

029121



1971

1971

1971

1971

Cameroon

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD N^o. 25
MONTERREY, NUEVO LEON



ESPECTRO CLINICO-PATOLOGICO DE LAS
ENFERMEDADES DE LA GLANDULA ADRENAL EN
ESPECIMENES QUIRURGICOS. ANALISIS DE 14 AÑOS
EN MATERIAL DE LA U.M.A.E. N^o. 25

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ANATOMO PATOLOGO

PRESENTA:

DRA. SONIA CANDELARIA CASILLAS GODOY

ASESOR:

DR. JUAN JESUS OJEDA IBARRA

MONTERREY, NUEVO LEON

FEBRERO 2005

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 25

MONTERREY, NUEVO LEÓN



**ESPECTRO CLÍNICO-PATOLÓGICO DE LAS ENFERMEDADES
DE LA GLÁNDULA ADRENAL EN ESPECIMENES
QUIRÚRGICOS. ANÁLISIS DE 14 AÑOS EN MATERIAL DE LA
U.M.A.E. NO. 25.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ANATOMO
PATÓLOGO**

PRESENTA


DRA. SONIA CANDELARIA CASILLAS GODOY

ASESOR

DR. JUAN JESÚS OJEDA IBARRA

MONTERREY, NUEVO LEÓN

FEBRERO 2005


DR. JUAN JESÚS OJEDA IBARRA.
MÉDICO ANATOMO PATÓLOGO.
ADSCRITO AL SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
U.M.A.E. No. 25 I.M.S.S.
ASESOR DE TESIS.

DR. HÉCTOR ELOY TAMEZ PÉREZ.
MÉDICO ENDOCRINÓLOGO.
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA.
U.M.A.E No 25 I.M.S.S.
COLABORADOR.

DRA. SONIA CANDELARIA CASILLAS GODOY.
MÉDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO.
ANATOMÍA PATOLÓGICA.
U.M.A.E No 25 I.M.S.S.
TESISTA

ÍNDICE

Agradecimientos	4.
Introducción	5.
Planteamiento del problema	6.
Justificación	17.
Objetivos	19.
Hipótesis	20.
Material y métodos	21.
Resultados	22.
Conclusiones	26.
Gráficas	29.
Imágenes	36.
Referencias	42.

AGRADECIMIENTOS

A todo el personal del departamento de Anatomía Patológica de la U.M.A.E No25 IMSS Monterrey Nuevo León.

A la Q.F.B Adriana Isabel Gallardo Gómez, Q.F.B Josefina de la Rosa Alarcón e histotecnóloga Denisse Alejandra Vázquez Chapa por la realización de los paneles de inmunohistoquímica.

A los Biólogos René Reynaga Piña y Hugo A. González Hernández por los recortes y búsqueda de laminillas y bloques de parafina.

A los profesores de la U.M.A.E No 25 del IMSS en particular al Dr. Juan Jesús Ojeda Ibarra y al Dr. Héctor Eloy Tamez Pérez por su asesoría y colaboración. A mi compañero el Dr. José Guadalupe Nuñez Montañéz por su gran ayuda, tiempo y paciencia.

INTRODUCCIÓN

La glándula suprarrenal es un órgano par, que se encuentran localizadas en el retroperitoneo, entre las caras supero mediales de los riñones y el diafragma, donde se rodean de tejido conjuntivo que contiene abundante grasa perirrenal. Estas glándulas están envueltas por una fascia renal, a través de la cual se insertan en el diafragma, sin embargo del riñón las separa un tejido fibroso. La glándula derecha es triangular, anterior al diafragma y establece contacto con la vena cava inferior en la parte antero medial, y con el hígado en la cara antero lateral. La glándula izquierda es semilunar, se relaciona con el bazo, el estómago, páncreas y el pilar izquierdo del diafragma. Los bordes mediales de las glándulas suprarrenales se distancian unos 4 a 5 cm. En esta zona y de derecha a izquierda se encuentran la vena cava inferior, el pilar derecho del diafragma, el ganglio celiaco, el tronco celiaco, la arteria mesentérica superior y el pilar izquierdo del diafragma. Formadas por corteza y médula, son diferentes tanto en su desarrollo embriológico, como en su estructura y función. La corteza de origen mesodérmico, se divide en tres zonas que están bajo la influencia de la hormona adrenocorticotrofica (ACTH), inmediatamente por debajo de la cápsula la zona glomerular, se compone de células bien contorneadas en racimos pequeños y trabeculas cortas; la zona fascicular formada por células grandes, núcleo central de citoplasma abundante, con el típico aspecto esponjoso debido al gran contenido de vacuolas de lípidos, membranas bien definidas, dispuestas en bandas o cordones; y por último la zona reticular, sus células se arreglan de una manera casual, son más pequeñas que las de la fascicular, con un citoplasma granular y ácido-filo, con poco o nada de lípido, algunas contienen lipofuscina en el citoplasma. Los tres tipos distintos de esteroides que se sintetizan son: 1) glucocorticoides (sobre todo cortisol), fabricados

principalmente en la zona fascicular con una pequeña contribución de la zona reticular, 2) mineralocorticoides, de los que el más importante es la aldosterona y que se producen en la zona glomerular y 3) esteroideos sexuales (estrógenos y andrógenos), fabricados sobre todo en la zona reticular. La médula de origen neuroectodérmico, está formada por células cromafines así llamadas por su color pardo-negruzco que adquieren cuando entran en contacto con dicromato potásico (líquido de Zenker), son de forma poligonal, redondeadas u ovaladas, citoplasma abundante, granular y usualmente basófilo, algunas veces amfófilo, el cual contiene gránulos citoplásmicos, donde se almacenan las catecolaminas, de bordes poco definidos, estas sintetizan y secretan catecolaminas (principalmente epinefrina y norepinefrina), en respuesta a señales procedentes de las fibras nerviosas preganglionares del sistema nervioso simpático. La norepinefrina es un neurotransmisor local, sobre todo de las neuronas posganglionares simpáticas, y solo alcanza la circulación en pequeñas cantidades. La epinefrina se secreta directamente al sistema vascular y se une a los receptores adrenérgicos alfa y beta de distintos tipos de células, en las que activa segundos mensajeros y una cascada de reacciones enzimáticas que intervienen en las acciones sistémicas de la hormona. Como las células secretoras forman parte del sistema neuroendocrino, también pueden sintetizar diversas aminas y pépticos bioactivos, como la histamina, la serotonina, la renina, la cromogranina A y neuropéptidos hormonales. Las catecolaminas ejercen muchos efectos que permiten al individuo adaptarse con rapidez a los cambios del medio ambiente. Se encuentran células neuroendocrinas similares a las cromafines ampliamente dispersas en un sistema de grupos y nódulos fuera de las suprarrenales, que junto con la médula, forman el sistema de paraganglios. Estos paraganglios extrasuprarrenales están íntimamente asociados con el sistema nervioso autónomo y pueden dividirse en tres grupos, según su distribución anatómica: 1) branquiomérico, 2)

intravagal y 3) aortosimpático. Los paraganglios branquioméricos e intravagales asociados al sistema parasimpático se sitúan junto a las grandes arterias y a los nervios craneales de la cabeza y cuello, entre ellos destacan los cuerpos carotideos. Los ganglios intravagales, como su nombre implica, se distribuyen a lo largo del nervio vago. La cadena aortosimpática está asociada a ganglios segmentarios del sistema simpático y, por tanto, se distribuyen fundamentalmente a lo largo de la aorta abdominal. A este grupo pertenecen los notables órganos de Zuckerkandl , próximos a la bifurcación aórtica. Histológicamente, todos los paraganglios están formados por células muy similares a las de la médula suprarrenal. Aunque muchos de ellos son funcionantes, otros no lo son y no existe una proporción directa entre la reacción cromafin y la cantidad de catecolaminas liberadas. Algunos de los paraganglios branquiméricos, en especial los cuerpos carotideos, son quimiorreceptores capaces de controlar los niveles de oxígeno y de anhídrido carbónico de la sangre. Además existe una segunda población de células en la médula llamadas de sostén o sustentaculares, localizadas en la periferia en nidos o trabéculas, en las cuales se dificulta su identificación con las tinciones de rutina, por lo que se pueden demostrar con proteína S 100.

La distinción morfológica entre los tumores corticales y medulares suprarrenales puede causar dificultad. Por lo que se requiere de un panel de inmunohistoquímica para distinguir entre tumores corticales y medulares. Estudios anteriores han demostrado que la inhibina, Melan A y bcl-2 parecen ser marcadores útiles para los tumores corticales suprarrenales, se ha observado un nivel alto de la expresión de calretinina en corteza normal pero no en la médula y recientemente se ha demostrado ser positivo en el 73% de los tumores corticales. La inmunodetección de la expresión de c-kit se ha utilizado recientemente para el diagnóstico de tumores de médula suprarrenal y feocromocitomas, y los tumores que la expresan pueden potencialmente beneficiarse

con el tratamiento del inhibidor cinasa de tirosina del c-kit; aunque no se ha evaluado en tumores corticales suprarrenales. La calretinina es una proteína de los puentes de calcio, primero descubierto en nervios, posteriormente en mesotelio y de los cordones sexuales ováricos-estromal, por lo que se ha utilizado como marcador de tumores de estos orígenes. C-kit (CD 117), receptor transmembrana tirosina quinasa, juega un rol importante en la fosforilación de la tirosina y la activación subsecuente de la cascada intracelular controlando la proliferación, apoptosis y diferenciación celular. El c-kit se encuentra en una gran variedad de tejidos, mastocitos, células intersticiales de Cajal del tubo digestivo y sus correspondientes neoplasias. El Melan A y la inhibina son positivos para otros tumores no adrenales como melanomas y angiomiolipomas (Melan A) y tumores epiteliales ováricos y del cordón sexual-estromal (Melan A e inhibina).El feocromocitoma y tumores adrenocorticales pueden expresar ciertos marcadores neuroendocrinos tales como sinaptofisina, enolasa neuronal específica, pero no cromogranina, este es característicamente positivo en feocromocitoma, pero negativo en tumores adrenocorticales. El A103 es un anticuerpo monoclonal dirigido contra un antígeno en las células del melanoma, reconocido por los linfocitos T llamados Melan A o MART-1, aunque se ha utilizado comúnmente para melanoma maligno, Busam y cols han reportado innumoreactividad a A103 en tumores corticales suprarrenales (carcinomas) y células productoras de esteroides; y no muestra positividad para otros tumores epitelioides no melanocíticos.

LESIONES CORTICALES

Tumores adrenocorticales en niños:

Estos tumores son raros en niños y adolescentes; se han reportado hasta 14 nuevos casos por año en menores de 20 años de edad, representan el 1.3% de los carcinomas en este

grupo de edad. Lefevre y colaboradores han analizado las características clínicas y el tratamiento de 42 niños en varios hospitales franceses durante un periodo de 22 años. Ellos encontraron una edad media a los 3.9 años, con predominancia en el sexo femenino, presentando signos de virilización en más del 90% y supervivencia largo plazo de aproximadamente el 50%. El tamaño del tumor es el factor pronóstico más importante. En otro estudio hecho por investigadores brasileños la mayoría presenta mutaciones del p53. En otro estudio de 254 pacientes menores 19 años hecho por Michalkiewicz y colaboradores reportó que 228 pacientes fueron clasificados como carcinoma y 26 como adenoma, de los cuales el 60% se reportó en menores de 4 años, el 30% en niños de 4 a 12 años y el resto (10%) en los de 13 a 19 años; con una predominancia en el sexo femenino de hasta el 61.4% y el masculino de 38.6%, en el grupo de 0-3 años con un radio de 1.7:1 y en los mayores de 13 años con un radio de 6.2:1 y el 90% presentó un síndrome endocrino virilización 55.1% (otros autores hasta de 72%), síndrome Cushing 5.3%, mixto 29.2% (evidencia clínica y laboratorial de la producción anormal de más de una hormona, incluyendo síndrome de Conn y de feminización) y no funcionales 10.2%. además se encontró un 44.1% en estadio I, 31.5% en estadio II, 9.8% en estadio III y un 14.6% en estadio IV y los sitios más frecuentes de metástasis fueron en pulmón e hígado. Pacientes con un tumor de menos de 200 gramos resecado completamente tienen un excelente pronóstico, pero los pacientes que presentan enfermedad residual microscópica o macroscópica tienen un peor pronóstico.

Nódulo Cortical:

Son nódulos pequeños (micronódulos) compuestos por tejido fino integrado microscópico normal se encuentran a menudo dentro de la corteza suprarrenal o

protuyendo a través de la cápsula en la grasa adyacente. Son esféricos, ásperos, usualmente múltiples, varían de tamaño pueden ser microscópicos o hacerse evidentes microscópicamente. Callaway encontró nódulos mayor de 3 mm en 216 (3%) de 7437 autopsias. Estos nódulos no son clínicamente significantes. Aumentan de número con la edad pero no se correlacionan con la hipertensión, diabetes o enfermedad cardiovascular. Estos deben distinguirse de los nódulos de la hiperplasia verdadera y de los adenomas.

Hiperplasia adrenal congénita:

La hiperplasia congénita, un error innato del metabolismo, ocurre en igual frecuencia en hombres y mujeres. Transmitida por un gen autosómico recesivo. Es responsable de la gran mayoría de los síndromes adrenogenitales dentro del primer año de vida aunque también puede presentarse en la vida adulta. El defecto heredado puede estar en cualquiera de los cinco pasos enzimáticos requeridos para sintetizar el cortisol del colesterol.; el 95% de los casos el defecto básico es la ausencia de la enzima 21 hidroxilasa resultando acumulación de 17-OH-progesterona y del catabolito pregnanetriol y con deficiencia del cortisol. El cuadro clínico es generalmente el de un síndrome virilizante aunque el 30% presenta alteraciones electrolíticas. La segunda forma más frecuente es la deficiencia de 11B-hidroxilasa y se caracteriza por virilización e hipertensión. El cambio patológico se caracteriza por hiperplasia cortical difusa especialmente de la zona reticular. El tratamiento consiste en reemplazo con cortisol y corrección quirúrgica de los genitales externos.

Hiperplasia adrenal adquirida:

Es siempre bilateral y puede ser difusa o nodular. La glándula adrenal puede considerarse hiperplásica en un adulto si pesa más de 6 gramos, si ha sido disecada totalmente la grasa que la rodea. La mayoría de los casos de hiperplasia cortical difusa se debe a hipersecreción de ACTH por la hipófisis o por la producción ectópica de un tumor pulmonar o algún otro órgano. Microscópicamente se observa un incremento en la zona reticular y fascicular. En contraste la hiperplasia nodular están sin relación a la producción de hormona adrenocorticales y por lo tanto se refieren independientes de las hormonas adrenocorticales y de la glándula suprarrenal.; sin embargo en algunos casos se considera una fase posterior a la hiperplasia difusa. Una hiperplasia nodular cortical pigmentada primaria morfológicamente distinta se ha descrito como parte del síndrome o del complejo de Carney. Clínicamente se caracteriza por enfermedad de Cushing y también incluye la pigmentación cutánea, mixomas cardíacos y cutáneos, schwannomas psammomatosos melanóticos, adenomas pituitarios productores de la hormona de crecimiento. En adición las mujeres pueden tener fibroadenomas mixoides múltiples y los hombres tumores testiculares de células de Sertoli de células grandes calcificantes. La glándula adrenal suele ser pequeña, de tamaño normal o ligeramente agrandada con múltiples nódulos corticales pigmentados y con atrofia de la corteza; constituido por células eosinófilas similares a la zona reticular, son intensamente inmunoreactantes a las enzimas esteroideas.

Tumores adrenocorticales en adultos:

La incidencia de tumores adrenales en los Estados Unidos se ha estimado de 0.5 por millón de población por año. Hay una alta incidencia de neoplasias adrenales en Brazil,

por razones aun desconocidas. La mayoría de estos tumores son funcionantes (62%) productores de glucocorticoides y andrógenos, causando síndrome de virilización, síndrome Cushing en adultos y pseudoprecocidad pubertad en niños. En raros casos causan feminización, hipoglucemia e hiperaldosteronismo puede estar presente. Las neoplasias no funcionales (38%) se presentan como masa o dolor abdominal o con síntomas secundarios por las metástasis.

Algunos autores han (Breza J. y colaboradores) referido mayor porcentaje de adenomas en relación a carcinomas, ambos ocurrieron con mayor frecuencia en mujeres (79% adenomas y 70.6% carcinomas), por otra parte las mujeres eran más jóvenes (en los adenomas con una edad media en las mujeres de 44.9 años y 54.4 años en hombres y en los carcinomas en mujeres de 34.1 años y en hombres de 58.3 años). Los adenomas fueron 2 veces más frecuentes en el lado izquierdo y los carcinomas en el lado derecho. El síndrome de Cushing se presenta en un 60%

Tradicionalmente las neoplasias adrenocorticales se dividen en adenomas y carcinomas. Los adenomas característicamente son pequeños, rara vez exceden de 5 cm y pesan menos de 50 gramos. Son encapsulados, usualmente sólidos, homogéneos, amarillentos. Ausencia de necrosis y hemorragia. Microscópicamente tiene la apariencia de las células de la zona fascicular y glomerular o a una combinación de ambas. Ocasionalmente puede tener pleomorfismo celular. Las mitosis son excepcionalmente raras o ausentes. Existen variantes morfológicas adenoma conteniendo foco de mielolipoma o el adenoma negro el cual es de color café o negro de acuerdo a la presencia de pigmento de lipofuscina o neuromelanina, la mayoría son no funcionantes. Los carcinomas pueden ser bilaterales en un 2 a 6% de los casos. Generalmente miden más de 10 cm y pueden llegar a pesar hasta 1000 gramos. No tienen una cápsula

definida y los bordes suelen ser infiltrantes, presentan una variedad de patrones blandos, nódulos friables intramurales con áreas de necrosis y hemorragia, la invasión a la vena cava es frecuente (9-19%) y puede sufrir oclusión, trombosis y embolismo. Microscópicamente exhiben una amplia gama de diferenciación los bien diferenciados los cuales a veces son difícil de distinguir de los adenomas o los que son totalmente poco diferenciados los cuales están constituidos por células gigantes, con abundante citoplasma acidófilo, núcleo pleomórfico e hiper cromático algunas veces múltiples. En algunos puede haber presencia de neutrófilos.

LESIONES MEDULARES

Feocromocitomas:

Se define como paraganglioma de la médula adrenal. Se ha llamado el tumor del 10%: 10% bilaterales, 10% extraadrenales, 10% ocurren en niños y 10% son malignos. Es menos frecuente que los feocromocitomas en los niños se han malignos, pero es más frecuente que se han bilaterales o asociados con MEN. Tanto como los feocromocitomas como los paragangliomas secretan noraepinefrina pero solo los últimos tiene la capacidad de secretar también epinefrina. Se han asociado a neurofibromatosis, estenosis de la arteria renal producida por displasia de este vaso, paragangliomas de otros sitios o síndrome Von Hippel Lindau. Los casos familiares de feocromocitomas se ven con un componente de MEN tipo IIA (síndrome sipple) o tipo IIB (síndrome de Gorlin). Los signos y síntomas de feocromocitomas activos derivan de las catecolaminas que secretan (predominantemente epinefrina) estos son ataques de hipertensión intermitente, tríada sintomática de ataques de sudoración, taquicardia y cefalea (virtualmente diagnósticos); otros son miocarditis, edema pulmonar no cardíaco. La confirmación del diagnóstico se hace midiendo a nivel urinario al ácido vanil mandélico y metanefrinas totales. Son lesiones encapsuladas, blandas y a la sección

amarillentas o café obscuras, si el tumor es muy grande puede tener áreas de necrosis, hemorragia y quistes. Microscópicamente las células están en nidos bien definidos (Zellballen), unidos por un estroma fibrovascular que puede contener amiloide, los núcleos son redondos, nucleólos prominentes e inclusiones por invaginaciones citoplásmicas. Hay glóbulos hialinos intracitoplásmicos comúnmente. El pigmento melánico ocasionalmente está presente. El gigantismo nuclear y la hiperchromasia no son datos de malignidad, el único dato es la presencia de metástasis. El HMB45 está presente en un tercio de los casos. La proteína S-100 es positiva en las células sustentaculares que forman una capa periférica alrededor de los nidos de Zellballen. Kimura y colaboradores encontraron que citoqueratinas y vimentina en una cuarta parte de los casos. Las metástasis más frecuentes son en sistema esquelético, particularmente costillas y columna vertebral. El tratamiento consiste en la excisión quirúrgica. Los pacientes que presentan metástasis mueren al año de hacerse el diagnóstico.

Neuroblastoma:

Aparece en niños, el 80% se encuentra en menores de 8 años y la media es de 21 meses. Exhiben una incidencia familiar y se asocian con el síndrome de Beckwith Wiedemann, enfermedad de Hirschprung y anomalías congénitas. El cuadro clásico de presentación es una masa abdominal. Puede haber diarrea acuosa, o a varios síndrome s de Cushing, Horner, opsoclonus/mioclonus. El 70% de los neuroblastomas ocurren en el retroperitoneo y la mayoría de estos involucra a la glándula adrenal. Son grandes, blandos, gris, y relativamente circunscritos, con áreas de hemorragia, necrosis y calcificación, si presentan quiste pueden simular un quiste adrenal. Microscópicamente el patrón de crecimiento es nodular, tienen hemorragia común dando lugar a estructuras pseudovasculares o alveolares, la calcificación puede ser prominentes. Una cuarta parte

presenta rosetas de Homer Wright. Expresan enolasa neuronal específica, neurofilamentos, cromogranina, sinaptofisina. Los sitios más frecuentes de metástasis son el hígado, hueso, linfáticos, ovarios, testículos, región paratesticular y sistema nervioso central. La mayoría de las recurrencias y metástasis se desarrollan a 2 años después de la excisión del tumor primario. El tratamiento depende del estadio clínico incluye la excisión quirúrgica, quimioterapia y trasplante de médula ósea. <los factores pronósticos son edad del paciente, graduación microscópica, localización, estadio clínico, actividad proliferativa por Ki67, angiogénesis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.

Ya en 1756, Cook estableció la relación entre un tumor de la glándula suprarrenal y ciertas manifestaciones clínicas de tipo hormonal. Se atribuye a Thorton, en 1889, la primera extirpación de un tumor suprarrenal.

Los llamados “ Incidentalomas “ son masas adrenales no sospechadas, no funcionantes, que pueden corresponder a tumores benignos o malignos, primarios o metastásicos. Se definen, pues, por oposición a las neoplasias adrenales productoras de síndromes endocrinológicos. Los tumores mesenquimales benignos de glándula suprarrenal, excepcionalmente raros, estarán, por tanto dentro de este grupo. Entre ellos se incluyen hemangiomas, lipomas, leiomiomas, osteomas y neurolemomas. La distinción morfológica entre los tumores corticales y medulares suprarrenales puede causar dificultad. Por lo que se requiere de un panel de inmunohistoquímica para distinguir entre tumores corticales y medulares, así como diferenciar entre benigno y maligno, y si la expresión de alguno de estos marcadores (Ki 67) demuestra ser de utilidad en el pronóstico del paciente. Los tumores que expresan c-kit demostrar si se pueden potencialmente beneficiarse con el tratamiento del inhibidor quinasa del kit. Con esto se podría ser de gran ayuda en tumores adrenales de diagnóstico difícil en patología, ya que de ello depende un mejor pronóstico y tratamiento adecuado.

JUSTIFICACIÓN.

Las enfermedades de la corteza suprarrenal pueden dividirse, en aquellas asociadas con hiperfunción cortical y exceso de esteroides y aquellas caracterizadas por hipofunción cortical. Las insuficiencias del desarrollo pueden provocar diversos subtipos de hiperplasia suprarrenal congénita. La mayor parte de los trastornos importantes que surgen en la médula son neoplásicas; como es de esperar de estos tipos celulares pertenecientes al sistema paraganglionar, los tumores comprenden los feocromocitomas, ganglioneuromas, neuroblastomas y variantes de estas neoplasias. Es importante conocer las diferentes patologías que afectan a nuestra población tanto benignas como malignas y comparar los resultados de acuerdo a lo escrito en la literatura y así buscar posibles nuevos factores que predispongan a cierta patología en particular. Muchos de estos tumores no son funcionantes y por lo tanto no se descubren hasta etapas avanzadas o son incidentalomas. En patología existen ciertas enfermedades de difícil diagnóstico, y es en estos casos en donde es de utilidad los estudios de inmunohistoquímica.

Las glándulas adrenales dado sus múltiples y críticas funciones biológicas, presentan una gama clínica también variada que va desde los cuadros de hiperfunción (Sx de Cushing, hiperaldosteronismos, Sx de virilización), hasta la hipofunción mejor caracterizada por el Sx / enf. de Addison. Por otra parte la aparición de neoplasias malignas en dichas estructuras agrega cuadros de consunción orgánica y diseminación metastásica similares a los de otros órganos.

En virtud de que la patología adrenal puede ser originada por agentes biológicos (adrenalitis infecciosa), factores degenerativos (edad, amiloidosis, etc), factores ambientales (exposición a tóxicos), reacciones autoinmunes, trastornos neoplásicos y genéticos; es por eso que resulta de interés práctico, el establecer en la población que acude a nuestro hospital, la frecuencia y forma de presentación clínica de las diversas

entidades nosológicas de estas peculiares glándulas endocrinas. Es bien sabido que existen variaciones geográficas y étnicas de las diversas enfermedades que afectan a las glándulas adrenales (VGR: tuberculosis, brucelosis, etc. v/s citomegalovirus, etc.).

El análisis de la información así colectadas de las enfermedades adrenales, permitirá ubicar en el espectro epidemiológico de las diferentes patologías de los diferentes aparatos y sistemas del organismo que afectan a nuestra población derechohabiente y proyectar programas de prevención y detección oportunos.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.

Establecer una panorámica clínico morfológica de la patología adrenal que afecta a la población derechohabiente del IMSS, H.R.E # 25.

Aplicar criterios bien definidos para diferenciar entre adenomas y carcinomas, clínicos desde edad, sexo, signos y síntomas principales, macroscópicos como tamaño, peso, invasión, metástasis, pleomorfismo, número de mitosis.

Tratar de diferenciar por medio de tinciones de inmunohistoquímica tumores corticales de los medulares.

Evaluación de la utilidad del análisis de Inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial entre neoplasias adrenocorticales benignas y malignas.

HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN.

Conocer las características clínico-patológicas que permitan identificar y clasificar las diversas enfermedades adrenales y con ello establecer los criterios diferenciales en casos de diagnóstico difícil.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se analizará un estudio retrospectivo, desde 1990 al 2004, en los archivos del Hospital de Especialidades No. 25, Unidad Médica de Alta Especialidad. Centro Médico del Norte. IMSS. Nuevo León; de todos los casos de patología adrenal. Se revisan los expedientes clínicos anotando diagnóstico previo de la patología adrenal, edad, sexo, signos y síntomas predominantes, tamaño del tumor, peso, lado afectado o bilateral, laminillas y se reclasificación microscópica de las entidades, anotando invasión, metástasis, número de mitosis, pleomorfismo.

Posteriormente se procede a realizar panel de inmunohistoquímica el cual consta de melan A, inhibina, CD 117, vimentina, proteína S-100, AE1/AE3, sinaptofisina y Ki 67 los cuales se valorarán en escala de 1+ a 4+ según la intensidad de reacción.

Posteriormente se cotejarán resultados de las patologías con lo reportado en la literatura, desde en cual edad, sexo, signos y síntomas y curso clínico predomina en ciertas patologías, así como si los marcadores realizados son de ayuda para diferenciar entre neoplasias benignas y malignas, corticales y medulares.

POBLACION DE ESTUDIO:

Derechohabientes del Hospital de Especialidades No. 25, Unidad Médica de Alta Especialidad. Centro Médico del Norte. IMSS. Nuevo León.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Se incluirán todos los casos de la glándula suprarrenal que derivaron de especímenes quirúrgicos y revisión e laminillas.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se eliminarán aquellos casos que no cuenten con laminillas o bloque de parafina.

RESULTADOS.

Se revisaron un total de 98000 piezas quirúrgicas de los cuales se incluyeron todos los casos de patología adrenal de los archivos del Hospital de Especialidades No. 25, Unidad Médica de Alta Especialidad. Centro Médico del Norte. IMSS. Nuevo León, durante el periodo de 1990 al 2004. Fueron un total de 83 pacientes de los cuales se encontró 18 adenomas (21.69%), 1 nódulo adenomatoso cortical (1.20%), 9 carcinomas (10.84%), 23 feocromocitomas (27.71%), 4 metastásicos (4.82%), 3 ganglioneuroblastomas (3.61%), 9 hiperplasias (10.84%), 6 mielolipomas (7.23%), 2 quistes (2.41%), 1 hematoma (1.20%) y 1 de deslipoidización (1.20%). (*Figura 1*). De los cuales a 41 casos se le realizaron el panel de inmunohistoquímica constituido por CD117, melan A, vimentina, inhibina, AE1/AE3, proteína S-100, P-67 y sinaptofisina (a 14 adenomas, 9 carcinomas, 13 feocromocitomas, 1 metastásico, 2 ganglioneuroblastoma y 2 neuroblastoma). (*Figura 2*).

En los adenomas se encontró una mayor prevalencia en mujeres 77.77% y en hombres de 22.22%, con una edad media de 32 años (rango de 1 a 74 años), con una medida media de 5.49 cm, peso medio de 72.91 gramos y más frecuentes del lado izquierdo 11 casos (61.11%). Además se presentaron un total de 13 pacientes con alteraciones endocrinas 4 con síndromes virilizantes, 4 síndromes de Cushing, 4 hiperaldosteronismo primario y 1 síndrome feminizante. (*Figura 3*). 4 casos se presentaron en niños de los cuales 3 presentaron síndrome virilizante los cuales eran menores de 2 años y el otro de 4 años se presentó como síndrome feminizante. Uno de los restantes fue un incidentaloma y otro fue un adenoma atípico. De los 14 casos que se les realizó inmunohistoquímica 10 casos fueron positivos a CD117 (71.43%), 13 casos proteína S-100 (92.86%), 8 casos sinaptofisina (57%), 9 casos vimentina

(64.29%), 9 casos inhibina (64.29%), 8 casos melan A (57%), 2 casos Ki67 (14.29%) y todos fueron negativos para AE1/AE3. (**Figura 4**).

Los carcinomas fueron más frecuentes en mujeres 6 casos (66.67%) y en hombres 3 casos (33.33%), con una edad media de 34.64 años(con un rango de 3 a 67 años), un predominio del lado izquierdo 5 casos (55.556%), con una medida media de 10.41 cm y un peso medio de 775.5 gramos. También 6 casos presentaron síndromes endocrinos 3 síndromes de Cushing, 2 hiperaldosteronismo primario y uno con síndrome virilizante. (**Figura 5**). 7 casos fueron positivos para CD117 (77.78%), proteína S-100 en 8 casos (88.89%), sinaptofisina en 6 casos (66.67%),vimentina en 6 casos (66.67%), inhibina 4 casos (44.44%), melan A en 5 casos (55.55%), y un caso AE1/AE3 (11.11%) y Ki-67 (11.11%); a uno se le realizó además cromogranina la cual fue positiva. (**Figura 6**). 4 casos presentaron metástasis, 2 de ellos hepáticas, uno a peritoneo y el último a páncreas, riñón ipsilateral, ganglios linfáticos e implantes en grasa pericólica.

Los feocromocitomas fueron también más frecuentes en mujeres 15 casos (61.22%), en el lado derecho 14 casos (67%), en el lado izquierdo 6 casos (29%), bilateral 1 caso (4.76%) este último asociado a una neoplasia endocrina múltiple. Con una medida media de 87.80 cm y con peso medio de 180.4 cm. Solo uno de ellos se considero maligno con recurrencia local pararenal izquierda. (**Figura 7**). En la inmunohistoquímica se reportó una positividad de la proteína S-100 en los 13 casos (100%), sinaptofisina en 10 casos (76.92%), vimentina en 9 casos (69.23%), CD117 en un caso (7.69%) y además en 2 casos se realizó adicionalmente cromogranina los cuales mostraron una positividad de 4 + y con negatividad para inhibina, melan A, AE1/AE3 y Ki67. (**Figura 8**).

En los ganglioneuroblastomas se encontró una mayor prevalencia en hombres 66.67% (2 casos) , con una edad media de 4.33 años (de los cuales en 2 casos los pacientes tenían un año de edad y uno tenía 11 años), el lado derecho predomino con 66.67% (2 casos), con una medida media de 4.06 cm y el peso medio no pudo ser valorado ya que en ningún caso se refirió en el expediente o reporte previo. Solo a 2 casos les realizó inmunohistoquímica los cuales mostraron positividad para proteína S-100 y vimentina (100%). (*Figura 9*).

En las 9 casos hiperplasias se encontró 5 en hombres (55.56%) y 4 en mujeres (44.44%); de los cuales 5 (55.56%) fueron bilaterales 3 en mujeres y 2 en hombres; y el resto 3 casos (33%) del lado derecho y un caso (11%) del lado izquierdo. (*Figura 10*). La edad promedio fue de 41 años. El peso y la medida en promedio fue de 33.67 gramos y de 5.07 cm respectivamente.

De las hiperplasias presentaron síndromes endocrinos en 4 casos de los cuales 3 fueron en las bilaterales, 2 de ellas con síndrome de Cushing y una secundaria a tumor productor de ACTH en timo. El otro caso se presentó en una hiperplasia nodular derecha con hiperaldosteronismo primario.

Los mielolipomas de los cuales fueron en total 6 casos representando 7.23% del total de las lesiones adrenales, predominando a la edad media de 41 años, así como en hombres en 4 casos (66.66%), solo a 5 casos se refirió su localización 3 de los cuales fueron del lado derecho y 2 bilaterales; con un peso promedio de 85.5 gramos (con un rango de

6.2 a 1500 gramos), así como una diámetro en promedio de 11.5 cm (rango de 3.5 a 27 cm de diámetro mayor).

Los carcinomas metastasicos fueron 4 de los cuales los primarios fueron de pulmón, glándula mamaria, riñón y de vejiga. te último se le realizo el panel de inmunohistoquímica el cual no fue concluyente, estaba reportado como un carcinoma indiferenciado de células pequeñas (neuroendocrino). Los rangos de edad eran de 45 a 78 de edad. Solo se refirió el lado en 3 casos de los cuales 2 fueron del lado izquierdo y otro derecho y en uno de ellos no fue especificado el lado. Los diámetros solo fueron referidos en 2 casos de 12 y 13.5 cm de diámetro mayor. (*Figura 11*).

Se presentaron 2 quistes ambos se presentaron a los 48 años de edad, uno era derecho y el otro izquierdo, y de 6.5cm y 14 cm de diámetro mayor respectivamente. También se presentó un hematoma y otro como deslipoidización.

CONCLUSIONES.

En nuestro estudio se encontraron un total de 83 casos de patología adrenal, durante un período de 14 años los cuales se observó que predominaron las lesiones neoplásicas las cuales representaron un total del 84.33% del total de casos, con el siguiente orden de frecuencia 23 feocromocitomas (27.71%), adenomas 18 casos (21.69%), carcinomas 9 casos (10.84%), neuroblastomas 6 casos (7.23%), mielolipomas 6 (7.23%), metastásicos 4 casos (4.82%), ganglioneuroblastomas 3 casos (3.61%) y un caso nódulo adenomatoso cortical. El resto fue de 6 hiperplasias bilaterales (7.23%), hiperplasias simples 3, quistes 2, hematoma 1 y 1 de deslipoidización. En la revaloración se cambiaron 3 diagnósticos iniciales ya que dos de ellos habían sido reportado inicialmente como adenoma pero uno posteriormente desarrollo metástasis hepáticas y fue reclasificado como carcinoma y el otro como feocromocitoma lo cual fue corroborado por inmunohistoquímica. También hubo otro caso donde inicialmente se reportó como carcinoma y se reevaluó como adenoma atípico y el paciente tuvo una evolución favorable. Según el sexo hubo en general una mayor frecuencia en mujeres en un total de 49 casos (59.03%) y en hombres en 34 casos (40.96%). Así también exclusivamente en las lesiones neoplásicas también predominaron las mujeres en 43 casos (61.42%) contra 27 casos en hombres (38.57%). (*Figura 12*). En general también se observó que el grupo de edad más afectado fue el de 31 a 40 años (21 casos) que representan el 26.58% del universo de trabajo. (*Figura 13*).

Hubo una predominancia de los tumores medulares sobre los corticales 32 casos (54.23%) contra 27 casos respectivamente (45.76%). Los mielolipomas no se tomaron en cuenta.

COMENTARIO.

Este estudio tiene como finalidad analizar detalladamente la patología adrenal en nuestra población en comparación con lo referido en la literatura, y para determinar grupos o factores de riesgo, y poder resolver casos de difícil diagnóstico tanto benignos como malignos, complementándose con una historia clínica completa, estudios de laboratorio, gabinete y definitivo patológico, incluyendo por supuesto la inmunohistoquímica. En nuestra población encontramos hasta un 84.33% de lesiones neoplásicas, con predominio de los tumores medulares en un 38.55% contra 35.73% de los corticales. Fueron un total de 83 pacientes de los cuales se encontró 18 adenomas (21.69%), 1 nódulo adenomatoso cortical (1.20%), 9 carcinomas (10.84%), 23 feocromocitomas (27.71%), 4 metastásicos (4.82%), 3 ganglioneuroblastomas (3.61%), 9 hiperplasias (10.84%), 6 mielolipomas (7.23%), 2 quistes (2.41%), 1 hematoma. En cuanto a los adenomas y carcinomas encontramos en ambos predominan en mujeres, en el lado izquierdo, con una edad promedio de 32 y 34 años respectivamente, la medida promedio en los adenomas fue de 5.49 cm y en los carcinomas de 10.41 cm, así como el peso en los adenomas fue de 72.91 gramos contra el de los carcinomas de 775.5 gramos cabe mencionar que estos últimos la mayoría presentaron áreas de necrosis, hemorragia y bordes infiltrantes. Ambos presentaron síndromes endocrinos 13 casos en los adenomas y 6 casos en los carcinomas entre ellos, aldosteronismo primario y síndromes de Cushing, virilización y de feminización. La inmunohistoquímica útil para diferenciar neoplasias corticales de medulares fue en los primeros positivo en CD117 74.60%,

proteína S-100 90.87%, sinaptofisina 61.83%, vimentina 65.48%, inhibina 54.36 %, melan A 56.27%, Ki-67 7.7%, AE1/AE3 5.55% y en los segundos la proteína S-100 mostró positividad en un 100%, sinaptofisina 66.66%, vimentina 73.33%, CD117 6.66% y el resto del panel fue negativo. Cabe mencionar que en el caso de carcinoma metastásico y uno del neuroblastoma la inmunohistoquímica no fue concluyente.

GRÁFICAS.

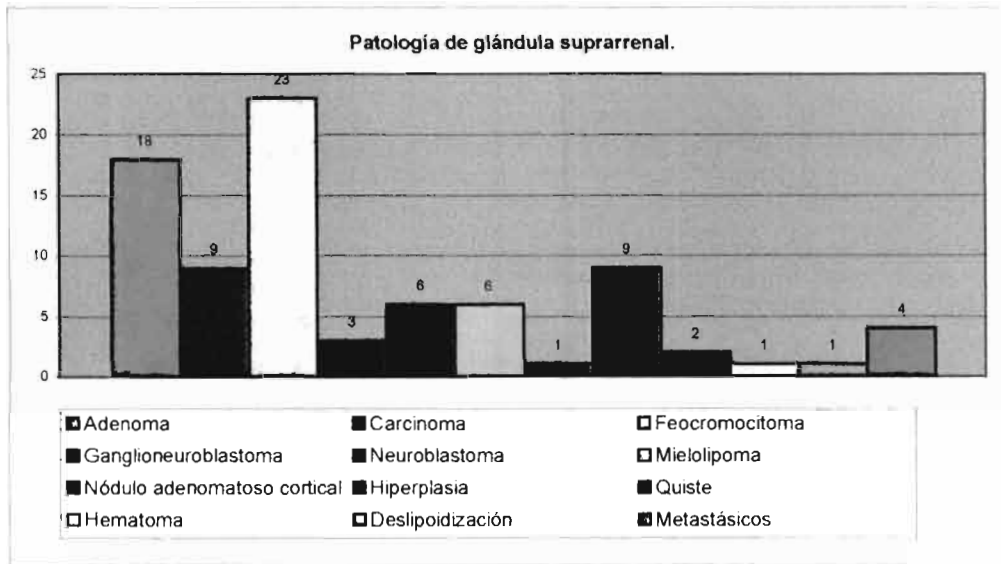


Figura 1.

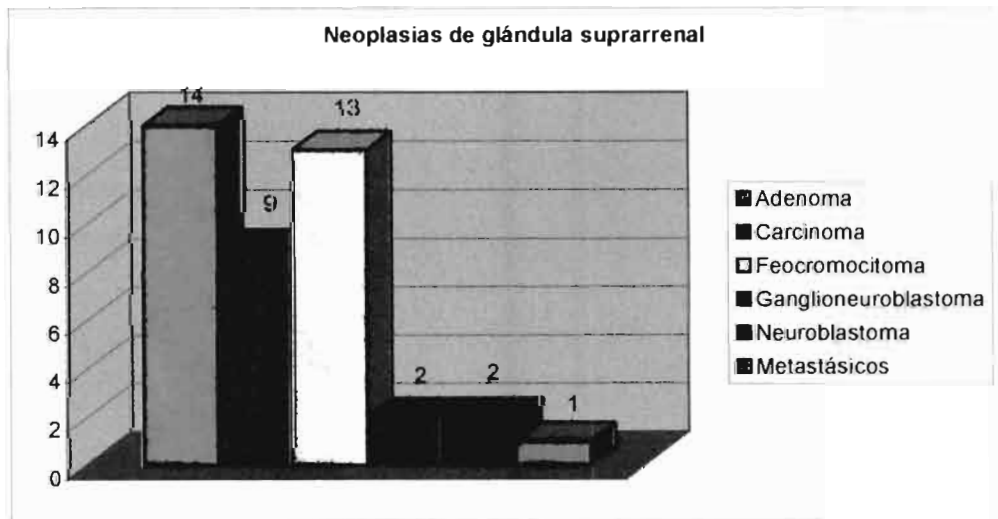


Figura 2.

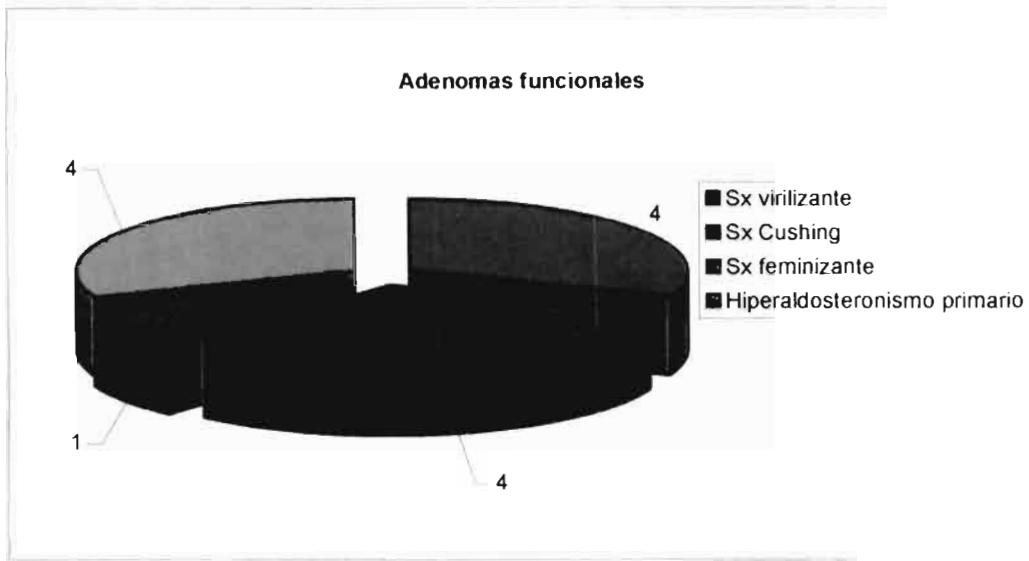


Figura 3.

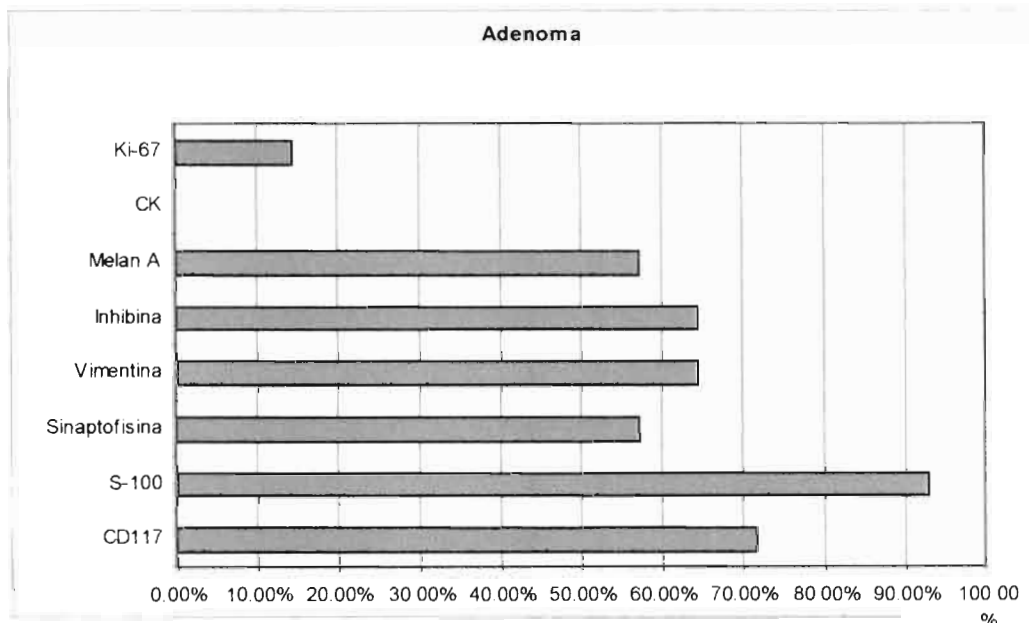


Figura 4.

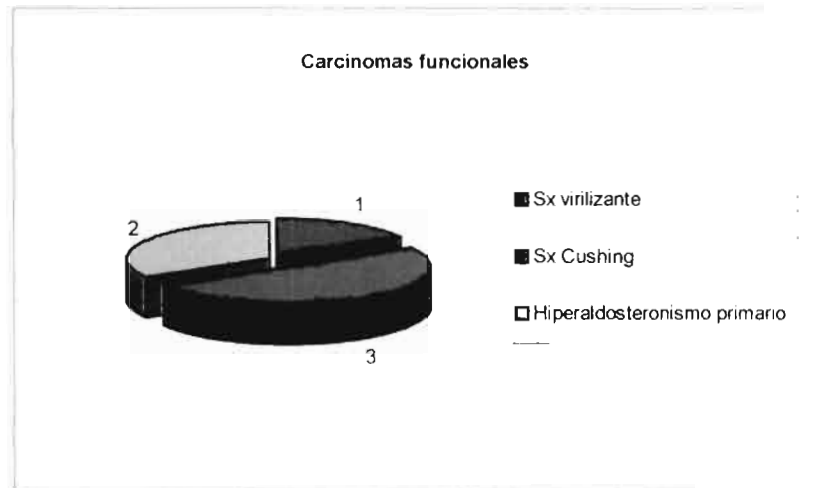


Figura 5.

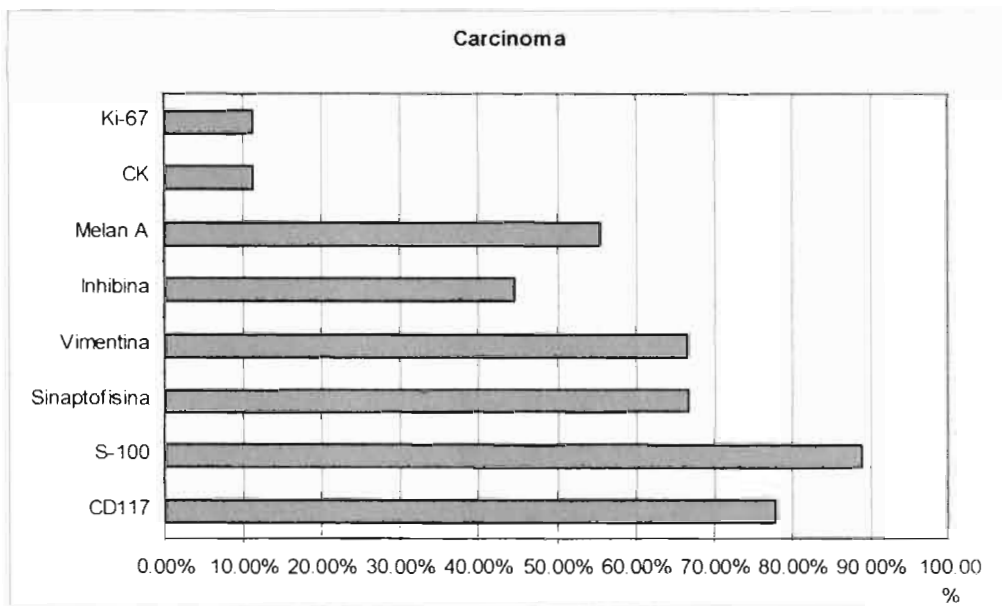


Figura 6

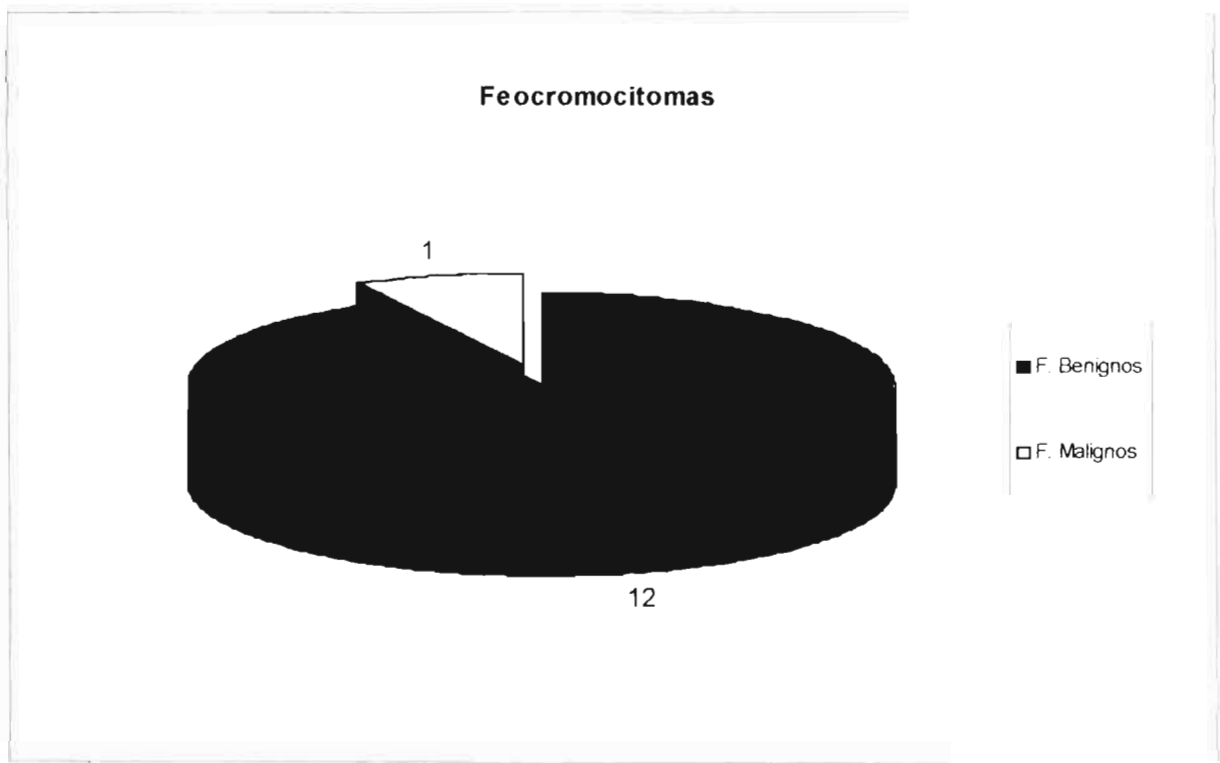


Figura 7.

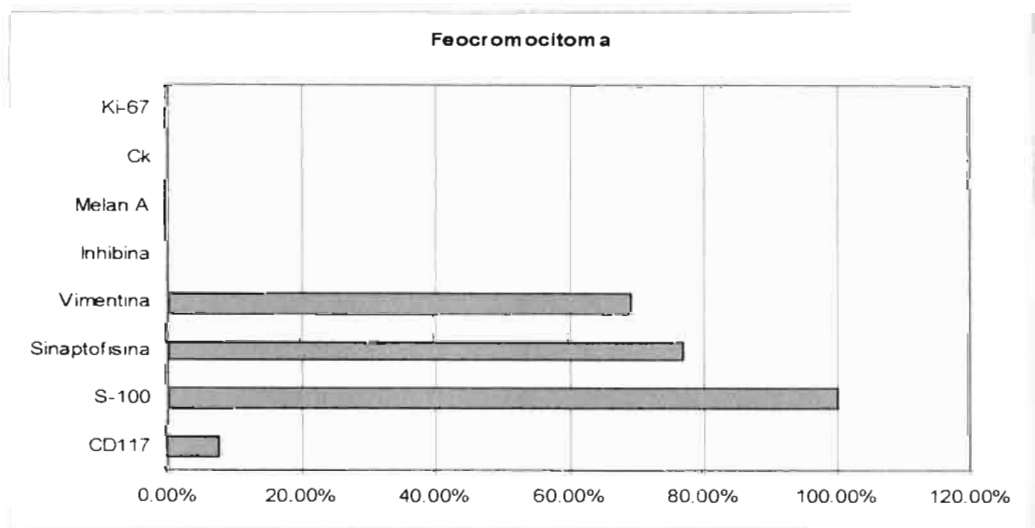


Figura 8.

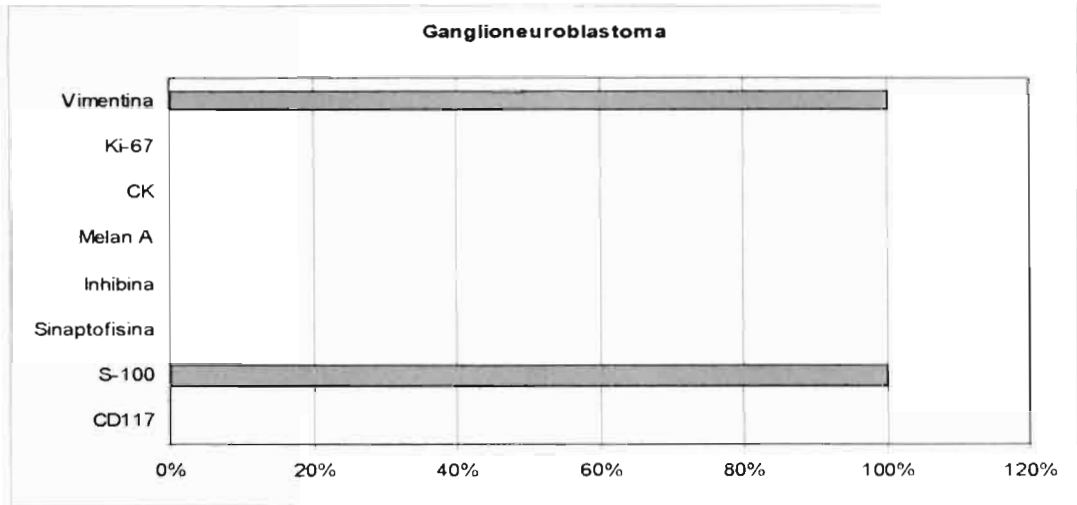


Figura 9.

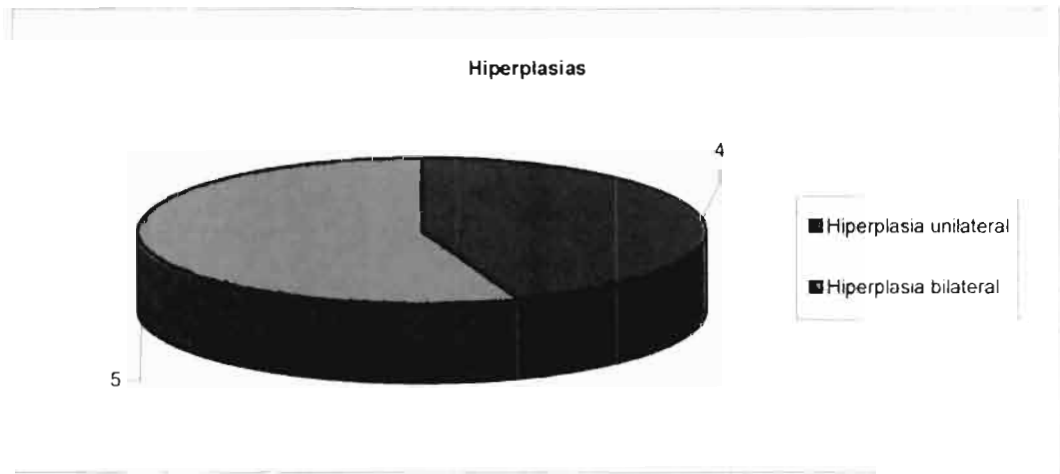


Figura 10.

Neoplasias metastásicas a glándula suprarrenal

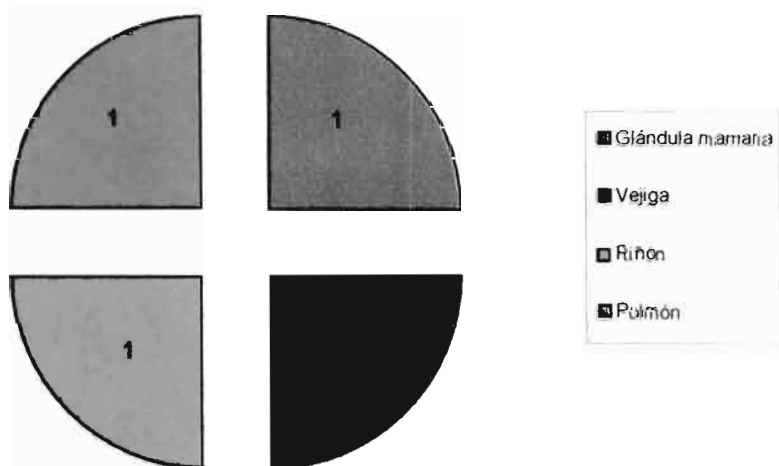


Figura 11.

Patología adrenal por sexo

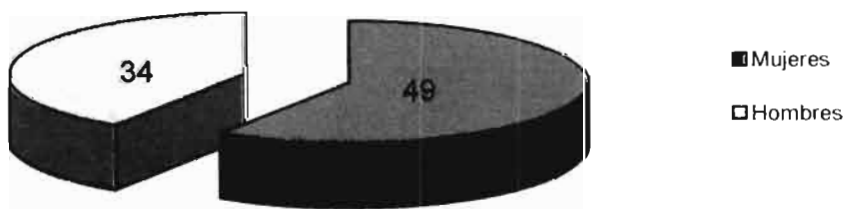


Figura 12.

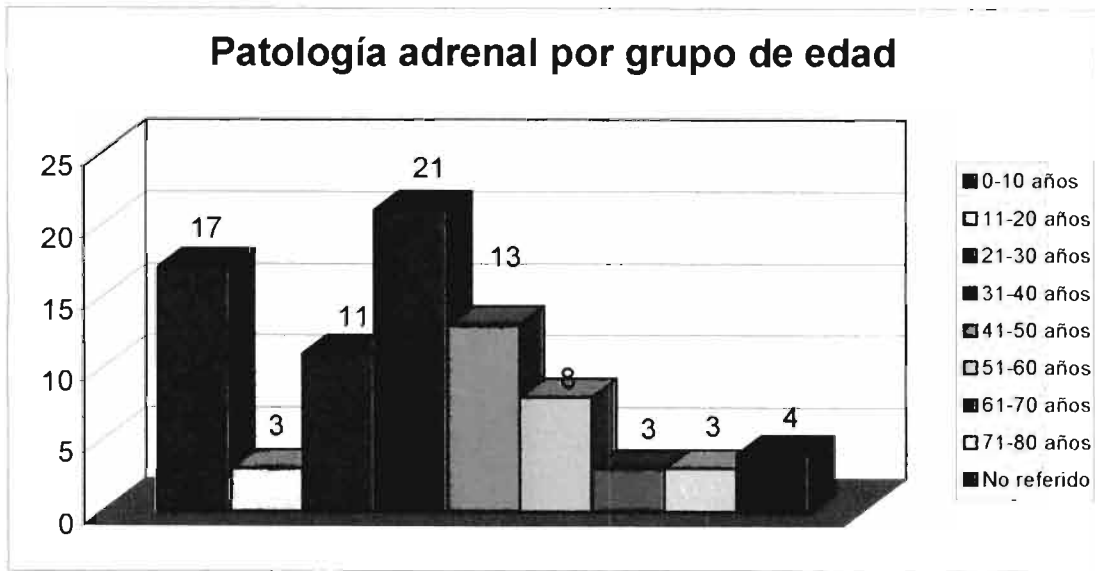
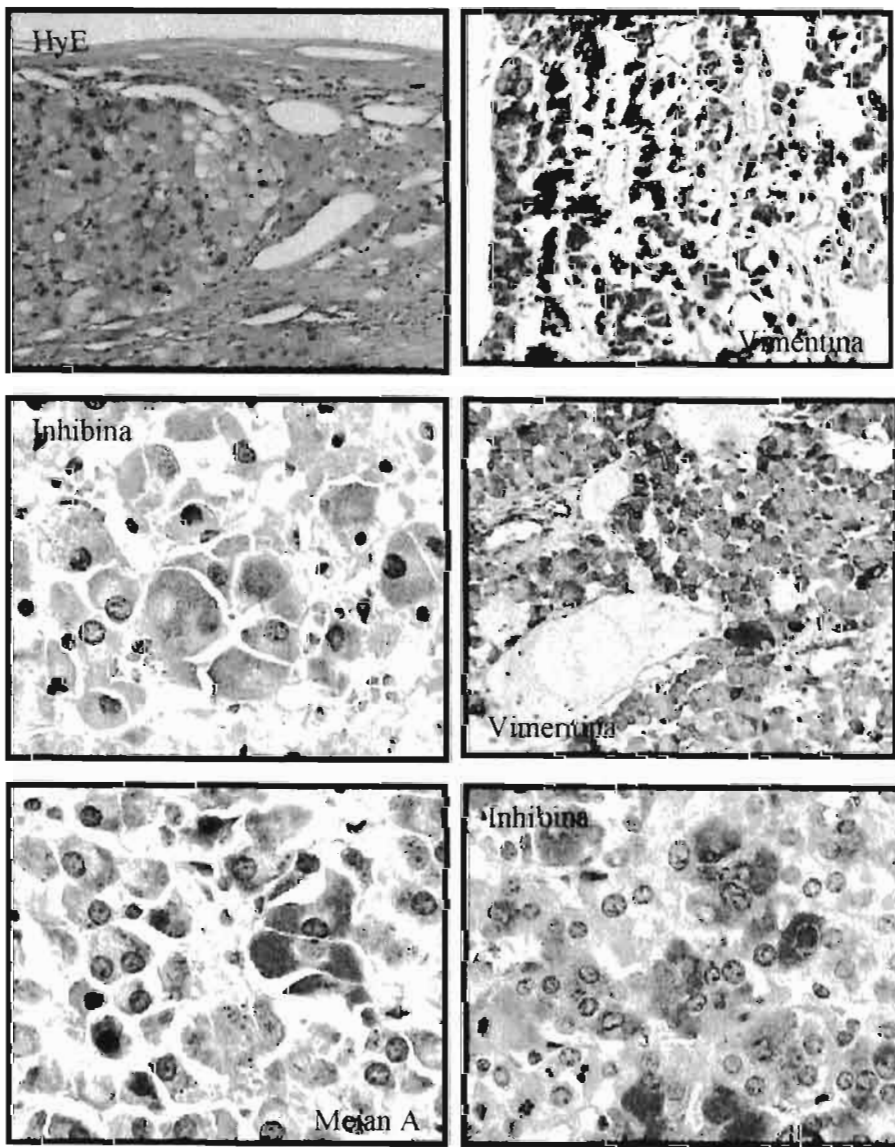


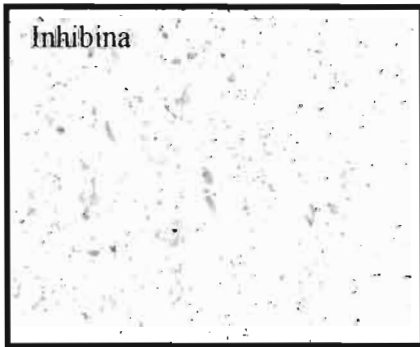
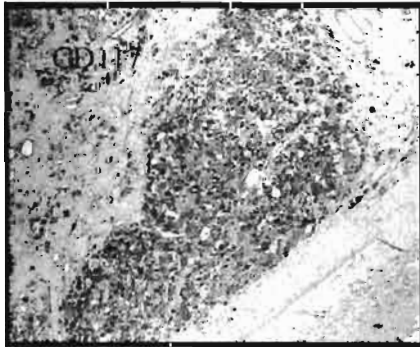
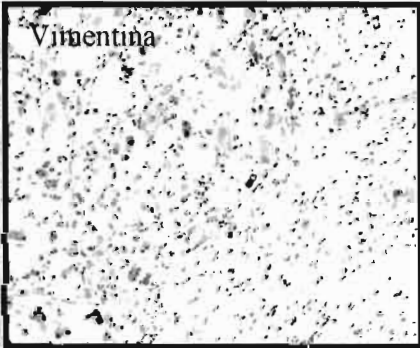
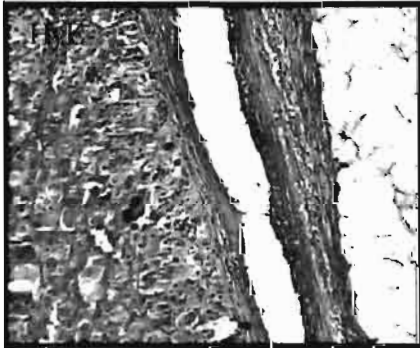
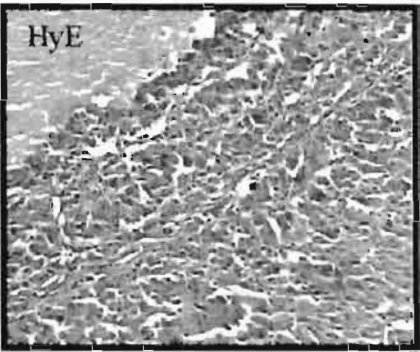
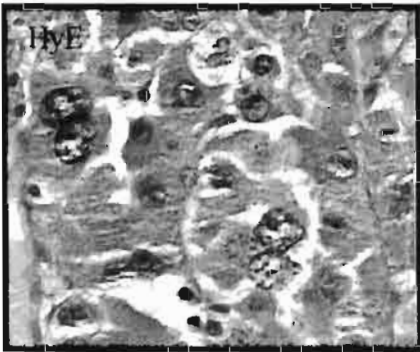
Figura 13.

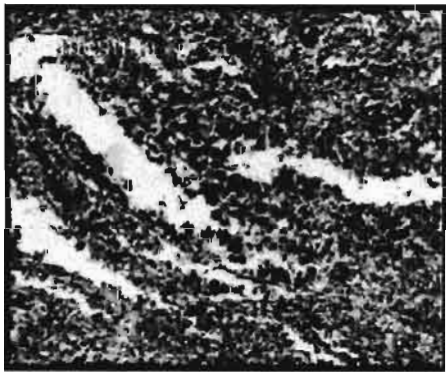
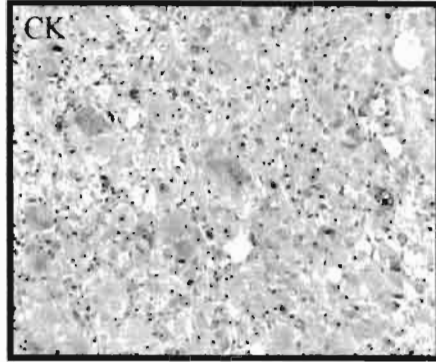
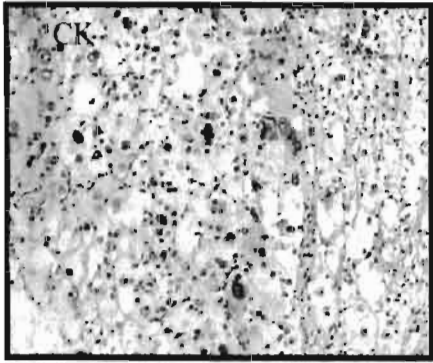
IMÁGENES.

Adenoma.

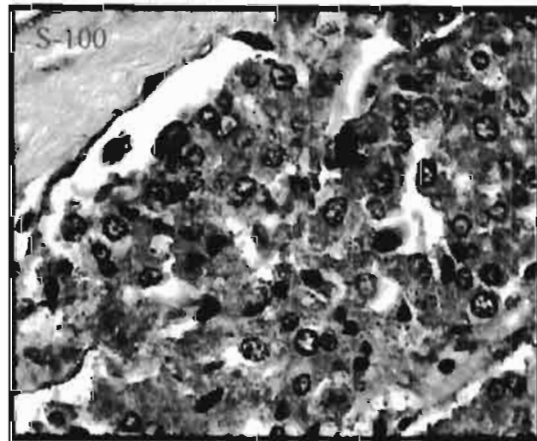
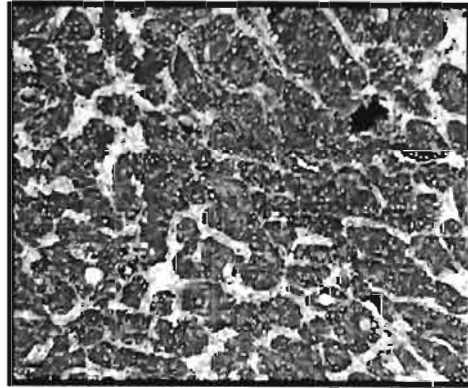
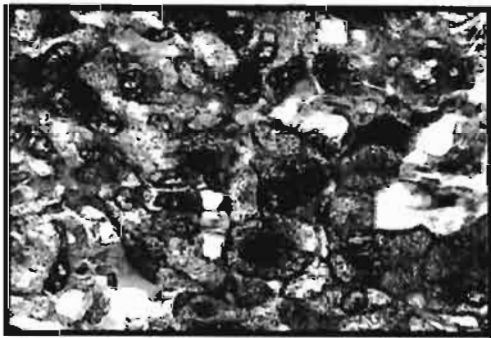
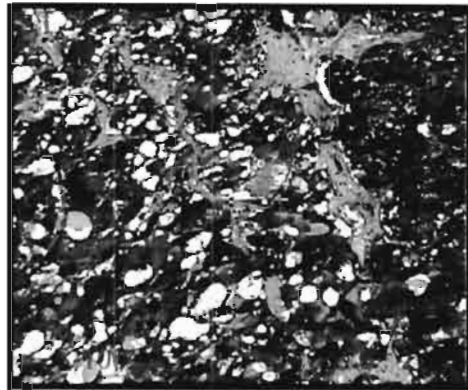
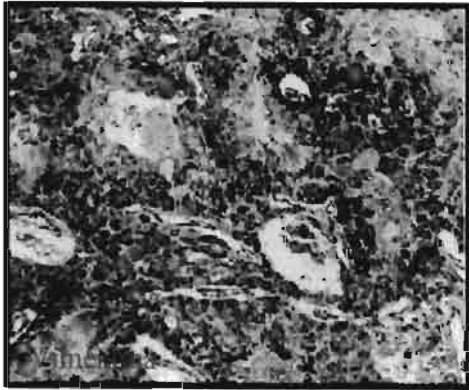


Carcinoma.

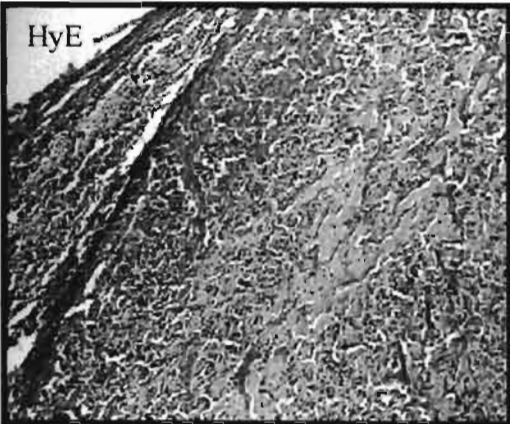
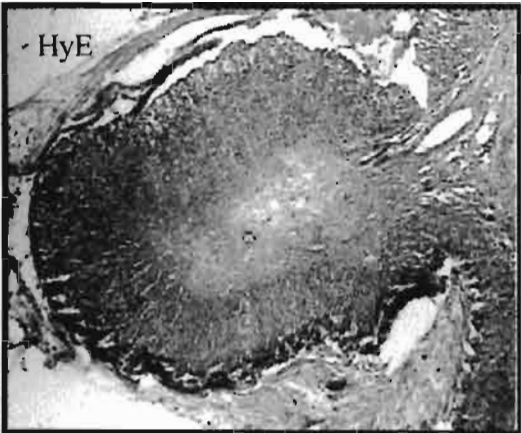




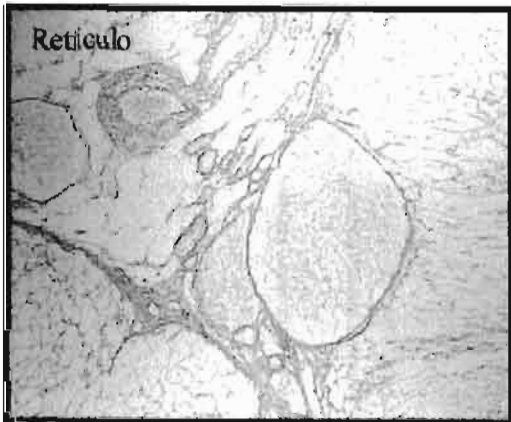
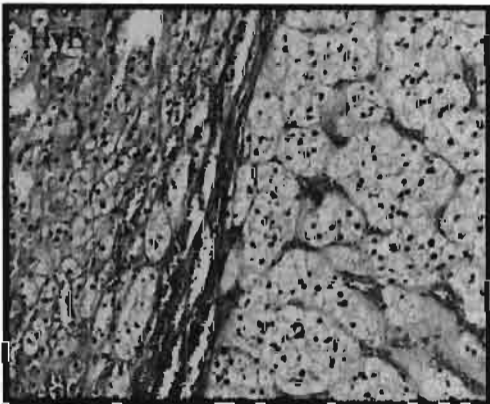
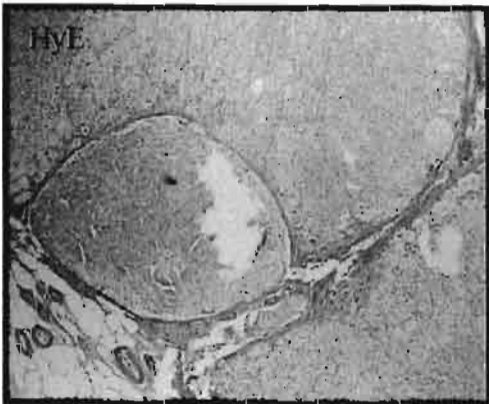
Feocromocitoma.

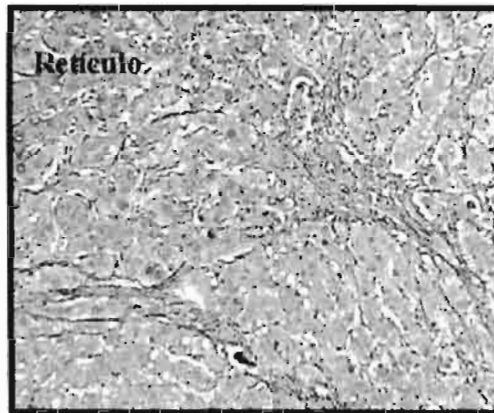
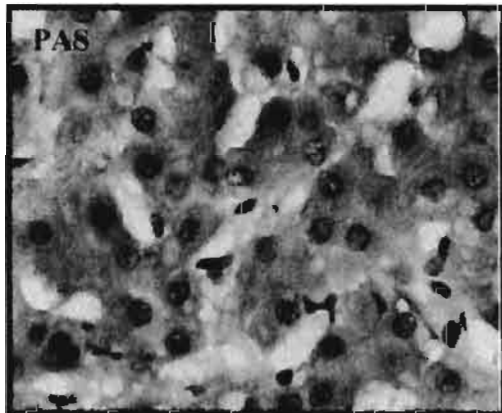
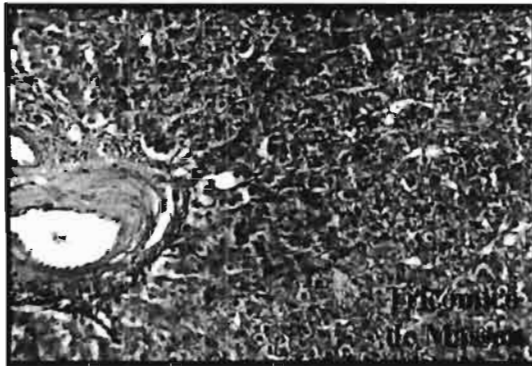
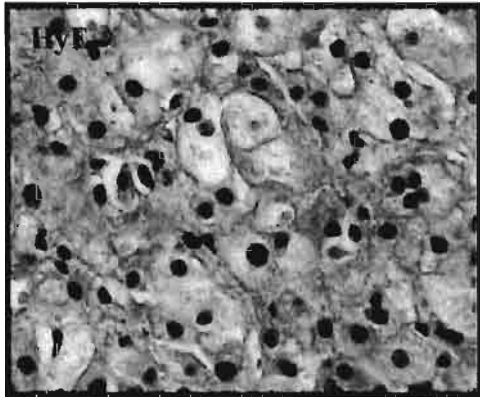


Ganglioneuroblastoma.



Hiperplasia nodular bilateral.





REFERENCIAS:

- 1.- *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth Edition. Mosby. 2004.*
- 2.- *Robbins. Patología estructural y funcional. Sexta edición. McGraw-Hill. Interamericana. 2000.*
- 3.- *The role of Calretenin, Inhibin, Melan-A, BCL-2, and C-kit in differentiating Adrenal Cortical and Medullary Tumors: An Immunohistochemical Study. Modern Pathology. Vol 16 (6), June. Pags 591-597. 2003.*
- 4.- *A 103 Immunostaining in the Diagnosis of Adrenal Cortical Tumors. Arch Pathol Lab Med. Vol 126, February. Pags 170-172. 2002.*
- 5.- *Immunohistochemical assessment of Ki 67 in the differential diagnosis of tumors adrenocortical. Urology. Vol 57 (1), Jan. Pags 176-182. 2001*
- 6.- *Endocrine incidentalomas. Endocrinology and Metabolism Clinics. Vol 29(1), March. Pags 27-42. 2002.*
- 7.- *Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors. A report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor registry. Journal of Clinical Oncology. Volume 22: number 5. March 1, 2004.*
- 8.- *Tumors of the adrenal cortex. Am Urol (Paris). Vol 30 (1). Pags 26-32. 1996.*
- 9.- *Clinical, Hormonal and Pathological Findings in a comparative Study of Adrenocortical Neoplasms in Childhood and Adulthood. The Journal of Urology. Vol 154(86). December. Pags 2004-2009. 1995.*

