

## Incidentaloma suprarrenal, enfoque diagnóstico y terapéutico: revisión de la literatura

Adrenal incidentaloma, diagnostic and therapeutic approach: review of the literature

### **Joe Felipe Vera Ochoa**

Médico general, Hospital San Vicente de Paúl, feeljoe@hotmail.es,  
<https://orcid.org/0000-0002-7349-0421>

### **Angela Lucía Sánchez García**

Médico general, Clínica Kennedy Alborada, angelalucia78@hotmail.com,  
<https://orcid.org/0000-0001-9734-9855>

### **Aura Cristina Aveiga Cedeño**

Médico general, Hospital Napoleón Dávila Córdova, acac.02@hotmail.com,  
<https://orcid.org/0000-0002-7758-4302>

### **Carlos Ricardo Panta Freiré**

Médico general, Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos, ricardo\_panta82@hotmail.com,  
<https://orcid.org/0000-0002-5021-3958>

Guayaquil - Ecuador

<http://www.jah-journal.com/index.php/jah>  
Journal of American health

Enero - Junio vol. 6. Num. 1 – 2023

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons

Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

RECIBIDO: 09 DE MAYO 2022

ACEPTADO: 06 DE NOVIEMBRE 2022

PUBLICADO: 4 DE ENERO 2023



Scan this QR code with your smart phone or mobile device to read more papers

## RESUMEN

Un incidentaloma suprarrenal ahora se establece como un diagnóstico endocrino común que requiere un enfoque multidisciplinario para un manejo efectivo. La mayoría de los pacientes pueden ser tranquilizados y dados de alta, pero en todos los casos se requiere un enfoque personalizado basado en el análisis de imágenes, el estudio endocrino y los síntomas y signos clínicos. El carcinoma adrenocortical sigue siendo una preocupación real, pero se limita a <2% de todos los casos. Las lesiones de incidentaloma suprarrenal funcional son más comunes y el mayor desafío sigue siendo el diagnóstico y el manejo óptimo de la secreción autónoma de cortisol. La cirugía moderna ha mejorado los resultados y los nuevos biomarcadores radiológicos y urinarios mejorarán la detección temprana y la estratificación de los pacientes en los próximos años. El propósito de esta revisión es resumir los existentes sobre esta enfermedad para contribuir con información actualizada a la comunidad científica. Se utilizó como fuentes de datos a MEDLINE, Embase, Cochrane y Scopus (enero de 2000 a diciembre del 2022) y bibliografías de los artículos identificados, sin restricción de idioma.

**Palabras clave:** adenoma suprarrenal, incidentaloma suprarrenal, tomografía computarizada suprarrenal, secreción autónoma de cortisol, carcinoma cortical suprarrenal.

## ABSTRACT

An adrenal incidentaloma is now established as a common endocrine diagnosis that requires a multidisciplinary approach for effective management. The

majority of patients can be reassured and discharged, but a personalized approach based upon image analysis, endocrine workup, and clinical symptoms and signs are required in every case. Adrenocortical carcinoma remains a real concern but is restricted to <2% of all cases. Functional adrenal incidentaloma lesions are commoner and the greatest challenge remains the diagnosis and optimum management of autonomous cortisol secretion. Modern-day surgery has improved outcomes and novel radiological and urinary biomarkers will improve early detection and patient stratification in future years to come. The purpose of this

review is to summarize the existing ones on this disease to contribute updated information to the scientific community. MEDLINE, Embase, Cochrane and Scopus (January 2000 to December 2022) and bibliographies of the identified articles were used as data sources, without language restriction.

**Keywords:** adrenal adenoma, adrenal incidentaloma, adrenal computed tomography, autonomous cortisol secretion, adrenal cortical carcinoma.

## INTRODUCCIÓN

Los incidentalomas suprarrenales (IS) son lesiones que se descubren por casualidad durante los estudios de imágenes abdominales que deben investigarse para detectar evidencia de hipersecreción hormonal y/o malignidad (1). Debido a que las modalidades de imagen pueden identificar de manera confiable las lesiones que conllevan un alto riesgo de malignidad, nos enfocamos en la identificación de lesiones hipersecretoras y aquellas con actividad subclínica, particularmente el síndrome de Cushing (2). Debido a que se emplean diversas pruebas diagnósticas y puntos de corte, la prevalencia de la variante hipersecretora varía ampliamente y existe controversia con respecto a sus secuelas a largo plazo. En este artículo aportamos información sobre los medios radiológicos actuales para definir la naturaleza de la IS y las pruebas bioquímicas más adecuadas para delinear estados hipersecretorios (3,4).

Los tumores suprarrenales se pueden dividir ampliamente en cinco categorías: (a) adenomas suprarrenales e hiperplasia nodular; (b) otras lesiones benignas (mielolipomas, quistes, hematomas, otros); (c) carcinomas adrenocorticales (ACC); (d) otros tumores malignos (metástasis, sarcomas, linfoma); y (e) feocromocitomas (5).

El descubrimiento de una masa suprarrenal incidental continúa aumentando con el uso cada vez mayor de imágenes transversales. Aunque la mayoría de las lesiones suprarrenales son benignas y asintomáticas, los radiólogos deben guiar la evaluación de estas lesiones, ya sean benignas o malignas. Este artículo revisa las características clínicas y las técnicas de imagen utilizadas para evaluar las masas suprarrenales y sus fortalezas y debilidades relativas. Se centra en las patologías suprarrenales más prevalentes y sus características de imagen típicas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de literatura médica para conocer las características clínicas, etiológicas y abordaje diagnóstico del Incidentaloma suprarrenal en bases de datos como PubMed, Elsevier y Scielo. La búsqueda incluyó artículos científicos desde enero de 2000 a diciembre del 2022. Se utilizaron estrategias de búsqueda con los siguientes términos del

vocabulario MeSH: "Incidentaloma suprarrenal", "tumor suprarrenal", "incidentaloma adrenal" y "feocromocitoma". Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: artículos en idioma inglés y español, publicados en los últimos 12 años y realizados en humanos. El criterio de exclusión fue artículos cuyo contenido era sobre anatomía, embriología de la glándula suprarrenal, memorias de congreso y cartas al editor. Para lectura crítica en texto completo se escogieron 10 artículos y se adicionaron 5 artículos más procedentes de las citaciones de los documentos iniciales, los cuales se consideraron relevantes para la revisión de tema.

## RESULTADOS

### Definición

De acuerdo con la Declaración del estado de la ciencia de los NIH, los incidentalomas suprarrenales (IS) se definen como masas suprarrenales clínicamente inaparentes descubiertas inadvertidamente en el curso de pruebas de diagnóstico o tratamiento para afecciones no relacionadas con las suprarrenales (1,3,7,8). Aunque se ha empleado un límite arbitrario de 1 cm o más para definir una lesión suprarrenal como IS, este límite podría verse cuestionado debido a la resolución más alta que ofrecen las modalidades de imagen modernas, principalmente la resonancia magnética y la tomografía computarizada (2).

No obstante, en todas las guías publicadas, este límite se acepta como el tamaño mínimo por encima del cual se debe realizar un estudio diagnóstico adicional, a menos que estén presentes signos y síntomas clínicos que sugieran un exceso de hormona suprarrenal. Los pacientes que albergan una IA, por definición, no deben tener antecedentes, signos o síntomas de enfermedad suprarrenal antes del procedimiento de imagen que condujo a su descubrimiento. Esta definición estricta excluye los casos en los que los síndromes suprarrenales dependientes sintomáticos se "pasan por alto" durante la anamnesis o la exploración física, pero también está sujeta a cierta controversia con respecto a la sospecha "a priori". En este contexto, un tumor suprarrenal detectado en un paciente sometido a imágenes abdominales para la estadificación y el estudio de una neoplasia maligna extraadrenal no debe considerarse una IA, ya que las metástasis suprarrenales son un hallazgo común en este contexto, con una prevalencia que varía de 3 a 40% en autopsia y de 6 a 20% en serie radiológica (4).

El término "incidentaloma" fue acuñado en 1982 por Geelhoed y Druy, quien reconoció que, con el advenimiento de una mejor resolución de las técnicas radiológicas, los médicos se enfrentaban al dilema desconocido del diagnóstico precoz de una masa suprarrenal asintomática. Esta definición estricta, reconocida por la Sociedad Europea de Endocrinología y la Red Europea para el Estudio de los Tumores Suprarrenales (ESE/ENSAT), excluye las lesiones suprarrenales descubiertas durante el cribado de pacientes con síndromes hereditarios o tumores extraadrenales (6). Las pautas actuales no recomiendan que las lesiones suprarrenales descubiertas incidentalmente con un diámetro <1 cm se sometan a más investigación a menos que esté clínicamente indicado.

### Epidemiología

La prevalencia varía según la fuente de datos (autopsia, cirugía o series de radiología) y la selección de pacientes (de unidades generales o especializadas). En las series de autopsias con un gran número de pacientes (series con más de 1000 pacientes), la prevalencia informada de IA oscila entre el 1,05 % y el 8,7 % (1-3,7).

La prevalencia de cualquier enfermedad aumenta con la capacidad del observador para detectar las anomalías asociadas con la enfermedad. La primera serie de tomografías computarizadas con respecto a los IS, publicada entre 1982 y 1986, informó una prevalencia de 0,6 % a 1,3 %, lo que probablemente representa una subestimación debido a la tecnología de baja resolución disponible en ese momento y la falta de detección de lesiones. Durante las últimas 2 décadas, ha habido un aumento dramático en la detección de IS; series con técnicas contemporáneas de TC de alta resolución informan una prevalencia cercana a la observada en la autopsia (5-8,9).

### **Etiología**

#### **Adenoma suprarrenal**

Los adenomas suprarrenales representan la mayoría de los tumores suprarrenales descubiertos incidentalmente tanto en la población (88 %) como en la clínica endocrina (81 %-88 %). En el momento del diagnóstico, el tamaño medio del tumor de los adenomas suprarrenales es de 1,5 a 2,5 cm, con un 95 % a 98 % de tamaño <4 cm (1,2,5,6,7). Los adenomas suprarrenales bilaterales se demuestran en aproximadamente el 15% de los pacientes. En las imágenes, alrededor del 60 % de los adenomas son ricos en lípidos, con HU <10 sin contraste, 25 % con HU entre 10 y 19 y 15 % con HU > 20. La secreción autónoma de cortisol se diagnostica en hasta el 35% al 50% de los pacientes. En particular, los adenomas con exceso hormonal evidente a menudo se diagnostican solo después del descubrimiento incidental de una masa suprarrenal, en lugar de presentarse con características de CS o aldosteronismo primario (10).

#### **Mielolipomas y otras masas suprarrenales benignas**

Los mielolipomas suprarrenales se diagnostican en el 3,3 % al 6,2 % de los pacientes con incidentalomas suprarrenales. Los pacientes suelen presentar un mielolipoma suprarrenal unilateral, con un tamaño medio de alrededor de 2 a 2,5 cm; sin embargo, el tamaño puede variar considerablemente entre 0,5 y >15 cm. Los mielolipomas bilaterales ocurren en el 5 % de todos los pacientes y en el 20 % de los pacientes con tumores grandes de más de 6 cm (1). Los tumores suprarrenales benignos no corticales distintos de los mielolipomas son raros, representan en total del 1% al 2% e incluyen ganglioneuromas, quistes, hemangiomas, linfangiomas y schwannomas. Las características de imagen de estos tumores varían, y el diagnóstico se realiza con frecuencia en la histología después de una adrenalectomía por una masa sospechosa (3,4,8).

#### **Feocromocitoma**

Representan el 1,1 % de los pacientes con tumores suprarrenales en una población y entre el 4 % y el 8,5 % de los pacientes evaluados en el entorno endocrino. Solo a 27 % de los pacientes se les diagnostica feocromocitomas con base en la evaluación de síntomas de exceso de catecolaminas, y la mayoría se descubre de manera incidental (61 %) o con base en pruebas genéticas de detección de casos (12 %) (8).

Cuando se diagnostican de manera incidental o en base a los síntomas, los feocromocitomas suelen ser tumores grandes con una mediana de tamaño de 4 a 5 cm, y tumores bilaterales en 4% a 10% de los casos. Sin embargo, cuando se diagnostica con base en imágenes de detección de casos en personas con predisposición genética conocida, los feocromocitomas suelen ser más pequeños y es más probable que sean bilaterales (5,8,9).

Los feocromocitomas suelen demostrar HU > 20 en la tomografía computarizada sin contraste (92 %), con solo el 7,5 % presentando HU entre 10 y 20, y el 0,5 % HU de exactamente 10. No

se ha informado que los feocromocitomas tengan HU < 10. Alrededor del 4% de los feocromocitomas pueden ser bioquímicamente silenciosos con pruebas normales de exceso de catecolaminas, ya sea por falta de secreción de catecolaminas o cuando se detectan en un tamaño más pequeño con secreción de catecolaminas por debajo del límite estándar de atención para las mediciones (7,8).

### **Carcinoma adrenocortical**

Los ACC son tumores suprarrenales malignos raros que representan el 0,3 % de todos los tumores suprarrenales y el 3,6 % de los tumores suprarrenales malignos en un entorno poblacional. Sin embargo, la ACC es la neoplasia maligna suprarrenal más común evaluada en la clínica endocrina, representando alrededor del 5% de los pacientes vistos por el endocrinólogo. Los ACC se descubren de manera incidental en el 42 % al 44 % de los casos, aunque el análisis subsiguiente del exceso hormonal suele ser anormal (8). El ACC se presenta como una masa unilateral, siendo la mayoría de los ACC grandes en el momento del descubrimiento, con un tamaño medio de 10 cm. En las imágenes, los ACC son tumores heterogéneos o muestran HU > 20 en TC sin contraste, con una mediana de 35 HU. Solo el 2 % de los ACC se descubren con un tamaño tumoral <4 cm y solo el 1 % tiene HU entre 10 y 20 en una tomografía computarizada sin contraste (9,10).

### **Metástasis suprarrenal u otra masa maligna**

La metástasis suprarrenal es la etiología más común de una masa suprarrenal maligna y representa el 7,5 % de todos los tumores suprarrenales y el 86 % de todos los tumores suprarrenales malignos en un estudio poblacional. Sin embargo, las metástasis suprarrenales son poco comunes en la clínica endocrina, con solo 1 de cada 4 pacientes con metástasis suprarrenales sometidos a estudios endocrinos (1,3,). Aunque la mayoría de las metástasis suprarrenales se descubren durante las pruebas de diagnóstico por imágenes para la estadificación del cáncer, el 36 % se detecta de forma incidental. Los pacientes suelen presentar una mediana de tamaño de masa de 3 cm, que oscila entre 0,5 y 20 cm (5,9).

Las metástasis suprarrenales bilaterales son comunes; el 24 % de los pacientes presentan enfermedad bilateral en el momento del diagnóstico inicial y el 43 % de los pacientes desarrollan enfermedad bilateral durante el seguimiento. La insuficiencia suprarrenal primaria preclínica o sintomática se puede diagnosticar en el 12 % de los pacientes con metástasis suprarrenales bilaterales (8). Otras neoplasias malignas suprarrenales muy raras incluyen linfomas, sarcomas y neuroblastomas (10).

### **Patogénesis**

a patogenia de las IA es en gran parte desconocida. Las primeras observaciones en estudios de autopsias que revelaron que los IA son más frecuentes en pacientes mayores, llevaron a la noción de que estos tumores son una manifestación del envejecimiento suprarrenal y podrían representar una hiperplasia focal en respuesta a una lesión isquémica, un concepto que fue respaldado por hallazgos histopatológicos de arteriopatía capsular (1,5). El análisis clonal de los tumores suprarrenales reveló más tarde que la gran mayoría son de origen monoclonal y solo unos pocos surgen de hiperplasia nodular focal policlonal bajo el supuesto efecto de factores de crecimiento locales o extraadrenales (8).

En este sentido, se ha postulado que la hiperinsulinemia asociada a la resistencia a la insulina en individuos con síndrome metabólico, que frecuentemente coexiste en pacientes portadores de IS, podría contribuir al desarrollo de estos tumores, a través de la acción mitogénica de la

insulina sobre la corteza suprarrenal. Sin embargo, también se ha propuesto la relación causal opuesta, que la sutil producción autónoma de cortisol de los IS produce resistencia a la insulina (9). Otra hipótesis interesante involucra alteraciones en la sensibilidad de retroalimentación de glucocorticoides del eje HPA (10).

### **Abordaje diagnóstico**

Aunque la prevalencia de trastornos potencialmente mortales asociados con los IS es relativamente baja, la cuestión de si una lesión es maligna (principalmente un ACC) o funciona debe abordarse en pacientes con una masa suprarrenal descubierta incidentalmente. Un examen clínico cuidadoso y un historial médico detallado, la evaluación de las características de imagen de los tumores suprarrenales y la evaluación bioquímica para excluir el exceso hormonal pueden ayudar a los médicos a identificar los pocos casos que representan un riesgo significativo para la salud del paciente.

### **Evaluación clínica**

Por definición, los pacientes con IA no deben tener signos ni síntomas que impliquen disfunción suprarrenal antes de la detección radiológica de los tumores suprarrenales. Sin embargo, en la práctica clínica diaria, los médicos que no están familiarizados con las enfermedades endocrinas pueden pasar por alto signos leves de exceso hormonal y buscar la evaluación de la función suprarrenal después del descubrimiento incidental de una masa suprarrenal (10). En este contexto, tales casos no deben designarse como IS y resaltar la necesidad de una historia clínica y un examen detallados y cuidadosos.

### **Evaluación de Imágenes**

Las modalidades actuales de imagen morfológica, principalmente la TC y la RM, han demostrado ser medios fiables para predecir con alta precisión diagnóstica la naturaleza de la lesión y su potencial maligno (10,11). El tamaño de la lesión se ha considerado indicativo de malignidad ya que la mayoría de los ACC son grandes o significativamente más grandes que los adenomas en el momento del diagnóstico (12). En un metaanálisis, los ACC representaron el 2 % de todos los tumores  $\leq 4$  cm de diámetro, pero el riesgo de malignidad aumentó significativamente con un tamaño tumoral mayor de 4 cm, siendo del 6 % en tumores con un tamaño de 4,1-6 cm y del 25 % en tumores  $>6$  cm (13). Sin embargo, el tamaño por sí solo tiene poca especificidad para distinguir lesiones benignas de malignas, ya que los ACC también pueden ser relativamente pequeños durante las primeras etapas de desarrollo y mostrar un crecimiento progresivo posterior.

Aparte del tamaño, los hallazgos sugestivos de malignidad incluyen forma y bordes irregulares, heterogeneidad del tumor con necrosis central o hemorragia e invasión a las estructuras circundantes. Los adenomas benignos suelen ser pequeños ( $< 4$  cm), homogéneos, con márgenes bien definidos (10). La tasa de crecimiento lento o el tamaño estable de una masa suprarrenal también se han propuesto como indicadores de naturaleza benigna. Sin embargo, estudios sobre la historia natural de las IS sugieren que hasta un 25% de los adenomas benignos pueden presentar un aumento de tamaño de casi 1 cm, mientras que se han descrito metástasis suprarrenales sin cambios en la apariencia de la TC durante un período de 36 meses, lo que no permite para la introducción de un límite seguro de crecimiento absoluto o tasa de crecimiento para distinguir las lesiones benignas de las malignas.

### **Tomografía computarizada (TC)**

La TC tiene una alta resolución espacial y de contraste, lo que permite evaluar la densidad del tejido midiendo la absorción de rayos X en comparación con el agua (atenuación, expresada en Unidades Hounsfield - HU). Al agua y al aire se les asigna convencionalmente un valor HU de 0 y -1000 respectivamente, mientras que la grasa suele caracterizarse por un valor HU entre -40 y -100 (2,10). Debido a que existe una relación lineal inversa entre el contenido graso de una lesión y la atenuación, los adenomas ricos en lípidos expresan una UH más baja en imágenes de TC sin contraste (sin medio de contraste) en comparación con las lesiones malignas, que suelen ser pobres en lípidos (12).

Un valor de 10 HU en imágenes de TC sin contraste es el valor umbral de atenuación más utilizado y aceptado para el diagnóstico de un adenoma suprarrenal benigno rico en lípidos. En varios estudios se encontró que una densidad de  $\leq 10$  HU es superior al tamaño para diferenciar masas benignas de malignas, mostrando una sensibilidad de 96-100% y una especificidad de 50-100% (10). En este contexto, el riesgo de malignidad en una masa suprarrenal homogénea de 5 cm con un valor de atenuación en la TC de 10 UH es cercano al 0%. Por otro lado, hasta un 30-40% de los adenomas benignos se consideran pobres en lípidos y tienen un valor de atenuación  $> 10$  UH en TC sin contraste, que se considera indeterminado ya que se superpone con los encontrados en lesiones malignas y CCP (14).

Por lo tanto, la atenuación de CT sin contraste es una herramienta de detección útil para identificar una lesión como benigna y descartar malignidad, pero es menos confiable para diagnosticar con certeza una masa maligna. Sin embargo, cuando se consideran pacientes con antecedentes de malignidad extraadrenal, varios estudios que evaluaron el punto de corte  $> 10$  HU como indicativo de malignidad mostraron una alta sensibilidad (93 %) para la detección de malignidad, pero una especificidad variable, lo que significa que el 7 % de las metástasis suprarrenales se encontró que tenían una densidad tumoral de  $\leq 10$  HU (11-13,14). Los valores de atenuación en la TC sin contraste también pueden identificar de forma fiable los mielolipomas típicos que tienen una densidad inferior a menos 40 HU.

Finalmente, se debe resaltar la importancia de un informe completo y estandarizado por parte de los radiólogos (que incluya terminología común, tamaño del nódulo y HU) para mejorar el porcentaje de pacientes con IA que reciben pruebas de diagnóstico y seguimiento apropiados.

### **Imágenes por resonancia magnética (IRM)**

Las imágenes suprarrenales con MRI también pueden ayudar en el diagnóstico diferencial entre patología suprarrenal benigna y maligna. Los adenomas suprarrenales benignos aparecen hipotensos o isotensos en comparación con el hígado en las imágenes ponderadas en T1 y tienen una intensidad de señal baja en las imágenes ponderadas en T2. La mayoría de los PCC muestran una intensidad de señal alta en imágenes ponderadas en T2 ("signo de bombilla"), que es un hallazgo no específico; sin embargo, también se ha descrito una amplia gama de características de imagen de los PCC que simulan lesiones suprarrenales benignas y malignas (10-14).

Los ACC primarios se caracterizan por una intensidad de señal intermedia a alta en imágenes potenciadas en T1 y T2 y heterogeneidad (principalmente en la secuencia T2 debido a hemorragia y/o necrosis), así como un intenso realce con lavado tardío. Sin embargo, estas características no son específicas y muestran una superposición significativa entre lesiones benignas y malignas (10). La técnica de IRM de imágenes por desplazamiento químico (CSI)

explota las diferentes frecuencias de resonancia de los protones en el agua y las moléculas de triglicéridos que oscilan dentro o fuera de fase entre sí bajo el efecto de secuencias de campos magnéticos específicos, para identificar un alto contenido de lípidos en lesiones suprarrenales (12,13).

Los adenomas suprarrenales con un alto contenido de lípidos intracelulares suelen perder intensidad de señal en las imágenes fuera de fase en comparación con las imágenes en fase, mientras que los adenomas suprarrenales pobres en lípidos, las lesiones malignas y los CCP permanecen sin cambios (4,5,8,10). La pérdida de intensidad de la señal se puede evaluar cualitativamente mediante una simple comparación visual o mediante un análisis cuantitativo utilizando la relación de señal suprarrenal a bazo y puede identificar adenomas con una sensibilidad del 84-100% y una especificidad del 92-100%. Sin embargo, debe recordarse que la ACC y las metástasis de cáncer de células renales claras a veces también pueden mostrar pérdida de señal (14,15).

### **Gammagrafía**

En los últimos años, la tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluoro-desoxiglucosa (<sup>18</sup>F-FDG) se ha convertido en una herramienta eficaz para identificar lesiones suprarrenales malignas (2,10). Al utilizar las propiedades de mayor absorción de glucosa de las células cancerosas, la <sup>18</sup>F-FDG-PET combinada con una tomografía computarizada (<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT) logra una sensibilidad y especificidad en la identificación de malignidad del 93-100 % y del 80-100 % respectivamente (12). Se han utilizado como criterio tanto el análisis cuantitativo de la captación de FDG mediante valores máximos de captación estandarizados (SUVmax) como la evaluación cualitativa mediante el cociente SUV masa/hígado, mostrando este último un mejor rendimiento. Una relación SUV <1,45-1,6 entre la suprarrenal y el hígado es altamente predictiva de una lesión benigna (15).

### **Evaluación Hormonal**

Los pacientes con IS deben ser evaluados en la presentación para detectar evidencia de exceso de secreción de catecolaminas o cortisol y, si son hipertensos y/o hipopotasémicos, para detectar exceso de aldosterona. Como ya se discutió, la definición de IA per se implica la ausencia de síntomas/signos clínicos relacionados con estas entidades; sin embargo, en pacientes con IS puede estar presente una hipersecreción hormonal sutil que no conduce al fenotipo clínico completo de un síndrome relacionado (10).

### **Detección del exceso de cortisol**

De acuerdo con las Pautas de práctica clínica de la Endocrine Society para el diagnóstico del síndrome de Cushing y las Pautas médicas para el manejo de las IA de la AACE/AAES, todos los pacientes con una masa suprarrenal descubierta incidentalmente deben someterse a pruebas para detectar la presencia de hipercortisolismo. Los signos y síntomas del síndrome de Cushing manifiesto, si están presentes en una evaluación clínica exhaustiva, deben incitar al médico a proceder con el enfoque de diagnóstico recomendado descrito en las Directrices clínicas de la Endocrine Society correspondiente (1-5,8,10).

En ausencia de una enfermedad manifiesta, la investigación bioquímica frecuentemente revela hipersecreción sutil de cortisol y anomalías del eje HPA, un estado previamente denominado como síndrome de Cushing subclínico. De acuerdo con las guías de práctica clínica más recientes de la Sociedad Europea de Endocrinología (ESE) y la Red Europea para el Estudio de Tumores Suprarrenales (ENSAT), se prefiere el término “secreción autónoma de cortisol”

(ACS) y también se utilizará a lo largo de este capítulo. Aunque el SCA está mal definido y su historia natural se desconoce en gran medida, se ha encontrado que la prevalencia de hipertensión, diabetes, obesidad, otras características del síndrome metabólico y osteoporosis aumenta en dichos pacientes (10,11,13).

#### ***Tamizaje para feocromocitoma***

Debido a que la secreción de catecolaminas puede ser intermitente y existen casos de CCP “silenciosos”, se debe realizar un cribado incluso en pacientes normotensos con IA para prevenir la morbimortalidad que puede acompañar a este tumor. La prueba de detección bioquímica inicial recomendada es la medición de metanefrinas fraccionadas en orina o libres de plasma (de sangre extraída en posición supina) mediante cromatografía líquida con métodos de detección electroquímicos o espectrométricos de masas (3,5,7,8).

Este enfoque tiene una sensibilidad y especificidad del 99% y 97% respectivamente y ha demostrado ser superior a la medición de catecolaminas en plasma u orina y ácido vanililmandélico (VMA) (812). Algunos estudios han sugerido una mayor especificidad del plasma que la prueba de orina, aunque sin comparaciones directas utilizando métodos basados en espectrometría de masas. Por lo tanto, hasta que se produzcan datos que comparen directamente las mediciones plasmáticas y urinarias, las metanefrinas fraccionadas libres urinarias se pueden usar como alternativa, si no se dispone de la medición de metanefrinas libres plasmáticas.

#### ***Detección del exceso de aldosterona***

De acuerdo con las pautas publicadas por la Endocrine Society, todos los pacientes con IS e hipertensión, independientemente de los niveles séricos de potasio, deben someterse a pruebas de PA utilizando la proporción de aldosterona/renina (ARR) en plasma como prueba de detección (10). Sin embargo, el conocimiento de que la PA se puede diagnosticar en pacientes normotensos con hipopotasemia requiere la realización de pruebas en todos los pacientes con hipertensión o hipopotasemia.

Aunque no existe un consenso actual con respecto al punto de corte de ARR más diagnóstico, valores >20-40 (aldosterona plasmática expresada como ng/dl y actividad de renina plasmática [PRA] como ng/ml/h) obtenidos por la mañana de un paciente sentado son muy sugerentes (12,13). Sin embargo, también se debe considerar el nivel de aldosterona en plasma porque la PRA extremadamente baja, incluso en presencia de niveles normales de aldosterona, dará como resultado una ARR alta; un nivel de aldosterona inferior a 9 ng/dl hace improbable el diagnóstico de AP, mientras que un nivel superior a 15 ng/dl es sugestivo.

#### ***Detección del exceso de andrógenos/estrógenos***

No se recomienda la medición de hormonas sexuales en pacientes con IA de forma rutinaria. Se pueden encontrar niveles elevados de DHEA-S sérica, androstenediona, 17-OH progesterona y testosterona en mujeres y estradiol en hombres y mujeres posmenopáusicas en más de la mitad de los pacientes con ACC. Aunque rara vez se han descrito casos de exceso de andrógenos o estrógenos en pacientes con adenomas adrenocorticales benignos, suelen acompañarse de síntomas o signos de virilización en la mujer (acné, hirsutismo) o de feminización en el hombre (ginecomastia), por lo que dichas lesiones no pueden ser consideradas como verdaderas IS (11). Por lo tanto, la utilidad de medir las hormonas sexuales y los precursores de esteroides es limitada en casos de lesiones suprarrenales con características de imagen indeterminadas o sospechosas de malignidad, donde los niveles

elevados pueden apuntar hacia el origen adrenocortical del tumor y sugerir la presencia de un ACC en lugar de una metástasis. Lesión (14). Además, el aumento de los niveles basales o después de la estimulación con consitropina de 17-OH progesterona también puede indicar CAH en pacientes con IA bilateral.

### **DetECCIÓN del hipoadrenalismo**

Las IA bilaterales causadas por metástasis de neoplasias malignas extraadrenales o enfermedades infiltrativas rara vez pueden causar insuficiencia suprarrenal. Por lo tanto, en todos los pacientes con masas suprarrenales bilaterales, se debe considerar y evaluar clínicamente la insuficiencia suprarrenal y, si es probable, se debe establecer el diagnóstico mediante la prueba estándar de estimulación con 250 µg de consitropina de acuerdo con las pautas clínicas publicadas recientemente por la Endocrine Society (14,15).

### **Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF)**

El uso de la biopsia por aspiración con aguja fina percutánea (PAAF) como medio para aclarar la naturaleza de una IS ahora ha sido superado por los métodos radiológicos no invasivos porque tienen una mejor precisión diagnóstica y carecen de efectos secundarios potenciales. Cabe señalar que la PAAF no se considera un método preciso para diferenciar los tumores suprarrenales primarios benignos de los malignos, pero puede ser útil en el diagnóstico de metástasis de neoplasias malignas extraadrenales con una sensibilidad del 73 al 100 % y una especificidad del 86-100% (2,10,13). utilizando criterios de inclusión de población variable, estándares de referencia y técnicas de biopsia. Por lo tanto, en pacientes con sospecha de un tumor raro o antecedentes de una neoplasia maligna extraadrenal subyacente y/o características de imagen no concluyentes de un IA (valor de atenuación de TC sin contraste > 10 HU y un RPW <40%), la FNAB podría ser realizado, pero sólo si el manejo se ve alterado por los hallazgos histológicos (15).

## **DISCUSIÓN**

Un incidentaloma suprarrenal (IS) se define como una masa suprarrenal clínicamente inaparente de más de 1 cm de diámetro detectada durante estudios de imagen realizados por razones distintas a la sospecha de enfermedad suprarrenal. Los tumores suprarrenales se descubren comúnmente en imágenes abdominales transversales en hasta el 5% al 7% de los pacientes (1-5,6,7,10). La incidencia de tumores suprarrenales aumentó 10 veces en las últimas 2 décadas, en paralelo al aumento en el número de estudios de TC y resonancia magnética (RM) abdominales (11,12).

La mayor parte del aumento en la incidencia se debió a un descubrimiento más frecuente de adenomas suprarrenales más pequeños en adultos mayores de 65 años, mientras que la cantidad de tumores grandes y malignos permaneció igual. Los tumores suprarrenales se observan casi por igual en hombres (45 %) y mujeres (55 %), con una mediana de edad de diagnóstico de 62 años. Los tumores suprarrenales son muy poco comunes en los niños, con solo el 1% de todos los tumores suprarrenales diagnosticados en pacientes <18 años (13).

Los datos basados en la población demostraron que los tumores suprarrenales malignos se diagnostican en el 8,6 % de todos los casos, la mayoría representa metástasis suprarrenales y solo el 0,3 % representa ACC. La distribución de patologías es diferente en los pacientes derivados a endocrinología, donde la mayoría de los pacientes con tumores malignos son diagnosticados de ACC y solo una minoría de otros tumores maligno (14). Esto probablemente

se deba a que los pacientes con sospecha de metástasis o linfoma son evaluados por otras especialidades, como oncología médica, neumología y urología. En un estudio reciente de pacientes con metástasis suprarrenales, solo el 30% de los pacientes con metástasis suprarrenales fueron evaluados por endocrinología. De igual forma, solo el 10% de los pacientes remitidos para biopsia suprarrenal son evaluados por endocrinólogos (15).

La mayoría de los tumores benignos son adenomas de la corteza suprarrenal, que representan el 85 % de todos los pacientes con tumores suprarrenales. Los adenomas corticales suprarrenales demuestran evidencia bioquímica de exceso de hormona suprarrenal en alrededor del 50% al 60% de los casos, más comúnmente secreción autónoma de cortisol leve (MACS) (10). Como lo demostró un estudio poblacional reciente, solo una minoría de pacientes con tumores suprarrenales se someten a un análisis óptimo para detectar el exceso de hormonas, sin incluir en particular a pacientes con MACS, pero también a pacientes probables con aldosteronismo primario y formas más leves de síndrome de Cushing (CS). Si no se trata, el exceso de hormona suprarrenal se asocia con un mayor riesgo cardiometabólico, múltiples comorbilidades y una mayor mortalidad (12,13). Por lo tanto, determinar si la masa suprarrenal es maligna y si la masa suprarrenal es hormonalmente activa es igualmente importante para determinar el mejor manejo.

El uso de imágenes de diagnóstico ha aumentado dramáticamente en las últimas 3 décadas, impulsado por varios factores, incluido el avance tecnológico en las modalidades de imágenes, la creciente conciencia de la atención preventiva, el número creciente de centros de imágenes de diagnóstico y el aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas impulsadas en gran parte por una población que envejece (14). Según estimaciones de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos, en 2016, los Estados Unidos realizaron 245 tomografías computarizadas (TC) por cada 1000 habitantes en comparación con una media de 151 por cada 1000 habitantes en otros 11 países de ingresos altos (15).

Para la resonancia magnética nuclear (RMN), las cifras fueron de 118 por 1000 habitantes en los EE. UU. y 82 por 1000 en otros países. Por lo tanto, cada año se realizan aproximadamente 80 millones de tomografías computarizadas en los EE. UU, y en el Reino Unido se realizaron más de 5 millones de tomografías computarizadas en 2018. Las mejoras en las modalidades de imagen y su uso cada vez mayor han llevado a un mayor descubrimiento de hallazgos patológicos inesperados. Uno de los hallazgos inesperados más comunes revelados por CT, MRI o ultrasonografía es una masa suprarrenal incidental o Incidentaloma (15).

En general, la RM es probablemente tan eficaz como la TC para distinguir lesiones benignas de malignas. Aunque la calidad de los datos es deficiente y no hay estudios aleatorios que comparen las dos modalidades de imágenes convencionales, algunos estudios han concluido que, para los adenomas ricos en lípidos, no hay una diferencia aparente, pero la resonancia magnética con CSI podría ser superior cuando se evalúan los adenomas pobres en lípidos. con un valor de atenuación de hasta 30 HU (8,9,12-15). Por lo tanto, la TC se considera el procedimiento radiológico primario para evaluar los IA porque es más fácil de conseguir y rentable, mientras que la RM debe emplearse cuando una TC es menos deseable (como en mujeres embarazadas y niños), para pacientes pobres en lípidos. adenomas con valores de atenuación relativamente altos, y para otras lesiones sospechosas como los PCC. Cuando la RM es el examen que reveló la IA, se pueden realizar imágenes adicionales con TC (sin contraste

y/o estudios PW) si el fenotipo de la imagen es equívoco y luego de la discusión del caso individual en un equipo multidisciplinario de expertos.

## CONCLUSIONES

Los IS se reconocen cada vez más, particularmente en la población que envejece. La TC y la RM suprarrenales pueden distinguir de forma fiable las lesiones benignas, mientras que la exploración F-FDG-PET/CT puede ser útil para identificar tumores con potencial maligno. El SCA es el estado hiperfuncional más frecuente que se justifica mejor con la DST de 1 mg; las metanefrinas urinarias/plasmáticas y la relación aldosterona/renina se utilizan para detectar PCC e hiperaldosteronismo. Las lesiones suprarrenales con hallazgos radiológicos sospechosos, los CCP y los tumores que causan síndromes clínicos manifiestos, así como aquellos con crecimiento considerable durante el seguimiento, deben ser tratados con resección quirúrgica. Aunque no hay consenso, el intervalo para las pruebas diagnósticas de seguimiento depende de las características radiológicas y hormonales de los tumores en el momento de la presentación. El beneficio de la resección quirúrgica en pacientes con comorbilidades importantes e hiperfunción suprarrenal subclínica asociada, principalmente en forma de SCA, aún está bajo investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, Stewart PM. Adrenal Incidentaloma. *Endocr Rev.* 2020 Dec 1;41(6):775–820. doi: 10.1210/edrev/bnaa008.
2. Tabarin A. Incidentalomes de la glande surrénale : ne pas méconnaître les tumeurs à risque [Incidentalomas suprarrenales]. *Prensa Med.* 2014 abril; 43 (4 Pt 1): 393-400. Francés. doi: 10.1016/j.lpm.2014.01.006.
3. Buryakina SA, Tarbaeva NV, Volevodz NN, Karmazanovsky GG, Kovalevich LD, Shestakova MV, Dedov II. [Adrenal incidentaloma. Part 2. Modern concepts of computed tomography semiotics of adrenal gland incidentalomas: algorithm of differential diagnosis]. *Ter Arkh.* 2021 Nov 15;93(11):1381-1388. Russian. doi: 10.26442/00403660.2021.11.201169.
4. Alberti C. Incidentalomi surrenali: identificazione eziologica ed elementi di gestione terapeutica. Mini-rassegna [Adrenal incidentalomas: etiologic diagnostics and basic therapeutic management. A mini-review]. *G Chir.* 2009 May;30(5):243-50. Italian. PMID: 19505420.
5. Mannelli M, Colagrande S, Valeri A, Parenti G. Incidental and metastatic adrenal masses. *Semin Oncol.* 2010 Dec;37(6):649-61. doi: 10.1053/j.seminoncol.2010.10.018. PMID: 21167383.
6. Barzon L, Boscaro M. Diagnosis and management of adrenal incidentalomas. *J Urol.* 2000 Feb;163(2):398-407. PMID: 10647642.
7. Bancos I, Prete A. Approach to the Patient With Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Oct 21;106(11):3331-3353. doi: 10.1210/clinem/dgab512. PMID: 34260734; PMCID: PMC8530736.
8. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of

- Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016 Aug;175(2):G1-G34. doi: 10.1530/EJE-16-0467.
9. Cambos S, Tabarin A. Management of adrenal incidentalomas: Working through uncertainty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 May;34(3):101427. doi: 10.1016/j.beem.2020.101427.
  10. Aron D, Terzolo M, Cawood TJ. Adrenal incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 Feb;26(1):69-82. doi: 10.1016/j.beem.2011.06.012. PMID: 22305453.
  11. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016 Aug;175(2):G1-G34. doi: 10.1530/EJE-16-0467.
  12. Kebebew E. Adrenal Incidentaloma. *N Engl J Med.* 2021 Apr 22;384(16):1542-1551. doi: 10.1056/NEJMcp2031112. PMID: 33882207.
  13. Chatzellis E, Kaltsas G. Adrenal Incidentalomas. [Updated 2019 Nov 7]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279021/>
  14. Ioachimescu AG, Remer EM, Hamrahian AH. Adrenal incidentalomas: a disease of modern technology offering opportunities for improved patient care. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Jun;44(2):335-54. doi: 10.1016/j.ecl.2015.02.005. PMID: 26038204.
  15. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, Delivanis DA, Khanna A, Prokop L, Murad MH, O'Reilly MW, Arlt W, Bancos I. Natural History of Adrenal Incidentalomas With and Without Mild Autonomous Cortisol Excess: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019 Jul 16;171(2):107-116. doi: 10.7326/M18-3630. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31234202.