



# Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

## Artículo de Revisión

### Tumores adrenocorticales en pediatría.

Adrenocortical tumors in children

Mercedes Llempén<sup>1</sup>, Gema Ramírez<sup>1</sup>, Rosa Cabello<sup>2</sup>, Catalina Márquez<sup>2,3</sup>

1 Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. 2 Unidad de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. 3 Unidad de Gestión Clínica de Pediatría Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España]

#### Correspondencia.

Mercedes Livia Llempén López

#### E-mail:

mercedes.llempen.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido: 26/06/19

Aceptado: 10/07/19

#### RESUMEN

Los tumores de la corteza suprarrenal (TCS) en pediatría constituyen una entidad rara y su manejo se deriva en gran parte de la experiencia obtenida en adultos. En los últimos años se ha adquirido mayor conocimiento de esta patología gracias a la colaboración de grupos internacionales. Presentamos una revisión actualizada de los principales aspectos epidemiológicos, clínicos y patológicos, haciendo énfasis en los aspectos diferenciales con los TCS de presentación en la edad adulta. Se resalta la asociación con síndromes de predisposición genética al cáncer como el síndrome de Li-Fraumeni y la importancia del estudio genético familiar. Asimismo se exponen los resultados de estudios internacionales para el tratamiento de los tumores adrenocorticales en pediatría y las recomendaciones actuales de manejo.

**Palabras clave:** Adenoma adrenocortical, carcinoma adrenocortical, tumores adrenocorticales en pediatría

#### SUMMARY

Childhood adrenocortical tumors (ACT) are rare and the care for these patients is based on extrapolation from adults. Over recent years, it has been acquired greater knowledge thanks to the collaboration of international groups. Here, we present an updated review of the main epidemiological, clinical and pathological aspects focusing in comparison with their counterparts in adults. We highlighted the association with cancer predisposition syndromes such as Li-Fraumeni syndrome and the importance of the family genetic studies. We finally summarize results of international studies in treatment of pediatric adrenocortical tumors.

Key words: adrenocortical adenoma, adrenocortical carcinoma, Childhood

## Introducción

Los tumores de la corteza suprarrenal (TCS) comprenden el 0.2% de los tumores malignos en niños y adolescentes y se incluyen dentro del espectro de enfermedades raras. En Estados Unidos la incidencia es de 0.3 casos por millón de habitantes por año lo que supone el diagnóstico de 25 casos nuevos por año <sup>1</sup>. No obstante, existen variaciones geográficas y es remarcable la situación particular de la región sureste de Brasil donde incidencia de TCS es 10-15 veces mayor <sup>2,3</sup>. La edad media de diagnóstico es 3.2 años con predominio del sexo femenino (1.6/1 en la infancia y 4.5/1 en la adolescencia). La mayoría de los datos que conocemos proceden del International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry (IPACTR) ([www.stjude.org/ipactr](http://www.stjude.org/ipactr)) fundado en 1990 en el St. Jude Children's Research Hospital de Memphis y el Hospital de Clínicas de Curitiba (Brasil), con el objetivo de centralizar los estudios epidemiológicos, clínicos, biológicos, moleculares e investigar nuevas vías de tratamiento.

## Predisposición genética

Los TCS están relacionados con una alteración genética subyacente hasta en el 95% de los casos brasileños y más del 50% de casos alrededor del mundo. En la gran mayoría de ellos el factor responsable es una mutación germinal del p53. El p53 es un gen supresor tumoral que ejerce un papel clave en la regulación de la respuesta de las células frente a situaciones de estrés oxidativo; en situaciones de daño detiene el ciclo celular y si éste es suficientemente grave conduce a las células a la apoptosis. Por esto, el p53 recibe el nombre de "guardián del genoma". El rol del p53 en el desarrollo de TCS se reconoció por primera vez al identificar a los carcinomas adrenocorticales como tumores característicos del espectro tumoral del síndrome de Li-Fraumeni, enfermedad genética hereditaria de

predisposición al cáncer producida por una mutación en este gen. Actualmente está aceptada la obligatoriedad de realizar el estudio genético del p53 en todos los pacientes con TCS sin importar la historia oncológica familiar previa.<sup>5,6</sup>

Los TCS también se han descrito en asociación con otras enfermedades genéticas como la hiperplasia adrenal congénita, síndrome de Beckwith-Wiedeman, McCune-Albright y MEN-1.

## Presentación clínica

Existen diferencias significativas entre los tumores de la corteza suprarrenal en adultos y niños. Mientras que en adultos la mayoría de casos corresponden a adenomas detectados incidentalmente y no producen síntomas, el 90% de los TCS en niños son funcionantes, es decir secretan hormonas. Estas hormonas son las que se sintetizan habitualmente en las 3 capas de la corteza suprarrenal y comprenden: andrógenos, glucocorticoides y mineralocorticoides.<sup>4</sup>

La forma más común de presentación (90% de los casos) es la virilización secundaria a la producción de andrógenos. La historia clínica narra aparición temprana y rápidamente progresiva de vello púbico y axilar, aumento de tamaño y pigmentación del pene/escroto en niños y el clítoris en niñas, acné, olor corporal, cambios en la voz, aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración esquelética<sup>4,7,8</sup>.

La segunda forma de presentación en frecuencia (30%) se debe a la hiperproducción de glucocorticoides que derivan en un síndrome de Cushing: fascies cushingoide, obesidad, distribución central de la grasa e hipertensión arterial. La presentación con síntomas derivados de hipersecreción de mineralocorticoides conocida como síndrome de Conn es muy infrecuente y comprende

cefalea, debilidad muscular, poliuria, palpitations, hipocalcemia e hipertensión. Tanto el síndrome de Cushing como el síndrome de Conn suele coexistir con los signos de virilización y pueden estar incluso enmascarados por una clínica florida de virilización. Es importante destacar que se encuentra hipertensión arterial en la mitad de los niños con TCS y no se debe pasar por alto su diagnóstico.

La ausencia de afectación del estado general del paciente sumado a la ganancia de peso y aceleración del crecimiento puede dar la imagen de un niño "saludable" y derivar en retrasos diagnósticos importante. En una serie de Curitiba<sup>2</sup> se describe un intervalo medio de 10 meses (3 días - 61 meses) entre la primera manifestación clínica y el diagnóstico. Para disminuir estos retrasos se recomienda tanto al pediatra de atención primaria como al endocrinólogo infantil especial atención a los casos de menores de 4 años con pubarquia y menores de 10 años con síndrome de Cushing; en todos ellos se se debe descartar la presencia de un tumor adrenocortical subyacente.

## Diagnóstico

El diagnóstico de los tumores adrenocorticales se basa en estudios hormonales, de imagen y anatomía patológica.

### *Estudios hormonales*

El objetivo es detectar el origen suprarrenal de las hormonas producidas por el tumor, esta confirmación establece el diagnóstico clínico y evita estudios adicionales innecesarios, principalmente una biopsia diagnóstica,

procedimiento que aumenta el estadiaje tumoral. Los estudios que se recomiendan, guiados por la clínica del paciente, son:

- Hiperandrogenismo: Testosterona libre o total, androstendiona, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) de producción exclusiva adrenal.
- Hiper cortisolismo: Cortisol en saliva a las 00:00, cortisol en orina de 24 horas, cortisol en sangre a las 8:00am, test de supresión con dexametasona, ACTH.
- Hiper aldosteronismo: Actividad de renina plasmática, aldosterona sérica.
- Medición de catecolaminas en orina para descartar feocromocitoma.

Además del diagnóstico etiológico, la evaluación hormonal tiene como objetivos adicionales evaluar la necesidad de sustitución corticoidea después de la cirugía y servir como marcador de seguimiento.<sup>8</sup>

### *Estudios de imagen*

La modalidad de imagen recomendada es el TC o la RM abdominal con contraste, la ventaja de esta última en pediatría es la ausencia de radiación ionizante. Los tumores adrenocorticales presentan apariencia variable y heterogénea con zonas de necrosis, hemorragia y calcificaciones hasta en el 30% de los casos, siendo más frecuentes de localización central. Puede existir invasión local a los órganos adyacentes y extensión tumoral a la vena renal y/o vena cava inferior<sup>8</sup>. Aunque es rara, también se han descrito casos de ruptura espontánea tumoral<sup>9,10</sup>. (Figura 1.)



Figura 1: Reconstrucción coronal de TC con contraste. Carcinoma suprarrenal derecho (15 x 10 x 10 cm) con sangrado intratumoral en niño de 6 años.

La enfermedad puede ser metastásica al diagnóstico y los órganos afectados son ganglios linfáticos regionales y a distancia, hígado, pulmón y hueso. En todos los casos se debe realizar un TC de tórax prestando especial interés en el área supraclavicular por posibilidad de metástasis a dicho nivel. La gammagrafía con Tc99 se recomienda en caso de sospecha clínica de afectación ósea. Se han descrito excepcionalmente metástasis en piel y en SNC.

El PET-TC con FDG cobra importancia en el estadiaje de los tumores adrenocorticales que se presentan como una masa heterogénea con elevada avidéz por la FDG mayor que el parénquima hepático circundante. Se ha intentado establecer puntos de corte que permitan diferenciar tumores benignos y malignos, y algunos estudios intentan establecer un factor pronóstico del SUV. El PET-TC se utiliza tanto para el diagnóstico como para la evaluación de la respuesta y la detección de recaídas. (Figura 2).

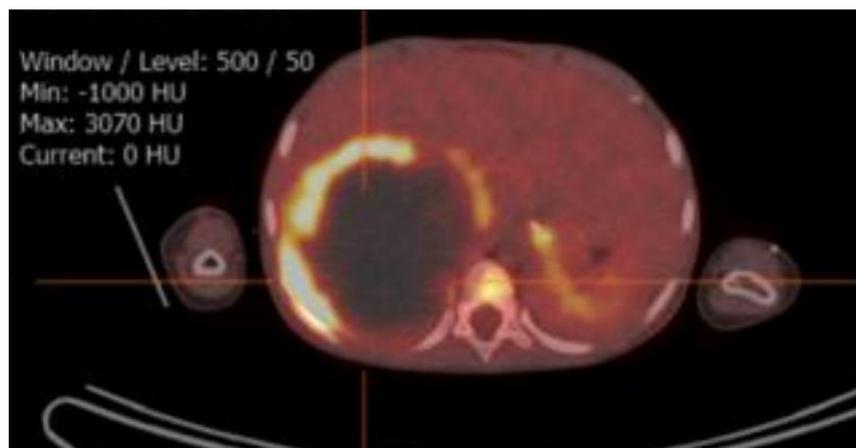


Figura 2: PET-TC con FDG del mismo paciente. Masa con halo hipermetabólico (SUV 4.7) y centro sin actividad que se corresponde con sangrado intratumoral. Adenopatías Mediales abdominales y activación de médula ósea (no se aprecian en la figura.)

### Anatomía patológica

Los tumores adrenocorticales se dividen de forma clásica en tumores benignos y malignos, es decir, adenomas y adenocarcinomas. A pesar de que existen varios sistemas de estadificación que incluyen características clínicas, histológicas e inmunohistoquímicas, los criterios de Weiss son los más ampliamente utilizados para determinar el potencial maligno de un TCS. Con estos criterios el 10% de los TCS en adultos son malignos mientras que el 90% de los casos pediátricos se clasifican como adenocarcinomas. Esta elevada tasa de malignidad en pediatría contrasta con el buen pronóstico que presentan.<sup>11</sup> En 2003, Wieneke y colaboradores<sup>12</sup> publicaron un estudio realizado en 83 pacientes con tumores adrenocorticales para determinar si los criterios utilizados en adultos determinan el comportamiento y pronóstico en niños. En este estudio se examinan una serie de criterios histológicos: invasión capsular, invasión vascular, invasión extraadrenal, patrón de crecimiento, necrosis, eosinofilia citoplasmática, necrosis, radio citoplasma/núcleo, nucleolo prominente, figuras mitóticas atípicas, fibrosis y calcificaciones. Tras un seguimiento medio de 12.5 años, sólo el 32% de los tumores clasificados como malignos se comportaron

como tal. Por consiguiente, los autores proponen unos criterios específicos para la clasificación de TCS en la edad pediátrica (Tabla 1).

Tabla 1: Criterios de Wieneke para TCS en pediatría

ESTADIO	DEFINICION (IPACTR)
I	Resección completa del tumor con márgenes negativos, peso ≤ 200g, sin metástasis
II	Resección completa del tumor con márgenes negativos, peso > 200g, sin metástasis
III	Tumor con metástasis a ganglios linfáticos regionales Tumor residual Tumor inoperable
IV	Tumor con metástasis a distancia

### Estadíaaje

A diferencia de los TCS en adultos en los que la histología es fundamental, en niños se ha demostrado que la edad (<3 años), el tamaño tumoral (<200g) y el estadio bajo (I) son factores pronósticos favorables de especial importancia con excelente pronóstico a pesar de los

hallazgos histológicos<sup>4</sup>. El sistema de estadiaje del IPACTR se describe en la Tabla 2.

Tabla 2: Sistema de estadiaje IPACTR para TCS en pediatría

<b>Criterios (1 punto cada uno)</b>
Peso tumor > 400g
Tamaño del tumor > 10.5 cm
Extensión a tejidos periadrenales
Invasión a vena cava
Invasión venosa Invasión capsular
Necrosis tumoral
>15 mitosis / 20 campo gran aumento
Mitosis atípicas

0-2 Benigno; 3 Intermedio; 4-9 Maligno

### Cirugía

Es la piedra angular del tratamiento de los TCS en pediatría, la resección completa de la enfermedad locoregional es curativa en los estadios tempranos siendo esta el factor pronóstico más importante.<sup>4,13</sup>

Se recomienda abordaje transabdominal. Debido a que los TCS son tumores altamente friables que se encuentran adheridos a estructuras adyacentes, es frecuente la ruptura de la cápsula con diseminación abdominal. Se debe tener en cuenta la posibilidad de trombo tumoral en la vena cava inferior. En algunos casos, se precisa la resección en bloque de órganos adyacentes afectados: riñón, porciones del páncreas, hígado, etc.

El muestreo de nódulos linfáticos retroperitoneales se recomendaba de forma rutinaria, sin embargo los resultados del estudio ARAR0332 no han demostrado beneficio adicional de esta medida en los tumores estadio II.<sup>13,14</sup>

En tumores productores de corticoides se debe considerar la adrenal contralateral como

suprimida e instaurar pauta de sustitución con corticoides pre y postquirúrgica.

### Quimioterapia y mitotane

En aquellos pacientes con enfermedad avanzada (estadios III y IV) o con alto riesgo de recurrencia está indicado el tratamiento adyuvante sistémico con quimioterapia y/o mitotane.<sup>13,14</sup>

El mitotane (orto,para,dicloro-,difenil-,dicloroetano), un derivado sintético del insecticida DDT (diclorodifeniltricloroetano suprime la síntesis hormonal de corticoides por bloqueo de la enzima 11-b-hidroxilasa. A altas dosis es además citotóxico para las células de la zona fascicular y reticular de la corteza suprarrenal produciendo necrosis adrenal bilateral. Su uso en pacientes afectos de carcinomas de la corteza suprarrenal ha demostrado una reducción tumoral objetiva en el 25% de los casos, así como control de la secreción hormonal en la mayor parte de ellos. Los niveles terapéuticos mantenidos durante largos periodos de tiempo están en relación directa con el efecto antitumoral del mitotane obteniéndose una respuesta adecuada cuando los niveles séricos se mantienen por encima de 14 microgramos/ml durante un tiempo prolongado. Sin embargo, los efectos secundarios pueden limitar la duración del tratamiento. Estos son principalmente gastrointestinales: vómitos, diarrea, dolor abdominal y neurológicos: somnolencia, ataxia y vértigo. Estos efectos pueden aparecer a partir de concentraciones > 20microgramos/l. Debido a su efecto adrenolítico, todos los pacientes tratados con mitotane deben recibir tratamiento sustitutivo con hidrocortisona y fludrocortisona. Otra limitación del tratamiento con mitotane es que, al alterar la producción de hormonas adrenales, altera su uso como marcador de recurrencia tumoral.

La combinación de mitotane con fármacos quimioterápicos que contengan platinos y etopósido ha sido ampliamente investigada en adultos. En pediatría, el grupo IPACTR

recomienda el uso de carboplatino (para evitar la toxicidad renal del cisplatino), etopósido y doxorubicina<sup>13</sup>. El esquema terapéutico utilizado en este estudio se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3: Esquema de tratamiento ARAR0332

Mitotane:
- Dosis inicial: 1 – 2 g/m <sup>2</sup> /día
- Ajuste de dosis según niveles plasmáticos hasta 14-20 mcg/ml
- Duración: 8 meses
Quimioterapia:
- Cisplatino 50mg/m <sup>2</sup> . Día 1 y 2
- Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> . Día 1 al 3
- Doxorubicina 25 mg/m <sup>2</sup> . Día 4 y 5
- Filgrastim 5 mcg/kg/d hasta neutrófilos >5000
- Total: 8 ciclos

## Radioterapia

Estos tumores son por lo general radioresistentes. Además, dada la elevada prevalencia de mutaciones en el gen p53 en estos pacientes, la posibilidad de segundos tumores tras la RT es elevada. Por lo tanto, la radioterapia no está indicada en el tratamiento de los TCS.<sup>13</sup>

El ARAR0332<sup>13</sup> Un estudio del Children's Oncology Group (COG), abierto para pacientes con tumores adrenocorticales durante el periodo 2006-2013. Su objetivo principal: evaluar los resultados de las diferentes modalidades de tratamiento utilizadas en niños con TCS, derivados de la experiencia en adultos. Se reclutaron 78 pacientes (51 niñas). Los casos más avanzados (estadio IV) se relacionaron con mayor edad (edad media 13 años vs 1.5 años en estadio I), menor frecuencia de virilización (50% vs 91% en estadio I) y mayor frecuencia de síndrome de Cushing (61% vs 20% en estadio I). Los resultados<sup>14</sup> se resumen a continuación:

Estadio I: Pronóstico excelente sólo con cirugía

Estadio II: Tumores >200g. Elevada recurrencia que no mejoran con la resección ganglionar retroperitoneal. Se consiguen altas tasas de rescate tras la recaída.

Estadio III: Muy buen pronóstico con cirugía y tratamiento sistémico. Estadio IV: Mal pronóstico a pesar de cirugía y tratamiento sistémico.

La supervivencia (tabla 4) es elevada en los estadios precoces y ha mejorado considerablemente con el tratamiento sistémico en los estadios avanzados localmente. Sin embargo, en la enfermedad sistémica los resultados continúan siendo pobres y se requiere nuevas líneas de tratamiento para estos pacientes de alto riesgo.

Tabla 4: Supervivencia de los tumores corticoadrenales (ARAR0332)

Estadio	SLE 3a	SG 3a
I	88.90%	92.30%
II	53.30%	86.10%
III	77%	100.00%
IV	14.30%	13.30%

## Conclusiones

A pesar de la poca frecuencia de los tumores de la corteza suprarrenal en pediatría, es importante reconocer la virilización en el niño como forma de presentación clásica, lo que nos recuerda que en oncología pediátrica no todo es "tumor". La participación de un equipo multidisciplinario en el manejo de estos niños es fundamental, así como la colaboración en el registro internacional de casos tan infrecuentes, lo que llevará a un conocimiento más preciso de esta patología y una mejoría en la supervivencia en estadios más avanzados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ries L, Smith M, Gurney J, Linet M, Tamra T, Young J, Bunin G. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program. Bethesda 1999; NIH Pub. N° 99 – 4649.
2. Sandrini R, Ribeiro R, De Lacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (7): 2027 – 2031
3. Martos-Moreno G, Pozo-Román J, Argente J. Tumores Suprarrenales en la Infancia. *An Pediatric (Barc)* 2013; 79 (3): 187.e1-187.e16
4. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, Miranda E, Caran E, Oliveira-Filho A, Marques R, Pianovski M, DeLacerda L, Cristofani L, Jenkins J, Rodriguez- Galindo C, Ribeiro R. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol* 2004; 22 (5): 838 – 845
5. Wasserman J, Novokmet A, Eichler-Jonsson C, Ribeiro R, Rodriguez-Galindo C, Zambetti G, Malkin D. Prevalence and Functional Consequence of TP53 Mutations in Pediatric Adrenocortical Carcinoma: A Children’s Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2015; 33 (6): 602 – 609.
6. Pinto E, Ribeiro R, Figueiredo B, Zambetti G. TP53 – Associated Pediatric Malignancies. *Genes & Cancer*. 2011; 2(4): 485-490.
7. Alolio B, Fassnacht M. Clinical Review: Adrenocortical carcinoma: Clinical Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (6): 2027 – 2037
8. Else T, Kim A, Sabolch A, Raymond V, Kandathil A, Caoili E, Jolly S, Miller B, Giodano T, Hammer G. Adrenocortical Carcinoma. *Endocr Rev* 2014; 35 (2): 282–326.
9. Baksi A, Gupta S, Ray U, Ghosh S. Spontaneous retroperitoneal haemorrhage in a Young adult. *BMJ Case Rep* 2014. doi:10.1136/bcr-2013-202361
10. Chung J, Cho D, Lee J, Kwon D, Chung D, Chung M. Spontaneous rupture of a functioning adrenocortical carcinoma. *Yonsei Med J*. 2010; 51 (6):974–977.
11. Dehner L, Hill D. Adrenal cortical neoplasms in children: why so many carcinomas and yet so many survivors? *Pediatr Dev Pathol*. 2009; 12 (4) 284 –91.
12. 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 (7): 867 –881
13. Children’s Oncology Group ARAR0332. Treatment of Adrenocortical Tumors with Surgery plus Lymph Node Dissection and Multiagent Chemotherapy – A Groupwide Phase III Study. CureSearch Children’s Oncology Group. 2006
14. Rodriguez-Galindo C, Pappo A, Krailo M, Pashankar F, Monteiro Caran E, Hicks J, McCarville M, Weldon C, Malkin D, Zambetti G, Conclaves de Oliveira Filho A, LaQuaglia M, Mastellaro M, Ribeiro R. Treatment of childhood adrenocortical carcinoma (ACC) with surgery plus retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) and multiagent chemotherapy: Results of the Children’s Oncology Group ARAR0332 protocol. *J Clin Oncol* 2016; 34 (15) suppl, 10515-10515

Citar como: Llempén M, Gema Ramírez G, Cabello R, Márquez C. Tumores adrenocorticales en pediatría. *Rev méd Trujillo* 2019;14(3):152-59