

Carcinoma adrenocortical oncocítico virilizante

Valeria Fernández-Casado*, Florance Cárdenas-Palomino**, Eduardo Reyna-Villasmil***

Resumen

Las neoplasias oncocíticas se encuentran raramente en la glándula suprarrenal. Suelen ser benignos y no funcionales. Existen informes extremadamente limitados de neoplasias oncocíticas suprarrenales. Alrededor del 20% de las neoplasias oncocíticas adrenocorticales muestran componentes malignos y el 10-20% produce hormonas que pueden causar desbalances hormonales. Se presenta un carcinoma adrenocortical oncocítico virilizante en mujer de 35 años de edad quien acudió a consulta por presentar hipomenorrea secundaria de seis meses de duración acompañada de hirsutismo y agravamiento del acné que afectaba principalmente la cara. El examen de laboratorio revela niveles elevados de testosterona libre. La tomografía computada mostró tumor multinodular en la glándula suprarrenal derecha con necrosis central y sin evidencia de linfadenopatía o invasión de estructuras que la rodeaban. Se programó la adrenalectomía derecha lográndose resección completa del tumor. Después de la cirugía, se normalizaron los ciclos menstruales, el hirsutismo, el acné y el resto de las pruebas. El examen histopatológico del tumor fue compatible con carcinoma adrenocortical oncocítico.

Palabras Clave: Neoplasias oncocíticas; Carcinoma adrenocortical oncocítico; Glándula suprarrenal; Tumor virilizante.

Adrenal Oncocytic Virilizing Carcinoma

Valeria Fernández-Casado, Florance Cárdenas-Palomino, Eduardo Reyna-Villasmil

Abstract

Oncocytic neoplasms are found more rarely in the adrenal gland. They are usually benign and non-functional. There are limited reports of adrenal oncocytic neoplasms. About 20% of adrenocortical oncocytic neoplasms show malignant components and 10-20% produce hormones that can cause hormonal imbalances. We present a virilizing oncocytic adrenocortical carcinoma in a 35-year-old woman who consulted for hypomenorrhea accompanied by hirsutism and face acne worsening. Laboratory test revealed high levels of free testosterone. Computed tomography showed multinodular tumor of the right adrenal gland with central necrosis and without evidence of lymphadenopathy or invasion of surrounding structures. A right adrenalectomy was performed. After surgery, menstrual cycle, hirsutism and acne, as well as hormonal tests were normal. Histopathological examination of tumor showed an oncocytic adrenocortical carcinoma.

Key words: Oncocytic adrenocortical carcinoma; Adrenal gland; Virilization.

Introducción

Las neoplasias oncocíticas pueden aparecer en varios órganos, pero generalmente surgen en tiroides, glándulas salivales y riñones⁽¹⁾.

Estas neoplasias se componen exclusivamente de oncocitos, que poseen amplio citoplasma eosinofílico y granular debido a colección mitocondrial

* Servicio de Endocrinología. Hospital "San Vicente de Paul". Ibarra. ECUADOR.

** Servicio de Cirugía. Hospital "San Vicente de Paul". Ibarra. ECUADOR.

*** Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Venezuela.

anómala⁽²⁾. Las neoplasias oncocíticas de la glándula suprarrenal son poco frecuentes, benignas y no funcionales. El carcinoma adrenocortical oncocítico (CAO) representa un raro subgrupo de neoplasias oncocíticas de la glándula suprarrenal⁽³⁾. Informes recientes indican que aproximadamente 20% de las neoplasias adrenocorticales oncocíticas muestran componentes malignos y 10-20% produce hormonas que pueden causar alteraciones hormonales. Hasta la fecha, solo se han reportado tres casos de CAO productor de testosterona en mujeres⁽¹⁾. Se presenta un caso de carcinoma adrenocortical oncocítico virilizante.

Presentación del caso

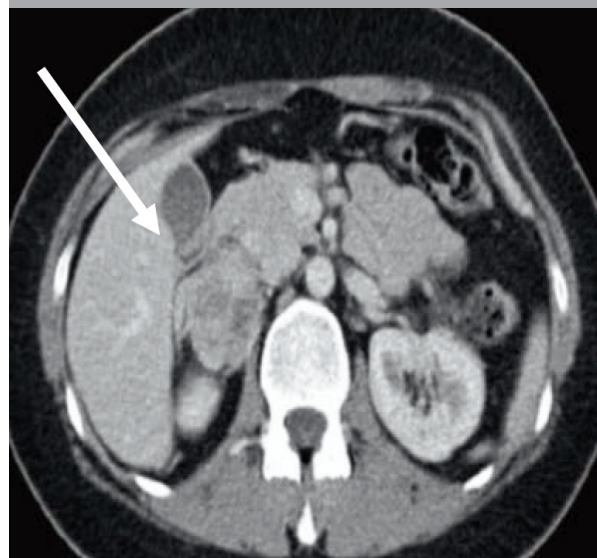
Paciente femenina de 35 años, II gestas, II para, quien consultó por hipomenorrea secundaria de seis meses de duración acompañada de hirsutismo y agravamiento del acné que afectaba principalmente la cara. Negó enfermedades concomitantes e historia familiar de cáncer.

Al examen físico se observó hirsutismo en cara, cuello, hombros y abdomen (6 puntos en la escala de Ferriman-Galloway). La evaluación cardiovascular era normal y la ginecológica no mostró tumoraciones pélvicas o aumento de volumen del clítoris. El resto del examen físico estaba normal, sin ninguna característica que sugiriera anomalía urológica o endocrina. Los exámenes de laboratorio mostraron una marcada elevación de las concentraciones de testosterona libre: 7,6 pg/ml (valor normal de 0,4 – 3,9 pg/ml), índice de andrógeno libre (39,6) cortisol matutino: 35,2 mcg/dl (valor normal 5 - 25 mcg/dl) con supresión incompleta por la prueba de bajas dosis de dexametasona. Los valores de globulina fijadora de hormonas sexuales, sulfato de dehidroepiandrosterona y hormona tiroestimulante estaban normales, al igual que los valores de las pruebas de función hepática y renal, electrolitos, creatinina y 17- cetosteroides en orina.

Debido a los hallazgos de laboratorio, se realizó ecografía abdominal encontrando tumoración sólida heterogénea en la porción superior del riñón derecho. La tomografía computada demostró tumor multinodular de 70 x 45 milímetros en la glándula suprarrenal derecha con necrosis central y sin evidencia de linfadenopatía o invasión de

estructuras que la rodeaban (**figura 1**). La glándula suprarrenal izquierda estaba normal.

Figura 1. Imágenes de tomografía computada de tumor multinodular en la glándula suprarrenal derecha con necrosis central.



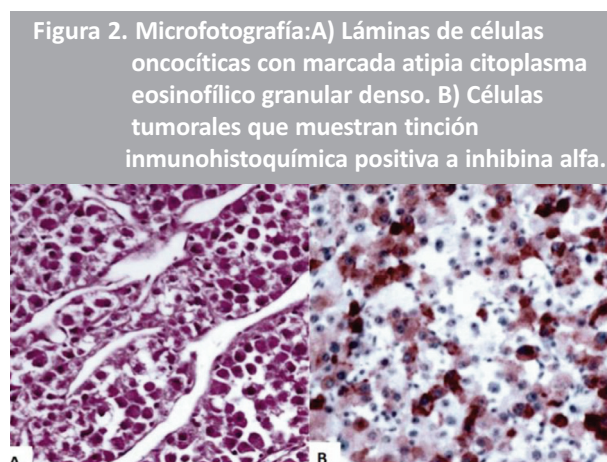
La radiografía de tórax y huesos largos fueron normales. Los valores plasmáticos de metanefrinas y cromogranina A estaban normales, por lo cual se descartó la posibilidad de feocromocitoma.

Se practicó adrenalectomía derecha, encontrándose tumor ubicado sobre el polo superior del riñón derecho en la región de la glándula suprarrenal, sólida, bien circunscrita y parcialmente encapsulada de 75 × 35 × 32 milímetros, con componentes lobulados, áreas homogéneas de color amarillo - gris pardo que alternaban con extensas áreas de necrosis y hemorragia. El tumor fue separado del riñón, no se encontraron evidencias de invasión a estructuras vecinas ni enfermedad residual posterior a la resección. El postoperatorio cursó sin complicaciones.

La evaluación anatomopatológica macroscópica mostró varios nódulos separados por tejido fibroso con un peso de 125 gramos. El tumor estaba casi completamente rodeado por una cápsula fibrosa con focos necróticos y micro-hemorrágicos. Se observó remanente de glándula suprarrenal adyacente al tumor con aplanamiento cortical y atrofia. Los hallazgos histopatológicos demostraron láminas de células tumorales oncocíticas con

CARCINOMA ADRENOCORTICAL ONCOCÍTICO VIRILIZANTE

citoplasma granular, eosinofílico, abundante y núcleos pleomórficos, vesiculares y excéntricos. En algunas áreas, las células tumorales se empaquetaron en grandes nidos. Se observó tasa mitótica de 3/10 por campo visual de alto poder, índice de proliferación de 25% y sin invasión linfática o vascular. La tinción inmunohistoquímica fue positiva para enolasa neuro-específica, inhibina alfa y sinaptotrofina y negativo para antígeno de membrana epitelial y cromogranina A (**figura 2**). Todos estos hallazgos llevaron al diagnóstico de CAO.



Luego de la cirugía, los ciclos menstruales, el hirsutismo y el acné mejoraron. Después de 5 semanas, las concentraciones plasmáticas de cortisol en la mañana (20 mcg/dl), testosterona libre (2,7 pg/ml) e índice de andrógenos libres (2,9) estaban normales. La prueba de supresión después de la administración de dexametasona también estaba normal dos meses después de la cirugía. El servicio de oncología no recomendó ningún tipo de terapia adyuvante. La paciente continúa en seguimiento ambulatorio regular. No existe evidencia de recurrencia local o metástasis en los estudios realizados a los 12 meses de seguimiento.

Discusión

Las neoplasias oncocíticas ocurren en una variedad de sitios, incluidas las glándulas paratiroides, glándula pituitaria, laringe y pulmón. Las neoplasias oncocíticas de la glándula suprarrenal son raras⁽⁴⁾. El CAO es un tumor raro que consiste en forma predominante de oncocitos (células epiteliales poligonales grandes con abundante citoplasma eosinofílico granular, núcleos redondos y nucléolos prominentes) con patrones difusos, anidados o

trabeculares⁽⁵⁾. Suelen ser lesiones solitarias que se presentan en adultos y sin predominio de sexo. En contraste, los carcinomas adrenocorticales convencionales afectan tanto a niños como a adultos y son más frecuentes en el sexo femenino⁽⁶⁾.

El CAO no puede ser diagnosticado en forma definitiva por imágenes, sin obtener muestras histopatológicas necesarias. No obstante, la tomografía por emisión de positrones con F18-fluorodeoxiglucosa sí es eficaz para la diferenciación benigna / maligna de los tumores adrenocorticales oncocíticos. También puede ser útil para evaluar la aparición de metástasis y recurrencia⁽⁷⁾.

Estos tumores se clasifican según el sistema Lin-Weiss-Bisceglia con los siguientes criterios principales: tasa mitótica de más de 5 mitosis / 50 campo visual de alto poder, cualquier mitosis atípica o invasión venosa. Los criterios menores incluyen gran tamaño (más de 10 centímetros y/o peso mayor de 200 gramos), necrosis e invasión capsular o sinusoidal. Cualquiera de los criterios principales indica malignidad y de uno a cuatro criterios menores es indicativo de potencial maligno incierto, mientras que la ausencia de todos los criterios mayores y menores indica comportamiento benigno⁽²⁾.

La aparición de células oncocíticas con abundante citoplasma eosinofílico granular es distintiva para realizar el diagnóstico. El perfil inmunohistoquímico del CAO muestra generalmente tinción positiva para citoqueratinas, vimentina, enolasa específica de neuronas y anticuerpos antimitocondriales y 70% expresan sinaptofisina, pero es negativo para cromogranina y proteína S-100⁽⁸⁾. La expresión de inhibina alfa en tumores adrenocorticales se considera que refleja el estado hormonal del tumor⁽⁹⁾. La inmunoreactividad diversa a la inhibina alfa en estos tumores puede ser indicativa de actividad hormonal como se observó en el presente caso. Pueden existir problemas para diferenciar el oncocitoma del CAO, ya que estos dos tipos de tumores generalmente contienen menos de 25% de células claras y muestran arquitectura difusa. Por lo tanto, se sugiere que los pacientes con CAO deben evaluarse de forma conservadora en ausencia de actividad mitótica, necrosis o invasión⁽⁶⁾.

Los diagnósticos diferenciales del CAO incluyen carcinoma adrenocortical convencional, variante eosinofílica del feocromocitoma, oncocitoma renal, variante eosinofílica del carcinoma renal de células cromóforas, carcinoma hepatocelular metastásico y carcinoma de células renales convencionales con células granulares predominantes⁽¹⁾. Los estudios auxiliares (tinción inmunohistoquímica y examen ultra-estructural) pueden ser útiles para realizar el diagnóstico diferencial. El CAO difiere del carcinoma adrenocortical convencional por la presencia de oncocitos. Aunque las neoplasias oncocíticas renales son morfológicamente similares, la tinción inmunohistoquímica pertinente ayuda en la diferenciación. Los feocromocitomas son tumores funcionales que producen hipertensión episódica, son positivos a la inmunotinción con vimentina, proteína S-100, sinaptofisina y cromogranina y el examen ultra-estructural muestra gránulos neurosecretorios. El carcinoma hepatocelular metastásico tiene inmunotinción positiva para hepar-1. Los oncocitomas renales generalmente son positivos exclusivamente para citoqueratina y antígeno de membrana epitelial. Los carcinomas renales de células cromóforas se tiñen positivamente para antígeno de membrana epitelial y citoqueratina, pero son negativos para vimentina y marcadores neuroendocrinos⁽¹⁰⁾.

Se pensaba que la producción hormonal del CAO era rara, pero diferentes estudios han documentado que estos tumores son funcionales en hasta 30% de los casos y su actividad incluye la secreción de cortisol, aldosterona y testosterona⁽³⁾. Este caso es el tercero reportado en el que se observa aumento de las concentraciones de testosterona relacionadas a la presencia de este tipo de lesiones oncocíticas.

Una pequeña proporción de neoplasias oncocíticas de la corteza suprarrenal exhibe características malignas. El tratamiento quirúrgico debe tener como objetivo la extirpación completa del tumor y la adrenalectomía laparoscópica puede ser una opción quirúrgica. Pero si el paciente no es candidato para la cirugía, radioterapia - quimioterapia con fármacos citotóxicos son opciones paliativas o curativas⁽¹⁾.

Se recomienda un seguimiento de los pacientes

con CAO de por lo menos 5 años después de la cirugía, debido a que puede invadir tejidos cercanos o producir metástasis a órganos distantes⁽¹⁾. La frecuencia de enfermedad localmente avanzada en el momento de la presentación es poco común comparado con el carcinoma adrenocortical convencional, cuya sobrevivencia promedio es de 14 a 32 meses⁽⁶⁾.

Conclusión

El CAO, un tumor raro y generalmente benigno, se presenta como una tumoración suprarrenal. Este es el informe del tercer caso de CAO virilizante en la revisión de la literatura latinoamericana, el cual se asoció con elevaciones de las concentraciones de testosterona que luego de la cirugía regresaron a la normalidad. Estos hallazgos aportan conocimientos sobre la variante morfológica de estos tumores y sobre el espectro funcional de los tumores malignos de la glándula suprarrenal. El tratamiento de estos tumores es quirúrgico.

Referencias

1. Sumner E, Acar BC, Acker MR. Oncocytic adrenocortical carcinoma: a rare adrenal tumor subtype. *Can J Urol*. 2017;24(3):8865-8867.
2. Bisceglia M, Ludovico O, Di Mattia A, Ben-Dor D, Sandbank J, Pasquinelli G, Lau SK, Weiss LM. Adrenocortical oncocytic tumors: report of 10 cases and review of the literature. *Int J Surg Pathol*. 2004;12(3):231-43.
3. Wong DD, Spagnolo DV, Bisceglia M, Havlat M, McCallum D, Platten MA. Oncocytic adrenocortical neoplasm clinicopathologic study of 13 new cases emphasizing the importance of their recognition. *Hum Pathol*. 2011;42(4):489-99.
4. Máximo V, Rios E, Sobrinho-Simões M. Oncocytic lesions of the thyroid, kidney, salivary glands, adrenal cortex, and parathyroid glands. *Int J Surg Pathol*. 2014;22(1):33-6.
5. Carré J, Grunenwald S, Vezzosi D, Mazerolles C, Bennet A, Meduri G, Caron P. Virilizing oncocytic adrenocortical carcinoma: clinical and immunohistochemical studies. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(8):662-666.
6. Ohtake H, Kawamura H, Matsuzaki M, Yokoyama E, Kitajima M, Onizuka S, Yamakawa M. Oncocytic adrenocortical carcinoma. *Ann Diagn Pathol*. 2010;14(3):204-8.
7. Sato N, Nakamura Y, Takanami K, Ono Y, Omata K, Morimoto R, Satoh F, Ise K, Yamada S, Kasajima A, Fujishima F, Watanabe M, Arai Y, Sasano H. Case report: adrenal oncocytoma associated with markedly increased FDG uptake and immunohistochemically positive for GLUT1. *Endocr Pathol*. 2014;25(4):410-5.
8. Kanitra JJ, Hardaway JC, Soleimani T, Koehler TJ, McLeod MK, Kavuturu S. Adrenocortical oncocytic neoplasm: A systematic review. *Surgery*. 2018;164(6):1351-1359.
9. Arola J, Liu J, Heikkilä P, Ilvesmäki V, Salmenkivi K, Voutilainen R, Kahri AI. Expression of inhibin alpha in adrenocortical tumors reflects the hormonal status of the neoplasm. *J Endocrinol*. 2000;165(2):223-9.
10. Subbiah S, Nahar U, Samujh R, Bhansali A. Heterosexual precocity: rare manifestation of virilizing adrenocortical oncocytoma. *Ann Saudi Med*. 2013;33(3):294-7.