

Tumores de corteza suprarrenal en Paraguay: hallazgos genéticos y consideraciones a tener en cuenta para el diagnóstico

Adrenal Cortex Tumors in Paraguay: Genetic Findings and Considerations for Diagnosis

Falcon de Legal, Edith ¹
Ascurra, Marta ²

1. Universidad Nacional de Asunción, Facultad Politécnica, GBIOMAT.
2. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

RESUMEN

El tumor de corteza suprarrenal (TCA) es 12 a 18 veces más frecuente en el sur de Brasil que en cualquier otro lugar, siendo una de las causas, la presencia en esta población de la variante del gen TP53R337H. En años recientes, una investigación realizada en el país descubrió que la región fronteriza con Brasil, debido a su alta migración brasileña, también presentó frecuencias de la variante del referido gen similares al sur del Brasil (5/10.000 nacidos vivos). Este trabajo detalla los aspectos genéticos que subyacen al tumor de TCA y las consideraciones para diagnóstico y tratamiento a tener en cuenta debido al índice de la variante detectada.

Palabras clave: cáncer, tumor de corteza suprarrenal, prevalencia, gen TP53, variante del gen TP53R337H, Paraguay

Cómo referenciar este artículo/
How to reference this article

Falcon de Legal, Edith; Ascurra, Marta. Tumores de corteza suprarrenal en Paraguay: hallazgos genéticos y consideraciones a tener en cuenta para el diagnóstico. *Rev. Medicinae Signum.* 2025; 4(1):46-.58

ABSTRACT

Adrenocortical tumor (ACT) is 12 to 18 times more frequent in southern Brazil than elsewhere, one of the causes being the presence in this population of the TP53R337H gene variant. In recent years, research conducted in the country found that the border region with Brazil, due to its high Brazilian migration, also presented frequencies of the referred gene variant similar to southern Brazil (5/10,000 new borns). This work details the genetic aspects underlying the TCA tumor and the considerations for diagnosis and treatment to be taken into account due to the rate of the variant detected.

Key words: cancer, adrenocortical tumor, prevalence, TP53 gene, TP53R337H gene variant, Paraguay.

INTRODUCCIÓN

Según el Atlas de Mortalidad por Cáncer en Paraguay MSPBS 2023 (1), el tumor de suprarrenal representó en el periodo 2015 a 2019, en hombres el 0,10% y en mujeres de 0,08% de los casos de defunciones por cáncer. Tratándose de menores a 15 años, resultó uno de los 10

primeros motivos de defunciones por cáncer en Paraguay, siendo en niños el 3,5% y niñas de 2,4% de los casos.

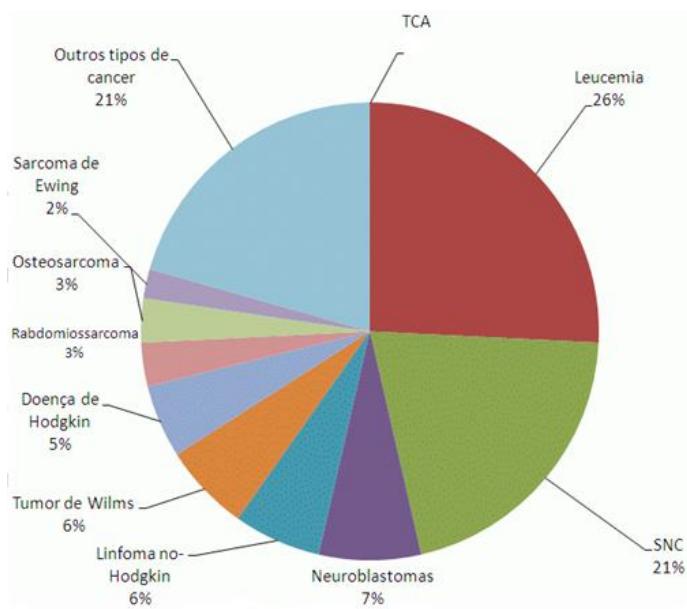
A nivel mundial, el tumor de corteza suprarrenal (TCA) es considerado muy raro, representando menos del 0,2% de las neoplasias infantiles (2). Similar proporción se observa en la estadística de Estados

Fecha de recepción: marzo 2025. Fecha de aceptación abril: 2025

*Autor de correspondencia Falcon de Legal, Edith. email: eamfalcon@pol.una.py

Unidos, de acuerdo a la Figura 1. No se conocen estadísticas de la frecuencia de TCA en Paraguay.

Figura 1. Distribución en Estados Unidos de los principales tipos de tumores en niños (3)



La principal causa de tumores de la corteza suprarrenal (TCA) en niños en el Estado de Paraná y otros estados del sur de Brasil, es una alteración genética en el gen TP53 (variante R337H), heredada más comúnmente de uno de los padres (4). En el TCA del adulto, la variante en este gen suele ser somática y sólo está presente en el 13% de los casos (5). A diferencia del TCA en niños, en adultos es posible distinguir por examen histopatológico si el TCA es benigno (adenoma corticosuprarrenal/ACS) o carcinoma corticosuprarrenal (CCS) para establecer el pronóstico y tratamiento más adecuados. Fuera de Brasil, el CCS en adultos ocurre con una incidencia de 1,7 por millón de adultos por año (6) y en niños la incidencia es de 0,3 por millón de menores de 15 años (7), o apenas 0,2% en Francia (8). En Paraná Brasil, la incidencia de TCA en niños es de 12 a 18 veces mayor (9), lo que se debe al gran número de

personas con la variante R337H en el gen TP53, que casi siempre está presente en todos los TCAs en Paraná (10), en los demás estados del sur de Brasil y en São Paulo (11).

La región fronteriza de Paraguay con el sur de Brasil ya recibió un gran número de colonos brasileños, especialmente en las décadas de 1970 y 1990. Se ha realizado un estudio cuya relevancia fue de conocer la frecuencia del alelo TP53 R337H en la población de la región fronteriza paraguayo-brasileña, el cual nunca se ha realizado antes (12) y cuyos resultados serán discutidos en el presente trabajo.

La glándula suprarrenal

Las glándulas suprarrenales son dos órganos pequeños pero vitales situados en la región retroperitoneal, sobre la superficie posteromedial de cada riñón. Cada glándula consta de dos partes principales: la corteza y la médula; cada una con funciones específicas cruciales para el equilibrio hormonal y la respuesta al estrés del organismo (13).

La corteza suprarrenal se origina embriológicamente a partir del mesodermo, la capa germinal media del embrión. Durante el desarrollo fetal, el mesodermo se diferencia para formar las distintas capas de la corteza suprarrenal: la zona glomerulosa, la zona fasciculada y la zona reticular. Cada una de estas zonas produce diferentes hormonas esteroides esenciales para diversas funciones fisiológicas (14).

La médula está constituida por células de origen neuroectodérmica y su principal función es la síntesis y secreción de catecolaminas, siendo controlada directamente por el sistema nervioso simpático por medio de sinapsis neurales (13).

La corteza suprarrenal presenta tres capas distintas (13):

~ la zona glomerulosa constituida por agrupaciones celulares de pequeñas células dispuestas en grupos ovoides. Produce los minerales corticoides, cuyo principal representante es la aldosterona, responsable de mantener el equilibrio de sodio y potasio, lo que influye directamente en la presión arterial (13, 15).

~ la zona fasciculada, constituida por células poliédricas agrupadas en cordones celulares paralelos permeados por capilares sinusoidales. Produce los glucocorticoides, siendo el cortisol la hormona más importante, que desempeña un papel en el metabolismo de proteínas, grasas y carbohidratos, además de ayudar en la respuesta del cuerpo al estrés mediante la regulación del sistema inmunológico y la reducción de la inflamación (13, 16).

~ la zona reticular cuyas células presentan citoplasmas más eosinófilicos y agrupadas en cordones interconectados formando una red. Produce andrógenos, principalmente deshidroepiandrosterona (DHEA) y su forma sulfatada DHEA-S, y pequeñas cantidades de estradiol, progesterona y una serie de esteroides.

Origen de la suprarrenal

El desarrollo de la suprarrenal humana fue revisado por (17) y (18) en base al trabajo pionero de (19), e implica varias etapas:

1) Condensación: Entre la 3^a y 4^a semana de gestación, se observa un engrosamiento del epitelio celómico en la cisura entre la cresta urogenital primitiva y el mesenterio dorsal;

2) Proliferación: Entre la 4^a y 6^a semana de gestación, se produce una proliferación y migración de estas células primitivas, que se

desplazan hacia la zona medial y craneal del mesonefros;

3) Diferenciación morfológica: Entre la 8^a y la 10^a semana de gestación, se produce la diferenciación morfológica de las células de la corteza suprarrenal fetal en dos zonas distintas, la zona fetal -más interna- y la zona definitiva -más periférica

4) Formación de la cápsula suprarrenal: Alrededor de la 9^a semana de gestación, el blastema suprarrenal se rodea de células mesenquimales especializadas procedentes de la cápsula de Bowman, que dan lugar a la cápsula suprarrenal. Al mismo tiempo, se desarrolla una red de capilares sinusoidales entre los cordones de la zona fetal; esta vascularización predomina en la porción central de la zona fetal. Esto hace que la corteza suprarrenal sea uno de los órganos más vascularizados del feto.

5) Mitosis: Hacia las 10-12 semanas de gestación, la zona definitiva presenta numerosas figuras mitóticas, mientras que en la zona fetal son escasas

6) Diferenciación de zonas: Alrededor de la 30^a semana de gestación, la zona definitiva y la zona transicional comienzan a tomar el aspecto de glomerulosa y fasciculada, respectivamente. Después de fuertes transformaciones, que incluyen proliferación celular en la zona definitiva, migración, hipertrofia y muerte celular programada en la zona fetal, se inicia el largo período de crecimiento de la zona reticular, que ocupa la misma capa y función (producción de andrógenos) que la zona fetal. Los islotes de células cromafines constituyen la médula suprarrenal fetal, que sólo formará una estructura, aunque rudimentaria, en la 1^a semana postnatal y adquirirá características similares a la médula suprarrenal adulta

alrededor de los 12 a 18 meses después del nacimiento

7) Declive: En los tres primeros meses postparto, se produce un declive y desaparición de la zona fetal;

8) Establecimiento y estabilización del patrón zonal adulto, con desarrollo de la zona reticular (10-20 años de edad).

Este desarrollo es crucial para asegurar que las glándulas suprarrenales puedan cumplir sus funciones esenciales en la regulación del metabolismo, el equilibrio de electrolitos y la respuesta al estrés.

Hipótesis sobre la formación del TCA

Los tumores corticales suprarrenales (TCA) en niños presentan diversas alteraciones genéticas, lo que sugiere que su formación es multifactorial, influenciada por factores ambientales y genéticos (20). La hipótesis central indica que, durante un periodo vulnerable del desarrollo de la corteza suprarrenal, el fallo del factor de supresión tumoral TP53 R337H permite la supervivencia de un clon celular fetal, dando lugar al TCA (21, 22).

Los estudios demuestran que el factor esteroidogénico-1 (SF-1) está elevado en el 80% de los casos de TCA, y la subunidad alfa de la inhibina desempeña un papel importante como supresor tumoral. El IGF-2 también suele estar elevado debido a la pérdida de impronta del alelo materno, y la variante R337H contribuye a la aparición del tumor (9, 21, 22).

Las pruebas sugieren que el TCA en niños tiene un origen prenatal o postnatal inmediato, lo que subraya la necesidad de investigar la

proliferación y la muerte celular en la corteza suprarrenal durante el desarrollo embrionario. Los mecanismos somáticos parecen prevalecer en la formación de la TCA en adultos, diferenciándola de la TCA pediátrica. La variante R337H en el gen TP53 es común en los TCAs de Paraná, Brasil, reforzando la complejidad multifactorial en la formación de este tumor (23, 24).

La diferencia entre el desarrollo de un TCA en niños y en adultos

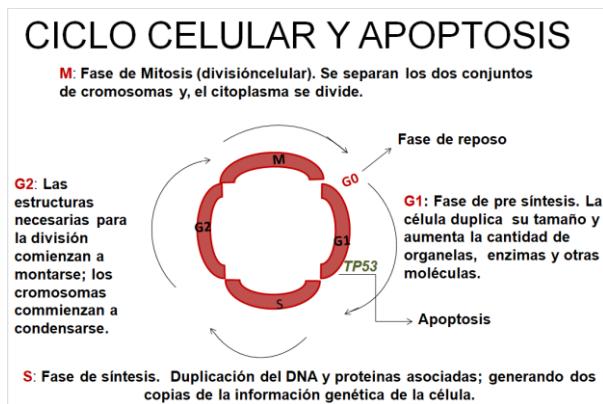
Los tumores de la corteza suprarrenal (TCA) en niños, especialmente menores de 4 años, presentan características distintas en comparación con los TCA en adultos. Un estudio reveló que casi el 60% de los casos se daban en este grupo de edad, y que el 90% de los pacientes mostraban signos de exceso hormonal, principalmente virilización aislada. El síndrome de Cushing aislado es raro en los niños, a diferencia de los adultos, en los que menos del 50% de los tumores son funcionales, presentándose a menudo con síndrome de Cushing o hiperaldosteronismo (25, 26).

La edad media de diagnóstico en niños oscila entre 1,5 y 7 años, con la mayoría de los casos entre 2 y 4 años. La variante R337H es significativa en la formación del TCA infantil, pero sólo aparece en el 13% de los casos adultos, que se producen principalmente a partir de la quinta década de la vida, normalmente debido a otras mutaciones adquiridas en TP53 y relacionadas con la degeneración de la corteza suprarrenal (27, 28, 29).

Las diferencias funcionales entre la corteza suprarrenal fetal y la adulta son significativas, incluida la presencia de enzimas específicas y las hormonas producidas. La hiperplasia corticosuprarrenal es un proceso policlonal,

mientras que los carcinomas son monoclonales, lo que indica que son necesarias mutaciones genómicas específicas para la tumorigénesis corticosuprarrenal. Los estudios demuestran que los adenomas pueden ser monoclonales o policlonales, lo que refleja la complejidad del desarrollo tumoral en la glándula suprarrenal (30).

Figura 2. El ciclo celular y el TP53



Elaborado por la autora, adaptado de (31).

Ciclo Celular

El ciclo celular es el proceso mediante el cual una célula crece, duplica su ADN y se divide para formar dos células hijas. Se compone de varias fases (31):

1. Fase G1 (Gap 1): La célula crece y realiza funciones metabólicas normales. Se prepara para la replicación del ADN.
2. Fase S (Síntesis): Durante esta fase, el ADN se replica, resultando en dos copias de cada cromosoma.
3. Fase G2 (Gap 2) La célula continúa creciendo y se prepara para la división celular. Se realiza una verificación del ADN replicado para corregir errores.
4. Fase M (Mitótica): La célula se divide en dos a través de la mitosis, que incluye la separación de

los cromosomas y la división del citoplasma (citocinesis).

El ciclo celular está regulado por una serie de puntos de control que aseguran que cada fase se complete correctamente antes de pasar a la siguiente.

TP53

La proteína p53 fue identificada inicialmente en 1979. (32, 33). Esta proteína está mutada en aproximadamente 50% de los cánceres humanos (34). El TP53 es un gen que codifica a la proteína llamada p53, conocida como el "guardián del genoma". Esta proteína juega un papel crucial en la regulación del ciclo celular y en la respuesta al daño del ADN. Sus funciones incluyen (36):

- Detección de daño en el ADN: p53 puede detener el ciclo celular para permitir la reparación del ADN dañado.
- Inducción de apoptosis: Si el daño es irreparable, p53 puede activar la apoptosis (muerte celular programada) para prevenir la proliferación de células dañadas.
- Regulación de la transcripción: p53 actúa como un factor de transcripción que regula genes involucrados en la detención del ciclo celular y la apoptosis.

Las mutaciones en el gen TP53 son comunes en muchos tipos de cáncer, lo que resalta su importancia en la prevención del desarrollo tumoral.

Disfunción de los supresores de TCA

La correcta función de los supresores de TCA, como el gen P53, es crucial en la prevención del cáncer mediante el bloqueo de la proliferación celular y la inducción de la apoptosis. El síndrome de Li-Fraumeni (SLF) se asocia a

variantes en el gen P53, que provocan tumores en los niños y otros tipos de cáncer en la familia. En Brasil, la variante R337H en el gen TP53, de baja penetrancia, se ha identificado como un factor que aumenta la incidencia de tumores infantiles, especialmente en Paraná. Esta variante resulta en alteraciones en la estabilidad del P53, afectando el desarrollo del cáncer en condiciones específicas. Los estudios indican que el proceso es multifactorial, a partir de la herencia de la variante R337H (5, 9, 10).

Variante de alelos de genes supresores de tumores

La investigación sobre mutaciones en los alelos de genes supresores de tumores, como el retinoblastoma, ha demostrado que las células cancerosas necesitan variantes en ambos alelos. En el caso hereditario, una variante se hereda y la otra se produce somáticamente. En la forma esporádica, ambas mutaciones se producen en la célula somática. Los estudios de pérdida de heterocigosisidad (LOH) indican que diferentes variantes en el gen TP53, como la R337H, afectan al desarrollo tumoral de diferentes maneras. La variante R337H, común en el sur de Brasil, sugiere un efecto fundador, lo que indica un posible ancestro común. La estabilidad de la proteína p53 con esta variante es sensible a las variaciones del pH, lo que puede afectar a su función (5, 9, 10).

Factores adicionales que pueden contribuir a la formación de TCA en presencia del alelo TP53 R337H y pérdida de TP53 de tipo salvaje

Entre los factores adicionales que contribuyen al desarrollo del carcinoma corticosuprarrenal (CCS) en presencia de la variante TP53 R337H se incluyen diversos síndromes genéticos como Beckwith-Wiedemann, Li-Fraumeni, McCune-Albright, Carney y la neoplasia endocrina

múltiple tipo 1. Estos síndromes ayudan a comprender la tumorigénesis corticosuprarrenal, con alteraciones genéticas a menudo localizadas en el cromosoma 11p15. La expresión elevada de IGF-2, especialmente del alelo paterno, se asocia a la DCA. Los estudios muestran que la región 9q34, que contiene genes como el SF-1, se amplifica con frecuencia en los casos de TCA, lo que sugiere su papel en la etiopatogenia al aumentar la esteroidogénesis (9, 21, 36, 37, 38).

Diagnóstico y tratamiento

Cabe resaltar que los síndromes hereditarios más comúnmente relacionados con el Tumor de la corteza adrenal se pueden agrupar en (39):

Síndrome de Li-Fraumeni (LFS), relacionado con el TP53

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1), relacionado con el NEM1

Síndrome de Lynch, relacionado con los genes MSH2, MSH6 MLH1 y PMS2

Síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) relacionado con el gen IGF2 y CDKN1C

Desde el punto de vista anatomo-patológico, los tumores adrenales se pueden clasificar en (40, 41, 42, 43, 44, 45):

1. Tumores de la Corteza Adrenal: afectan la capa externa de la glándula, responsable de la producción de hormonas esteroides. Pueden subclasicarse en: a) Adenoma Adrenal b) Carcinoma Adrenal c) Hiperplasia Suprarrenal Congénita

2. Tumores de la Médula Adrenal. Pueden subclasicarse en: a) Feocromocitoma, b) Neuroblastoma, c) Paraganglioma

3. Tumores Mixtos

Este manuscrito se centrará en el diagnóstico y tratamiento de los tumores de la corteza adrenal relacionados con el TP53, por haber sido objeto de estudio en la región de frontera paraguaya con Brasil.

Señales y síntomas

Las señales y síntomas del tumor de la corteza de suprarrenal en niños pueden incluir:

1. Síntomas hormonales:

- Virilización: Desarrollo de características masculinas en niñas, como aumento de vello corporal y voz más grave.
- Pubertad precoz: Aparición temprana de características sexuales secundarias en niños.
- Síndrome de Cushing: Puede incluir aumento de peso, cara redonda (facies de luna), piel delgada y moretones fáciles.
- Hipertensión: Puede ocurrir por exceso de aldosterona.

2. Síntomas físicos:

- Masa abdominal palpable: Puede presentarse como un bulto en el abdomen.
- Dolor abdominal: Puede ser causado por la presión del tumor sobre otros órganos.

3. Otros síntomas:

- Fatiga o debilidad.
- Cambios en el apetito.
- Alteraciones en la piel: Acné y crecimiento excesivo de vello.

Se manifiestan clínicamente con signos y síntomas por exceso hormonal (síndrome de Cushing, exceso androgénico) y/o síntomas locales (dolor, molestias abdominales).

Se relata una predominancia de niñas con 61% de casos, contra 39% de casos en niños con TCA y el motivo aún es desconocido (49).

Opciones del tratamiento del TCA

De acuerdo a (49), el único tratamiento curativo del TCA es:

Cirugía radical (Resección del Tumor + Linfonodos): 100% de cura, solo si el tumor es menor a 30g

Quimioterapia más agresiva (50) incluye: (cisplatina + doxorubicina + etoposide + mitotano): siendo el porcentaje de cura 8%

La sobrevida global del TCA: 50%

Estadificación del TCA:

- Estadio I: Tumor completamente retirado; ≤ 200g y ausencia de metástasis.
- Estadio II: Tumor completamente retirado; >200g y ausencia de metástasis.
- Estadio III: Tumor residual o inoperable.
- Estadio IV: Metástasis 50%

2. Resumen de la investigación de variante de TP53R337H en la región de frontera paraguaya

La población de la investigación correspondió a los recién nacidos en el período de marzo de 2008 hasta junio de 2012, de hospitales y maternidades de los siguientes departamentos de Paraguay: Concepción, Amambay, Canindeyu, Alto Paraná e Itapúa. Los análisis se realizaron entre julio de 2012 y noviembre de 2012, con el objetivo de detectar la variante R337H en el TP53, específicamente en la zona de frontera con Brasil. Dado que se trata de una variante que está íntimamente relacionada con la evolución del

carcinoma adrenocortical (TCA) en niños, y con la experiencia obtenida en el Estado de Paraná (Brasil), se optó por la población de recién nacidos de la frontera con el fin de detectar la variante en esta población y porque es una zona de gran migración brasileña. El número de recién nacidos vivos en la región de frontera estudiada era de aproximadamente 35 mil por año (51).

La muestra utilizada para la prueba de la variante (ensayo PCR-RFLP) fue la sangre periférica recolectada del talón de los recién nacidos, proveniente del “Programa Nacional de Detección del Hipotiroidismo y de la Fibrosis Quística” del Ministerio de Salud de Paraguay. La sangre se almacenaba en una membrana especial (Whatman Protein Saver Card #903), mantenida a temperatura ambiente y enviada al Programa en Asunción (por correo paraguayo) para análisis y posterior almacenamiento.

El ensayo PCR-RFLP se realizó tal como se describe en (12, 51). De cada muestra en papel de filtro de los recién nacidos con un sacabocados de 3 mm de diámetro, se extrajo una porción, el cual fue colocado en una placa de 96 pocillos. En cada pocillo fueron colocadas muestras de dos recién nacidos. Un fragmento de ADN de 447 pb que abarca el exón 10 de TP53 se amplificó mediante PCR. Los ampliaciones (fragmentos de ADN que se replican o amplifican mediante PCR) fueron incubados en conjunto con la endonucleasa HhaI y se separaron por electroforesis. El alelo TP53 R337H debería producir un único fragmento de 447 pb (pares de base), mientras que el alelo de tipo salvaje debería producir dos fragmentos (154 y 293 pb). En el caso de detección de la variante en el pocillo con las dos muestras, se volvió a realizar el ensayo con cada muestra por separado en cada pocillo. Para

confirmarlo, se secuenció el exón 10 en todas las muestras neonatales positivas para R337H en otro laboratorio. Todas las 10 mil muestras recibidas de julio a noviembre de 2012 fueron analizadas y se detectaron 5 recién nacidos portadores de la variante R337H en TP53. El resultado obtenido para la prevalencia de la variante, considerando todas las 10.000 muestras de las regiones estudiadas de Paraguay, fue de 0,5/1000. El número de muestras utilizadas en las pruebas representa aproximadamente el 25% del total de recién nacidos por año en la región estudiada. En la Tabla 1 se pueden observar los resultados obtenidos ordenados por departamento de la región de frontera.

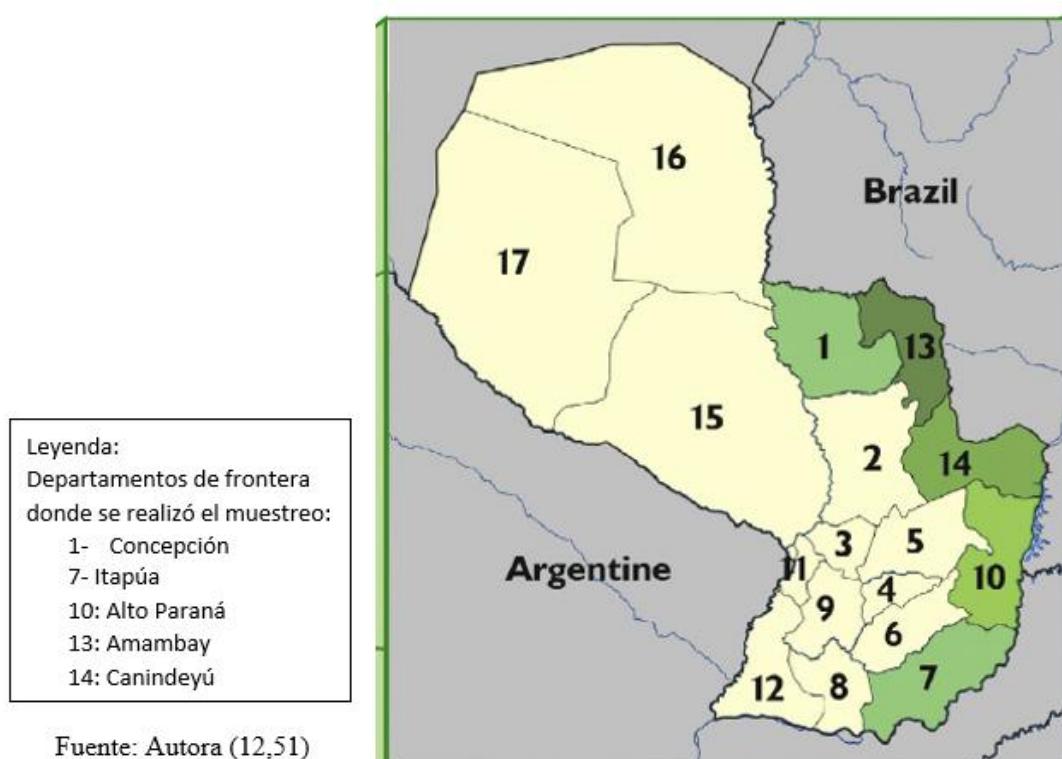
Tabla 1. Resultados del ensayo PCR-RFLP realizado

Departamentos	RN Testeados	RN con la variante	Prevalencia / 1000
TP53R337H			
I Concepción	1.963	2	1,02
VII Itapúa	2.001	0	0
X Alto Paraná	4.124	2	0,48
XIII Amambay	5.414	0	0
XIV Canindeyú	498	1	2,00
TOTAL	10.000	5	0,5

Fuente: Autora (12, 51)

Los datos obtenidos en la Tabla 1 fueron representados cartográficamente en la Figura 3.

Figura 3 - Variante encontrada en recién nacidos de departamentos en la frontera de Paraguay con Brasil.



DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Está demostrado que el TCA es un tumor raro a nivel mundial, se verificó que la frecuencia es mayor a lo normal en el sur de Brasil y la investigación realizada en la región de frontera paraguaya con el Brasil arrojó valores similares a los del vecino país.

Teniendo en cuenta esta situación, el personal de salud de atención primaria y pediátrica debería prestar especial atención cuando se presentan las señales y síntomas descriptos en niños y adolescentes, ya que el diagnóstico, cuanto más precoz, puede garantizar una cura del 100% por medio quirúrgico.

Trabajos Futuros

Este estudio sigue evaluando la prevalencia en el resto del país con otras variantes genéticas, se encuentra en fase final de elaboración de los resultados.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santacruz E, Duarte D, Orué C, Cabrera N, Benítez G, Cañete F, Sequera VG. Atlas de mortalidad por cáncer en Paraguay: periodo 2015-2019. Asunción: DVENT, DGVS, MSPyBS; 2022.
2. Klein JD, et al. Adrenal cortical tumors in children: factors associated with poor outcome. *J Pediatr Surg.* 2011;46(6):1201-7.
4. Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma.

Proc	Natl	Acad	Sci	USA.	
					15 years of age in Curitiba, Brazil.
2001;98(16):9330-5.					Pediatr Blood Cancer. 2006;47(1):56-60.
5. Latronico AC, Pinto EM, Domenice S, et al. An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in children and adults with sporadic adrenocortical tumors. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2001;86(10):4970-3.					10. Ribeiro, R.C.; Sandrini, F.; Figueiredo, B. et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , v.98, n.16, p.9330-9335, 2001.
6. Bernstein L, Gurney JG. Carcinomas and other malignant epithelial neoplasms. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al., editors. <i>Cancer and survival among children and adolescents: United States: SEER program 1975–1995</i> . Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1999. p. 139-47.					11. Custodio G, Taques GR, Figueiredo BC, et al. Increased incidence of choroid plexus carcinoma due to the germline TP53 R337H mutation in southern Brazil. <i>PLoS One.</i> 2011;6(3):e18015. doi:10.1371/journal.pone.0018015.
7. Parkin DM, Kramárová E, Draper GJ, et al. International incidence of childhood cancer, vol. II. IARC Scientific Publications No. 144. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1998. 500 p.					12. Legal EF, Ascurra M, Custódio G, Ayala HL, Monteiro M, Vega C, Fernández-Nestosa MJ, Vega S, Sade ER, Coelho IM, Ribeiro EM, Cavalli IJ, Figueiredo BC. Prevalence of an inherited cancer predisposition syndrome associated with the germline TP53 R337H mutation in Paraguay. <i>Cancer Epidemiol.</i> 2015 Apr;39(2):166-9. doi:10.1016/j.canep.2015.01.005. Epub 2015 Feb 23. PMID: 25736369.
8. Desandes E, Clavel J, Berger C, et al. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2004;43(7):749-57.					13. Wajchenberg BL, Lerario AC, Betti RTB. <i>Tratado de endocrinologia clínica</i> . 2nd ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014. 804 p.
9. Pianovski MA, Maluf EM, de Carvalho DS, et al. Mortality rate of adrenocortical tumors in children under					14. Fernández-Tresguerres JA, Ruiz C, Cachofeiro V, Cardinali DP, Escriche E,

Gil-Loyzaga PE, et al., editors. *Fisiología humana*. 4th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016

15. Arriza JL, Weinberger C, Cerelli g, Glaser TM, Handelin BL, Housa DE, et al. Cloning of human mineralcorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science*. 1987 Jul; 237(4812):268-75

16. Payne, AH. Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocrine Reviews*. 2004 Dec; 25(6):947-70

17. Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev*. 1997;18(3):378-403.

18. Keegan CE, Hammer GD. Recent insights into organogenesis of the adrenal cortex. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(5):200-8.

19. Sucheston ME, Cannon MS. Development of zonular patterns in the human adrenal gland. *J Morphol*. 1968;126(4):477-91.

20. Costa TEJ, Gerber VKQ, Ibañez HC, Melanda VS, Parise IZS, Watanabe FM, et al. *Cancers*. 2019;11(11):1804.

21. Figueiredo BC, Sandrini R, Zambetti GP, Pereira RM, Cheng C, Liu W, et al. Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors of childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(3):1116-21.

22. Custódio G, Almeida MQ, Fragoso MCBV, Mello MP, Figueiredo BC, Castro G, et al. Molecular epidemiology of adrenocortical tumors in southern Brazil. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Mar 31;351(1):44-51.

23. West AN, Neale GA, Pounds S, et al. Gene expression profiling of childhood adrenocortical tumors. *Cancer Res*. 2007;15:600-8.

24. Rosati R, Doghman M, Pianovski M, et al. High frequency of loss of heterozygosity at 11p15 and IGF2 overexpression are not related to clinical outcome in childhood adrenocortical tumors positive for the R337H TP53 mutation. *Cancer Genet Cytogenet*. 2008 Oct;186(1):19-24.

25. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol*. 2004;22(5):838-45.

26. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(5):1317-24.

27. Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Mendonça BB, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer.* 2000;88(4):711-36.

28. Vierhapper H. Adrenocortical tumors: clinical symptoms and biochemical diagnosis. *Eur J Radiol.* 2002;41(2):88-94.

29. Liou LS, Kay R. Adrenocortical carcinoma in children. Review and recent innovations. *Urol Clin North Am.* 2000;27(3):403-21.

30. Custódio G, Komechen H, Figueiredo FR, et al. Molecular epidemiology of adrenocortical tumors in southern Brazil. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Mar 31;351(1):44-51. Epub 2011 Oct 25.

31. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular Biology of the Cell. 4th edition. New York: Garland Science; 2002

32. Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature.* 1979;278:261-3.

33. Linzer DIH, Levine AJ. Characterization of a 54 K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and in infected embryonal carcinoma cells. *Cell.* 1979;1:43-52.

34. Aubrey BJ, Janic A, Chen Y, Chang C, Lieschke EC, Diepstraten ST, et al. Mutant TRP53 exerts a target gene-selective dominant-negative effect to drive tumor development. *Genes Dev.* 2018 Nov 1;32(21-22):1420-9. doi: 10.1101/gad.314286.118. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30366906; PMCID: PMC6217734.

35. Vousden KH, Prives C. Blinded by the light: the growing complexity of p53. *Cell.* 2009;137(3):413-31. doi:10.1016/j.cell.2009.04.037.

36. Steenman M, Westerveld A, Mannens M. Genetics of Beckwith-Wiedemann syndrome-associated tumors: common genetic pathways. *Genes Chromosomes Cancer.* 2000;28:1-13.

37. Gicquel C, Bertagna X, Schneid H, et al. Rearrangement at the 11p15 locus and overexpression of IGF-2 gene in sporadic adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(6):1444-53.

38. Figueiredo BC, Cavalli LR, Pianovski MA, et al. Amplification of

the steroidogenic factor 1 gene in childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):615-9.

39. Fragoso MCBV, Ferreira AM, Brandoni VB, Almeida MQ. Carcinoma de córtex suprarrenal. In: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; Carvalho GA, Czepielewski MA, Meirelles R, organizadores. PROENDÓCRINO Programa de Atualização em Endocrinologia e Metabologia: Ciclo 9. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2018. P. 91-124 (Sistema de Educação Continuada à Distância, v. 3).

40. Young WF. Primary aldosteronism: diagnosis, screening, and management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4006-20.

41. Fassnacht M, Kroiss M. Adrenocortical carcinoma: management and treatment. *Endocr Dev.* 2017;31:42-52.

42. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2005;365(9477):2125-36.

43. Gaujoux S, Bonnet P. Adrenal lesions: imaging and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(4):212-21.

44. Lenders JW, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev.* 2005;26(5):619-38.

45. Maris JM. Neuroblastoma: biological insights and clinical challenges. *Nat Rev Cancer.* 2010;10(5):317-28.

46. Puri P, et al. Adrenal tumors in children: A clinical review. **Pediatr Surg Int*.* 2015;31(4):325-333.

47. Agha A, et al. Pediatric adrenal tumors: A review. **J Pediatr Hematol Oncol*.* 2018;40(5):355-361.

48. Lalli E, Figueiredo BC. Pediatric adrenocortical tumors: what they can tell us on adrenal development and comparison with adult adrenal tumors. **Front Endocrinol (Lausanne)*.* 2015 Feb 18;6:23. doi: 10.3389/fendo.2015.00023. PMID: 25741319; PMCID: PMC4332354.

49. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):838-45

50. Zancanella P, Pianovski MA, Oliveira BH, Ferman S, Piovezan GC, Lichtvan LL, Voss SZ, Stinghen ST, Callefe LG, Parise GA, Santana MH, Figueiredo BC. Mitotane associated with cisplatin, etoposide, and doxorubicin in advanced childhood adrenocortical carcinoma: mitotane monitoring and tumor regression. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006 Aug;28(8):513-24. doi: 10.1097/01.mph.0000212965.52759.1c. PMID: 16912591.

51. Falcon-de Legal, EAM. Prevalência da mutação TP53 R337H em uma região de fronteira paraguaia. 2012. 82p. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Aplicada à Saúde da Criança e do Adolescente) - Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba.