

Incidentaloma adrenal Estado del arte

Adrenal incidentaloma State of the art

ALEJANDRO ROMÁN-GONZÁLEZ, MARÍA DEL PILAR LONDOÑO, JAMES DÍAZ,
CARLOS ALFONSO BUILES, JOHNNAYRO GUTIÉRREZ • MEDELLÍN (COLOMBIA)

Resumen

Propósito: el uso creciente de las imágenes diagnósticas ha permitido descubrir lesiones adrenales en pacientes sin sospecha previa de una enfermedad originada en las mismas, hallazgo conocido como incidentaloma suprarrenal. Nuestro propósito es presentar una revisión del tema para la actualización del personal médico que se encuentre ante un paciente con esta entidad.

Fuente de los datos: se realizó una búsqueda con el término MESH “adrenal incidentaloma” en español, portugués e inglés en la base de datos Medline desde el año 2000. Se obtuvieron 352 referencias. Se realizó una búsqueda regional de la literatura con el término “incidentaloma” en las bases de datos Scielo, Lilacs y Bireme. Se excluyeron las referencias a incidentalomas hipofisarios, hepáticos y tiroideos. En Lilacs se encontraron 42 referencias y se excluyó un artículo por tratarse de incidentalomas hepáticos. En Scielo se encontraron 37 referencias y se excluyeron cinco por tratarse de incidentalomas tiroideos, hipofisarios y una referencia a carcinoma renal. La mayoría de referencias en nuestra región son de reportes de casos y revisiones con pocos estudios originales.

Selección de los estudios: se excluyeron aquellos estudios que se referían a incidentalomas en otros órganos.

Resultados de la síntesis de datos: los incidentalomas adrenales pueden ser lesiones benignas como los mielolipomas, infecciones por hongos y micobacterias o lesiones infrecuentes como los schwannomas. También se pueden encontrar adenomas, los cuales pueden ser productores de hormonas o no productores. También se pueden encontrar lesiones malignas, como carcinomas adrenales y metástasis. Ante la presencia de un incidentaloma suprarrenal con tamaño mayor de 4 cm, irregularidad en los bordes, alta atenuación de la lesión (en unidades Hounsfield) y un bajo porcentaje de lavado en el estudio contrastado se debe sospechar carcinoma adrenal, en cuyo caso el manejo es quirúrgico, una vez se haya descartado feocromocitoma. Ahora bien, si la lesión no sugiere malignidad, el clínico debe preguntarse si el incidentaloma es productor o no de hormonas. En este sentido se debe evaluar la posibilidad de síndrome de Cushing (mediante una prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona), feocromocitoma (con medición de metanefrinas en orina o en plasma) y si es hipertenso descartar hiperaldosteronismo primario midiendo la relación aldosterona/renina. Acorde a estos resultados se definirá la conducta quirúrgica o el seguimiento clínico e imagenológico.

Conclusiones: el incidentaloma adrenal se ha convertido en una enfermedad frecuente en la práctica clínica cotidiana del internista. Aunque la mayoría de estas lesiones no son malignas y corresponden a adenomas no productores, siempre debe considerarse basado en las características clínicas y paraclínicas la posibilidad de una enfermedad endocrina. Se requieren estudios para conocer la epidemiología y la etiología de esta enfermedad en nuestro medio. (*Acta Med Colomb* 2015; 40: 318-325).

Palabras clave: *incidentaloma adrenal, Cushing, hiperaldosteronismo, feocromocitoma, tomografía.*

Abstract

Purpose: increased use of diagnostic imaging has led to the discovery of adrenal masses in patients without prior suspicion of a disease originated in adrenals, known as adrenal incidentaloma

Dr. Alejandro Román-González: Internista. Hospital Universitario San Vicente Fundación. Residente Endocrinología Clínica y Metabolismo, Universidad de Antioquia; Dra. María del Pilar Londoño: Residente Endocrinología Clínica y Metabolismo, Universidad de Antioquia; Dr. James Díaz: Internista, Hospital Universitario San Vicente Fundación. MSc en Ciencias Clínicas; Dr. Carlos Alfonso Builes Barrera: Internista Endocrinólogo Hospital Universitario San Vicente Fundación. Profesor sección Endocrinología y Diabetes, Universidad de Antioquia; Dr. Johnayro Gutiérrez: Internista Endocrinólogo Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor sección Endocrinología y Diabetes, Universidad de Antioquia. Medellín (Colombia).

Correspondencia. Dr. Alejandro Román-González. Medellín (Colombia).

Email: alejoroman@gmail.com

Recibido: 5/II/2015 Aceptado: 21/IX/2015

finding. Our purpose is to present a review of the topic to update the medical staff faced with a patient with this condition.

Data Source: a search with the MeSH term “adrenal incidentaloma” was conducted in Spanish, Portuguese and English in the Medline database since 2000. 352 references were obtained. Regional literature search with the term “incidentaloma” on Scielo, Lilacs and Bireme databases was performed. References to pituitary, liver and thyroid incidentalomas were excluded. 42 references were found in Lilacs and 1 article was excluded because they were liver incidentalomas. 37 references were found in Scielo and 5 were excluded, being treated thyroid, pituitary incidentalomas and a reference to renal carcinoma. Most references in our region are case reports and reviews with few original studies.

Study Selection: studies that referred to incidentalomas in other organs were excluded.

Results of data synthesis: adrenal incidentalomas can be benign like myelolipomas, fungal and mycobacterial infections or infrequent lesions as schwannomas. Adenomas which can be hormone-producing and non-producing hormones can also be found. Also malignant lesions such as adrenal carcinomas and metastases can be found. In the presence of an adrenal incidentaloma larger than 4 cm, irregular edges, high attenuation of the lesion (in Hounsfield units) and a low percentage of washing in the contrast study, adrenal carcinoma should be suspected, in which case management is surgical once pheochromocytoma has been excluded. However, if the injury does not suggest malignancy, the clinician should wonder whether incidentaloma is or is not hormone-producing. In this regard we must assess the possibility of Cushing’s syndrome (via a suppression test with low doses of dexamethasone), pheochromocytoma (with measurement of metanephrines in urine or plasma) and if the patient is hypertensive, discard primary aldosteronism by measuring the aldosterone / renin ratio. According to these results the surgical treatment or clinical and imaging follow-up will be defined.

Conclusions: The adrenal incidentaloma has become a common disease in daily clinical practice of the internist. Although most of these lesions are not malignant and correspond to non-producing adenomas, the possibility of an endocrine disease should always be considered based on clinical and paraclinical features. Studies to acknowledge the epidemiology and etiology of this disease in our environment are required. (*Acta Med Colomb 2015; 40: 318-325*).

Keywords: *adrenal incidentaloma, Cushing, hyperaldosteronism, pheochromocytoma, tomography.*

Introducción

El uso creciente de imágenes diagnósticas avanzadas como tomografía y resonancia magnética ha creado un nuevo problema en endocrinología: la presencia de masas o tumores en glándulas de pacientes sin sospecha clínica de padecer un trastorno endocrinológico (1). Es así como hoy en día se pueden encontrar nódulos tiroideos hasta en el 70% de los pacientes que se les realiza una ecografía (2), microadenomas hipofisarios en 4-38% de la población general (3) y masas suprarrenales hasta en 8.7% de los casos (4).

Aunque clínicamente no se sospeche un trastorno hormonal y que en la mayoría de los casos el incidentaloma es una lesión “benigna”, el hecho de tener una neoplasia en un órgano endocrino implica el uso de recursos clínicos y paraclínicos costosos y someter al paciente a un estrés emocional ante la presencia de una lesión de significado incierto al momento del diagnóstico. Hoy en día el hallazgo de incidentaloma suprarrenal es un problema clínico cada vez más común, asociado al uso frecuente de estudios diagnósticos, a veces de forma indiscriminada, y a la mejoría en la resolución de las técnicas de imágenes,

por lo cual se ha considerado como una “enfermedad de la tecnología” (4, 5).

Se planteará pues en esta revisión, un estado del arte del incidentaloma adrenal, una lesión que puede ser tan benigna como un adenoma no productor o tan trágica como un carcinoma suprarrenal. Para esta revisión se realizó una búsqueda con el término MESH “adrenal incidentaloma” en español, portugués e inglés en la base de datos Medline desde el año 2000. Se obtuvieron 352 referencias. Se realizó una búsqueda regional de la literatura con el término “incidentaloma” en las bases de datos Scielo, Lilacs y Bireme. Se excluyeron las referencias a incidentalomas hipofisarios, hepáticos y tiroideos.

En Lilacs se encontraron 42 referencias y se excluyó un artículo por tratarse de incidentalomas hepáticos. En Scielo se encontraron 37 referencias y se excluyeron cinco por tratarse de incidentalomas tiroideos, hipofisarios y una referencia a carcinoma renal. La mayoría de referencias en nuestra región son de reportes de casos y revisiones con pocos estudios originales. El país con mayor producción científica en el tema es Brasil acorde a los resultados en

Sciolo y Lilacs. En este base de datos no se encontró estudios originados en Colombia, pero en una búsqueda en Google Scholar se encontraron dos reportes de caso de mielolipoma adrenal (6, 7) cuya presentación fue la de un incidentaloma.

Definición

El incidentaloma suprarrenal es un tumor, generalmente mayor de 1 cm de diámetro, descubierto por casualidad durante un estudio diagnóstico no invasivo como la tomografía (TC) o la resonancia, realizado de rutina o por otro motivo en ausencia de signos, síntomas o hallazgos de laboratorio sugestivos de enfermedad suprarrenal (8, 9).

Como ejemplos tenemos el paciente previamente sano que es hospitalizado por diverticulitis y se encuentra en una tomografía abdominal una lesión adrenal unilateral, pero no el caso de la paciente con clínica de síndrome de Cushing con un valor de hormona adrenocorticotropa (ACTH) suprimida (< 5 pg/mL), en la cual el siguiente paso diagnóstico es una tomografía abdominal. En el caso de aquellos pacientes con una malignidad ya conocida, la presencia de una lesión adrenal no se considera incidentaloma ya que el estudio fue realizado bien sea para estadiaje o para seguimiento del cáncer ya conocido.

Epidemiología

La prevalencia del incidentaloma adrenal varía de acuerdo con la fuente de los datos (es decir, si se trata de series de autopsias o de acuerdo con la imagen diagnóstica realizada) y también varía con respecto a las características de la población seleccionada (principalmente por la edad) (4). Se ha reportado una prevalencia en adultos jóvenes menor de 1%, en contraste con 3% después de los 50 años y 15% en mayores de 70 años. Una teoría que se ha propuesto para explicar este hallazgo es una respuesta de crecimiento compensatoria al daño isquémico local por enfermedad aterosclerótica (10). También se ha encontrado mayor prevalencia en personas diabéticas, obesas e hipertensas (11).

En autopsias la prevalencia varía entre 1 y 8.7%, de acuerdo con las diferentes series reportadas en la literatura; la prevalencia se incrementa con la edad, siendo 0.2% en personas jóvenes y aproximadamente 6.9% en personas mayores de 70 años, sin encontrarse diferencias en el género (11, 12). En reportes radiológicos, la prevalencia de incidentalomas suprarrenales varía según la serie reportada en la literatura, desde 0.6-4.4% (4, 13-15). Un estudio prospectivo realizado en Brasil encontró una prevalencia de 2.5% en tomografías abdominal y pulmonar, con una mayor frecuencia en mujeres que en hombres (3.5% vs 2.5%) (14). En otro estudio clásico realizado en la Clínica Mayo, en el que se revisaron 61 054 tomografías computarizadas realizadas entre 1985 y 1989, se encontraron 2066 masas suprarrenales. Excluyendo pacientes con malignidad previa o concurrente, tumores localizados luego de documentar una alteración bioquímica y nódulos adrenales menores de 1 cm, quedaron 259 pacientes (0.4%) (16).

En ocasiones se pueden encontrar masas bilaterales (17, 18), principalmente en enfermedad metastásica (19), hiperplasia adrenal congénita (20), infección, linfoma, hemorragia, enfermedad infiltrativa, tumor fibroso solitario (21) o hiperplasia adrenal bilateral. Su incidencia aproximada es de 10-15% y requieren ser evaluados tanto para hiperfunción como para deficiencia hormonal (p.e en enfermedades infiltrativas) (22-24).

Etiología

El incidentaloma suprarrenal comprende un grupo de patologías diferentes que comparten la misma manera de haber sido encontradas (25), por lo que se tiene una amplia variedad de etiologías (17, 22, 26) como se puede observar en la Tabla 1.

La mayoría de las masas suprarrenales descubiertas de manera incidental son benignas y no funcionantes. Dentro de las diferentes causas de incidentaloma adrenal esta es la distribución encontrada en una revisión de 3868 pacientes: Adenomas no secretores 74%, adenomas secretores de cortisol 9.2%, feocromocitomas 4.2%, aldosteronomas 1.4%, carcinoma adrenocortical 4%, mielolipomas 3%, quistes 1.9%, ganglioneuomas 15% y metástasis en paciente no seleccionado 0.7% (27).

Es importante tener en cuenta que la prevalencia de malignidad es baja en pacientes sin malignidad extraadrenal conocida, con una prevalencia estimada de 4.7% de carcinoma adrenocortical y 2.5% de casos de metástasis (cáncer de pulmón, mama, riñón, colon, melanoma y linfoma). Sin embargo, en pacientes con malignidad conocida las metástasis son la causa más común de incidentalomas adrenales, causantes de 30-70% (de acuerdo con la serie), independiente del tamaño de la masa encontrada (27).

Enfoque

Las dos principales preguntas que debemos responder en este contexto son: ¿cuál es el riesgo de malignidad de la

Tabla 1. Causas de incidentaloma adrenal.

Adenoma adrenal
Carcinoma adrenocortical
Hiperplasia adrenal (hiperplasia adrenal congénita, hiperplasia nodular)
Feocromocitoma
Ganglioneuroma/neuroblastoma
Tumores: lipomas, mielolipomas, neurofibroma, schwannoma, hemangioma, leiomioma, leiomiomasarcoma, angiosarcoma, hamartoma, linfoma primario.
Infecciones: tuberculosis, criptococosis, infección por citomegalovirus, equinococosis
Enfermedades infiltrativas: amiloidosis
Quistes y pseudoquistes
Metástasis a las glándulas suprarrenales
Masas pseudoadrenales: lesiones en el riñón, páncreas, estómago, bazo, hígado, vasos (especialmente aneurismas)
Modificada de referencia (26)

lesión encontrada?, y ¿Hay hipersecreción hormonal? Para la evaluación del riesgo de malignidad se debe tener en cuenta la anamnesis del paciente, si tiene historia sugestiva de carcinoma metastásico (antecedente de cáncer o tratamiento actual para malignidad), pérdida significativa de peso sin causa explicable o historia de tabaquismo y otros factores de riesgo para malignidad. Además de evidencia de adenomegalias o cualquier signo sugestivo de malignidad al examen físico. A todos los pacientes se les debe hacer una evaluación detallada desde el punto de vista imagenológico, como se describe más adelante (23, 28, 29).

Para la evaluación desde el punto de vista hormonal, se debe buscar una historia sugestiva de hipersecreción hormonal como hipercortisolismo (ganancia de peso, obesidad central, hematomas y equimosis atraumáticas, estrías violáceas mayores de 1 cm de diámetro, hipertensión arterial, diabetes mellitus, signos de hiperandrogenismo, debilidad muscular proximal); síntomas de feocromocitoma (cefalea súbita y grave, episodios de sudoración, palpitaciones y arritmias, crisis hipertensivas) y signos de hiperaldosteronismo (principalmente hipertensión de difícil control, asociada o no a hipocalcemia). A todos los pacientes se les deberá realizar una evaluación bioquímica como se detallará más adelante (30, 31), así no tenga características que sugieran ningún síndrome clínico específico.

Imágenes

Dado la naturaleza incidental de esta enfermedad, el paciente ya cuenta usualmente con una imagen que indica la presencia de una lesión adrenal. Es más frecuente que se encuentre la masa en un estudio tomográfico y este puede ser simple o contrastado. Dado que algunas características tomográficas del tumor suprarrenal, dependen del porcentaje de grasa que contenga, y éste, se correlaciona con la posibilidad de neoplasia, se puede inferir la malignidad o benignidad de la lesión en un estudio de tomografía (32, 33). En términos generales, en una tomografía simple, una densidad menor de 10 unidades Hounsfield indica que la lesión es benigna y que tiene alto contenido lipídico (8). Ahora bien, la sensibilidad de este hallazgo varía entre 47 y 100% (34), dado que hasta 30% de los adenomas adrenales no tienen la cantidad de lípidos necesaria para tener la característica de baja densidad. Sin embargo, cuando se encuentra una lesión con este fenotipo la posibilidad de que sea un adenoma es cercana a 100%, como bien fue demostrado desde 1998 (34, 35). Por otro lado, una densidad mayor de 10 unidades Hounsfield indican una lesión que puede ser maligna o bien, un tumor productor de hormonas como un feocromocitoma. Por ejemplo, la densidad promedio de un carcinoma adrenal es de 36.9 (\pm 4.1) UH, de una metástasis 39.2 UH \pm 15.2 y de un feocromocitoma es 38.6 \pm 8-2 (36).

Otra característica útil a la hora de evaluar una masa adrenal es el porcentaje de lavado del contraste (37). Este principio se basa en las características vasculares de las masas adrenales malignas, que tienen un aumento en el número

de vasos sanguíneos con una arquitectura desorganizada, que hace que tenga un mayor flujo vascular pero con un lavado más lento comparado con el adenoma, por ende el porcentaje de lavado del medio de contraste en un carcinoma suprarrenal será mucho más bajo comparado con un adenoma (38). Para poder establecer el porcentaje de lavado, se debe usar idealmente una TC abdominal simple y contrastada con protocolo para glándulas suprarrenales. En esta técnica se evalúa el comportamiento de las unidades Hounsfield del incidentaloma en los cortes simples y en los contrastados tempranos y tardíos. Esto permite al radiólogo calcular el porcentaje de lavado absoluto acorde a la siguiente fórmula: (UH contrastado temprano-UH tardío)/(UH contrastado temprano-UH simple) * 100 (32). Si el porcentaje de lavado es mayor a 60% se considera que tiene una sensibilidad y especificidad cercana a 100% para adenoma comparado con carcinoma, feocromocitoma o metástasis a suprarrenales (38). También se puede utilizar el lavado relativo en aquellos casos donde se detecta la presencia de un tumor adrenal en un paciente a quien se le realizó una TC contrastada y no se tienen los cortes simples. En este caso se realizan unos cortes tardíos (15 min) y se utiliza la fórmula: (UH contrastado-UH tardío)/(UH contrastado) * 100 (32) con un punto de corte de 50% de lavado para definir adenoma (39).

En resonancia magnética aplican conceptos similares, dado que dependiente del contenido lipídico de la masa se puede inferir malignidad; por tal razón es posible utilizar mediciones como la relación de cambio químico adrenal/bazo <0.71 o el índice adrenal $>16.5\%$, con una sensibilidad entre 81 y 100% y una especificidad de 94 y 100% (32). En este último se utiliza la caracterización estándar en resonancia para adenomas, en que se demuestra una disminución relativa de la intensidad de señal en fase comparado con la señal fuera de fase (32, 33).

Otra técnica adicional que nos permite diferenciar una masa adrenal maligna de una benigna es la tomografía de emisión de positrones con 18 fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) (24, 40-42). En el meta-análisis disponible a la fecha de publicación de este manuscrito, se evaluaron un total de 1391 lesiones (824 benignas y 567 malignas) y se encontró una sensibilidad de 97% (95% IC 93-98%), una especificidad de 91% (95% IC 87-94%), una razón de probabilidad positiva (LR) de 11.1 (95% IC 7.5-16.3) y un LR (-) de 0.04 (95% CI 0.02-0.08) (41).

La primera pregunta que se debe hacer el clínico al enfrentarse a un paciente con un incidentaloma adrenal es si la masa es maligna o no, y como bien dijimos las características imagenológicas de las masas nos ayudan a confirmar o a descartar la presencia de cáncer (43). El estudio imagenológico inicial es una tomografía simple, si ésta reporta una densidad menor a 10 UH, es compatible con adenoma y se debe continuar en el algoritmo para descartar una hipersecreción hormonal (vide infra). Otras características tomográficas que apoyan benignidad son: tamaño menor de 4 cm, bordes redondeados y lisos, y densidad homogé-

nea (43). Si la masa es mayor de 4 cm, la conducta usual es la quirúrgica, excepto en aquellos casos con densidad negativa, dado que se trataría de lesiones benignas con alto contenido de grasas como en el caso de los mielolipomas. Por otro lado, si el tumor tiene menos de 4 cm, pero más de 10 UH, la conducta a seguir es la realización de un estudio de tomografía abdominal con contraste con protocolo para glándulas suprarrenales, para calcular el lavado absoluto. Si éste es mayor de 50% se considera que el incidentaloma es un adenoma y se continúan los estudios bioquímicos indicados (vide infra). Aquellos tumores menores de 4 cm, con una densidad en la tomografía simple mayor a 10 UH y con un lavado absoluto menor de 50% posiblemente terminen en cirugía luego de descartar feocromocitoma o Cushing, o hiperaldosteronismo primario si el paciente es hipertenso (26). Se debe tener en cuenta que siempre que un paciente con incidentaloma suprarrenal va a ser llevado a cirugía es una condición sine qua non descartar antes feocromocitoma (25), dado que esta neoplasia puede tener tamaños variables y características radiológicas diferentes (puede presentarse como tumores pequeños de 1-2 cm o como masas de 4-6 cm con grandes cambios necróticos y quísticos) y ausencia de síntomas como hipertensión, cefalea y palpitations; además la manipulación del tumor en cirugía desencadenará una



Figura 1. Incidentaloma adrenal izquierdo debido a feocromocitoma. Varón de 46 años sin antecedentes personales conocidos quien se presentó con dolor abdominal en flanco izquierdo. Con una impresión de urolitiasis se realizó uro TAC con una masa hipodensa adrenal izquierda de 92 mm por 55,4 por 54 mm. Se decidió realizar manejo quirúrgico por el tamaño de la lesión y previo a esto se solicitó un estudio contrastado que demostró una masa de baja atenuación (ver flecha) de contornos bien definidos, hipodensa, de características necróticas, mínima estricción de la grasa, no sugestiva de adenoma, con 23 UH en la fase simple, 28 UH en la fase portal y 30 UH en la fase tardía a los 15 minutos con un lavado absoluto de 54% y un tamaño de 45 mm por 78 mm por 49 mm. Los estudios hormonales mostraron un aumento marcado de adrenalina en orina (162,97 ug/24 valor de referencia 0-20 ug/24 horas) y de las metanefrinas totales en orina de 24 horas (2,71 mg/24 valor de referencia 0-1 mg/24 horas). El estudio histopatológico demostró feocromocitoma.

crisis hipertensiva grave que puede complicar el acto operatorio o un choque luego de la resección del tumor (44-47). En la Figura 1 se presenta como ejemplo un incidentaloma adrenal por un feocromocitoma.

Estudio bioquímico

Luego que el clínico ha descartado mediante métodos imagenológicos la presencia de una neoplasia maligna, la segunda pregunta que se debe hacer es si el incidentaloma es productor de hormonas o no. En este sentido, todos los pacientes con lesión adrenal incidental deben tener un estudio bioquímico enfocado en descartar feocromocitoma o síndrome de Cushing (23, 48) (excepto los casos en que imagenológicamente es claro que se trata de un mielolipoma) (49, 50). Si el paciente cursa además con hipertensión arterial se debe descartar también hiperaldosteronismo (25). Se describirá a continuación cuáles son las pruebas bioquímicas idóneas para el estudio hormonal del incidentaloma adrenal.

Evaluación bioquímica para feocromocitoma

La recomendación de la Asociación Italiana de Endocrinólogos Clínicos para la detección de feocromocitoma es la realización de metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas o la medición de metanefrinas libres en plasma (sensibilidad 99%) (25). Por otro lado, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos menciona que la mejor prueba inicial para el estudio de feocromocitoma es la medición de metanefrinas libres en plasma y normetanefrinas dado que tiene la mejor sensibilidad (97-100%) y especificidad (85% a 89%) (51). Las guías recientes de la *Endocrine Society* (52) al igual que la Asociación Italiana de Endocrinólogos Clínicos recomiendan la medición de metanefrinas libres en plasma o la medición de metanefrinas fraccionadas en orina por encima de la medición de catecolaminas o de otras pruebas posibles.

Evaluación bioquímica del hiperaldosteronismo

Actualmente sólo se recomienda buscar hiperaldosteronismo primario en pacientes que tengan incidentaloma suprarrenal e hipertensión arterial (25) y el estudio no difiere del usual en pacientes con sospecha de hiperaldosteronismo primario (53). El estudio de tamización inicial es con medición de renina plasmática (bien sea concentración de renina o actividad de renina) y aldosterona plasmática. Idealmente la medición se debe realizar sin consumo asociado de antagonistas de la aldosterona (espirolactona o eplerenona) por lo menos durante seis semanas y sin consumo de betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de los receptores tipo II de angiotensina y diuréticos en las dos semanas previas. Se debe evaluar entonces la relación aldosterona/renina teniendo en cuenta las unidades en que las reporte el laboratorio. En la Tabla 2 se presenta la interpretación de la relación aldosterona/renina y los factores de conversión entre las distintas unidades reportadas. Ahora bien, esto es tan solo una prueba

Tabla 2. Interpretación de la relación aldosterona/renina.

	Actividad de renina		Concentración de renina	
	(ng/mL/h)	(pmol/L/min)	(mU/L)	(ng/L)
Aldosterona (ng/dL)	20	1.6	2.4	3.8
	30	2.5	3.7	5.7
	40	3.1	4.9	7.7
Aldosterona (pmol/L)	750	60	91	144
	1000		122	192

- Aldosterona: reportada como pg/mL. Ej: 120 pg/mL=12 ng/dL
- Concentración de renina: reportada como pg/mL. Ej 19 pg/mL = 19 ng/L
- Factor de conversión de actividad de renina plasmática en ng/mL/h a concentración de renina en mU/L : 8.2 ó 12 dependiente del ensayo
- Factor de conversión aldosterona de ng/d a pmol/L : 27
- Los valores en negrillas son los cortes de referencia más adoptados comúnmente Modificado de referencia (53).

de tamización que de ser positiva, requiere la confirmación con alguna de las cuatro pruebas disponibles (ver Tabla 3). En nuestra institución recomendamos la prueba de infusión con solución salina por su desempeño diagnóstico y facilidad para monitorear el paciente y verificar que la prueba se haga apropiadamente. Sin embargo, se debe realizar con cautela en ancianos o hipertensión muy mal controlada y en pacientes con falla cardíaca por el riesgo de sobrecarga hídrica (53, 54).

Evaluación bioquímica del síndrome de Cushing

Estos pacientes pueden tener características subclínicas de un hipercortisolismo, el cual no se había detectado previamente o no tenía todas características clínicas sugestivas de Cushing (55). En estos casos, se prefiere usar el término Cushing subclínico o Cushing leve. Ahora bien, en el enfoque bioquímico se deben tener dos pruebas diferentes de evaluación del eje hipotálamo, hipófisis y adrenal anormales. Sin embargo, algunos autores no recomiendan el uso de cortisol urinario en orina de 24 horas en esta enfermedad por el bajo rendimiento diagnóstico, lo mismo que el cortisol salivar. En este caso la prueba inicial recomendada por las

diferentes guías, es la supresión con 1 mg de dexametasona administrada a las 11 p.m. con medición a las 8 a.m. del día siguiente de cortisol sérico. Ahora bien, el punto de corte sigue siendo debatido dado que la *Endocrine Society* y la Sociedad Francesa de Endocrinología recomiendan usar como punto de corte de cortisol de 1.8 $\mu\text{g/dL}$, el panel del NIH (8) y de la American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) recomiendan como punto de corte 5 $\mu\text{g/dL}$. Incluso, algunos autores recomiendan 3 $\mu\text{g/dL}$ como el que brinda un mejor balance entre sensibilidad y especificidad en incidentaloma adrenal (56). Dadas todas las propuestas existentes, un enfoque práctico y útil es el sugerido por la Asociación Italiana de Endocrinólogos Clínicos (25). Si el cortisol sérico a las 8 a.m. (pos 1 mg de dexametasona a las 11 p.m. de la noche anterior) es menor de 1.8 $\mu\text{g/dL}$ se descarta síndrome de Cushing, si es mayor de 5 $\mu\text{g/dL}$ indica síndrome de Cushing y si está entre 1.8 y 5 $\mu\text{g/dL}$ el resultado es indeterminado y se debe hacer una segunda prueba, especialmente si tiene hipertensión arterial, diabetes mellitus y osteoporosis.

Seguimiento

Una vez se ha identificado la etiología del tumor, se ha descartado malignidad y se ha descartado producción hormonal, quedan aquellas lesiones benignas no productoras. Algunas de estas pueden continuar creciendo y diagnosticarse en el tiempo como malignas o tornarse en productoras de hormonas. Por ende, todos estos pacientes requieren algún tipo de seguimiento; sin embargo, las recomendaciones de los expertos en el tema y de las distintas sociedades son diferentes y basadas en una evidencia limitada y sigue siendo controversial (25). Por ende las asociaciones tienen recomendaciones variables y en el estado actual los datos son insuficientes para realizar recomendaciones fuertes para el seguimiento de estos pacientes.

En este sentido el panel del NIH recomienda tamización hormonal anual con prueba de 1 mg de dexametasona y catecolaminas urinarias, y seguimiento imagenológico con TC a los 6-12 meses y si no hay crecimiento no continuar realizando imágenes (8). La guía de la AACE recomienda

Tabla 3. Pruebas confirmatorias para hiperaldosteronismo primario.

Test	Procedimiento	Ensayos	Limite
Carga oral de sodio	Aumentar consumo de sodio >200 mmol/d, dar K oral	Aldosterona urinaria en orina de 24 horas del día 3 al 4	No probable: <10ug/24h Probable: >12 ug/24h
Test de infusión Solución Salina Normal	Decúbito supino por 1 hora, 2 litros de solución salino 0.9% en 4 horas. Inicio 8 a 9 y 30 am	Potasio, aldosterona y cortisol antes y después	No probable: aldosterona sérica < 5 ng/dL. Probable: > 10 ng/dL
Test de supresión de fludrocortisona	0.1 mg cada seis horas por cuatro días. Más K más Na oral.	K cada seis horas. Día cuatro cortisol, aldosterona y renina sentado a las 10:00	Probable: aldosterona > 6ng/dL
Test de reto con captopril	25-50 mg oral luego de estar sentado 1 hora.	Aldosterona, renina, cortisol 1-2 horas después sentado	Probable: aldosterona no suprimida (>8.5 ng/dL)

Modificado de referencia (53), K: potasio, Na Sodio

imágenes a los 3-6 meses y luego anualmente por 1-2 años con seguimiento hormonal anual por 5 años (51) y la AME sugiere repetir imágenes en 3-6 meses para evaluar el crecimiento, excepto si el tumor es menor de 2 cm con características benignas claras (25). El Dr. Young en una revisión altamente citada (31) recomendó repetir imágenes a los 6, 12 y 24 meses, sin embargo la utilidad y la costoefectividad de este abordaje es desconocido. Con estos argumentos se concluye entonces que la mayoría de los pacientes van a necesitar una imagen de control en los próximos 12 meses, que algunos de ellos pueden no requerir estudio (lesión menor de 2 cm, baja atenuación en las unidades Hounsfield, bordes regulares) y que todos requieren anualmente seguimiento bioquímico. En particular, el seguimiento debe ser estrecho buscando hipercortisolismo dado la asociación entre Cushing subclínico y riesgo cardiovascular (57, 58). En el seguimiento se debe considerar manejo quirúrgico si la lesión crece más de un centímetro y si hay cambios en su apariencia.

Fuentes de financiación

Universidad de Antioquia. Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Posibles conflictos de interés

Ninguno.

Referencias

- Geelhoed GW, Drury EM. Management of the adrenal "incidentaloma". *Surgery*. 1982; **92** (5): 866-74.
- Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008; **22** (6): 901-11.
- Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; **96** (4): 894-904.
- Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2003; **149** (4): 273-85.
- Gaillard S, Meyer P. [The adrenal incidentaloma: disease of modern era]. *Rev Med Suisse*. 2009; **5** (198): 774-8.
- Fajardo R, Kattah L, Rojas I, Jaimes OL, Perdomo CF. Mielolipoma suprarrenal: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Col Cirugía*. 2009; **24**: 123-9.
- Quintero G, Agudelo JF. Mielolipoma suprarrenal incidental. *Medicas UIS*. 2014; **27** (2): 105-7.
- NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci Statements*. 2002; **19** (2): 1-25.
- Young WF. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000; **29** (1): 159-85, x.
- Reinhard C, Saeger W, Schubert B. Adrenocortical nodules in post-mortem series. Development, functional significance, and differentiation from adenomas. *Gen Diagn Pathol*. 1996; **141** (3-4): 203-8.
- Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*. 1995; **16** (4): 460-84.
- Sasano H. [Pathology of adrenal incidentaloma]. *Nihon Rinsho*. 2004; **62** (5): 921-4.
- Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest*. 2006; **29** (4): 298-302.
- Ferreira EV, Czepielewski MA, Faccin CS, Accordi MC, Furtado AP. [Prevalence of adrenal incidentaloma at computed tomography (chest and abdominal) in a general hospital in Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005; **49** (5): 769-75.
- Davenport C, Liew A, Doherty B, Win HH, Misran H, Hanna S, et al. The prevalence of adrenal incidentaloma in routine clinical practice. *Endocrine*. 2011; **40** (1): 80-3.
- Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery*. 1991; **110** (6): 1014-21.
- Kim J, Bae KH, Choi YK, Jeong JY, Park KG, Kim JG, et al. Clinical characteristics for 348 patients with adrenal incidentaloma. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2013; **28** (1): 20-5.
- Rotkegel S, Wiecek A, Nieszporek T, Ziaj J, Kokot F, Cierpka L. [Clinical, biochemical and hormonal characteristics of 84 patients with incidentally found adrenal tumor (incidentaloma)]. *Pol Arch Med Wewn*. 2004; **112** (6): 1451-7.
- Frilling A, Tecklenborg K, Weber F, Kühl H, Müller S, Stamatis G, et al. Importance of adrenal incidentaloma in patients with a history of malignancy. *Surgery*. 2004; **136** (6): 1289-96.
- Kim SH, Park JH. Bilateral adrenal incidentaloma caused by 21-hydroxylase deficiency in an adult. *Endocrine*. 2014.
- Toniato A, Boschin IM, Pelizzo MR. A very rare bilateral adrenal tumor. *Endocrine*. 2014; **45** (3): 502-3.
- Chervin RA, Danilowicz K, Pitoia F, Gómez RM, Bruno OD. [A study of 34 cases of adrenal incidentaloma]. *Medicina (B Aires)*. 2007; **67** (4): 341-50.
- Menegaux F, Chéreau N, Peix JL, Christou N, Lifante JC, Paladino NC, et al. Management of adrenal incidentaloma. *J Visc Surg*. 2014.
- Takanami K, Kaneta T, Morimoto R, Satoh F, Nakamura Y, Takase K, et al. Characterization of lipid-rich adrenal tumors by FDG PET/CT: Are they hormone-secreting or not?. *Ann Nucl Med*. 2014; **28** (2): 145-53.
- Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2011; **164** (6): 851-70.
- Arnaldi G, Boscaro M. Adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012; **26** (4): 405-19.
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; **85** (2): 637-44.
- Reginelli A, Di Grezia G, Izzo A, D'andrea A, Gatta G, Cappabianca S, et al. Imaging of adrenal incidentaloma: our experience. *Int J Surg*. 2014; **12** Suppl 1: S126-31.
- Tabarin A. [Adrenal incidentalomas]. *Presse Med*. 2014; **43** (4 Pt 1): 393-400.
- Oh JY. How to approach and follow adrenal incidentaloma?. *Korean J Intern Med*. 2013; **28** (5): 541-3.
- Young WF. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007; **356** (6): 601-10.
- Taffel M, Haji-Momenian S, Nikolaidis P, Miller FH. Adrenal imaging: a comprehensive review. *Radiol Clin North Am*. 2012; **50** (2): 219-43, v.
- Boland GW. Adrenal imaging: why, when, what, and how? Part 3. The algorithmic approach to definitive characterization of the adrenal incidentaloma. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; **196** (2): W109-11.
- Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol*. 1998; **171** (1): 201-4.
- Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med*. 2003; **138** (5): 424-9.
- Hamrahan AH, Ioachimescu AG, Remer EM, Motta-Ramirez G, Bogabathina H, Levin HS, et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from non adenomas: Cleveland Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; **90** (2): 871-7.
- Korobkin M, Brodeur FJ, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Londy F. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and non adenomas. *AJR Am J Roentgenol*. 1998; **170** (3): 747-52.
- Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology*. 2002; **222** (3): 629-33.
- Sangwaiya MJ, Boland GW, Cronin CG, Blake MA, Halpern EF, Hahn PF. Incidental adrenal lesions: accuracy of characterization with contrast-enhanced washout multidetector CT-10-minute delayed imaging protocol revisited in a large patient cohort. *Radiology*. 2010; **256** (2): 504-10.
- Imperiale A, Cabral JF, Rust E, Flores-Turk G, Renard C, Hubele F, et al. 18F-fluorocholine uptake in a case of adrenal incidentaloma: possible diagnostic pitfall or potential tool for adrenocortical tumors characterization? *Clin Nucl Med*. 2013; **38** (2): e83-4.
- Boland GW, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, Goehler AG, Blake MA, Hahn PF, et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a

- systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology*. 2011; **259** (1): 117-26.
42. **Kandathil A, Wong KK, Wale DJ, Zatelli MC, Maffione AM, Gross MD, et al.** Metabolic and anatomic characteristics of benign and malignant adrenal masses on positron emission tomography/computed tomography: a review of literature. *Endocrine*. 2014.
 43. **Song JH, Mayo-Smith WW.** Current status of imaging for adrenal gland tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014; **23** (4): 847-61.
 44. **Kolomecki K, Pomorski L, Kuzdak K, Narebski J, Wichman R.** The surgical treatment of adrenal gland tumors-incidentaloma. *Neoplasma*. 1999; **46** (2): 124-7.
 45. **Kota SK, Panda S, Modi KD.** Pheochromocytoma: an uncommon presentation of an asymptomatic and biochemically silent adrenal incidentaloma. *Malays J Med Sci*. 2012; **19** (2): 86-91.
 46. **Lee JA, Zarnegar R, Shen WT, Kebebew E, Clark OH, Duh QY.** Adrenal incidentaloma, borderline elevations of urine or plasma metanephrine levels, and the "subclinical" pheochromocytoma. *Arch Surg*. 2007; **142** (9): 870-3; discussion 73-4.
 47. **Yi DW, Kim SY, Shin DH, Kang YH, Son SM.** Pheochromocytoma crisis after a dexamethasone suppression test for adrenal incidentaloma. *Endocrine*. 2010; **37** (1): 213-9.
 48. **Jain SM.** Adrenal incidentaloma: A puzzle for clinician. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; **17** (Supp II): S59-S63.
 49. **Wani NA, Kosar T, Rawa IA, Qayum A.** Giant adrenal myelolipoma: Incidentaloma with a rare incidental association. *Urol Ann*. 2010; **2** (3): 130-3.
 50. **Yalagachin GH, Bhat BK.** Adrenal incidentaloma does it require surgical treatment? Case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep*. 2013; **4** (2): 192-4.
 51. **Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al.** The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract*. 2009; **15** Suppl 1: 1-20.
 52. **Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al.** Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; **99** (6): 1915-42.
 53. **Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al.** Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; **93** (9): 3266-81.
 54. **Nieman LK.** Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; **95** (9): 4106-13.
 55. **Newell-Price J, Grossman A.** Adrenal incidentaloma: subclinical Cushing's syndrome. *Postgrad Med J*. 1996; **72** (846): 207-10.
 56. **Akehi Y, Kawate H, Murase K, Nagaishi R, Nomiyama T, Nomura M, et al.** Proposed diagnostic criteria for subclinical Cushing's syndrome associated with adrenal incidentaloma. *Endocr J*. 2013; **60** (7): 903-12.
 57. **Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, et al.** Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; **2** (5): 396-405.
 58. **Androulakis II, Kaltsas GA, Kollias GE, Markou AC, Gouli AK, Thomas DA, et al.** Patients with apparently nonfunctioning adrenal incidentalomas may be at increased cardiovascular risk due to excessive cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; **99** (8): 2754-62.