

Actas de Reuniones Clínicas

Medwave. Año IX, No. 8, Agosto 2009. Open Access, Creative Commons.

Masa suprarrenal clínicamente inaparente

Autora: Verónica Araya⁽¹⁾

Filiación:

⁽¹⁾Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

doi: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2009.08.4076>

Ficha del Artículo

Citación: Araya V. Masa suprarrenal clínicamente inaparente. *Medwave* 2009 Ago;9(8) doi: 10.5867/medwave.2009.08.4076

Fecha de publicación: 1/8/2009

Resumen

Este texto completo es la transcripción editada y revisada de una conferencia dictada en reunión clínica del Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile. El director del Departamento de Medicina es el Dr. Alejandro Cotera y la coordinadora de las reuniones clínicas es la Dra. Miriam Alvo.

Definición

La masa suprarrenal clínicamente inaparente se define como una masa suprarrenal que se descubre incidentalmente en un examen de imagen realizado durante el estudio de una condición clínica no relacionada con la sospecha de enfermedad suprarrenal, excluyendo aquellos casos en que el estudio ha tenido como objetivo la etapificación y seguimiento de un cáncer. De ahí la denominación de *incidentaloma suprarrenal*, cuya frecuencia ha ido en aumento a medida que ha aumentado el número y sensibilidad de los exámenes radiológicos, especialmente en relación a la masificación del uso de la Tomografía Axial Computada (TAC).

La frecuencia de incidentaloma suprarrenal es cercana a 6% en las autopsias, con rango entre 1 y 32%; en exámenes radiológicos como el ultrasonido disminuye a menos de 1% y en el caso de la TAC de abdomen se encuentra esta masa en 1,3% de los casos, pero es probable que esta cifra aumente debido a la solicitud creciente de TAC ante cualquier tipo de malestar abdominal. El hallazgo es más frecuente a mayor edad del paciente: en menores de 30 años su frecuencia es menor de 1%, mientras que en los mayores de 70 años puede alcanzar hasta 7%.

Las masas suprarrenales clínicamente inaparentes pueden corresponder a: adenomas suprarrenales, feocromocitomas, mielolipomas, ganglioneuromas, quistes, hematomas, cánceres o metástasis.

En la Tabla I se muestra la frecuencia de algunos incidentalomas evaluados en la Clínica Mayo (1). Como se observa, la gran mayoría corresponde a tumores benignos o adenomas, no funcionantes.

TIPOS	%
Adenomas no funcionantes:	82,0
Adenoma productor de cortisol:	5,3
Feocromocitoma:	5,1
Carcinoma:	4,7
Adenoma productor de aldosterona:	1,0
Metástasis:	2,5

Tabla I. Características histológicas y bioquímicas de incidentalomas suprarrenales.

En el caso del adenoma productor de cortisol, la gran mayoría determina un Síndrome de Cushing subclínico es decir, los pacientes tienen aumento de la secreción de cortisol, pero no presentan el fenotipo clásico del síndrome de Cushing.

Sólo 10 a 15% de los incidentalomas son bilaterales. La gran mayoría de estas lesiones son nódulos de menos de tres centímetros de diámetro. En la revisión de Barzon, se demostró que la *funcionalidad* o exceso de secreción hormonal se relaciona directamente con el tamaño de los tumores. Los nódulos mayores de 4 cm tienen mayor probabilidad de ser hiperfuncionantes alcanzando casi el 50% en los mayores de 6 cm (2).

Historia natural y evolución

Entre 5% y 25% de los incidentalomas aumentan de tamaño (al menos un centímetro) durante el seguimiento. El riesgo de crecer aumenta dependiendo del tiempo de evolución: al año el riesgo acumulativo es 6% y a los cinco años, 30%. La tasa de malignización oscila entre 1/4000 hasta 1/1000 y es mayor en pacientes de sexo masculino. La posibilidad global de que estos tumores se

conviertan en tumores funcionantes es de 20%; como ya se mencionó, el riesgo depende directamente del tamaño del tumor y es mucho más probable en tumores mayores de tres centímetros en el momento del diagnóstico. En estos casos el riesgo acumulativo es de 17% al año y puede llegar hasta 47% a los cinco años de seguimiento (3). En una serie de 75 pacientes con una masa suprarrenal asintomática que fueron seguidos hasta por 15 años, el riesgo de desarrollar hiperfunción fue 4% al año y alrededor de 10% a los cinco años, manteniéndose estable hasta los 10 años de seguimiento (4).

La mayoría de los incidentalomas suprarrenales que inicialmente son funcionantes o que se transforman en funcionantes durante su evolución, son secretores de cortisol (5). La probabilidad de que un incidentaloma no funcionante en el momento del diagnóstico produzca un síndrome de Cushing clínico es de alrededor de 7% a los cinco años de seguimiento; si en el momento del diagnóstico el paciente ya presenta un hipercortisolismo subclínico, la probabilidad de que desarrolle un Cushing clínico al año sube a 12,5%. Esto es importante de tener en cuenta al momento de tomar una decisión terapéutica.

Evaluación del incidentaloma suprarrenal

La TAC y la Resonancia Magnética (RM) son igualmente efectivas para el diagnóstico y diferenciación entre lesiones benignas y malignas, pero es muy importante considerar la calidad del examen y de su informe. Un aspecto importante en el caso de la TAC es que el examen se realice con medio de contraste, para evitar que la superposición de estructuras provoque falsos positivos. No hay evidencia suficiente que respalde la utilidad de los exámenes cintigráficos, de modo que no son de primera línea en el estudio de estos pacientes. La punción aspirativa tiene alto porcentaje de falsos negativos, ya que la citología de la glándula suprarrenal es bastante confusa en su interpretación, a diferencia de la citología de la glándula tiroides; por lo tanto tampoco se utiliza como primera línea de estudio para evaluar el tipo de masa suprarrenal. Puede ser útil en pacientes con historia de cáncer y sospecha de metástasis en la suprarrenal.

En 2002, el *National Institutes of Health* (NIH) organizó un consenso de expertos para que aportara recomendaciones sobre el manejo del incidentaloma suprarrenal, con base en los datos disponibles hasta ese momento. En este consenso se recomendó descartar funcionalidad mediante: prueba de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona; medición de metanefrinas fraccionadas en muestra de orina o libres en plasma; y en el caso de pacientes hipertensos, medición del nivel de potasio y de la relación entre aldosterona y actividad de renina plasmática (6).

Diagnóstico de hipercortisolismo

El punto de corte en el *test* de supresión con dexametasona, o *test* de Nugent, corresponde a cortisol plasmático menor de 1,8 ug/dl. Antiguamente se utilizaba como punto de corte una concentración menor de 5 ug/dl, pero con éste se obtenía 20% de falsos negativos. En el

año 2003, en un consenso para el diagnóstico del síndrome de Cushing se estableció el valor actual, que tiene como desventaja que aumenta los falsos positivos. En el Laboratorio de Endocrinología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) se realizó una evaluación del *test* de Nugent en un grupo de pacientes con depresión, que pueden cursar con alteraciones en la supresión con dexametasona sin padecer el síndrome de Cushing. Los resultados se compararon con los de un grupo control sin depresión. En el grupo con depresión, 1 paciente de 38 (2,6%) tuvo cortisol mayor de 1,8 pero bajo 3 ug/dl; en el grupo control, 1 paciente de 40 (2,5%) presentó niveles en esos rangos. Estos resultados sugieren que si se obtiene un valor sobre 1,8 ug/dl en el *test* de supresión con dexametasona no se debe catalogar de inmediato el paciente como portador de síndrome de Cushing. Por el contrario, se debe realizar todo un protocolo de estudio que incluye repetir el *test* de Nugent y realizar otras pruebas. Para establecer el diagnóstico de Síndrome de Cushing subclínico deben existir dos o más pruebas alteradas de las que clásicamente se realizan en el estudio de un síndrome de Cushing suprarrenal: ACTH suprimida, pérdida de ritmo circadiano de cortisol, DHEASO4 suprimida y alteraciones del cortisol libre en orina de 24 horas. Aquí también se puede considerar el uso del cintigrama con ¹³¹I-Norcolesterol o ¹³¹I-6 beta-Iodometilnorcolesterol.

En la interpretación del valor de cortisol plasmático se debe considerar que lo que se mide es el cortisol unido a su proteína transportadora, por lo tanto todos los factores que aumenten esta proteína, como el uso de estrógenos orales en anticonceptivos o la terapia hormonal de reemplazo, pueden ocasionar falso aumento de los valores; asimismo, las condiciones de estrés, como hospitalización o enfermedades agudas y algunos fármacos que aumentan el metabolismo de la dexametasona, como rifampicina y los anticonvulsivantes: fenitoína, fenobarbital y carbamazepina también pueden causar falsos positivos en el *test* de Nugent.

Diagnóstico de feocromocitoma

Para el diagnóstico de feocromocitoma se debe efectuar determinación de epinefrina, norepinefrina, metanefrina y normetanefrina en orina de 24 horas. La medición de ácido vainillil mandélico en orina se ha ido dejando de lado, por su baja sensibilidad.

Frente a la sospecha de feocromocitoma lo primero es verificar que el paciente no esté recibiendo fármacos que puedan alterar el estudio, como antihipertensivos alfa y beta-bloqueadores o clonidina; inhibidores de la monoaminoxidasa, incluyendo algunos antidepresivos, cafeína y los antiparkinsonianos, entre otros. Además, los pacientes deben suprimir alimentos que contengan vainillín y ácido fenólico, excepto si la medición se realiza con cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), en la cual estos factores dietéticos no interfieren. Por último, estas mediciones también pueden aumentar falsamente en pacientes con insuficiencia renal.

Se ha planteado que las metanefrinas serían más útiles que las catecolaminas para el diagnóstico de feocromocitoma. Estas últimas dependen directamente de la secreción que tenga el tumor en un momento determinado, mientras que la metabolización de catecolaminas a metanefrinas es un proceso más lento, por lo tanto su medición no refleja sólo un momento en la secreción del tumor, sino la acumulación de este producto en el tiempo por lo que tiene mayor sensibilidad. Bravo y su grupo evaluaron la utilidad de estos exámenes y observaron que tanto en feocromocitomas hereditarios: síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo II, síndrome de von Hippel Lindau, como en los casos esporádicos, la medición de metanefrinas urinarias fraccionadas (metanefrina y normetanefrina) tiene muy buena sensibilidad, 96 a 97% pero una baja especificidad en casos esporádicos (45 %). En cuanto a las catecolaminas fraccionadas en orina (epinefrina y norepinefrina), son menos sensibles en casos hereditarios (79%) y menos específicos en casos esporádicos (75%), por lo que algunos grupos postulan que para mejorar la sensibilidad y la especificidad se debe realizar las dos mediciones en forma simultánea (7). En nuestro país es difícil lograr este objetivo por el elevado costo, de modo que en nuestro grupo se ha optado por la medición de las metanefrinas, teniendo precaución con los usuarios crónicos de benzodiazepinas, ya que si estos fármacos se han suspendido recientemente se puede producir aumento de los niveles de metanefrinas asociado al efecto de la privación aguda.

El grupo de Bravo ha demostrado que la medición de metanefrinas libres en plasma, tiene la mejor sensibilidad y especificidad y con este examen se evitaría la recolección de orina en 24 horas y sería de gran utilidad en niños o pacientes con insuficiencia renal.

Diagnóstico de hiperaldosteronismo

Se debe sospechar hiperaldosteronismo en pacientes hipertensos con o sin hipokalemia. En pacientes normotensos la frecuencia de hiperaldosteronismo es <1%. (H. Vierhapper. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 518 – 521).

En los hipertensos se debe solicitar la medición de aldosterona y actividad de renina plasmática (ARP); la relación aldosterona/ARP igual o superior a 30 se considera diagnóstica de hiperaldosteronismo. La muestra para este examen se toma antes de las 9 de la mañana, luego de que el paciente haya estado al menos dos horas levantado y por lo menos quince minutos sentado; estos detalles son muy importantes para que el resultado sea confiable. Aunque algunos grupos plantean que no es indispensable, para aumentar la sensibilidad de esta relación, previo a la toma del examen se debería tratar la hipokalemia, indicar una dieta libre en sodio, suspender la espironolactona y cualquier tipo de fármaco que interfiera con el eje renina-angiotensina-aldosterona. Idealmente estos pacientes hipertensos sólo deberían estar recibiendo alfa-bloqueadores en el momento del estudio, porque la gran mayoría de los antihipertensivos puede alterar esta

relación y producir falsos positivos o falsos negativos, como se puede observar en la Tabla II.

Factor	Efecto en aldosterona	Efecto en renina	Efecto en A/R
Medicamentos			
Bloqueadores Beta-adrenergico	↓	↓↓	↑ (FP)
Agonistas centrales alpha-2 (clonidina, alphetildopa)	↓	↓↓	↑ (FP)
AINES	↓	↓↓	↑ (FP)
Diuréticos perdedores de K+	→↑	↑↑	↓ (FN)
Diuréticos ahorradores de K+	↑	↑↑	↓ (FN)
Inhibidores ECA	↓	↑↑	↓ (FN)
ARA	↓	↑↑	↓ (FN)
Bloqueadores de Ca2+	→↓	↓	↓ (FN)
Inhibidores de Renina	↓	↓	↓ (FN)
Nivel de Potasio			
Hipokalemia	↓	→↑	↓ (FN)
Sobrecarga de Potasio	↑	→↓	↑ (FP)
Sodio de la dieta			
Restricción de Sodio	↑	↑↑	↓ (FN)
Carga de Sodio	↓	↓↓	↑ (FP)
Edad avanzada	↓	↓↓	↑ (FP)
Otras condiciones			
Falla Renal	→	↓	↑ (FP)
Embarazo	↑↑	↑↑	↓ (FN)
HT Renovascular	↑↑	↑↑	↓ (FN)
HT Maligna	↑	↑↑	↓ (FN)

Tabla II. Efectos de diferentes situaciones clínicas en la relación Aldosterona/ARP. FP: falso positivo. FN: falso negativo. Adaptado de Funder JW et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep

Receptores ectópicos o aberrantes en la etiopatogenia de las masas suprarrenales funcionantes

En el último tiempo se ha demostrado que algunos adenomas e hiperplasias macronodulares bilaterales ACTH independiente productores de cortisol, son regulados por la expresión aberrante en la célula de la zona fascicular de la corteza suprarrenal de receptores ectópicos (8). Se trata de receptores diferentes al de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), pero que también están acoplados a proteína G y activan la vía esteroideogénica cuando se unen a sus ligandos naturales (catecolaminas, GIP (polipéptido inhibitorio gástrico o polipéptido insulinoactivo dependiente de glucosa), vasopresina, hormona luteinizante (LH), gonadotropina coriónica, serotonina, angiotensina) aumentando la secreción de cortisol.

La presencia de estos *receptores ectópicos* se debe a mutaciones somáticas producidas en el período postcigótico o embrionario; su estimulación determina la proliferación monoclonal o policlonal, determinando el crecimiento de un adenoma unilateral o de una hiperplasia macronodular bilateral.

Como ejemplo de éstos tenemos el síndrome de Cushing dependiente de alimentos, que se caracteriza por niveles de cortisol normales en ayunas y elevados en el estado post prandial, y el síndrome de Cushing dependiente de LH, que se manifiesta en mujeres durante el embarazo, para luego ceder y reaparecer en la menopausia.

Lo interesante en esta patología, es que algunos de estos pacientes podrían recibir tratamiento médico; por ejemplo, si se demuestra estimulación por presencia de receptores beta-adrenérgicos, se podrían tratar con beta-bloqueadores. Por esto, cuando existe sospecha de alguno de estos cuadros se debe aplicar un protocolo de estudio que incluya todos los estímulos para precisar los posibles receptores involucrados y así establecer la etiología de los nódulos y de la hipersecreción hormonal (9).

Indicación quirúrgica o seguimiento médico

Actualmente se considera que la indicación quirúrgica es clara cuando existe evidencia clínica de funcionalidad, evidencia bioquímica de feocromocitoma o cuando el tumor, aunque no sea funcionante, tiene más de 6 centímetros. Estos criterios también se establecieron en el consenso ya mencionado (6). Se estableció como punto de corte 6 cm, ya que el riesgo de malignidad en estos casos es de 25%, mientras que en tumores menores de 4 cm el riesgo es menor de 2%.

En el caso de los pacientes sin criterios quirúrgicos se recomienda hacer seguimiento clínico y con imágenes cada seis meses durante los primeros tres años, ya que durante este periodo los tumores tienen mayor probabilidad de crecer y hacerse funcionantes; luego el paciente se debe controlar en forma anual. No se ha establecido el tiempo total de seguimiento: algunos expertos señalan que luego de cinco años sin crecimiento ni evidencia de funcionalidad se podría dar de alta al paciente, pero esto es discutible porque luego de diez años un tumor todavía puede crecer y/o volverse maligno. Por otra parte, es lógico suponer que los pacientes con tumores de tamaño límite, entre tres y cinco centímetros y los pacientes jóvenes deberían tener un seguimiento mucho más prolongado.

Seguimiento de incidentalomas suprarrenales: experiencia en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (2000-2005)

En un seguimiento de cinco años efectuado en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile en pacientes con hallazgo de nódulo suprarrenal en una TAC de abdomen realizada como parte del estudio de algún problema extrarrenal o como control postquirúrgico, excluyendo a los casos con diagnóstico de tumor primario de otro origen, se realizó una evaluación hormonal en todos los pacientes para descartar funcionalidad. El tiempo de seguimiento fluctuó entre seis meses y cinco años. Se incluyó a 22 pacientes, 14 mujeres y 8 hombres con 55

años de edad promedio. Las características de los casos se resumen en la Tabla III:

Sexo	14M (63,6%) /8H (36,4%)
Edad	55,6±13,4 años (28-80)
IMC	28,3±4,7 kg/m ² (24-34)
Glicemia	101,7±30,4 mg/dl
K	4,0±0,5 mEq/l
Tamaño nódulo	2,55±1,4 cm (1-5)
PA sistólica	133±18 mmHg
PA diastólica	80±14 mmHg

Tabla III. Características de 22 pacientes con incidentaloma suprarrenal. Hospital Clínico de la Universidad de Chile 2000-2005.

- El tamaño promedio del nódulo fue 2,5 cm.
- 23% de los pacientes tenían hipertensión arterial y 32% de ellos tenían diabetes o intolerancia a la glucosa.
- En 7 casos se demostró funcionalidad del nódulo en el momento de la primera evaluación; el tamaño promedio de éstos fue 3,6 cm.
- De estos pacientes, seis tenían hipercortisolismo subclínico. El resultado histológico fue: dos adenomas, dos carcinomas, una hiperplasia macronodular y un mielolipoma asociado a hiperplasia nodular. Por sus características, este último caso había sido diagnosticado en el examen radiológico, pero había una hiperplasia nodular que era la responsable del hipercortisolismo. Por eso, aunque se trate de tumores que habitualmente no son funcionantes, siempre es aconsejable efectuar una evaluación hormonal.
- El otro caso de nódulo funcionante se envió a cirugía por sospecha de feocromocitoma ya que tenía aumento de metanefrinas urinarias; sin embargo resultó ser una metástasis de dos centímetros. La paciente era usuaria crónica de benzodiazepinas y quince días antes del estudio había suspendido la terapia, iniciando un cuadro de privación.
- En cuanto a los 15 nódulos no funcionantes de la serie, el tamaño promedio fue 2,2 cm. Uno de ellos medía 4 cm y en la histología resultó ser un schwannoma.
- Tres casos resultaron ser falsos positivos, debido al uso inicial de TAC sin contraste.
- Durante el seguimiento, dos se hicieron funcionantes: uno presentó aumento del cortisol libre urinario inicial a los dos años, no tuvo cambios en el tamaño y resultó ser un carcinoma; en el otro caso apareció aumento de metanefrina e hipertensión a los tres años de seguimiento. El estudio patológico mostró un feocromocitoma de 2 cm.

- En la Figura 1 se observa que 32% de los 22 nódulos fueron funcionantes y alrededor de 70%, no funcionantes. De los nódulos inicialmente no funcionantes, 18% adquirió funcionalidad luego de tres años de seguimiento.

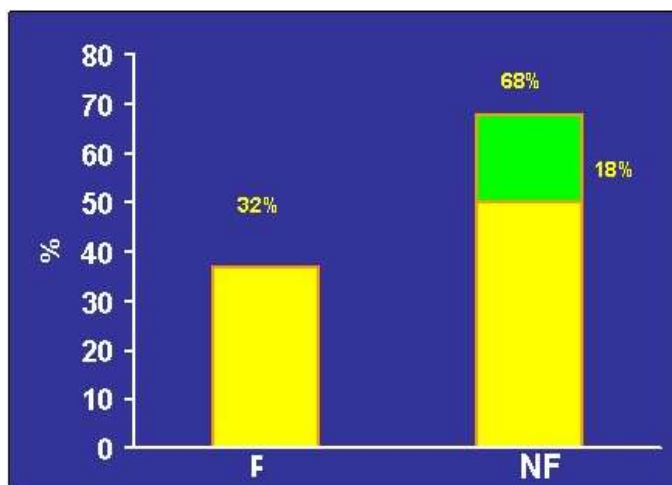


Figura 1. Resultados observados en 22 pacientes con incidentaloma suprarrenal. Hospital Clínico de la Universidad de Chile 2000-2005.

Como consecuencia de los resultados de esta serie se decidió establecer, en nuestro centro, que había en todo nódulo mayor de 3 cm, a pesar de que el consenso internacional fija el criterio en 6 cm o más.

Conclusiones

- Los incidentalomas suprarrenales son mucho más frecuentes en población femenina y en pacientes mayores de 50 años de edad.
- En más de 50% de los casos estas lesiones corresponden a nódulos no funcionantes.
- Para la confirmación diagnóstica es fundamental contar con un buen examen de imágenes realizado con contraste y que posea buena resolución, para evitar falsos positivos.
- Una vez realizado el diagnóstico es vital efectuar un seguimiento clínico y bioquímico especializado, ya que la funcionalidad y la malignidad pueden ser independientes de los cambios de tamaño del nódulo.
- Es muy importante que cada vez que se detecten nódulos de este tipo se derive al paciente para una evaluación endocrinológica, antes de cualquier intento quirúrgico.

- Esto es más relevante en el caso de un posible feocromocitoma, en que se debe realizar una preparación preoperatoria adecuada para evitar desencadenar una crisis hipertensiva durante la inducción anestésica o intraoperatoria.

Referencias

1. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007 Feb 8;356(6):601-10. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2003 Oct;149(4):273-85. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2002 Oct;147(4):489-94. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Feb;84(2):520-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2002 Jan;146(1):61-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. 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 Mar 4;138(5):424-9. ↑ | [PubMed](#) |
7. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev*. 2003 Aug;24(4):539-53. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev*. 2001 Feb;22(1):75-110. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Mircescu H, Jilwan J, N'Diaye N, Bourdeau I, Tremblay J, Hamet P, et al. Are ectopic or abnormal membrane hormone receptors frequently present in adrenal Cushing's syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Oct;85(10):3531-6. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.