



## Original

# ¿Deberían modificarse los protocolos diagnóstico-terapéuticos de los incidentalomas suprarrenales?☆



Isabel Mateo-Gavira \*, Francisco Javier Vilchez-López, Laura Larrán-Escandón, María Belén Ojeda-Schuldt, Cristina López Tinoco y Manuel Aguilar-Diosdado

Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de mayo de 2013

Aceptado el 9 de septiembre de 2013

On-line el 24 de julio de 2014

Palabras clave:

Incidentaloma suprarrenal

Síndrome de Cushing

Feocromocitoma

Adrenalectomía

## RESUMEN

**Antecedentes:** La prevalencia de los incidentalomas suprarrenales está aumentando por el envejecimiento de la población y el empleo de técnicas de imagen de alta resolución. Los protocolos actuales proponen un seguimiento de su estado funcional y morfológico exhaustivos, sin una evidencia clínica concluyente que lo avale

**Método:** Estudio retrospectivo de 96 pacientes diagnosticados de incidentaloma adrenal entre 2008 y 2012. Se evalúan características clínicas, funcionales y de imagen, basales y durante el seguimiento.

**Resultados:** Inicialmente, 4 casos fueron intervenidos por hiperfunción (2 síndromes de Cushing y 2 feocromocitomas) y 5 por tamaño superior a 4 cm. Durante el seguimiento, tan solo se diagnosticó un caso de feocromocitoma y otro creció más de 1 cm, indicándose cirugía. En el 98,86% de los incidentalomas diagnosticados inicialmente como benignos y no funcionantes, no se objetivaron modificaciones funcionales y/o morfológicas en la evaluación final.

**Conclusiones:** Los resultados de nuestra serie cuestionan la validez de los protocolos de seguimiento de los incidentalomas adrenales vigentes en la actualidad, que deberían ser revaluados atendiendo a características de eficiencia mediante estudios prospectivos.

© 2013 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Should the diagnostic and therapeutic protocols for adrenal incidentalomas be changed?

## ABSTRACT

**Background:** The prevalence of adrenal incidentalomas is increasing with the aging of the population and the use of high resolution imaging technics. Current protocols propose a comprehensive monitoring of their functional and morphological state, but with no conclusive clinical evidence that endorses it.

Keywords:

Adrenal incidentaloma

Cushing syndrome

Pheochromocytoma

Adrenalectomy

☆ Información presentada en congresos: parte de la información del manuscrito ha sido presentada como comunicación tipo póster en el «16th International Congress of Endocrinology and 15th European Congress of Endocrinology», celebrado en Copenhague, del 27 de abril al 1 de mayo del 2013.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [isamateogavira@gmail.com](mailto:isamateogavira@gmail.com) (I. Mateo-Gavira).

0009-739X/\$ - see front matter © 2013 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.09.016>

**Method:** Retrospective study of 96 patients diagnosed with adrenal incidentaloma between 2008 and 2012. We evaluated clinical, functional and imaging at baseline and during follow-up.

**Results:** Initially, 9 cases were surgically removed: 4 due to hyperfunction (2 Cushing syndromes and 2 pheochromocytomas) and 5 due to size larger than 4 cm. During follow-up one case of pheochromocytoma was diagnosed and another grew more than 1 cm, needing surgery. In 98.86% of nonfunctional and benign lesions, there was no functional and/or morphological changes in the final evaluation.

**Conclusions:** The results of our study challenge the validity of current diagnostic-therapeutic protocols of incidentalomas, which should be reassessed in prospective studies taking into account efficiency characteristics.

© 2013 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Un incidentaloma suprarrenal (IS) es una masa mayor de 1 cm de diámetro, descubierta de forma inesperada en una prueba de imagen realizada en un paciente sin sospecha de enfermedad adrenal. Las definiciones más estrictas excluyen a los pacientes sometidos a pruebas de imagen como parte del estudio de extensión o seguimiento de un cáncer<sup>1</sup>. Su prevalencia aumenta con la edad: menos del 1% en sujetos jóvenes, el 3% en los 50 años y más del 15% en personas mayores de 70 años<sup>2,3</sup>. Esta incidencia ha aumentado notablemente en los últimos años en probable relación con el uso generalizado de pruebas de imagen de alta resolución y el envejecimiento progresivo de la población.

El manejo inicial de estas lesiones debe centrarse en descartar hipersecreción hormonal y/o malignidad susceptibles de tratamiento quirúrgico<sup>4</sup>. Sin embargo, la mayoría de los casos son lesiones benignas no funcionantes cuyo seguimiento es controvertido. Tanto la carencia de estudios prospectivos como el elevado coste económico y emocional que puede suponer para el paciente cuestionan las exhaustivas recomendaciones actuales de evaluación y seguimiento del incidentaloma suprarrenal.

El objetivo de este estudio fue analizar las estrategias diagnóstico-terapéuticas utilizadas en nuestra área y evaluar la utilidad de los protocolos de evaluación y seguimiento de los incidentalomas suprarrenales con diagnóstico inicial de benignidad y normofunción hormonal.

## Material y método

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo incluyendo a 96 pacientes con diagnóstico de incidentaloma suprarrenal atendidos en las consultas externas de Endocrinología del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz, desde 2008 hasta 2012. Se excluyó a aquellos pacientes con enfermedad oncológica activa en los últimos 5 años.

Se recogieron variables epidemiológicas, antropométricas y comorbilidades metabólicas, y las características morfológicas y funcionales al diagnóstico y durante el seguimiento del incidentaloma.

En todos los pacientes se determinó el cortisol libre urinario (electroquimioluminiscencia, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania) y catecolaminas (cromatografía líquida

de alta resolución (Chromsystems GMBH, Gräfelfing, Alemania) y metanefrinas en orina de 24 h (cromatografía líquida de alta resolución, Chromsystems GMBH, Gräfelfing, Alemania). El cortisol plasmático (electroquimioluminiscencia, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania) tras 1 mg de dexametasona nocturna, la corticotropina (IRMA, DIAsource ImmunoAssays, Louvain, Bélgica) y el ritmo circadiano de secreción de cortisol se evaluaron en aquellos casos con cortisol libre urinario superior al límite de normalidad. La aldosterona sérica y la actividad de renina plasmática (ARP) (radioinmunoanálisis, Beckman Coulter, Marseille Cedex, Francia) solo fueron medidas en pacientes con hipertensión y/o hipopotasemia.

El diagnóstico de síndrome de Cushing subclínico se estableció en ausencia de clínica florida de hipercortisolismo pero con al menos 2 pruebas de cribado positivas (cortisol libre urinario superior al límite de normalidad, pérdida del ritmo circadiano, cortisol plasmático tras frenación con 1 mg de dexametasona > 1,8 µg/dl)<sup>5</sup>.

Se definieron las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado según los criterios propuestos por la American Diabetes Association<sup>6</sup> e hipertensión arterial cuando los valores de presión arterial excedían de 140/90 mmHg o tenían prescrito tratamiento hipotensor. Se consideró obesidad un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> y osteoporosis si el T-score era < -2,5 DE mediante densitometría ósea.

La codificación y el análisis de los datos se realizaron mediante el programa estadístico SPSS versión 15.0 para Windows. Las variables cuantitativas se expresaron mediante media  $\pm$  DE, mediana y rango. Se utilizó la prueba de la t de Student para las comparaciones entre grupos y el test de Wilcoxon para la comparación del diámetro máximo. Las variables cualitativas se expresaron mediante porcentajes y se compararon mediante la prueba de la chi al cuadrado. La significación estadística se consideró en todos los casos para valores de  $p < 0,05$ .

## Resultados

El 55,2% de los pacientes estudiados eran varones, con una edad media de  $61,38 \pm 12,2$  años y un IMC de  $29,66 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup>. Fueron detectados mediante tomografía computarizada 66 casos (70,2%), 18 (19,1%) mediante resonancia magnética y 10 (10,6%) mediante ecografía. El motivo por el que se realizó la prueba de imagen fue: 17 casos (21%) por patología digestiva, 17 (21%) por estudio genitourinario, 12 (14,8%) por afectación

**Tabla 1 – Diagnóstico de funcionalidad de los incidentalomas suprarrenales**

	Evaluación inicial, n.º (%)	Evaluación final, n.º (%)	Cambios en el seguimiento, n.º (%)
No funcionantes	90 (93,75)	89 (92,71)	1 (1,04)
Síndrome de Cushing	2 (2,08)	2 (2,08)	0 (0)
Síndrome de Cushing subclínico	3 (3,12)	3 (3,12)	0 (0)
Feocromocitoma	2 (2,08)	3 (3,12)	1 (1,04)

p = 0,68.

pulmonar, 11 (13,6%) por enfermedad vascular, 6 (7,4%) por lumbalgia, 6 (7,4%) por enfermedad infecciosa o autoinmune y 8 (14,7%) por otros motivos.

En la evaluación inicial, 42 pacientes (43,8%) presentaban sobrepeso u obesidad, 49 (51%) hipertensión arterial, 32 (33,3%) dislipidemia, 24 (25%) alteración del metabolismo hidrocarbonado y 20 (20,8%) osteoporosis.

En el estudio de funcionalidad, 89 (92,70%) fueron catalogados como no funcionante. Se diagnosticaron 2 casos (2,1%) de síndrome de Cushing y 2 (2,1%) de feocromocitoma, que fueron sometidos a intervención quirúrgica. En 3 casos (3,12%) fueron diagnosticados de síndrome de Cushing subclínico, sobre la base de un cortisol libre urinario por encima del límite de normalidad, cortisol plasmático tras 1 mg de dexametasona nocturno > 1,8 µg/dl (ninguno > 5 µg/dl) y pérdida del ritmo circadiano de la secreción de cortisol. Ninguno de ellos evolucionó a síndrome de Cushing franco durante el seguimiento.

La evaluación radiológica localizó a 46 (47,9%) de los incidentalomas en la suprarrenal izquierda, 42 (43,7%) en la suprarrenal derecha y 8 (8,4%) eran bilaterales. El tamaño medio al diagnóstico fue 26,6 ± 20 mm. Fueron intervenidos 5 pacientes (5,4%) por tamaño superior a 4 cm. Las características radiológicas de uno de estos casos (el 1,04%) indicaban malignidad, confirmándose con la anatomía patológica que se trataba de un carcinoma suprarrenal.

El período medio de seguimiento fue de 31,21 ± 18,1 meses. En la evaluación posterior, 88 (98,87%) de los adenomas diagnosticados inicialmente como no secretores mantuvieron la normofunción; solo se diagnosticó un caso de feocromocitoma a los 6 meses del diagnóstico (tabla 1). En todos los pacientes con hipertensión arterial se midió el cociente aldosterona/ARP que fue > 25 en 2 casos (6,12%), no confirmándose ningún caso de hiperaldosteronismo primario tras el test de infusión salina. Los diagnósticos al final del seguimiento se presentan en la tabla 1. En cuanto a la evolución morfológica, no se objetivaron cambios significativos en el tamaño: la diferencia entre el diámetro máximo de la imagen inicial y los 2 años fue de 0,56 ± 2,3 mm (p = 0,103). Tan solo un caso (1,08%) presentó crecimiento > 1 cm en un año, se indicó cirugía y la anatomía patológica fue compatible con un seudotumor inflamatorio. En resumen, de los 96 incidentalomas adrenales incluidos en el estudio, 11 (11,46%) fueron intervenidos quirúrgicamente: 5 por hiperfunción franca, 5 por tamaño superior a 4 cm y 1 por crecimiento > 1 cm (tabla 2).

## Discusión

El incremento de la demanda de las exploraciones radiológicas realizadas por diversos motivos y el mayor poder de resolución

de las pruebas de imagen han aumentado de forma exponencial la prevalencia de las masas suprarrenales descubiertas de forma casual. Por todo ello, el incidentaloma suprarrenal constituye un motivo frecuente de consulta y la adopción de un adecuado plan de seguimiento en la práctica clínica habitual resulta primordial.

En nuestro estudio, la frecuencia de adenomas no funcionantes fue del 92,70% del total de los incidentalomas analizados. Esta prevalencia es mayor que la descrita en series quirúrgicas o histológicas, así como en otras series clínicas que incluyen pacientes con antecedente oncológico<sup>7</sup>. Por el contrario, la incidencia de carcinoma suprarrenal (1,04%) fue menor respecto a otras series<sup>8</sup>, probablemente en relación con la derivación de lesiones potencialmente malignas directamente a unidades quirúrgicas.

Tras la evaluación inicial tan solo se confirmó la presencia de síndrome de Cushing subclínico en 3 casos (el 3,12%). Ninguno progresó a síndrome de Cushing franco ni se diagnosticaron nuevos casos durante el seguimiento. Aunque algunos estudios abogan por la cirugía<sup>9</sup>, no se optó por la intervención por tratarse de pacientes mayores 60 años con diabetes e hipertensión con buen control bajo tratamiento farmacológico, sin existir evidencia del potencial beneficio que la intervención supondría. La prevalencia de hipersecreción subclínica de cortisol recogida en otras series es considerablemente mayor, entre un 5 y un 20%<sup>10</sup>, probablemente porque se ha utilizado de forma sistemática la determinación de cortisol tras 1 mg nocturno de dexametasona, test que presenta mayor sensibilidad (cerca al 95%), aunque también mayor tasa de falsos positivos.

En cuanto a las características radiológicas, tanto el tamaño medio (26,6 mm) como la frecuencia de bilateralidad (8,4%) coinciden con lo publicado en otros estudios<sup>11</sup>. Durante el seguimiento, tan solo un caso presentó crecimiento > 1 cm y se trataba de una lesión benigna. El riesgo de malignizarse una lesión diagnosticada previamente como benigna, a pesar de su crecimiento, es muy bajo (< 1/1.000)<sup>12</sup>.

La frecuencia y la duración óptimas en el seguimiento de los pacientes con incidentalomas suprarrenales son inciertas.

**Tabla 2 – Anatomía patológica de los incidentalomas intervenidos en nuestra serie**

Pseudoquiste adrenal	1
Quiste endotelial angiomatoso	1
Ganglioneuroma	1
Pseudotumor inflamatorio	1
Carcinoma adrenal	1
Feocromocitoma	3
Adenoma	3

De momento, la mayoría de los consensos y las guías de práctica clínica recomiendan la repetición de pruebas de imagen a los 6, 12 y 24 meses (antes si el fenotipo es sospechoso) y la evaluación hormonal (con el test de supresión con 1 mg de dexametasona y catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en orina de 24 h) anualmente durante 4 años<sup>1,13</sup>. El grupo sueco de estudio adrenal (Adrenal Study Group of Western Sweden) no detectó, tras un período de seguimiento de 2 años en un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó 226 casos de incidentalomas adrenales, desarrollo de malignidad ni hipersecreción en ningún caso diagnosticado inicialmente como benigno y no funcionante, recomendando realizar estudios prospectivos más a largo plazo para evaluar la rentabilidad de las recomendaciones actuales<sup>14</sup>. En este sentido, en nuestra serie, el 98,86% de las lesiones diagnosticadas inicialmente como benignas y no secretoras se mantuvieron sin cambio y solamente se diagnosticó un caso de feocromocitoma en los primeros 6 meses de seguimiento. En cuanto a la evaluación morfológica, cuando la imagen radiológica inicial fue sospechosa de malignidad se confirmó histológicamente y en los casos en los que la imagen sugería benignidad, a pesar de ser intervenidos por el tamaño de la lesión o el crecimiento de la misma, la histología resultó de benignidad. Ante la ausencia de estudios de coste-efectividad y la carencia de estudios prospectivos a largo plazo, algunos autores han señalado que las recomendaciones actuales (seguimiento prolongado con frecuentes visitas y pruebas diagnósticas) deberían ser revisadas pues implican un importante coste económico, riesgo potencial de inducción de cáncer por la exposición repetida a altas dosis de radiaciones ionizantes e impacto emocional derivado de la alta tasa de falsos positivos<sup>15,16</sup>.

Entre las limitaciones de nuestro estudio destaca el diseño observacional retrospectivo, llevado a cabo en un único centro, con un limitado tamaño muestral. Además, tan solo se analizaron los casos atendidos en consultas externas de Endocrinología, sin analizarse las masas adrenales remitidas directamente a las unidades quirúrgicas, en las que la prevalencia de morbilidad resulta potencialmente mayor.

En conclusión, en nuestro medio no detectamos cambios significativos en el tamaño ni en la función hormonal a largo plazo en los incidentalomas suprarrenales diagnosticados inicialmente como no funcionantes, por lo que consideramos que se deberían reevaluar, con estudios prospectivos a largo plazo y mayor población, la efectividad y la eficiencia de la aplicación sistemática de los protocolos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento recomendados en la actualidad.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimiento

A la doctora Ana Sáez-Benito Godino, por su colaboración en las determinaciones de laboratorio.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Young WF. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007;356:601-10.
2. 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;138:424-9.
3. 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;29:298-302.
4. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al., Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:851-70.
5. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526-40.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2012;35:S13-5.
7. Anil Kapoor MD, Topher Morris BMS, Ryan Rebello MD. Guidelines for the management of the incidentally discovered adrenal mass. *Can Urol Assoc J.* 2011;5:241-7.
8. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Giovagnetti M, 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;85:637-44.
9. Iacobone M, Citton M, Viel G, Boetto R, Bonadio I, Mondini I, et al. Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome. *Surgery.* 2012;152:991-7.
10. Bulow B, Jansson S, Jujlin C, Steen L, Thoren M, Wahrenberg H, et al. Adrenal incidentaloma - follow up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:419-23.
11. Lamas C, Palma M, Martín D, Álvarez de Frutos V, López M, Marco A. Adrenal incidentalomas: Clinical experiencia in the hospitals of Castilla-La Mancha. *Endocrinol Nutr.* 2009;56:392-9.
12. Barzon L, Sobino N, Fallo F, Palù G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;249:273-85.
13. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: Executive summary of recommendations. *Endocr Pract.* 2009;15:450-3.
14. Muth A, Hammarstedt L, Hellström M, Sigurjónsdóttir HA, Almqvist E, Wängberg B. Cohort study of patients with adrenal lesions discovered. *Br J Surg.* 2011. 98-1383-1391.
15. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography - an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357:2277-84.
16. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time to a rethink? *Eur J Endocrinol.* 2009;161:513-27.