

Revista Cubana de Urología

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

Laura López Marín, Raymed Bacallao Méndez, Lucía González Núñez, Carlos Arturo Rodríguez López-Calleja, Octavio Manuel De La Concepción Gómez, Mariuska Matos Terrero

Servicios de Anatomía Patológica, Clínica Nefrológica, Cirugía y Urología. Departamento Microscopía Electrónica. Centro de Investigaciones Científicas. Instituto de Nefrología "Abelardo Buch López". La Habana. Cuba.

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 impuso tratamiento con espirolactona, y luego se realizó suprarrenalectomía laparoscópica. 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 eosinofílicas citoplasmáticas que corresponden a cuerpos de espirolactona. Es la primera vez que se describe en la literatura nacional la presencia de cuerpos de espirolactona.

Palabras claves: adenoma suprarrenal, aldosteronoma, cuerpos de espirolactona, síndrome de Conn.

SUMMARY

Aldosterone-producing adenomas (Conn's syndrome) are responsible for most cases of primary aldosteronism. Observing small benign tumors, usually well defined, single and less than two cm, located at the adrenal cortex. We report a case of a 43 years old man with hypertension unsensitive to medical treatment of four years of evolution, during the last year started with muscle weakness and cramps. In the ionogram was found hypokalemia and a left adrenal tumor on CT scan. In addition we have found a marked

elevation of plasma aldosterone, plasma renin activity ratio, hence primary aldosteronism is diagnosed secondary to Conn's tumor. Laparoscopic adrenalectomy was performed and the histological study of the anatomical piece showed the presence of a mixed cortical adenoma. On the electron microscopy study there were cytoplasmic eosinophilic inclusions corresponding to spironolactone bodies. It is the first time that spironolactone bodies are described in Cuban medical literature.

Keywords: adrenal adenoma, aldosteronoma, spironolactone bodies, Conn's syndrome.

INTRODUCCIÓN

El hiperaldosteronismo primario es causado por un incremento autónomo de la producción de aldosterona en la zona glomerulosa 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 aldosterona.¹ 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 suprarrenal.⁵

El diagnóstico de hiperaldosteronismo primario se confirma al demostrar una actividad de renina plasmática (ARP) baja con niveles de aldosterona plasmática (AP) elevados; o al demostrar una relación AP/ARP elevada.⁶⁻⁸ A través de diversas pruebas se puede establecer el diagnóstico diferencial entre adenoma e hiperplasia suprarrenal, entre las que juega un papel preponderante los estudios imageneológicos.⁹ El tratamiento de elección para el hiperaldosteronismo primario producido por un tumor suprarrenal es la adrenalectomía unilateral laparoscópica.¹⁰ 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 eplerenona.¹¹

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 y 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 tomografía axial computarizada (TAC) abdominal, donde se corrobora la tumoración y en las determinaciones hormonales se encuentra un aumento de la relación AP/ARP. Se diagnosticó una tumoración suprarrenal productora de aldosterona. Se coloca tratamiento con espironolactona por tres semanas, con el que se consigue que desaparezcan los síntomas, y luego se realiza suprarrenalectomía laparoscópica izquierda.

Hábitos tóxicos: café dos tazas al día

Datos positivos al examen físico:

- Antropometría: Peso: 63 Kg, Talla: 174 cm, IMC: 20.8 kg/m²
- SOMA: Debilidad muscular manifiesta e hiporreflexia osteotendinosa
- 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).

<i>Complementarios</i>	<i>Resultados</i>
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

Estudios imageneológicos:

- Radiografía de tórax y 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 hipoecoica que mide 15 x 12 mm.*
- 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 observó tejido suprarrenal normal con algunas zonas de hemorragia y tejido tumoral pardo naranja de 1,7 cm, que al corte presentaba aspecto homogéneo (Figura 1A). Al estudio histológico se observó formación tumoral con células de citoplasma poco teñido y núcleo redondeado y homogéneo, separadas por tejido conectivo (Figura 1B).

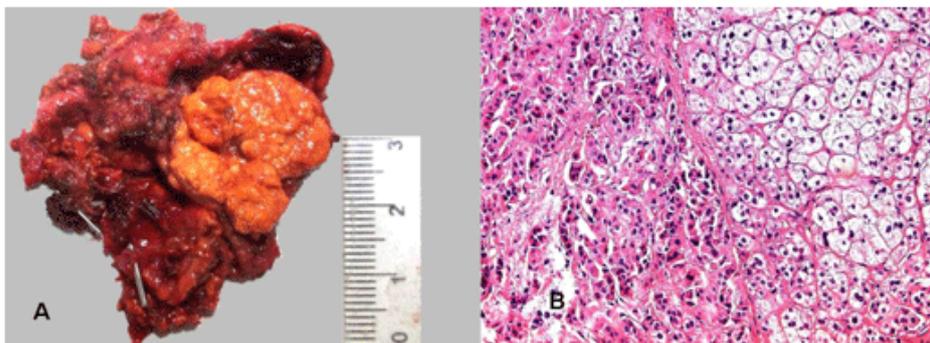


Figura 1. A. Tejido suprarrenal con presillas hemostáticas y formación tumoral de 1,7 cm de consistencia firme y color pardo naranja, **B.** A la derecha, células tumorales con citoplasma claro y núcleo pequeño puntiforme, delimitado por cápsula de tejido conectivo (adenoma suprarrenal). A la izquierda, tejido suprarrenal normal de la capa fascicular. Tinción con Hematoxilina y Eosina 20X.

Al estudio ultramicroscópico se observan células de la capa glomerulosa y fasciculada con depósito de material de membrana en forma de ovillos concéntricos con forma de espiral. Se aprecian numerosas vacuolas electrón transparente (sin lípidos en su interior) y otras con depósitos electrón lúcido y finamente granular ([Figura 2](#)).

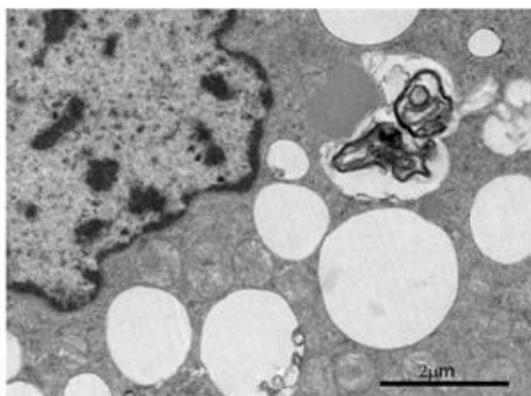


Figura 2. Microscopia electrónica: Ovillos concéntricos con forma de espiral (cuerpos de espirolactona), vacuolas electrón transparente y otras con depósitos electrón lúcido y finamente granular. Núcleo con cromatina dispersa.

DISCUSIÓN

Este caso se presentó 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 enfermedad.¹² 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.^{13,14}

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 hipopotasémicos,¹⁵ tal como la que se verifica en el caso.

La identificación del subtipo de hiperaldosteronismo primario se basa 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 se compara clínicamente los adenomas unilaterales productores de aldosterona (tumor de Conn), con el hiperaldosteronismo idiopático, se encuentra que los adenomas presentan HTA más severa, hipopotasemia más llamativa (<3 mEq/l), así como concentraciones de aldosterona plasmáticas y urinarias más elevadas. Asimismo en los adenomas, la relación AP/ARP suele superar el valor de 32.^{16,17} 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.¹⁴

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 diferentes de células existentes: fasciculares, glomerulosas, 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 glomerulosa tienen citoplasma escaso, vacuolado, con aumento de la relación

núcleo/citoplasma.¹⁸ En el caso presentado el nódulo está constituido por células de la capa fasciculada y glomerulosa.

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 glomerulosa. Fueron descritos por Janigan en 1963 en células de la capa glomerulosa 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 glomerulosas del tumor y no en función de la dosis, ni de la duración del tratamiento con Espironolactona.¹⁹

El mecanismo de formación de los CE se atribuye a un recambio anómalo en el retículo endoplasmático liso de las células glomerulosas, ya que la espironolactona presenta una gran similitud bioquímica con los esteroides, y es incorporada a las membranas del retículo interfiriendo en su catabolismo.²⁰ 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.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Conn JW. Part I. Painting background. Part II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955;45:317.
- 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-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.
- 7-Hinchliffe E, Carter S, Owen LJ, Keevil BG. Quantitation of aldosterone in human plasma by ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2012 28; 913-914C:19-23.
- 8-Ducher M, Mounier-Véhier C, Baguet JP, Tartière JM, Sosner P, Régnier-Le Coz S, Pérez L, Fourcade J, Jabourek O, Lejeune S, Stolz A, Fauvel JP. Aldosterone-to-renin ratio for diagnosing aldosterone-producing adenoma: A multicentre study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012; 105(12):623-30.
- 9-Al-Salameh A, Cohen R, Chanson P, Plouin PF. Update on endocrine hypertension. *Ann Endocrinol.* 2012;73 Suppl 1:S26-35.
- 10-Lin YC, Lee HY, Juang GD, Yeh CH, Cheng YH, Chuo KY, Chen HE, Tsai TF, Hwang TI. Technical modification of retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy for primary hyperaldosteronism and clinical outcomes. *Asian J Surg.* 2013; 36(1):20-5.
- 11-Lim, PO, Young, WF, MacDonald, TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2001; 19:353.
- 12-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.
- 13-Layden BT, Hahr AJ, Elaraj DM. Primary hyperaldosteronism: challenges in subtype classification. *BMC Res Notes.* 2012; 5:602.
- 14-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.
- 15-Young, DB. Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation. *Am J Physiol* 1988; 255:F811.
- 16-Potthoff SA, Beuschlein F, Vonend O. Primay hyperaldosteronism - diagnostic and treatment. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012;137(48):2480-4.

17-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.

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

19-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.

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

Recibido: 07-dic-2012

Aprobado: 02-feb-2013

Correspondencia: *Laura López Marín* Servicio de Anatomía Patológica. Instituto de Nefrología "Abelardo Buch López". La Habana. Cuba. **Correo:**

laura.lopez@infomed.sld.cu