico y funcional. El conocimiento de los ACT contribuye a una precoz y acertada sospecha clínica y diagnóstica, con un inicio oportuno del tratamiento y así evitar los efectos negativos que pueden originar los ACT secretores de esteroides sexuales sobre el crecimiento del niño debido a una maduración sexual y somática precoces y patológicas.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gupta N, Rivera M, Novotny P, Rodriguez V, Bancos I, Lteif A. Adrenocortical carcinoma in children: a clinicopathological analysis of 41 patients at the Mayo Clinic from 1950 to 2017. *Horm Res Paediatr* 2018;90:8-18. doi: 10.1159/000488855.
- Miele E, Di Giannatale A, Croccoli A, Cozza R, Serra A, Castellano A, Cacchione A, Cefalo M, Allaggio R, De Pasquale M. Clinical, genetic, and prognostic features of adrenocortical tumors in children: a 10-year single-center experience. *Front Oncol* 2020;10:554388. doi: 10.3389/fonc.2020.554388.
- Ries L, Smith M, Gurney J, Linet M, Tamra T, Young J, Bunin G, Bernstein L, Key C, Lynch C, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda MD 1999: 139-147. Accessed in January 2023. Available in: <http://www-seer.ims.nci.nih.gov>.
- Pinto EM, Zambetti GP, Rodríguez-Galindo C. Pediatric adrenocortical tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34:101448. Doi: 10.1016/j.beem.2020.101448.
- Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda E, Caran E, Oliveira A, Marques R, Pianovski M, Lacerda L, Cristofani L, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the international pediatric adrenocortical tumor registry. *J Clin Oncol* 2004;22:838-845. doi: 10.1200/JCO.2004.08.085.
- Ribeiro RC, Figueiredo B. Childhood adrenocortical tumours. *Eur J Cancer* 2004;40:1117-1126. doi: 10.1016/j.ejca.2004.01.031.
- Riedmeier M, Decarolis B, Haubitz I, Müller S, Uttinger K, Börner K, Reibetanz J, Wiegeling A, Hartel C, Schlegel P, et al. Adrenocortical carcinoma in childhood: a systematic review. *Cancers* 2021;13:5266. doi: 10.3390/cancers13215266.
- Flück C, Miller W. Disorders of the human adrenal cortex: cushing syndrome caused by adrenocortical tumors and hyperplasias (Corticotropin Independent Cushing Syndrome). *Endocr Dev* 2008;13:117-132. doi: 10.1159/000134829.
- Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2027-2037. Doi: 10.1210/jc.2005-2639.
- Else T, Kim A, Sabolch A, Raymond V, Kandathil A, Caoili E, Jolly S, Miller B, Giordano T, Hammer G. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev* 2014;35:282-326. doi: 10.1210/er.2013-1029.
- Llempén M, Ramírez G, Cabello R, Márquez C. Tumores adrenocorticales en pediatría. *Rev Méd Trujillo* 2019;14:152-159. doi: 10.17268/rmt.2019.v14i03.08.
- Martos-Moreno GA, Pozo-Román J, Argente J. Tumores suprarrenales en la infancia. *An Pediatr (Barc)* 2013;79:187.e1-187.e16. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.04.032.
- Wang Z, Liu G, Sun H, Li K, Dong K, Ma Y, Zheng S. Clinical characteristics and prognosis of adrenocortical tumors in children. *Pediatr Surg Int* 2019;35:365-371. doi: 10.1007/s00383-018-4409-z.
- Wieneke J, Thompson L, Heffess C. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 867-881. doi: 10.1097/00000478-200307000-00001.
- Rodríguez-Galindo C, Krailo M, Pinto E, Pashankar F, Weldon C, Huang L, Caran E, Hicks J, McCarville M, Malkin D, et al. Treatment of pediatric adrenocortical carcinoma with surgery, retroperitoneal lymph node dissection, and chemotherapy: the children's oncology group arar0332 protocol. *J Clin Oncol* 2021;39:2463-2473. doi: 10.1200/jco.20.02871.