

Notas clínicas

EVOLUTION COMPUTED TOMOGRAPHY OF ADRENAL TUBERCULOSIS

Computed tomography (CT) is a useful technique in the evaluation of patients with Addison's disease of tuberculous etiology. This disease is still the most common cause of primary adrenal insufficiency in developing countries and is becoming increasingly frequent in both developed and developing countries due to the increased prevalence of HIV infection. Radiological findings can vary depending on disease stage. Diagnosis is usually made when the disease is long-standing, with typical findings of glandular atrophy or reduced size and calcifications on CT scans. However, in acute and subacute forms of tuberculous adrenalitis, radiological findings such as bilateral adrenal enlargement have also been described and can pose problems in the differential diagnosis.

We report two patients initially diagnosed with acute adrenal failure associated with adrenal masses, in whom periodic follow-up revealed the above-mentioned radiological changes and allowed a diagnosis of a tuberculous etiology to be established.

We emphasize how, due to bilateral gland enlargement, the initial stage of adrenal tuberculous infection can mimic metastatic etiology. We also stress the value of CT findings and a negative result for antiadrenal antibodies in establishing the etiological diagnosis.

Key words: Tuberculous adrenalitis. Computed tomography. Adrenal enlargement. Adrenal insufficiency.

Evolución radiológica en el seguimiento de la adrenalitis tuberculosa

PALOMA BACARIZO^a, MARÍA ROSARIO CHECA^b,
PABLO SUÁREZ LLANOS^a, LUIS HERNÁNDEZ^c
Y ANTONIO JARA ALBARRÁN^a

^aServicio de Endocrinología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España.

^bHospital Gregorio Marañón. Madrid. España.

^cServicio de Radiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

La tomografía computarizada (TC) es una técnica de gran utilidad en la evaluación de pacientes con enfermedad de Addison de origen tuberculoso. Ésta sigue siendo todavía la etiología más frecuente de insuficiencia suprarrenal primaria en países en vías de desarrollo, resurgente además, tanto en éstos como en países desarrollados, en relación con el incremento de la prevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los hallazgos radiológicos observados pueden variar dependiendo del estadio evolutivo. Habitualmente se trata de procesos crónicos de larga evolución al diagnóstico, radiológicamente caracterizados por atrofia o disminución del tamaño glandular, con presencia de calcificaciones. Está descrito, sin embargo, el aumento glandular, típicamente bilateral, en fases agudas o subagudas de adrenalitis tuberculosa, que puede generar problemas diagnósticos.

Se presenta los casos de 2 pacientes diagnosticados inicialmente de crisis adrenal asociada a masas suprarrenales, en los que el seguimiento periódico ha permitido observar dicha evolución radiológica y establecer el diagnóstico a posteriori de la etiología tuberculosa.

Se destaca que la imagen durante la fase inicial de la infección adrenal tuberculosa, debido a la hipertrofia de ambas glándulas a la vez, puede semejar de origen metastásico y la importancia de los signos radiológicos y la negatividad de anticuerpos antiadrenales en el establecimiento del diagnóstico etiológico.

Palabras clave: Adenalitis tuberculosa. Tomografía computarizada. Hipertrofia adrenal. Insuficiencia suprarrenal.

INTRODUCCIÓN

Las glándulas suprarrenales son uno de los órganos que pueden verse afectados en el curso de la infección tuberculosa. Cuando, en 1855, Thomas Addison describió el síndrome caracterizado por

Esta publicación se ha realizado en parte con la ayuda de la Dirección General de Universidades e Investigación por medio de la Beca de Aprovechamiento Académico Excelente que la Comunidad de Madrid ofrece a los estudiantes que cumplen las condiciones expuestas.

Correspondencia: Dra. P. Bacarizo.
Servicio de Endocrinología. Hospital Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: pabapar@yahoo.com

Manuscrito recibido el 19-7-2005 y aceptado para su publicación el 16-1-2006.

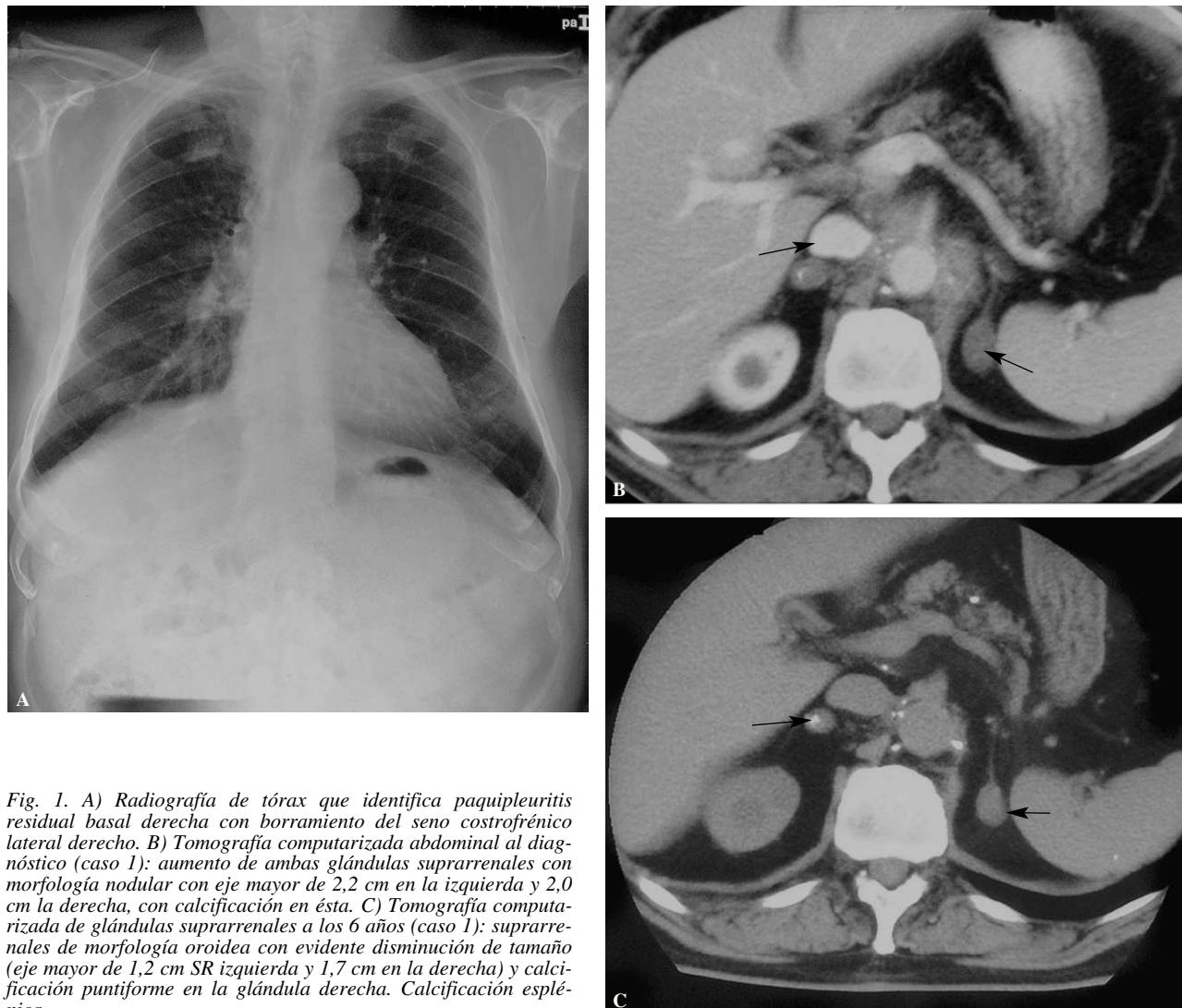


Fig. 1. A) Radiografía de tórax que identifica paquipleuritis residual basal derecha con borramiento del seno costofrénico lateral derecho. B) Tomografía computarizada abdominal al diagnóstico (caso 1): aumento de ambas glándulas suprarrenales con morfología nodular con eje mayor de 2,2 cm en la izquierda y 2,0 cm la derecha, con calcificación en ésta. C) Tomografía computarizada de glándulas suprarrenales a los 6 años (caso 1): suprarrenales de morfología orioidea con evidente disminución de tamaño (eje mayor de 1,2 cm SR izquierda y 1,7 cm en la derecha) y calcificación puntiforme en la glándula derecha. Calcificación esplénica.

astenia e hiperpigmentación, la etiología tuberculosa era la principal causa de destrucción de las glándulas suprarrenales. En la actualidad la insuficiencia suprarrenal primaria es una enfermedad muy poco frecuente, con una prevalencia en torno a 93-140 por millón¹, cuyo origen se relaciona con procesos de autoinmunidad en el 80-90% de los casos, ya sea de forma aislada o en el contexto de un síndrome poliglandular autoinmunitario (SPA) en los países occidentales desarrollados. La adrenalitis tuberculosa, sin embargo, todavía es la causa más frecuente en los países en vías de desarrollo, y en un 5% de los casos de tuberculosis activa se afectan estas glándulas.

Se presentan 2 casos de pacientes con masas adrenales, diagnosticadas a partir de estudios radiológicos con tomografía computarizada (TC) realizados en urgencias, por motivo de dolor abdominal y síndrome constitucional con datos clínicos de crisis adrenal. Si bien inicialmente se plantearon dudas diagnósticas so-

bre un posible origen metastásico de tumor primario no localizado, también era preciso descartar las 2 principales etiologías de la enfermedad de Addison: autoinmunitario y tuberculosa, entre otras posibles.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Varón de 77 años que ingresa de urgencia por cuadro de diarrea de 2 semanas, con hipotensión grave (presión arterial, 60/40 mmHg), dolor abdominal y gran malestar general. Como antecedentes personales destacaban: paquipleuritis de etiología no filiada (fig. 1a) y síndrome depresivo leve en 1992. Presentaba historia de astenia, anorexia y pérdida de 13 kg de peso, de 2 años de evolución, junto a hiperpigmentación en cara, manos, codos y genitales, sin otros datos relevantes en la exploración física. Datos destacables de la analítica en urgencias: hemograma, con hemoglobina de 10,2 g/dl y hematocrito del 28,3%, y estudio bio-



Fig. 2a y b. A) Tomografía computarizada abdominal al diagnóstico (caso 2): masas drenales bilaterales de morfología ovoidea de alrededor de 4 cm de diámetro. Granulomas esplénicos calcificados. B) TC de glándulas suprarrenales a los 4 años (caso 2): glándulas atróficas.

químico, con urea de 147 mg/dl, creatinina de 2,5 mg/dl, sodio de 126 mmol/l, potasio de 8,1 mmol/l, calcio de 11 mg/dl, ácido úrico de 8,1 mg/ml y pH 7,245, con bicarbonato de 5,9 mmol/l. Establecido el diagnóstico de crisis adrenal aguda, se instauró tratamiento con sueroterapia y glucocorticoides, con gran mejoría clínica y analítica del paciente y normalización de la función renal. En el estudio específico, se comprobó una cifra de cortisol plasmático basal de 2,55 µg/dl (5-25) y de 1,9 µg/dl 60 min tras el test de Synacthen (con 250 µg de ACTH intravenosa). El test de Mantoux dio positivo y el esputo para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), negativo. El estudio mediante TC (fig. 1b) mostró un aumento de ambas glándulas suprarrenales (SR), con morfología nodular, que en principio podía corresponder a adenomas suprarrenales, y que median: la izquierda 2,2 cm y la derecha 2,0 cm de eje mayor. También se observó lesión nodular de 2 × 1 cm en la cabeza de páncreas con centro hipodenso y un área de captación periférica, cuya punción aspiración con aguja fina (PAAF) no demostró la existencia de células neoplásicas. Repetida la TC al año (con contraste intravenoso), no aparecía lesión pancreática y se observaba únicamente una calcificación puntiforme a nivel esplénico.

En tratamiento sustitutivo con hidrocortisona (20-30 mg/día) y fluido cortisona (0,1 mg/dl), disminuyó progresivamente la pigmentación cutánea. Los valores plasmáticos de ACTH han oscilado durante este tiempo de 468 a 81 pg/ml y los del cortisol en plasma, entre 2,0 y 4,0 µg/dl. Los anticuerpos antiadrenales han sido negativos en 2 ocasiones (1999 y 2002). En la última revisión en 2004, el estudio analítico (incluidos valores de T4 libre, TSH, FSH, LH, prolactina y testosterona) se encontraba dentro de la normalidad, con cifras de 4-androstendiona de 0,3 ng/dl (0,3-3,1) y DHEA-S < 15 µg/dl (120-420) y cortisol libre urinario (CLU) de 123 µg/24 h (42-180). En la TC de ese mismo año (fig. 1c), ambas suprarrenales mantienen su morfología ovoide, pero muestran una evidente disminución de tamaño, con eje mayor de 1,2 cm en SR izquierda y de 1,7 cm en la derecha; asimismo hay una calcificación puntiforme en la glándula derecha que no se ha modificado a lo largo del estudio.

Caso 2

Varón de 65 años con historia de astenia y pérdida de peso, valorado en urgencias por náuseas, vómitos biliosos y fiebre de 38 °C, donde se le diagnosticó colelitiasis y colecistitis aguda, con apreciación de aumento de ambas suprarrenales en la TC. Resuelto el cuadro agudo con tratamiento conservador con antibioticoterapia, fue valorado después en consulta de endocrinología; destacan en los análisis: sodio en 128 mmol/l, potasio en 5,7 mmol/l, cortisol libre urinario en 13,0 µg/24 h, cortisol plasmático basal en 4,4 µg/dl y tras 250 µg de ACTH intravenoso, 5,4 µg/dl; ACTH en plasma a 446 pg/ml, renina en 5,4 nmol/l/h (0,77-4,6) y DHEA-S < 30 µg/dl (120-420), sin hiperpigmentación en la exploración física. Fue diagnosticado de insuficiencia suprarrenal primaria con presencia de masas adrenales de morfología ovoide, ambas alrededor de 4 cm de diámetro en la TC (fig. 2a) asociadas a presencia de granulomas esplénicos calcificados y quiste cortical renal izquierdo con calcificaciones periféricas. Test de Mantoux positivo. La radiografía de tórax mostró una pequeña adenopatía calcificada en la ventana aortopulmonar, correspondiente a un complejo primario tuberculoso (imagen no disponible en archivo). Tras iniciar tratamiento con hidrocortisona, se normalizaron las cifras de sodio y potasio. En el seguimiento evolutivo, el paciente ha permanecido asintomático, con buen estado general, presión arterial en torno a 110/70 mmHg y ganancia de peso inicial, mantenido después. En el seguimiento analítico, los iones han sido normales, con valores de renina plasmática de alrededor de 4 nmol/l/h (0,77-4,6), disminución progresiva de cifras de ACTH (entre 52 y 242 pg/ml), con cortisol plasmático en 1,7 µg/dl, 4-androstendiona en 0,1 ng/dl (0,3-3,1), testosterona normal, FSH en 9,3 mU/ml (2-10) y LH en 8,7 mU/ml (2-9), T4 libre en 1,4 ng/dl (0,8-2) y TSH en 1,7 µU/ml (0,5-4,5). Los anticuerpos adrenales eran negativos inicialmente y han continuado así en otras 2 ocasiones (2000 y 2002). La evolución radiológica de las glándulas suprarrenales muestra cambios progresivos hacia la atrofia. Ya a los 4 meses del ingreso, las glándulas adrenales habían disminuido notablemente de tamaño, y

ambas medían 2 cm de eje mayor y mantenían la morfología ovoide. En la TC realizada 4 años después (fig. 2b), se observan glándulas atróficas que recuperan su morfología normal, con eje mayor de 1,5 cm la derecha y 1 cm la izquierda, sin que se aprecien calcificaciones.

DISCUSIÓN

Como se comentó inicialmente, la adrenalitis tuberculosa supone hoy día menos del 10-20% de los casos de insuficiencia suprarrenal. La TC es una técnica útil en la evaluación de pacientes con enfermedad de Addison^{2,3}, pero debe tenerse en cuenta que los hallazgos observados pueden variar dependiendo del estadio evolutivo de la enfermedad que encontramos. En fases iniciales de fallo adrenal, secundario a tuberculosis⁴⁻⁷ u otros procesos infecciosos (criptococosis⁸, histoplasmosis u otros gérmenes oportunistas en pacientes infectados por el [VIH]), se produce un aumento de las glándulas adrenales observable con técnicas de imagen, debido a la infiltración por células inflamatorias de la corteza y a la existencia de granulomas. En formas agudas-subagudas, se ha descrito la observación en la TC de hipertrofia glandular, típicamente bilateral⁹⁻¹¹, generalmente con zonas necróticas atenuadas y realce periférico. Posteriormente, el remplazo progresivo por fibrosis y nódulos caseosos conduce en aproximadamente 2 años a la disminución del tamaño de las suprarrenales. En los pacientes aquí descritos, el seguimiento radiológico muestra dicha evolución, y se observa una franca disminución del tamaño de ambas suprarrenales, con aparición de calcificaciones puntiformes en la glándula derecha en el paciente 1 (figs. 1b y 1c) y atrofia sin aparición de calcificaciones hasta el momento en el paciente 2 (figs. 2a y 2b). En la mayoría de los casos se trata de procesos crónicos de larga evolución en el momento de su diagnóstico, radiológicamente caracterizados por atrofia glandular con presencia de calcificaciones. Si bien las calcificaciones en las glándulas suprarrenales no son patognomónicas de la etiología tuberculosa, sí resulta altamente indicativa y descarta el origen autoinmunitario. Su ausencia, sin embargo, no permite excluir el posible origen tuberculoso. Estas lesiones pueden coincidir con imágenes radiológicas residuales en pulmón atribuibles a dicha etiología que apoyen el diagnóstico.

Aunque mucho menos prevalentes, existen otras causas de insuficiencia suprarrenal primaria por infiltración y destrucción adrenal que pueden cursar radiológicamente con presencia de masas o aumento glandular cuyo diagnóstico diferencial es de vital importancia. Entre estas etiologías cabe destacar las metástasis^{12,13} suprarrenales, feocromocitoma, linfoma adrenal primario¹⁴⁻¹⁶ o enfermedades de depósito en las que, junto con el tratamiento hormonal sustitutivo con corticoides imprescindible en cualquier caso, pueden ser necesarios otros tratamientos alternativos. La actual disponibilidad de técnicas de laboratorio en la práctica

clínica, como la determinación de anticuerpos antiaéreas o de catecolaminas y sus metabolitos, así como de mayores conocimientos para la interpretación de estudios radiológicos de las glándulas suprarrenales, en cuanto a tamaño, densidad de imagen (unidades Hounsfield), realce tras contraste e intensidad en T2, facilita el diagnóstico etiológico de masas suprarrenales.

Como sucede en el primero de los casos clínicos presentados, es fundamental descartar la posibilidad de una etiología metastásica cuando la presencia de masas suprarrenales coincide con imágenes nodulares en otros órganos, que podrían corresponder al tumor primario. La infiltración metastásica de estas glándulas es relativamente común, probablemente en relación con su abundante irrigación, aunque es infrecuente la aparición de clínica de insuficiencia adrenal. En series de autopsias de tumores ya diseminados, se ha descrito una incidencia del 40-60% en cáncer de pulmón o mama, del 30% para melanomas y del 14-20% en cáncer de estómago o colon. El estudio citológico mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de masas suprarrenales es un método seguro, aunque no exento de complicaciones, excepcionalmente graves, y sensible para el diagnóstico diferencial de metástasis frente adenomas suprarrenales en pacientes oncológicos^{17,18}. Estudios recientes cuestionan su utilidad para casos de incidentalomas suprarrenales sin datos clínicos, analíticos o radiológicos que indiquen un tumor primario oculto¹⁹, y por ello no recomiendan la realización habitual con este fin en su evaluación diagnóstica. Por lo tanto, el cribado de neoplasia extrasuprarrenal metastásica por los medios clínicos actuales y el seguimiento del paciente mediante TC suprarrenal pueden ser suficientes para establecer un diagnóstico etiológico, sin que haya que realizar sistemáticamente una PAAF suprarrenal inicial o cuando su resultado sea inconcluyente.

Pese a tratarse de una técnica con resultados variables para el estudio histológico según los centros¹⁷, en el caso de la etiología tuberculosa, también puede aportar información microbiológica si consigue el aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* en tejido adrenal, aunque se ha descrito un bajo rendimiento para cultivos en tuberculosis extrapulmonar²⁰. En general, el diagnóstico de enfermedad de Addison tuberculosa es difícil y con frecuencia, como en el caso de nuestros pacientes, se basa en datos clínicos como la insuficiencia suprarrenal de rápida instauración, la positividad en el test de Mantoux, signos radiológicos pulmonares asociados o aumento bilateral de las glándulas suprarrenales y su involución posterior, altamente indicativos de esta etiología. El diagnóstico microbiológico permite la demostración de actividad tuberculosa y aporta una base firme para poder iniciar tratamiento tuberculostático que evite la posibilidad de diseminación urogenital.

En conclusión, los 2 casos reseñados suponen una aportación sobre aspectos poco difundidos de la enfer-

medad de Addison que a veces, en su inicio, puede semear metástasis adrenales de un posible tumor primario no filiado. En ambos casos, en ausencia de un aislamiento microbiológico inicial en muestras de tejido adrenal, se trata de un diagnóstico de exclusión de la etiología tuberculosa a posteriori, basado en estudios específicos, negatividad de anticuerpos antiadrenales y signos radiológicos asociados, así como en el seguimiento evolutivo posterior hacia la disminución o atrofia de ambas glándulas suprarrenales, con o sin calcificaciones características, factor este último que quizás dependa del tiempo de evolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003;361:1881-93.
2. Villabona CM, Sahun M, Ricart W, Serres X, Maroto A, Fernández-Real JM, et al. Tuberculous Addison's disease. Utility of CT in diagnosis and follow-up. *Eur J Radiol*. 1993;17:210-3.
3. García Pascual L, Simó R, Mesa J, González Atienza J, et al. Utilidad clínica de la tomografía computerizada en el diagnóstico etiológico de la enfermedad de Addison. *Med Clin (Barc)*. 1993;101:121-4.
4. Ikoma A, Namai K, Saito T, Kawano T, Saito T, Kasuno K, et al. Unilateral active adrenal tuberculosis featuring persistent intermittent fever. *Endocr J*. 2004;51:463-6.
5. Serter R, Koc G, Demirbas B, Culha C, Ongoren AU, Ustun H, et al. Acute adrenal crisis together with unilateral adrenal mass caused by isolated tuberculosis of adrenal gland. *Endocr Pract*. 2003;9:157-61.
6. Martínez Albaladejo M, García López B, Serrano Corredor S, Alguacil García G. Masa suprarrenal e insuficiencia suprarrenal. *An Med Interna*. 1996;13:595-7.
7. Arrieta FJ, Saavedra MP, Velazco C, Robledo A, Casado S, Arrieta Álvarez F, et al. Masas suprarrenales y enfermedad de Addison de origen tuberculoso: a propósito de dos casos. *Rev Clin Esp*. 1989;185:451-3.
8. Kawamura M, Miyazaki S, Mashiko S, Sumi M, Ashidate K, Tohda H, et al. Disseminated cryptococcosis associated with adrenal masses and insufficiency. *Am J Med Sci*. 1998;316:60-4.
9. Kawashima A, Sandler CM, Fishman EK, Charnsangavej C, Yasumori K, Honda H, et al. Spectrum of CT findings in non-malignant disease of the adrenal gland. *Radiographics*. 1998;18:393-412.
10. Sun ZH, Nomura K, Toraya S, Ujihara M, Horiba N, Suda T, et al. Clinical significance of adrenal computed tomography in Addison's disease. *Endocrinol Jpn*. 1992;39:563-9.
11. Pozzi Mucelli RS, Pozzi Mucelli F, Muner G. Computed tomographic follow-up in a case of Addison's disease. *Eur J Radiol*. 1985;5:221-3.
12. Guzzini F, Cozzi C, Cortese F, Gasparini P, Neri V, Pace L. Adrenal failure due to bilateral metastases as the sole manifestation of relapsing lung carcinoma. Report of two cases. *Tumori*. 1989;75:634-6.
13. Seidenwurm DJ, Elmer EB, Kaplan LM, Williams EK, Morris DG, Hoffman AR. Metastases to the adrenal glands and the development of Addison's disease. *Cancer*. 1984;54:552-7.
14. Hamid Zargar A, Ahmad Laway B, Alam Bhat K, Shah A, Ahmad M, Aejaaz Aziz S, et al. Adrenal insufficiency due to primary bilateral adrenal non-Hodgkin's lymphoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112:462-4.
15. Serrano S, Tejedor L, García B, Hallal H, Polo JA, Alguacil G. Addisonian crisis as the presenting feature of bilateral primary adrenal lymphoma. *Cancer*. 1993;71:4030-33.
16. Huminer D, Garty M, Lapidot M, Leiba S, Borohov H, Rosenfeld JB. Lymphoma presenting with adrenal insufficiency. Adrenal enlargement on computed tomographic scanning as a clue to diagnosis. *Am J Med*. 1988;84:169-72.
17. Bernardino ME, Walther MM, Philips VM, Graham SD Jr, Sewell CW, Gedgudas-McClees K, et al. CT-guided adrenal biopsy: accuracy, safety, and indications. *AJR Am J Roentgenol*. 1985;144:67-9.
18. Heaston DK, Handel DB, Ashton PR, Korobkin M. Narrow gauge needle aspiration of solid adrenal masses. *AJR Am J Roentgenol*. 1982;138:1143-8.
19. Lee JE, Evans DB, Hickey RC, Sherman SI, Gagel RF, Abbruzzese MC, et al. Unknown primary cancer presenting as an adrenal mass: frequency and implications for diagnostic evaluation of adrenal incidentalomas. *Surgery*. 1998;124:1115.
20. García Pascual L, Segura García A, González Atienza J, Vilaseca Momplet J. ¿Cuándo se debe administrar tratamiento tuberculostático en la enfermedad de Addison? *Med Clin (Barc)*. 1986;87:523.