

001

Hiperaldosteronismo primario por adenoma suprarrenal con cuerpos de espironolactona. Presentación de un caso

Autores:

Dra. Laura López Marín¹, Dr. Raymed A. Bacallao Méndez², Dra. Lucía González Núñez³, Dr. Reynaldo Mañalich Comas⁴, Dr. Carlos A. Rodríguez López-Calleja⁵, Tec. Mariuska Matos Terrero⁶, Dra. Marlene Benchimol⁷, Tec. Fernanda Reynol⁸

¹ Profesor Auxiliar, Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch" La Habana, Cuba

² Profesor Auxiliar, Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch" La Habana, Cuba

³ Profesor Titular, Investigador Titular, Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch" La Habana, Cuba

⁴ Profesor Titular, Investigador Titular, Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch" La Habana, Cuba

⁵ Profesor Asistente, Clínica de 43. La Habana, Cuba.

⁶ Técnica de laboratorio de microscopía electrónica. Centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana. Cuba.

⁷ Investigadora Titular, Universidad Santa Úrsula. Río de Janeiro. Brasil

⁸ Técnica de laboratorio de microscopía electrónica. Laboratorio de Microscopía electrónica. Universidad Santa Úrsula. Río de Janeiro. Brasil.

Correo electrónico del primer autor: laura.lopez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Los adenomas productores de aldosterona (síndrome de Conn) son responsables de la mayoría de los casos de hiperaldosteronismo primario. Se trata de tumores benignos de pequeño tamaño, generalmente menores de 2 cm, localizados en la corteza suprarrenal, bien delimitados y casi siempre únicos. Presentamos el caso de un hombre 43 años con hipertensión arterial refractaria al tratamiento médico de 4 años de evolución, que en el último año comenzó con debilidad muscular y calambres, hallándose en el ionograma hipopotasemia y una tumoración suprarrenal izquierda en la tomografía axial computarizada. Además se encontró una elevación notoria de la relación aldosterona plasmática/actividad renina plasmática, por lo que se diagnostica un hiperaldosteronismo primario secundario a tumor de Conn. Se realizó suprarrenalectomía laparoscópica y el estudio histológico

de la pieza mostró la presencia de un adenoma cortical mixto. Se recogió en el estudio de microscopía electrónica un hecho poco frecuente, la presencia de inclusiones eosinófilas citoplasmáticas que corresponden a cuerpos de espironolactona. Es la primera vez que se describe en la literatura nacional la presencia de cuerpos de espironolactona.

PALABRAS CLAVE: adenoma suprarrenal, aldosteronoma, cuerpos de espironolactona, síndrome de Conn.

INTRODUCCIÓN

El hiperaldosteronismo primario es causado por un incremento autónomo de la producción de aldosterona en la zona glomerular de la corteza suprarrenal. Jerome W. Conn, en 1954, describió este síndrome en una paciente en la que consiguió normalizar la hipertensión arterial (HTA) luego de la resección de un tumor suprarrenal productor de aldosterona¹. La prevalencia de esta enfermedad en pacientes hipertensos es variable según las diferentes series, en las más antiguas se señalaban valores de prevalencia por debajo del 1%². Sin embargo las series más recientes encuentran una prevalencia mayor, llegando a superar el 20%^{3,4}; de modo que hoy día se considera la causa más frecuente de HTA secundaria. Esta modificación en la epidemiología de la enfermedad obedece a la llegada de pruebas diagnósticas más específicas, con un incremento en el diagnóstico de hiperaldosteronismo por hiperplasia suprarrenal⁵.

La hiperproducción de aldosterona ocurre más frecuentemente como consecuencia de un adenoma, hiperplasia suprarrenal unilateral, carcinoma o aldosteronismo idiopático (hiperplasia bilateral). Es muy importante establecer la naturaleza de la enfermedad, ya que en casos con tumores o hiperplasia unilateral, el tratamiento de elección es quirúrgico, mientras que los pacientes con hiperplasia bilateral o aldosteronismo idiopático deben ser tratados con medicamentos⁶.

El diagnóstico de hiperaldosteronismo primario se confirma al demostrar una actividad de renina plasmática baja (ARP) con niveles plasmáticos de aldosterona elevados (AP); o al demostrar una relación (AP)/(ARP) elevada⁷⁻⁹. A través de diversas pruebas se puede establecer el diagnóstico diferencial entre adenoma e hiperplasia suprarrenal, entre los que juega un papel preponderante los estudios imageneológicos¹⁰. En aquellos pacientes en que no se logra identificar la lesión se puede hacer medición de las concentraciones de aldosterona en cada vena suprarrenal por separado; y aunque el proceder resulta invasivo se puede

identificar el sitio exacto de hiperproducción ¹¹⁻¹².

El tratamiento de elección para el hiperaldosteronismo primario producido por un tumor suprarrenal es la adrenalectomía unilateral laparoscópica¹³. Sin embargo, estos pacientes antes de hacerse la adrenalectomía deben recibir tratamiento médico con inhibidores de los receptores de mineralocorticoides, como la espironolactona y la eplerenona¹⁴.

Presentación del caso:

Paciente masculino de 43 años con antecedentes de HTA de cuatro años de evolución, con mala respuesta al tratamiento hipotensor con Enalapril, Amlodipino y Atenolol. Además este paciente presentaba litiasis renales de varios años de evolución. Desde hace un año aproximadamente el paciente comenzó con “decaimiento manifiesto”, con incapacidad para caminar con eventuales caídas al suelo. Además presentaba temblores y calambres musculares. Durante los episodios de “decaimiento” el paciente tenía incapacidad para realizar sus tareas habituales y recibió varios certificados médicos por ese motivo. Por este cuadro es remitido a nuestro centro, donde se encuentra al ingreso una hipopotasemia marcada y en la ecografía renal se evidenció una imagen tumoral en el territorio de la suprarrenal izquierda. Por lo antes descrito se indica una TAC abdominal donde se corrobora la tumoración y en las determinaciones hormonales se encuentra un aumento de la relación aldosterona/actividad de renina plasmática elevada, por lo que se diagnostica una tumoración suprarrenal productora de aldosterona, se coloca tratamiento con espironolactona, con el que se consigue que desaparezcan los síntomas, y luego se realiza suprarrenalectomía laparoscópica izquierda.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la toma de la muestra se empleó Trócar de Menghini y se realizó con ayuda del equipo de ultrasonido.

Para el estudio con microscopia de luz se fijó primeramente en formol tamponado durante 1 hora. Se realizó el procesamiento de tejidos en un equipo automático Sakura. Se procedió a la inclusión en parafina y al corte de 2µm de grosor en un micrótopo vertical marca Leitz 1512. Se realizaron las tinciones con hematoxilina y eosina (HE) y además se hicieron tinciones especiales de Ácido peryódico de Schiff (PAS), Tricrómica de Masson (TM) y Plata Metenamina (PM).

Para el estudio de inmunofluorescencia se introdujo el tejido fresco en nitrógeno

líquido, se cortó en un criostato Microns y se procedió a aplicar los antisueros IgA, IgG, IgM, C1q, C3 y fibrinógeno. Se empleó un microscopio de inmunofluorescencia Nikon eclipse 50i, para realizar la interpretación de la biopsia.

Para el estudio ultraestructural el tejido fue fijado en glutaraldehído al 3.2%, PH 7.2, 0.01M en buffer de cacodilato y se realizó técnica general de inclusión y corte para MET. Se obtuvieron cortes de 50 nm de grosor con cuchillas de diamantes y se realizaron las observaciones en un microscópico electrónico JEM 1200X de la Jeol con cámara digital acoplada.

RESULTADOS

Hábitos tóxicos: café dos tazas al día

Alergia a medicamentos: Nada a señalar

Datos positivos al examen físico durante el ingreso en nuestro servicio:

Peso: 63 Kg

Talla: 174 cm

SC: 1.63 m²SC

IMC: 20.8 kg/m²

SOMA: Debilidad muscular manifiesta e hiporreflexia osteotendinosa

TCS: No edemas

TA- 150/105 mmHg

Fondo de ojo: Papila de bordes definidos, excavación papilar normal. Vasos de aspecto normal. Mácula normal ID: Fondo de ojo normal

Resumen de los exámenes complementarios (tabla).

Complementarios	Resultados
Hemoglobina (g/l)	136

Creatinina (mg/dl)	0.88
Urea (mMol/l)	5.8
Colesterol (mMol/l)	4.68
Triglicéridos (mMol/l)	0.88
Proteínas totales (g/l)	88
Albúmina (g/l)	41.7
Potasio plasmático (mEq/l) (varias determinaciones)	2.2-2.8
Bicarbonato plasmático (mEq/l)	32.6
Potasio urinario (mEq/día)	45
Actividad de renina plasmática (ARP) (ng/ml/h)	0.6†
Aldosterona plasmática (AP) (pMol/l)	3459 (124.65 ng/dl)
Relación AP/ARP*	206

*- Las mediciones de actividad de renina y concentración de aldosterona fueron realizadas con sangre extraída a las 8 A.M., al unísono para ambas mensuraciones. El tratamiento con enalapril se suspendió dos semanas antes de la toma de muestra.

†- Límite inferior de sensibilidad de la prueba

Prueba de tolerancia a la glucosa:

Glicemia basal: 4.5 mMol/l

Glicemia a las 2 horas de carga de 75g de Dextrosa: 3.7 mMol/l

Tolerancia a la glucosa normal

Estudios imageneológicos:

Radiografía de tórax normal

Ecocardiograma normal

Ecografía renal y suprarrenal:

Riñón derecho: Mide 127 x 44mm, parénquima de 11 mm. Ecogenicidad del parénquima aumentada así como la del seno. Múltiples litiasis. Ligera dilatación calicial

Riñón izquierdo: Mide 133 x 62 mm, parénquima de 12 mm. Ecogenicidad del parénquima aumentada así como la del seno. Múltiples litiasis. Ligera dilatación calicial. *Se visualiza la suprarrenal izquierda que mide 15 x 12 mm hipoecoica.*

Tomografía axial computarizada (TAC):

Se observa imagen de 16 x 25 mm en proyección de la suprarrenal izquierda de aspecto tumoral, sin relación con otras estructuras. No adenopatías.

Estudios anatomopatológicos: Se recibió un fragmento de 4.5 cm por 3 cm que estaba compuesto por tejido suprarrenal normal con algunas zonas de hemorragia y tejido tumoral pardo naranja de 1.5 cm que al corte presentaba aspecto homogéneo Fig.1. Al estudio histológico se observa formación tumoral con células de citoplasma poco teñido y núcleo redondeado y homogéneo separadas por tejido conectivo, no se observa mitosis, ni infiltración a la cápsula Fig.2.

Al estudio ultramicroscópico se observan células de la capa glomerular y fascicular con depósito de material de membrana en forma de ovillos concéntricos con forma de espiral Fig.3. Se aprecian numerosas vacuolas electrón transparente (sin lípidos en su interior) y otras con depósitos electrón lúcido y finamente granular.

DISCUSIÓN

El caso que presentamos tuvo una presentación típica con HTA, hipopotasemia y alcalosis metabólica. Sin embargo, a partir de la introducción de la relación AP/ARP se ha encontrado un gran número de pacientes sin hipopotasemia, de modo que su ausencia no permite descartar la enfermedad¹⁵. En este paciente la relación AP/ARP

estaba muy elevada, como consecuencia de una elevación notoria de la AP y una disminución de la ARP hasta el límite de sensibilidad de la prueba, lo que hacía el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario muy probable. Se considera que una AP por encima de 555 pMol/l, en conjunción con una AP/ARP por encima de 30 tiene una sensibilidad y una especificidad por encima del 90% para el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario^{16,17}.

La hipopotasemia en el hiperaldosteronismo es consecuencia del aumento de las pérdidas urinarias; así, se considera anómala una excreción urinaria diaria de potasio superior a los 30 mEq/día en pacientes hipopotasémicos¹⁸, tal como la que se verifica en el caso.

En los pacientes con elevación de la relación AP/ARP se recomienda la realización de pruebas que demuestren la secreción inapropiada de aldosterona, de modo que se preconiza la prueba de supresión de aldosterona con administración de cloruro de sodio¹⁹. Como alternativas se recomiendan la prueba de supresión con fludricortisona o captopril¹⁷. No obstante, lo anterior, en el caso que se presenta no se hizo estas pruebas, debido a la pobre disponibilidad de las mensuraciones hormonales y el gran cúmulo de evidencias clínicas que sugerían el diagnóstico.

Para la identificación del subtipo de hiperaldosteronismo primario nos basamos en algunos datos clínicos, estudios imageneológicos y la medición de las concentraciones de aldosterona en las venas adrenales por separado. La identificación del subtipo tiene gran importancia, pues permitirá escoger el tratamiento más idóneo (médico y/o quirúrgico). Cuando comparamos clínicamente los adenomas unilaterales productores de aldosterona (tumor de Conn), con el hiperaldosteronismo idiopático encontramos que los adenomas presentan HTA más severa, hipopotasemia más llamativa (<3mEq/l), concentraciones plasmáticas y urinarias más elevadas de aldosterona. Asimismo en los adenomas, la relación AP/ARP suele superar el valor de 32^{19,20}. Todos estos elementos apuntaban en el caso presentado hacia un adenoma. Respecto a los estudios imageneológicos, existe acuerdo en que la TAC debe ser el estudio inicial para determinar el subtipo, pues la TAC tiene una resolución espacial superior para las suprarrenales cuando se compara con la Resonancia Magnética Nuclear (RMN)¹⁷. Se prefieren los equipos multicortes atendiendo al pequeño tamaño que suelen tener estos tumores. En la TAC los adenomas se ven como una masa unilateral hipodensa de 1-2 cm de diámetro, mientras los carcinomas suelen superar los 4 cm. En el hiperaldosteronismo idiopático se observa aumento del volumen de ambas

glándulas, aunque también pueden tener aspecto normal²¹. El hallazgo de la TAC del caso también sugería el diagnóstico de adenoma.

No tenemos experiencia con la toma de muestras en venas suprarrenales, aunque debe tenerse presente que se han descrito casos de hemorragias suprarrenales en relación con el proceder²².

En el estudio anatomopatológico el adenoma suprarrenal puede presentar un patrón de crecimiento alveolar, en nidos o cordonal con uno o varios de los cuatro tipos de células diferentes existentes; células fasciculares, células glomerulares, células reticulares e híbridas. Las más frecuentes y responsables del color del tumor son las fasciculares, con un amplio y pálido citoplasma cargado de lípidos. Las que recuerdan a la capa glomerular tienen citoplasma escaso vacuolado con aumento de la relación núcleo/citoplasma. Las reticulares son de aspecto oncocítico y las híbridas comparten aspectos morfológicos y bioquímicos con las fasciculares y de las glomerulares como la capacidad para elaborar las hormonas sintetizadas en ambas capas²³. En el caso presentado el nódulo está constituido por células de las capas fasciculares y glomerulares.

A la microscopía electrónica se hallaron Cuerpos de Espironolactona (CE), los cuales son inclusiones intracitoplasmáticas eosinófilas de estructura multilaminar que miden entre 2 y 12 μm que se desarrollan en células de la capa glomerular. Fueron descritos por Janigan en 1963 en células de la glomerular de pacientes que habían seguido tratamiento prolongado con este fármaco. Sin embargo, se sabe que la frecuencia de estas inclusiones está en relación directa con el número de células glomerulares del tumor y no en función de la dosis ni de la duración del tratamiento con espironolactona. Se ha descrito su aparición tan sólo diez días después del inicio de su consumo y hasta cuatro meses después de la última dosis ²⁴.

El mecanismo de formación de los CE se atribuye a un recambio anómalo en el retículo endoplasmático liso de las células glomerulares ya que este medicamento presenta una gran similitud bioquímica con los esteroides, y es incorporado a las membranas del retículo interfiriendo en su catabolismo²⁵. Ello da lugar, al depósito de material de membrana en forma de ovillos concéntricos con forma de espiral como se aprecia en el estudio ultraestructural realizado en este caso.

CONCLUSIONES

Es la primera vez que se describe en la literatura nacional la presencia de cuerpos

de espirolactona en estudios en microscopía electrónica en un paciente portador de Hiperaldosteronismo primario por adenoma suprarrenal.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Conn JW. Part I. Painting background. Part II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955;45:3–17.
- 2-Kaplan N. Primary aldosteronism. In: *Clinical Hypertension*. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2006:410-433.
- 3- Lim PO, Rodgers P, Cardale K, Watson AD, MacDonald TM. Potentially high prevalence of primary aldosteronism in a primary-care population. *Lancet*. 1999;353:40.
- 4- Lim PO, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens*. 2000;14:311-315.
- 5-Rayner BL, Opie LH, Davidson JS. The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *S Afr Med J*. 2000;90:394-400.
- 6-Biglieri, EG. Spectrum of mineralocorticoid hypertension. *Hypertension* 1991; 17:251.
- 7- McKenna, TJ, Sequeira, SJ, Heffernan, A, et al. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:952.
- 8- Gallay, BJ, Ahmad, S, Xu, L, et al. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:699.
- 9- Giacchetti, G, Ronconi, V, Lucarelli, G, et al. Analysis of screening and confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism: need for a standardized protocol. *J Hypertens* 2006; 24:737.
- 10-Sheaves, R, Goldin, J, Reznick, RH, et al. Relative value of computed tomography scanning and venous sampling in establishing the cause of primary hyperaldosteronism. *Eur J Endocrinol* 1996; 134:308.

11-Magill, SB, Raff, H, Shaker, JL, et al. Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:1066.

12-Harper, R, Ferrett, CG, McKnight, JA, et al. Accuracy of CT scanning and adrenal vein sampling in the pre-operative localization of aldosterone-secreting adrenal adenomas. QJM 1999; 92:643.

13-Duncan JL, 3rd, Fuhrman, GM, Bolton, JS, et al. Laparoscopic adrenalectomy is superior to an open approach to treat primary hyperaldosteronism. Am Surg 2000; 66:932.

14-Lim, PO, Young, WF, MacDonald, TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. J Hypertens 2001; 19:353.

15- Mulatero, P, Stowasser, M, Loh, KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:1045.

16- Weinberger, MH, Fineberg, NS. The diagnosis of primary aldosteronism and separation of two major subtypes. Arch Intern Med 1993; 153:2125.

17- Funder, JW, Carey, RM, Fardella, C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:3266.

18- Young, DB. Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation. Am J Physiol 1988; 255:F811.

19- Young, WF Jr. Primary aldosteronism: A common and curable form of hypertension. Cardiol Rev 1999; 7:207.

20- Hirohara, D, Nomura, K, Okamoto, T, et al. Performance of the basal aldosterone to renin ratio and of the renin stimulation test by furosemide and upright posture in screening for aldosterone-producing adenoma in low renin hypertensives. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:4292.

21- Gleason, PE, Weinberger, MH, Pratt, JH, et al. Evaluation of diagnostic tests in the differential diagnosis of primary aldosteronism: Unilateral adenoma versus bilateral micronodular hyperplasia. J Urol 1993; 150:1365.

22- Young, WF, Stanson, AW, Thompson, GB, et al. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. *Surgery* 2004; 136:1227.

23- Vaughan ED Jr. Diseases of the adrenal gland. *Med Clin North Am* 2004 Mar;88(2):443-66.

24- Kovacs K, Hovarth E and Singer W. Fine structure and morphogenesis of spironolactone bodies in the zone glomerulosa of the human adrenal cortex. *J. Clin Pathol* 1973; 26: 949-57.

25- Su-Ming H, Raine L, and Martin H. Spironolactone bodies. An immunoperoxidase study with biochemical correlation. *Am J Clin Pathol* 1981; 75: 92-5.

ANEXOS



Fig.1 Tejido suprarrenal normal con formación tumoral de 1.7 cm de consistencia firme y color pardo naranja, que al corte presentaba aspecto homogéneo.

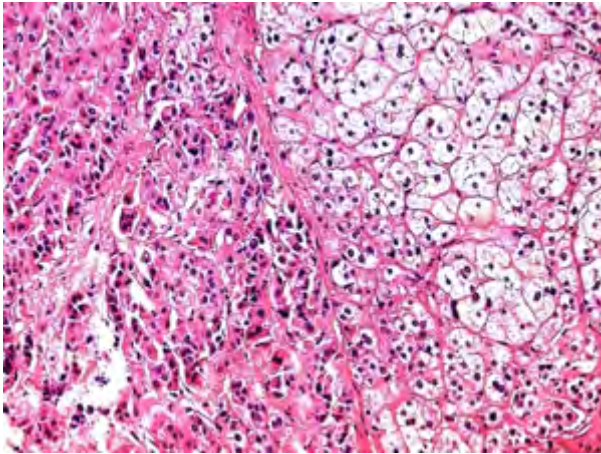


Fig.2 A la derecha células tumorales con citoplasma claro y núcleo pequeño puntiforme, delimitado por cápsula de tejido conectivo (adenoma suprarrenal). A la izquierda tejido suprarrenal normal de la capa fascicular. Tinción con Hematoxilina y eosina 20X.

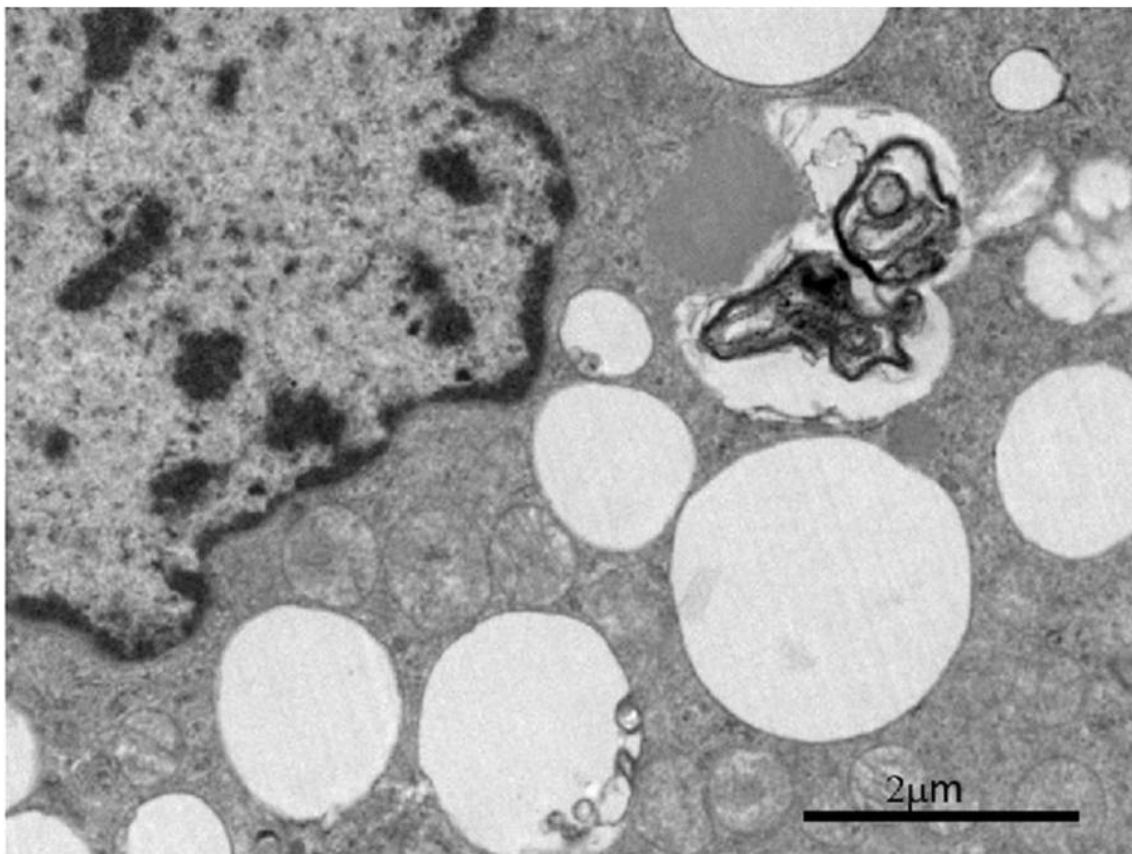


Fig.3 Microscopia electrónica: Ovillos concéntricos con forma de espiral (cuerpos de espirolactona), numerosas vacuolas electrón transparente y otras con depósitos electrón lúcido y finamente granular (alteraciones nucleares) grumos de cromatina dispersos en el núcleo.