

CARCINOMA ADRENOCORTICAL EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL

ROXANA A. DAMILANO, MARINA T. BERGOGLIO

Servicio de Endocrinología, Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina

Dirección postal: Roxana A. Damilano, Sanatorio Allende, Obispo Oro 42, 5000 Córdoba, Argentina

E-mail: roxanadamilano@hotmail.com

Recibido: 23-VIII-2022

Aceptado: 14-XI-2022

Resumen

Los carcinomas adrenocorticales son tumores infrecuentes, habitualmente hiperfuncionantes y con una supervivencia global pobre. La edad frecuente de presentación se describe en adultos entre 40 a 60 años, con predominio en sexo femenino. Se presentan dos casos inusuales de carcinoma adrenal diagnosticados en mujeres en edad fértil. El primero de ellos se descubrió en el segundo trimestre de gestación, con un cuadro de hipercortisolismo y lesión adrenal localizada, que resolvió con resección completa hacia la semana 20. En el segundo, la paciente debutó con manifestaciones clínicas de virilización rápidamente progresiva, siendo el hiperandrogenismo puro el patrón bioquímico hallado. En ambos casos, a pesar de haberse realizado la resección completa, el Ki67 elevado como principal factor pronóstico condujo a categorizarlas como de “alto riesgo de recurrencia”. Asimismo, se ha asociado a la gestación y al patrón secretor de glucocorticoides como factores adicionales de mayor riesgo de recurrencia. Este es particularmente elevado dentro de los dos primeros años posteriores al diagnóstico. Existe aún controversia sobre el uso de mitotane adyuvante en estos pacientes, y su inicio está recomendado hasta los tres meses del postquirúrgico. Sin embargo, la evidencia disponible no permite suponer la falta de eficacia si se utiliza fuera de ese período. Los limitantes, como fueron el curso de la gestación y el puerperio inmediato, así como la dificultad para el acceso a la medicación en nuestro medio, impidieron el inicio precoz del tratamiento adyuvante en ambos casos, aunque surge la inquietud de si aún sería oportuna su instauración.

Palabras clave: carcinoma adrenal, síndrome de Cushing, gestación, mitotane

Abstract

Adrenocortical carcinoma in women of reproductive age

Adrenocortical carcinomas are rare tumors, usually hyperfunctioning, with poor overall survival. Frequent age of presentation is described in adults between 40 and 60 years of age, predominantly female. Two unusual cases of adrenal carcinoma diagnosed in young women are presented. The first one was discovered in the second trimester of gestation, with signs and symptoms of hypercortisolism and localized adrenal lesion, which was resolved with complete resection by week 20 of pregnancy. In the second case, the patient began with clinical manifestations of rapidly progressive virilization, the biochemical pattern being pure hyperandrogenism. In both cases, despite complete resection, the high Ki67 as the main prognostic factor led to categorization as “high risk of recurrence”. In addition, pregnancy and glucocorticoid secretory pattern have been associated as additional risk factors of recurrence. This is particularly high within the first two years after diagnosis. There is controversy about the use of adjuvant mitotane in these patients, and the general recommendation is to be started no longer than 3 months after surgery. However, the available evidence does not suggest that its use is ineffective beyond that period. Limitations, such as the course of pregnancy and the immediate puerperium, as well as the difficulty of accessing this medication in our environment, prevented the early initiation of adjuvant treatment with mitotane in both cases, although there is still concern whether its administration would still be appropriate.

Key words: adrenal carcinoma, Cushing syndrome, gestation, mitotane

El carcinoma suprarrenal (CA) constituye una neoplasia endocrina rara y agresiva, con una incidencia de 0.7 a 2 casos por millón de habitantes/año¹. Tiene una distribución etaria bimodal, con un primer pico en la infancia y un segundo pico más alto entre la cuarta y quinta décadas. En adultos, la mayoría son esporádicos y 1.5-2.5 veces más frecuentes en mujeres². El 50 al 60% de los pacientes presenta hipersecreción hormonal, constituyendo el hipercortisolismo o los síndromes mixtos de Cushing y virilizantes, los más prevalentes³. Los tumores adrenocorticales benignos y malignos son responsables del 70% de los casos de síndrome de Cushing (SC) diagnosticados durante el embarazo, siendo el CA extremadamente raro. Se desconoce si la progresión tumoral difiere en el CA que se desarrolla inicialmente durante la gestación⁴. Presentamos a continuación dos casos de CA en mujeres en edad fértil, uno de ellos durante el embarazo, diagnosticados en el contexto de hipersecreción hormonal.

Caso clínico 1

Mujer de 29 años, cursando embarazo de 16 semanas, consultó por dolor lumbar, tensión arterial (TA) elevada y edemas en miembros inferiores. El examen físico objetivo: TA 150/90 mmHg, edema tibio maleolar con fóvea, hematomas en brazos y abdomen, acné en rostro y estrías rojo vinosas en pies. Negó antecedentes personales patológicos. Los análisis determinaron: anemia ferropénica, leucocitosis con neutrofilia, hipopotasemia; glucemia

y orina normales. La ecografía renovesical fue normal. Inició tratamiento con metildopa sin lograr optimizar el control de la TA. Precisó añadir labetalol y nifedipina para el adecuado manejo de su presión. En función de los hallazgos en el examen físico, la hipopotasemia y la HTA resistente se sospechó de afección adrenal y se solicitó: cortisol salival nocturno: 3.4 ug/dl (VR < 0.41 ug/dl), cortisol libre urinario: 3075 ug/24 h (VR 4-176 ug/24 h); aldosterona, renina y andrógenos normales; ACTH suprimida. Se realizó el diagnóstico de SC ACTH independiente por lo que se solicitó resonancia magnética (RM) abdominal que evidenció imagen nodular adrenal izquierda de 50 × 32 mm hipointensa en T1 y T2 compatible con lesión adrenal (Fig. 1A). Se realizó adrenalectomía en semana 20 de edad gestacional siendo la evolución clínica favorable. La anatomía patológica evidenció una lesión tumoral de 6.8 cm de diámetro con 3 criterios Weiss presentes (> 6 mitosis/50 campos de gran aumento, < 25% de células claras y mitosis atípicas). La inmunohistoquímica (IHQ) reveló: melan-A y synaptofisina positivos. ACTH, cromogranina, LH y hCG negativos; Ki67: 30% (Fig. 2A). En el postquirúrgico logró buen control de la tensión arterial con solo una droga. Hacia la semana 37, debido a una nueva elevación de TA, se realizó cesárea naciendo niña de 2.8 kg con un score de Apgar 8/9. En puerperio inmediato se realizó tomografía por emisión de positrones con [18F] fluorodesoxiglucosa (18 F-FDG PET/CT) siendo el mismo negativo para metástasis. Existen opiniones discordantes entre el oncólogo y endocrinólogo respecto a si aún sería conveniente iniciar tratamiento adyuvante con mitotane debido a que han transcurrido 6 meses desde el posquirúrgico y la paciente decidió iniciar lactancia.

Figura 1 | A: Resonancia abdominal sin contraste, corte axial; lesión adrenal izquierda heterogénea. B: Tomografía abdominal con contraste, corte axial, fase arterial; lesión adrenal izquierda, heterogénea

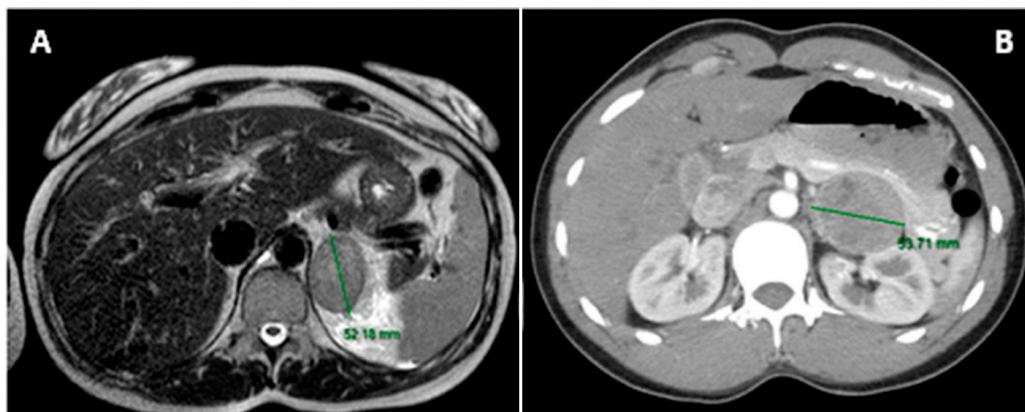
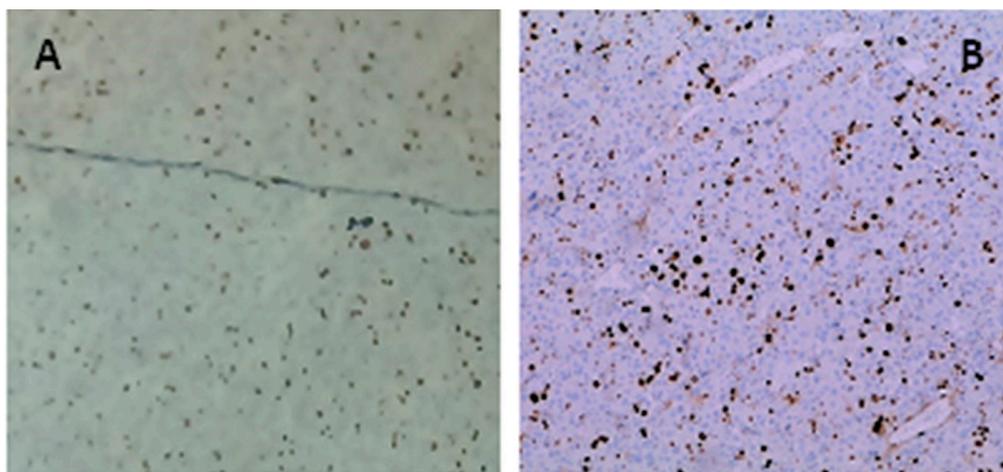


Figura 2 | A: Expresión nuclear de ki-67 en el 30% de las células. B: Expresión nuclear de ki-67 en el 40% de las células

Caso clínico 2

Mujer de 29 años, nuligesta, consultó por cuadro de virilización progresiva de 6 meses de evolución y oligomenorrea, con ciclos previos regulares. Negaba antecedentes patológicos de relevancia. Al examen físico se constató hirsutismo ligero, acné leve en rostro, voz gruesa, clitoromegalia y aumento de masa muscular. Se presentaba normotensa y sin signos de hipercortisolismo. El laboratorio destacó: testosterona total de 332 ng/mL (VR < 48), androstenediona mayor a 11 ng/mL (VR 0.5 a 4.7). Sulfato de dehidroepiandrosterona, 17-hidroxiprogesterona, globulina transportadora de esteroides sexuales, cortisol matinal, prolactina, estradiol y tirotrófina normales. La tomografía abdominopélvica demostró lesión suprarrenal izquierda de 53 por 40 mm, redondeada, con fina cápsula y densidad heterogénea pre y post contraste, que comprimía vena renal (Fig. 1B). Test de Nugent y metanefrinas urinarias normales. Se decidió adrenalectomía izquierda vía laparoscópica. La anatomía patológica reveló: lesión tumoral de 6.5 cm de diámetro con tres criterios Weiss presentes (<25% de células claras, figuras mitóticas atípicas e invasión capsular). La IHQ fue: vimentina, inhibina, sinaptofisina y melan A positivos; Gata3, BCL2, cromogranina y S100: negativos. Ki67: 40% (Fig. 2B). La expresión IHQ de las proteínas del sistema de reparación del ADN fue positiva. La evolución postquirúrgica fue favorable, con una rápida respuesta clínica, evidenciándose reducción de la virilización y retorno del período menstrual a las 3 semanas. El 18F-FDG PET/CT de seguimiento no presentó anomalías metabólicas y el laboratorio de andrógenos fue asimismo normal. Actualmente la paciente permanece en remisión sin haber recibido trata-

miento adyuvante y no hay evidencia de recurrencia a los 10 meses desde el tratamiento inicial.

Discusión

Los CA son tumores raros, agresivos, habitualmente hiperfuncionantes, con un pronóstico pobre y una tasa de supervivencia a 5 años del 30%^{1,3,4}. La mediana de edad al momento del diagnóstico es de 55 años², sin embargo ambas pacientes reportadas tenían 29 años. El hipercortisolismo e hiperandrogenismo asociados a estos tumores son causa frecuente de infertilidad y abortos⁴. Si bien algunos autores describen un aumento relativo de la enfermedad durante el embarazo, probablemente debido a una mayor exposición a los estrógenos⁵, su aparición representa una situación excepcional en esta etapa.

La paciente gestante inició con un SC que se manifestó con hipopotasemia e hipertensión de difícil manejo. El diagnóstico y tratamiento del SC durante la gestación suponen un reto para el endocrinólogo. Por un lado, no todas las herramientas de detección habituales son válidas, y por el otro, la elevada tasa de morbilidad materno-fetal obligan a la rápida resolución del cuadro⁴. Afortunadamente en esta paciente, el diagnóstico precoz permitió la adrenalectomía con resección completa y una evolución clínica favorable con finalización del embarazo sin complicaciones. Abiven-Lepage y col. demostraron que el CA asociado al embarazo se diagnos-

ticó en una etapa más avanzada y con tumores más grandes en relación a las pacientes no embarazadas. Los mismos autores plantearon una progresión tumoral más rápida durante la gestación, aunque probablemente esto se encuentre relacionado a las dificultades diagnósticas que se presentan en esta etapa⁴. En la mujer joven no gestante la baja incidencia de los CA hace que la experiencia sea limitada. La presentación clínica es variable, siendo el hiperandrogenismo puro poco frecuente³. Tal fue el caso de la segunda paciente, quien evolucionó con virilización de rápida progresión que motivó la sospecha clínica. Hay varios factores que determinan el pronóstico de la enfermedad, siendo el Ki67 el predictor más poderoso de recurrencia³. Ambas pacientes presentaron tumores ENSAT estadio II⁶, resección completa (R0) y Ki67 >10% (alto riesgo de recurrencia)³. A la fecha, en ambos casos la enfermedad se encuentra en remisión a los 6 y 10 meses del postquirúrgico. Por haber transcurrido un tiempo superior a los 3 meses desde la cirugía, en el contexto del curso final de la gestación en el primer caso, y por dificultad en el acceso en el segundo, no se inició tratamiento con mitotane, decidiendo control bioquímico e imagenológico estrechos en ambos casos. A pesar de la escasa evidencia en el uso de mitotane como tratamiento adyuvante en el

CA de alto riesgo, el mismo se recomienda, ya que podría prolongar la supervivencia libre de recurrencia en estos pacientes. Se desconoce el momento idóneo para el inicio del mismo, sin embargo se sugiere dentro de las 6 semanas y en un lapso no superior a los 3 meses del postoperatorio. No hay datos publicados disponibles que demuestren la superioridad del inicio temprano del tratamiento o la falta de eficacia cuando se comienza más allá de este período³. Por lo anteriormente expuesto, nos preguntamos si la primera paciente podría aún beneficiarse en términos de supervivencia libre de recurrencia del uso de mitotane adyuvante, considerando las características histopatológicas y secretoras del tumor, así como el contexto en que se realizó el diagnóstico. Esta medicación es de acceso limitado en nuestro medio, motivo por el cual en el segundo caso no pudo iniciarse en el momento oportuno y se decidió tener una conducta expectante. Ante la remoción completa del CA se enfrenta el dilema de tratar mediante terapia adyuvante o no⁷. Cabe destacar que aún la enfermedad localizada tiene un alto riesgo de recurrencia (50–70%), especialmente en los 2 primeros años después de la cirugía radical⁸. En tanto se produzcan avances significativos, deberemos guiar el proceso de decisión clínica utilizando el mejor juicio clínico y la experiencia personal⁷.

Bibliografía

1. Kerkhofs TM, Verhoeven RH, Van der Zwan JM, et al. Adrenocortical carcinoma: a population-based study on incidence and survival in the Netherlands since 1993. *Eur J Cancer* 2013; 49: 2579-86.
2. Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev* 2014; 35: 282-26.
3. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2018; 179:1-46.
4. Abiven-Lepage G, Coste J, Tissier F, et al. Adrenocortical carcinoma and pregnancy: clinical and biological features and prognosis. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 793-00.
5. Thampi A, Shah E, Elshimy G, Correa R. Adrenocortical carcinoma: a literature review. *Transl Cancer Res* 2020; 9: 1253-64.
6. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: G1-34.
7. Terzolo M, Ardito A, Zaggia B, et al. Management of adjuvant mitotane therapy following resection of adrenal cancer. *Endocrine* 2012; 42: 521-5.
8. De Filpo G, Mannelli M, Canu L. Adrenocortical carcinoma: current treatment options. *Curr Opin Oncol* 2021; 33: 16-22.