

# Seguiment de l'adenoma suprarenal

Laura Boswell Espina

Metgessa Adjunta

Servei d'Endocrinologia i Nutrició

**Althaia, Xarxa Assistencial Universitària de Manresa**



# Index

- Definició i epidemiologia
- Diagnòstic inicial
- Història natural
- Maneig i seguiment
- Conclusions

# Definició i epidemiologia

- **Incidentaloma suprarenal (IS):** “Massa suprarenal de mida  $\geq 1$  cm detectada en una prova d’imatge no realitzada amb la sospita de patologia suprarenal.”

Exclou lesions descobertes en l’estudi d’extensió de neoplàsies extraadrenals i en el context de síndromes hereditàries.

No es recomana estudi de lesions asimptomàtiques  $< 1$ cm.

- Prevalença 1-6%, **↑ x10** en les darreres 2 dècades (↑ lesions petites en  $\geq 65$  anys, = lesions grans i malignes)
- Motiu de consulta molt freqüent a les consultes d’Endocrinologia



*Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al.. Eur J Endocrinol. 2016;175(2):G1-G34;*

*Young WF Jr. N Engl J Med 2007; 356:601-10;*

*Sherlock M et al. Endocr Rev. 2020 Dec 1;41(6):775-820*

# Etiologia

- Variable (sèries quirúrgiques probablement sobreestimen lesions malignes i funcionants)
- La majoria (85%) dels IS són **adenomes adrenocorticals no funcionants**
- **Malignitat:** 5% (1 - 12%)
- **Hipersecreció hormonal:** 10% (fins al 30% considerant la secreció autònoma de cortisol (SAC), l'alteració més freqüent)
- **Bilaterals:** 10-15%

*Sherlock M et al. Endocr Rev. 2020 Dec 1;41(6):775-820;*

*Kasperlik-Zatuska AA, et al. Horm Metab Res. 2008;40(5):338-341;*

*Cawood TJ et al. European Journal of Endocrinology (2009) 161 513–527*

# Diagnòstic inicial

L'estudi inicial de l'IS té dos objectius bàsics:

Descartar  
malignitat

Descartar  
funcionalitat



**! valoració urgent:** en nens, adolescents, gestants i adults  $\leq 40$  anys (+ risc de malignitat)

# Secreció autònoma de cortisol (SAC)

- La SAC engloba aquells pacients amb IS amb evidència bioquímica d'excés de cortisol independent d'ACTH però **sense** els signes i símptomes clínics específics de la síndrome de Cushing.
- **S'associa a HTA (64%), trastorns del metabolisme glucèmic (intolerància a la glucosa o diabetis tipus 2 [DM2] 28%), obesitat (41%), dislipèmia, osteoporosi/fractures vertebrals asimptomàtiques (46-82%) i amb un augment del risc cardiometabòlic (6% MCV) i mortalitat.**
- La progressió a síndrome de Cushing és anecdòtica (<1%).
- La prova més adequada pel cribratge és la prova de **supressió amb 1 mg de dexametasona**.
- No hi ha consens en els criteris diagnòstics addicionals ni en el maneig.

*Araujo-Castro M, et al. Endocrinol Diabetes Nutr. 2020;67(6):408---419;*

*Sherlock M, et al. Endocrine Reviews, December 2020, 41(6):775–820*

# Diagnòstic inicial: valoració clínica

- Descartar símptomes i signes suggestius de **malignitat i hiperfunció hormonal**
- **Comorbiditats metabòliques i evolució** (preDM/DM2, HTA, obesitat, DLP, osteoporosis)
- **Història familiar**
- **EF:** pes, talla, perímetre abdominal, PA

	<b>Signes i símptomes</b>
Feocromocitoma	HTA, símptomes paroxístics (suor, palpacions, cefalea, pal·lidesa, etc.)
Síndrome de Cushing	Obesitat a tronc, augment greix supraclavicular/giba, atrofia muscular proximal, equimosi, estries, plètora facial, osteoporosi, HTA, DM2/prediabetis
Hiperaldosteronisme primari	HTA greu, HTA de difícil control ( $\geq 3$ fàrmacs); HTA en joves; història familiar de HTA d'inici jove $\pm$ hipopotassèmia
Carcinoma adrenocortical	Símptomes per efecte massa, símptomes marcats d'excés de cortisol, hiperandrogenisme, quadre constitucional
Comorbiditats associades a la SAC	HTA, prediabetis/DM2, obesitat, dislipèmia, osteoporosi/fractures vertebrals

*\*Adaptat de: Araujo-castro M, et al. Endocrinología , Diabetes y Nutrición. Guía pràctica sobre la evaluación inicial, seguimiento y tratamiento de los incidentalomas adrenales . Grupo de patología adrenal de la SEEN. 2020;67(6):408–19.*

# Diagnòstic inicial: valoració hormonal

- **Cribratge d'hipercortisolisme:** Sd. Cushing 1%, SAC 10% (1-29%)

Cal fer el cribratge a TOTS.

! corticoides i fàrmacs que alteren metabolisme dexametasona.

- **Supressió amb 1 mg de dexametasona (TSD)** com a cribratge cortisol post frenació **<1.8 mcg/dL**: exclou  
**1.8 -3 mcg/dL (5 mcg/dL)**: possible SAC  
**>3 mcg/dL (5 mcg/dL)**: SAC evident
- **Edat i comorbiditats:** DM2, HTA i fractures vertebrals asimptomàtiques  
DLP, obesitat, malaltia CV >> FA, MRC, ansietat/depressió, fragilitat
- **SAC possible + comorbiditats o SAC evident:** cal **criteri addicional**  
ACTH <10 pg/mL, CLU 24h o cortisol saliva/sèric nocturn ↑ o DHEA-S ↓



# Diagnòstic inicial: valoració hormonal

- **Cribratge de feocromocitoma: 1.5-14%**

TOTS els pacients. Si criteris inequívocs d'adenoma (<10 UH) es podria obviar (<0.5% feocromocitomes)

- **Metanefrines en plasma o en orina de 24h**
- Extracció en dejú després de 30 minuts de repòs en decúbit supí
- Evitar alguns **fàrmacs** (paracetamol!) i **exercici o estrés no habitual; dieta** excloent catecolamines, ac. fenòlics i vainillina 3 dies (*si orina 24h o 3-MT*)

- **Cribratge d'hiperaldosteronisme: 1.6-3.3%**

Si: HTA i/o hipokalièmia no explicada per altres causes.

↑ MCV (m. coronària, ictus), FA, IC, cardiopatia hipertròfica, MRC, depressió, osteoporosis). Pot coexistir amb SAC (22%)

- **Quocient aldosterona / activitat de renina plasmàtica (ARR)**
- Extracció en dejú després de 2h d'estar llevat i d'uns 15 minuts de repòs en sedestació
- **Corregir la hipokalièmia; dieta sense restricció de sal** els 3-4 dies previs; Suspendre eplerenona, espironolactona i amiloride 4-6 s. abans

# Diagnòstic inicial: valoració hormonal

- **Hormones sexuals i precursors de la estereidogènesi:**

Si sospita de carcinoma suprarenal, lesions indeterminades, clínica d'hiperandrogenisme en dones o ginecomàstia/feminització en homes

**DHEA-S, androstendiona, 17-OH-P, TST (D) i estradiol (H i D post-menopàusiques)**

**Perfil d'esteroides en orina LC/MS**

- **Cribratge d'hiperplàsia suprarenal congènita**

IS o hiperplàsia bilaterals

**17-hidroxiprogesterona**

- **Cribratge d'insuficiència suprarenal**

IS bilaterals, sospita de malaltia infiltrativa o hemorràgia, metàstasis (M1) grans i/o bilaterals

**Cortisol sèric basal** (dejú i entre 8-9h)

## Història clínica

- HTA
- DT2
- DLP
- Osteoporosi/fractures
- Esdeveniments/malaltia CV (MCV)  
(data de dx i evolució de les anteriors)
- Càncer
- Història menstrual
- Antecedents familiars (trastorns endocrins, suprarenals, càncer, MCV, trastorns genètics)
- Medicaments**
  - Tractament habitual (incloent suplement, etc.)
  - Glucocorticoides (ús recent, recollir dosi, forma i durada)

## Avaluació clínica

- Antropometria (pes, talla, perímetres) i pressió arterial
- Signes i símptomes d'excés hormonal (cortisol, aldosterona, andrògens, catecolamines)
- Signes i símptomes de deficiència de cortisol (si neoplàsia activa o lesions bilaterals)
- Manifestacions clíniques de trastorns genètics associats a tumors suprarenals

## Estudi bioquímic

- Tots:** TSD amb 1 mg
- Si >10UH:** nefrines
- Si HTA:** renina, aldosterona, K+
- Si sospita Sd. Cushing:** CLU 24h, cortisol salivar nocturn
- Si IS bilaterals:** 17-OH-P
- Si sospita de M1 bilaterals:** cortisol i ACTH basals (8h am)
- Si sospita de carcinoma suprarenal:** DHEA-S, androstendiona, testosterona (D), estradiol (H i D post-menopàusia), precursors d'esteroides (no disponible)

### No sospita ni de malignitat ni d'excés hormonal

1. Avaluació clínica periòdica (comorbiditats metabòliques)
2. Valorar repetir TSD periòdicament
3. Repetir resta d'estudi bioquímic només si sospita d'excés hormonal /creixement en el seguiment

### Sospita d'excés hormonal

Seguir algoritme diagnòstic específic

### Sospita de malignitat

Comentar en comitè multidisciplinar

# Diagnòstic inicial: valoració radiològica

	Criteri de benignitat	Ús
<b>TC sense contrast</b>	<b>Baixa atenuació (<math>\leq 10</math> UH)</b> (adenoma típic o lesions d'alt contingut en greix)  *30% dels adenomes tenen $>10$ UH: <b>Arrodonit, vores llises, homogeni</b>	Prova d' <b>elecció</b>
<b>RM amb <i>chemical shift</i></b>	<b>Pèrdua de senyal en oposició de fase</b>  Isointens en T1 i T2	Si cal evitar radiacions ionitzants ↓ estandarditzada
<b>TC amb contrast</b>	<b>Rentat ràpid de contrast (absolut <math>&gt;60\%</math> o relatiu <math>&gt;40\%</math>) als 10-15 mins</b>  Absència de captació de contrast (quists, hemorràgies)	Si resultat indeterminat en TC basal

# Diagnòstic inicial: valoració radiològica

- **Risc de malignitat:**

- Carcinoma suprarenal: 1.2-11%
- Si **antecedent de neoplàsia primària**: 21% incidentalomes són M1 (pulmó, gastrointestinal, melanoma, renal), 70% en cas de lesions indeterminades

Mida	Característiques radiològiques	Edat
<ul style="list-style-type: none"><li>• &gt;4 cm (6%)</li><li>• &gt;6 cm (25%)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Marges irregulars</li><li>• Heterogeneïtat</li><li>• Necrosi</li><li>• Vascularització ↑</li><li>• Calcificacions</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• &lt;40 anys</li></ul>

- Consideracions diagnòstiques:

- **Mesurar nefrines** (DD difícil per imatge de feocromocitoma i M1)
- Valorar **FDG-PET/TC** (útil per descartar malignitat, falsos +)
- **Considerar biòpsia** només si **no funcionant** + **imatge no benigna de forma concloent** + **canviarà actitud terapèutica**

*NIH Consens State Sci Statements 2002;19(2): 1-25; Sturgeon C, et al. J Am Coll Surg 2006; 202: 423-30;*

*Fassnacht M, et al. European Journal of Endocrinology (2016) 175, G1-G34*

# Mida i probabilitat de malignitat

Sèrie quirúrgica, 1988-2000, ACC vs. adenomes

**Table 4.** Tumor Size Threshold Comparisons of Benign Adrenal Cortical Adenomas and All Adrenocortical Carcinomas Regardless of Stage at Presentation\*

Threshold tumor size, cm	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %	Likelihood ratio
≥ 2	99	2	90	17	1.01
≥ 4 - <b>10%</b>	97	52	95	68	2.03
≥ 6 - <b>19%</b>	91	80	97	50	4.43
≥ 8 - <b>47%</b>	79	95	99	34	17.32
≥ 10	62	98	99	23	27.27

\*Sensitivities, specificities, positive predictive values (PPV), negative predictive values (NPV), and likelihood ratios (LR) were calculated for size as a predictor of malignancy for tumor size thresholds in 2-cm increments.

# Casos especials

- **Lesions bilaterals (15%):**

- ↑ risc de **malignitat** (metàstasis, limfoma, feocromocitoma bilateral)
- ↑ risc de **SAC**
- ↑ risc de **transtorn genètic**

- **DD:** Hiperplàsia macronodular bilateral primària (PBMAH), metàstasis, adenomes corticals bilaterals  
Altres: Feocromocitoma bilateral, HSC, hiperplàsia bilateral secundària a malaltia de Cushing o Sd. Cushing ectòpica, neoplàsies primàries, mielolipoma, infeccions, hemorràgies, resistència parcial als glucocorticoides

- Seguir **el mateix protocol** que per lesions unilaterals + **despistatge d'HSC** i d'**insuficiència suprarenal** (si sospita clínica, imatge suggestiva de malaltia infiltrativa o hemorràgia bilateral)

# Diagnòstic segons l'estudi inicial

Adenoma no  
funcionant

Feocromocitoma,  
Sd. Cushing,  
hiperaldo.,  
carcinoma

Adenoma amb  
SAC /possible SAC

Lesions  
indeterminades

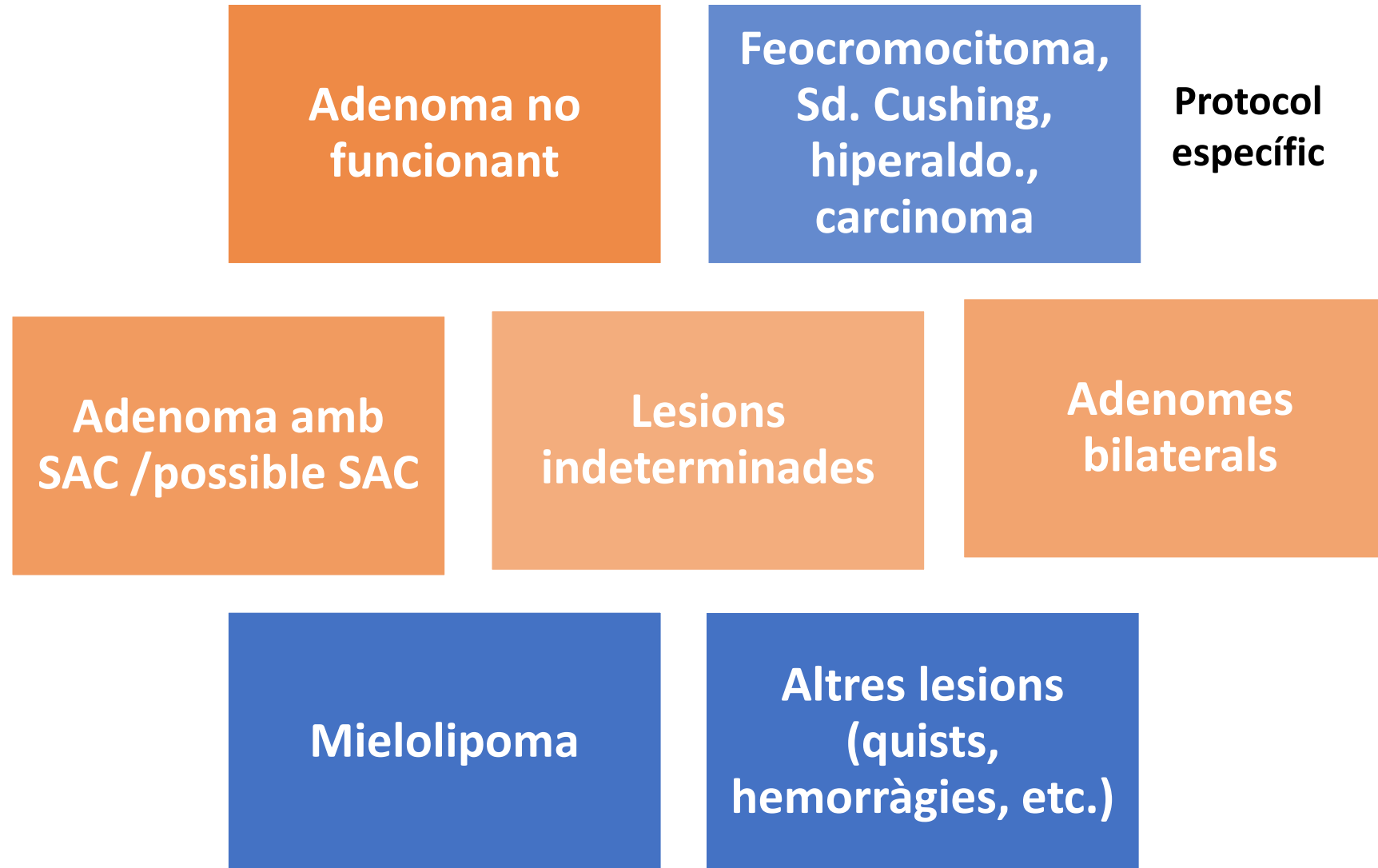
Adenomes  
bilaterals

Mielolipoma

Altres lesions  
(quists,  
hemorràgies, etc.)



# Diagnòstic segons l'estudi inicial



**No seguiment:** \*Els mielolipomes de >3.5 cm, tendeixen a créixer i tenen un discret risc de clínica compressiva i sagnat quan medeixen >6 cm

# Maneig: cirurgia vs. seguiment

Suprarenalectomia  
unilateral

- Lesions **funcionants** (SC, feocromocitoma, hiperaldosteronisme primari)
- Sospita de **malignitat**

?

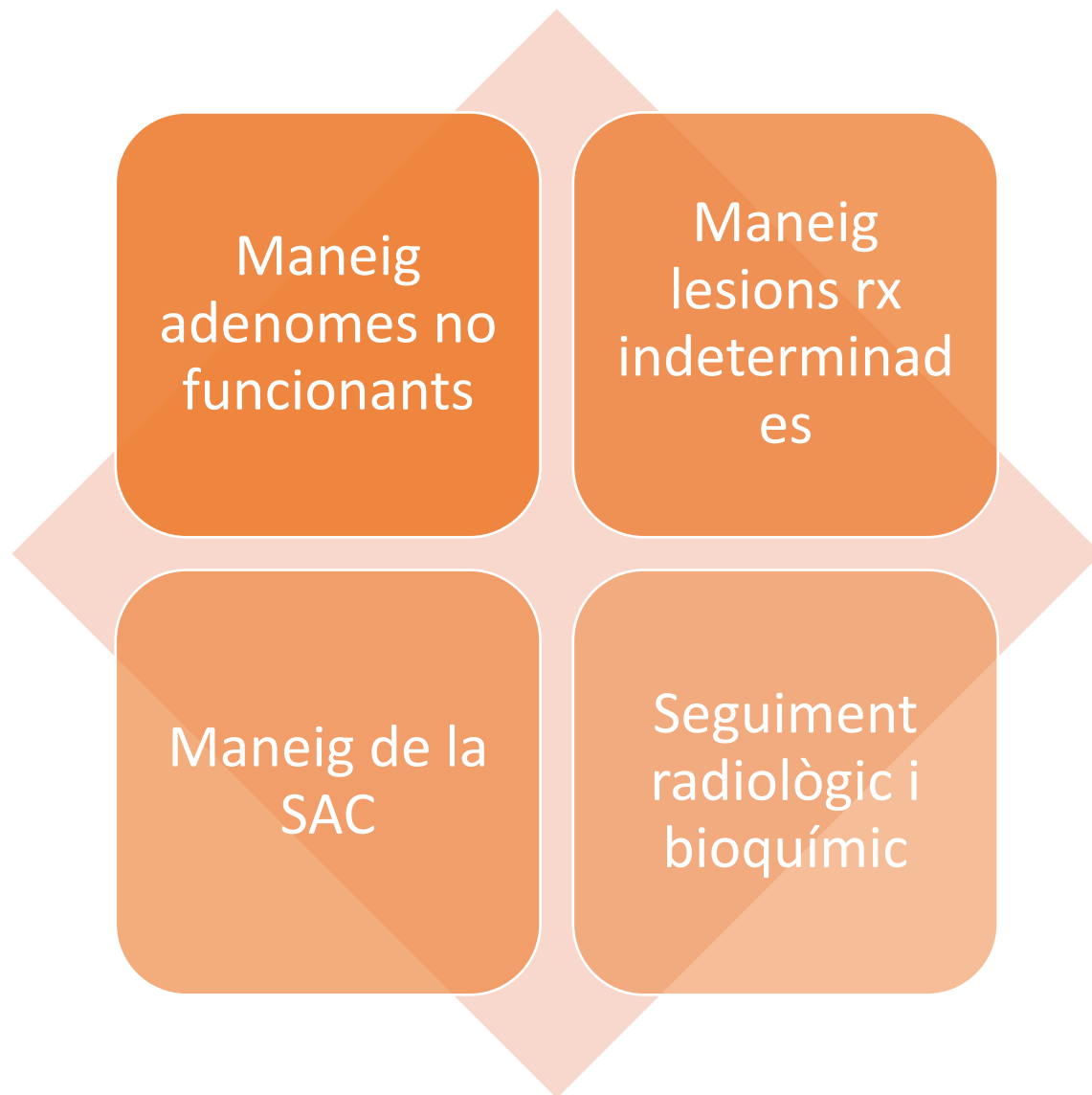
- >4 cm
- Imatge radiològica indeterminada o atípica
- Canvi de característiques Rx
- Creixement (>20% o >5 mm diàmetre major)
- **SAC**

No IQ

- Unilaterals
- Asimptomàtiques
- No funcionants
- Característiques Rx de benignitat i  $\leq 4$  cm

discussió en  
comitè  
multidisciplinar

# Maneig i seguiment: Aspectes en discussió



# Seguiment segons les guies

## Appendix. Summary of guidelines

Recommendations	ESE	CUA	AACE/AAES	ACR	KES
First stage of AI workup: Imaging (CT noncon benign features $\leq 10$ HU and $< 4$ cm in diameter)	x	x	x	x	x
CT with washout as second-line imaging	-	x	x	x	x
Hormone testing at diagnosis	x	x	x	x	x
No surgical management for benign mass	x	x	x	x	x
<b>Reimaging for initially benign appearing mass</b>	no	12 mos	3-6 mos	no	12 mos
<b>Repeat hormonal testing after initial normal panel</b>	no	Annual	Annual	N/A	Annual
<b>Repeat imaging for indeterminate CT</b>	6-12 mos	3-6 mos	N/A	6-12 mos	3-6 mos
Surgery for masses appearing malignant on initial CT	x	x	x	x	x
Resection of cortisol-secreting adenoma on individual basis	x	x	x	N/A	x
Pheochromocytoma must be resected	x	x	x	x	x
Surgery or melanocortin receptor antagonist for Aldosterone-secreting adenomas	N/A	x	x	N/A	x
17-hydroxyprogesterone levels for bilateral AI	x	N/A	N/A	N/A	x
MRI first line for high-risk populations	x	N/A	N/A	N/A	x
PET second line for patients with history of malignancy	x	x	x	x	x
Biopsy of limited value	x	x	x	x	X

Guidelines with different institutional recommendations are in bold.

# Història natural

- N=64, Ø inicial  $2.5 \pm 0.1$  cm, 19% SAC al dx, mediana seguiment 25.5 mesos
- **Seg. bioquímic:** Aparició d'alteracions endocrinològiques subtils: **28%**, cap Sd. Cushing, + si  $\geq 3$  cm i en els primers 2 anys
- **Seg. radiològic:** **20% van  $\uparrow \geq 1$  cm** (+ en SAC). 7 adrenalectomies (10%), 1 cas de malignitat (limfoma)

*Libe R, et al. European Journal of Endocrinology (2002) 147 489–494*

- Metanàlisi, 1990-2019, n=4121 (adenomes no funcionants o amb SAC), seguiment 50.2 mesos
- **Creixement:** mediana 2 mm, **2.5%  $\geq 10$  mm**, 0 càncers
- Hipersecreció florida  $< 0.1\%$ , **SAC 4.3%**
- **SAC:** resolució  $< 0.1\%$ , + **comorbiditats i + progressió** (HTA, DLP, DM2 i obesitat) i + **MCV** (15.5% vs. 6.4%)

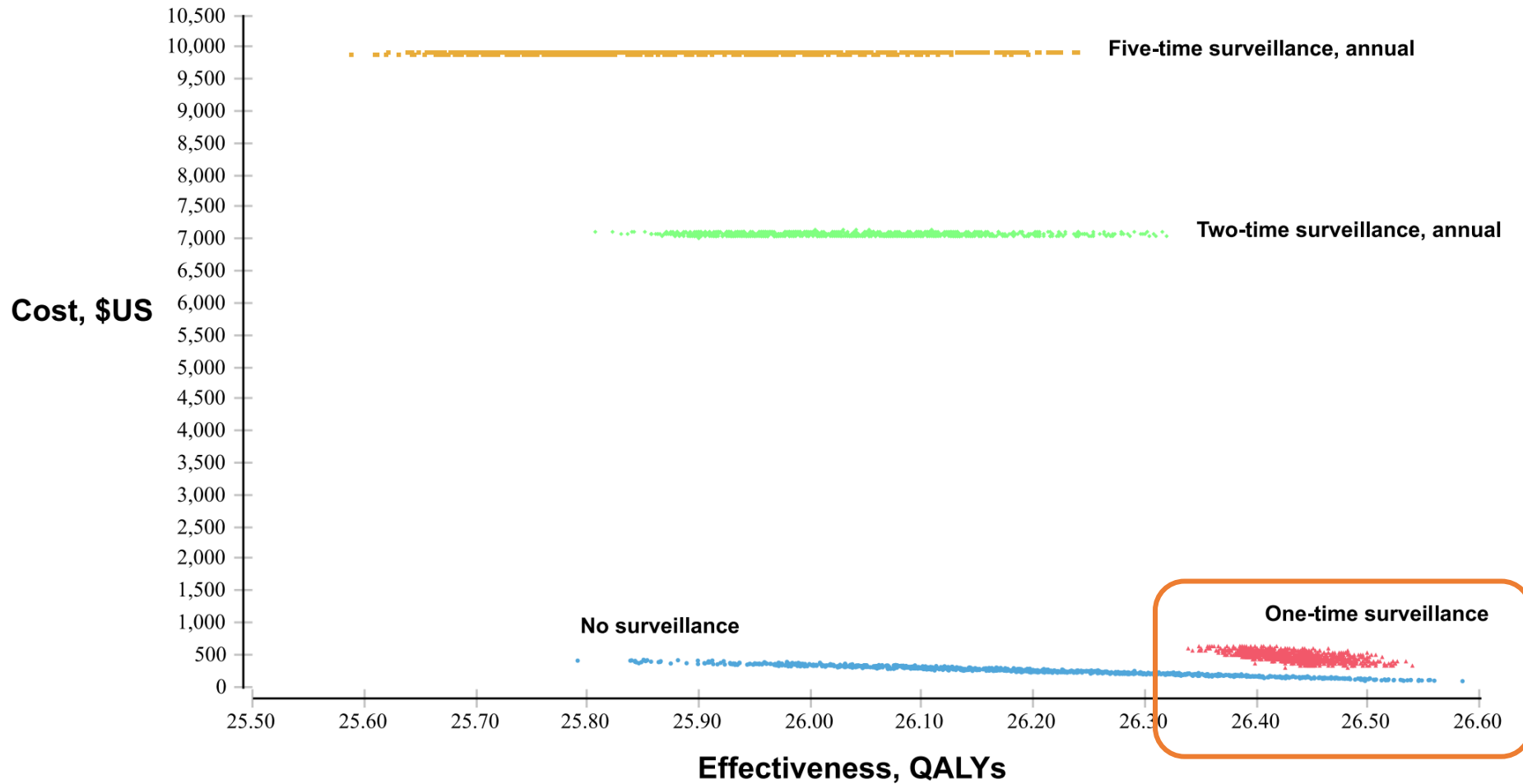
*Elhassan YS, et al. Ann Intern Med. 2019;171(2):107-116*

# Història natural

- Revisió de bases de dades 1980-2008, excloent estudis amb biaxos
  - **Prevalença ↓ de malignitat** (1.9%), M1 (0.7%) i **funcionalitat** (<10%): feo (3.1%), hiperaldo (0.6%) i **≈ de SAC** (6%)
  - Prevalença d'**adenomes ≈ 80%** (71% no funcionants, 8% SAC, 1% hiperaldo)
  - Probabilitat pretest menor → cal adaptar algoritmes de seguiment
  - Milloria tecnologia TC (es detecten lesions + petites i + benignes)
  - Rendiment de les proves dx
  - Costos (€ pel sistema i € i emocionals pel pacient)
- El risc que un IS inicialment classificat com a benigne i no-funcional desenvolupi un comportament maligne o funcional als 2-4 anys és **<1%**
  - La baixa prevalença i el rendiment subòptim de les proves dx comporten un **major risc (x50) de fals (+) que de verdader (+)**
  - La **probabilitat de dx malignitat en el seguiment per TC és similar a la de causar una neoplàsia fatal secundària a la radiació ionitzant del TC**

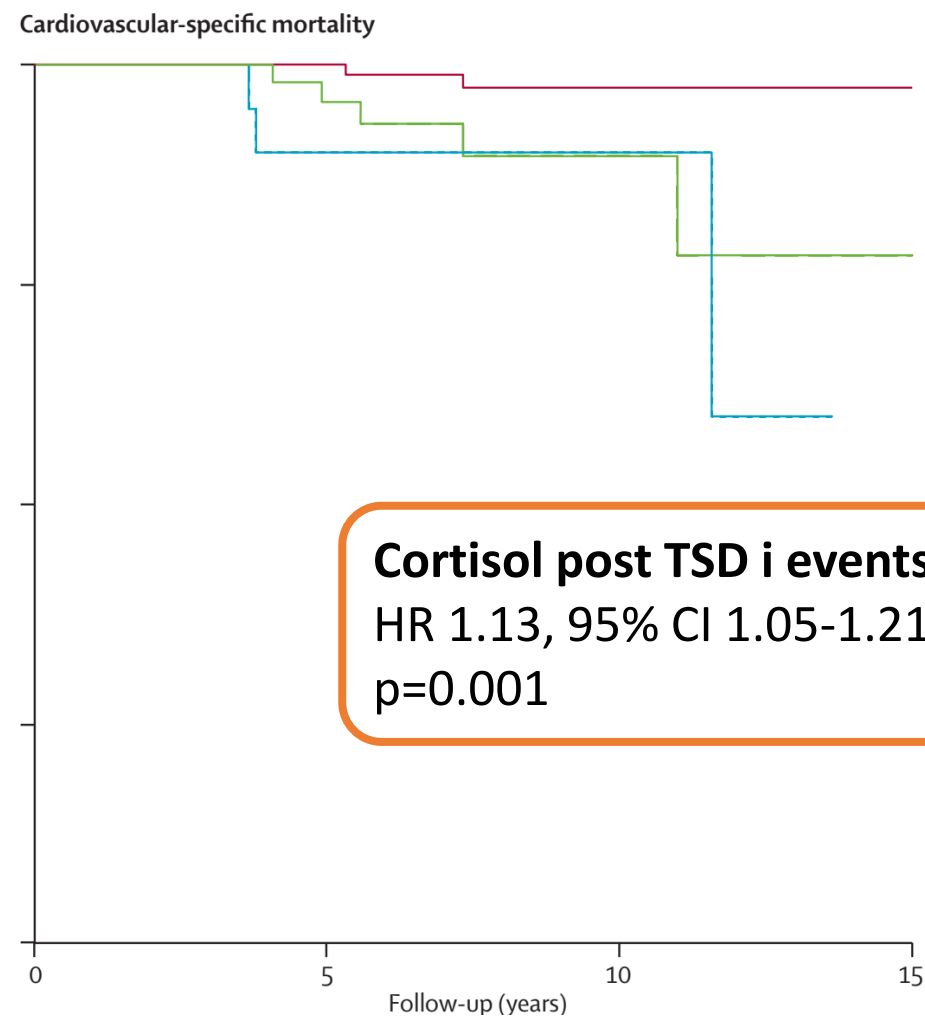
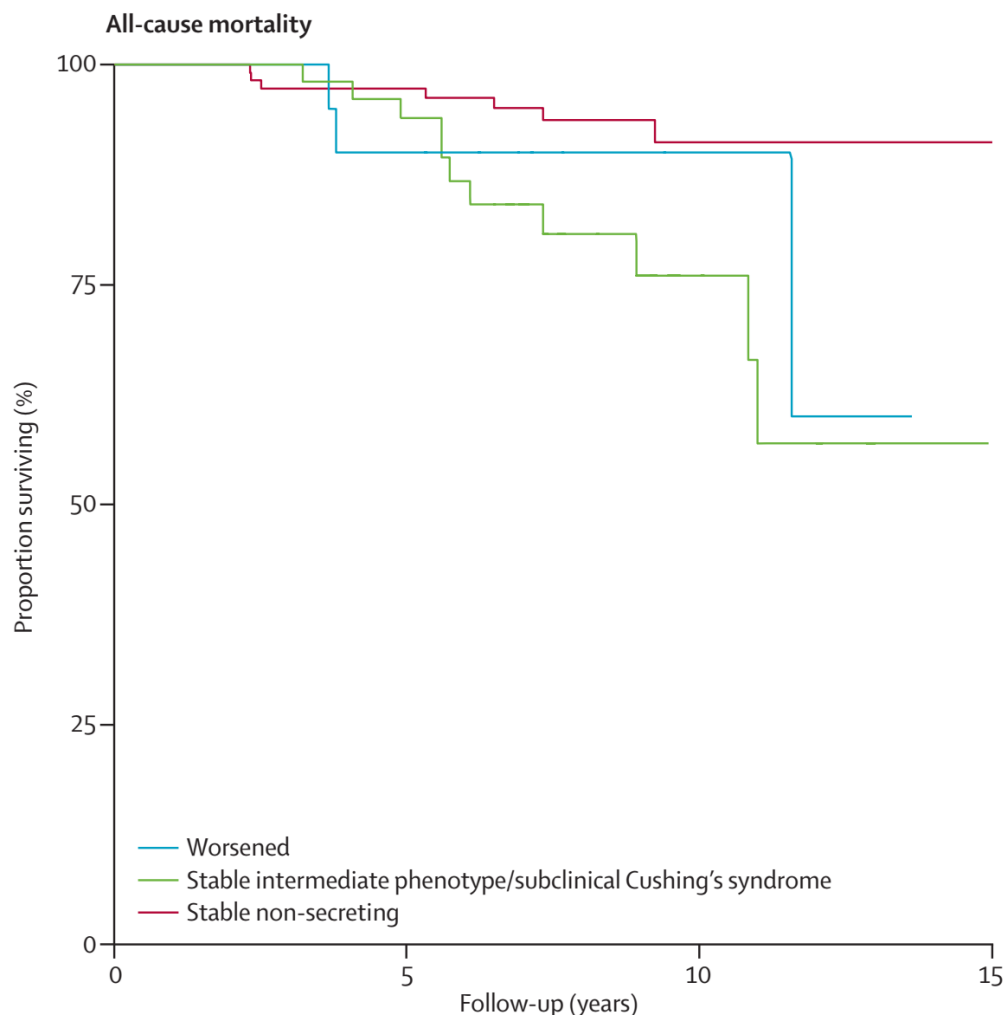
# Seguiment: cost-efectivitat

Incidentalomes no-funcionants <4 cm, 4 estratègies de seguiment



# Malaltia CV i mortalitat en SAC

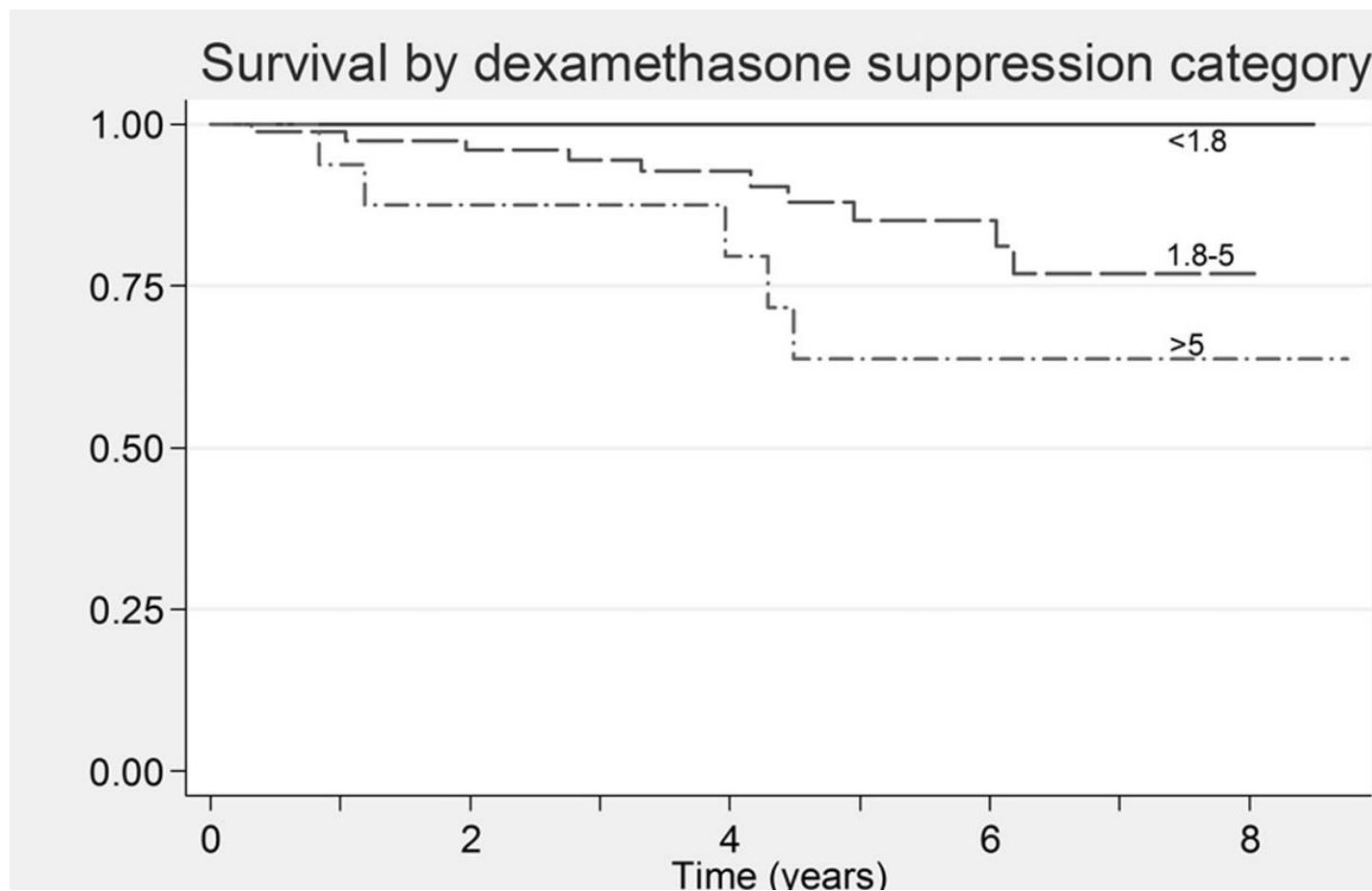
1995-2010, n=198, adenomes no-funcionants, fenotip intermig i SAC, seguiment 7.5 anys (2.2-15 anys)





# Malaltia CV i mortalitat en SAC

2005-2013, n=272, adenomes benignes <4 cm sense hipersecreció florida, mortalitat



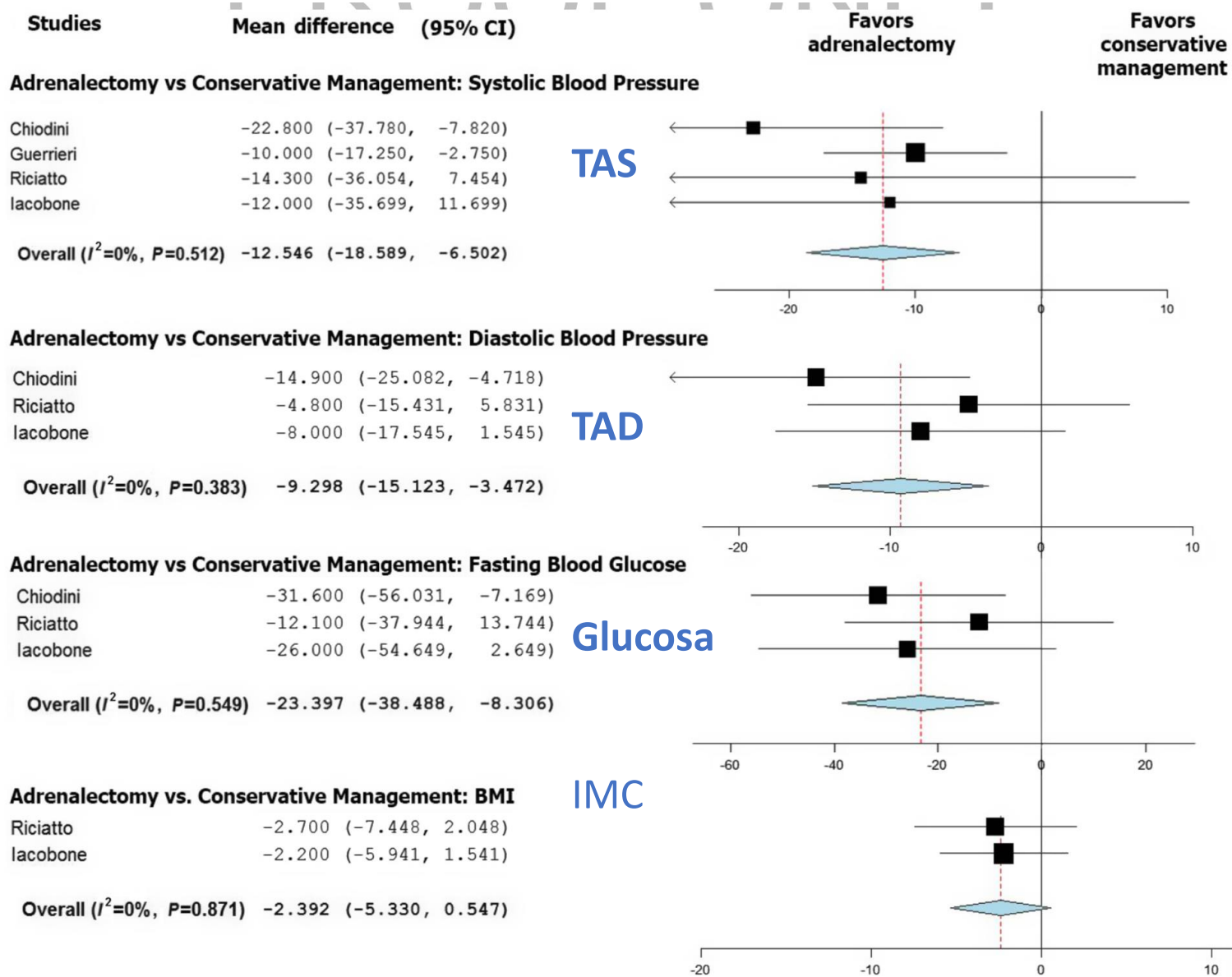
**Cortisol post TSD:**

1.8-5 mcg/dL: **HR 12**

>5 mcg/dL: **HR 22**

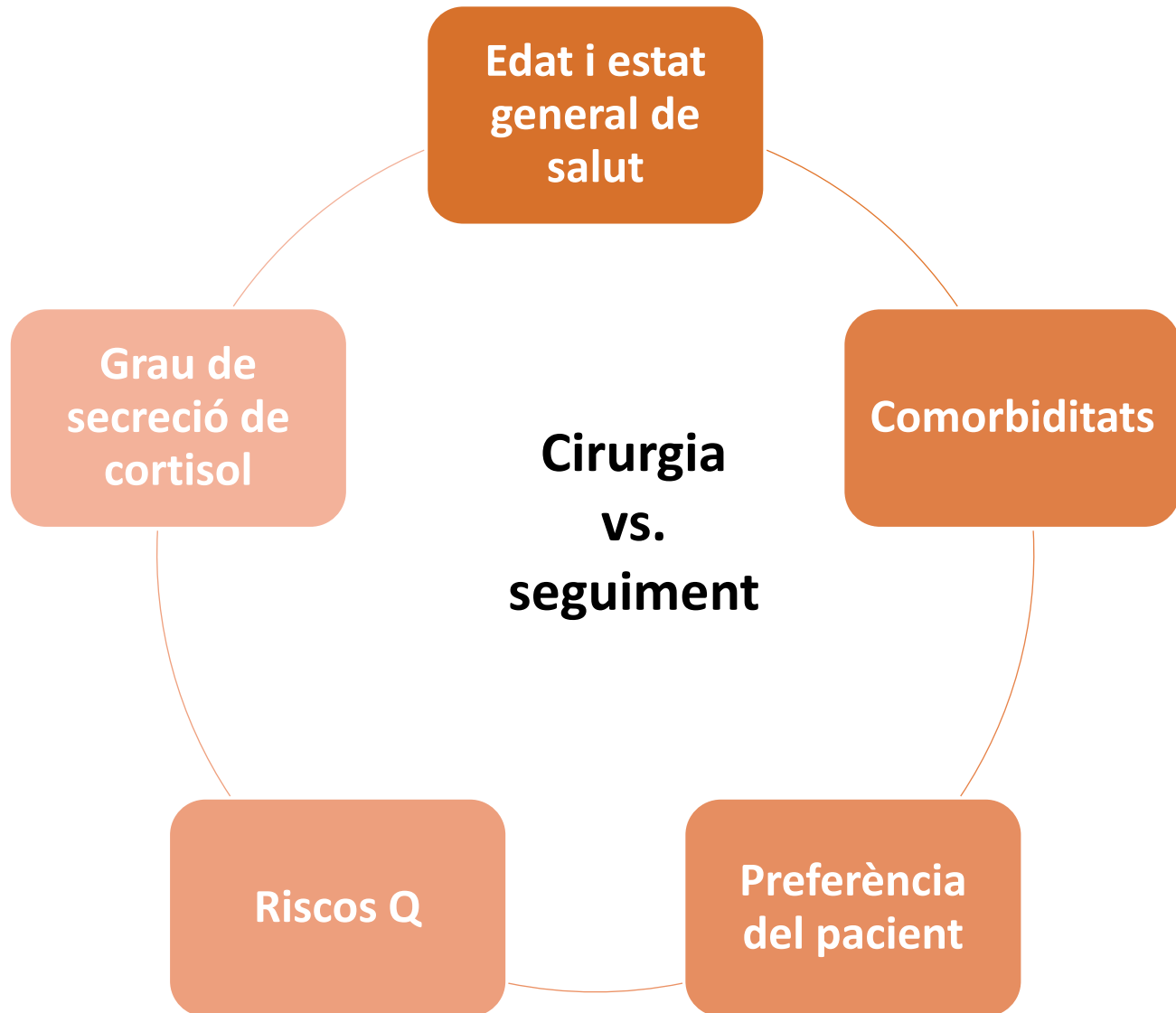
# Evolució comorbiditats post adrenalectomia

Revisió sistemàtica i metanàlisi, 26 estudis, SAC vs. no funcionants



**Milloria en HTA (RR 11) i DM2 (RR 4)  
No DLP ni obesitat**

# Maneig de la SAC



**Tractament agressiu de les comorbiditats** (HTA, DLP, DM2, pes, pèrdua de massa òssia)

## **Criteris de IQ (consens SEEN)**

- TSD >5 mcg/dL +  $\geq 2$  comorbiditats
- TSD >3 + 1 criteri addic. +  $\geq 2$  comorbiditats
- Empitjorament bioquímic o de comorbiditats

Confirmar **independència d'ACTH**

# Seguiment: Guia ESE

- **Seguiment Rx:**

- Lesions clarament benignes <4 cm: **no seguiment**
- Lesions clarament benignes >4 cm: **considerar TC als 6-12 mesos**
- Lesions **indeterminades: repetir TC o RM als 6-12 mesos**
  - Si creixement significatiu (>20% i >5 mm del Ø major): **cirurgia**
  - Si creixement inferior: **repetir prova d'imatge en 6-12 mesos**

- **Seguiment bioquímic:**

- *Si l'estudi inicial és normal:* **no repetir** l'estudi bioquímic **excepte** si apareixen o empitjoren comorbiditats o **clínica suggestiva** d'excés hormonal
  - \***Excepció:** adenomes pobres en lípids sobretot petits (risc feocromocitoma i metanefrines falsament negatives): **repetir metanefrines** (sobretot si creixement)
- *Pacients amb SAC possible o confirmada:* **avaluació clínica** (especialment pel que fa a comorbiditats) **i bioquímica anual durant 2-4 anys**. Reavaluar la necessitat de suprarenalectomia.

# Seguiment: consens SEEN

- Adenomes no funcionants **<4 cm**:
  - **Seg. bioquímic**: TSD 1 mg anual fins als 5 anys
  - **Seg. Rx**: repetir als 12 mesos
    - Si estable: **alta**
    - Si creixement (>10-20%): **control 6-12 mesos**

**Alta als 2 anys si estabilitat**
- Adenomes no funcionants **>4 cm**:
  - **Ídem** excepte: Si creixement significatiu (>20% o >5 mm Ø major): **cirurgia vs. control 6-12 mesos**
- Adenoma amb **SAC o possible SAC**
  - **Seg. Rx: ídem**
  - TSD 1 mg + **paràmetres addicionals + avaluació comorbiditats**: anual fins als 5 anys
- Lesions indeterminades:
  - **Seg. Rx**: repetir als **6-12 mesos**
    - Si estable: **seguiment anual durant 2 anys**
    - Si creixement (10-20% o <5 mm): **cirurgia vs. control 6-12 mesos**
    - Si creixement significatiu (>20% o >5 mm Ø major): **cirurgia (vs. control 6-12 mesos)**
  - **Seg. bioquímic: Ídem**

# Revisió de guies i consens d'experts

- **Seguiment Rx:**

- 1 TC de seguiment i no abans de l'any (creixement lent)

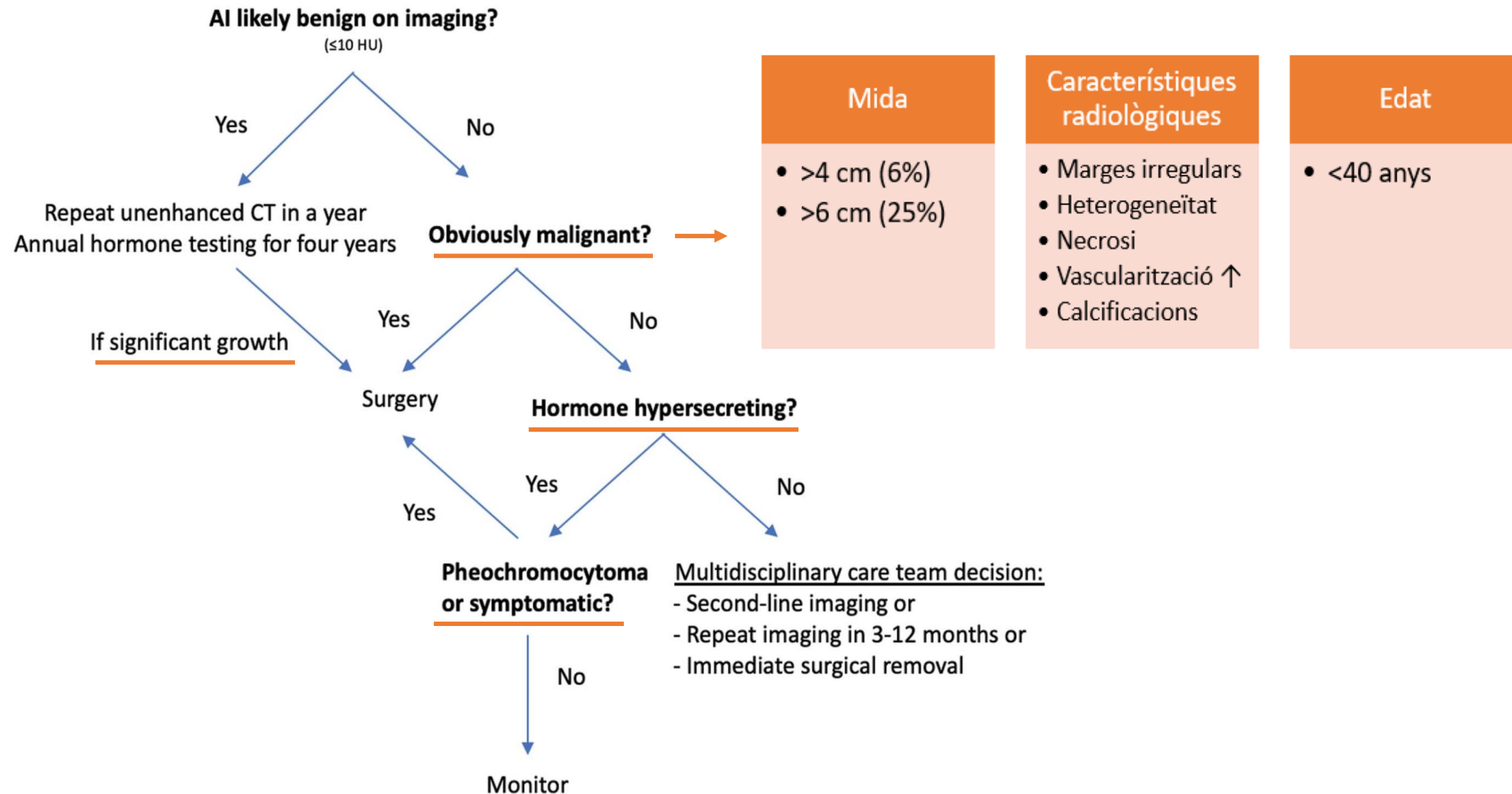
- **Seguiment bioquímic:**

- ESE: no seguiment
  - La resta: anual fins als 4-5 anys (KES només si >3 cm)
  - Autors: anual durant 4-5 anys

- **Lesions indeterminades (i no-funcionant):**

- **Realitzar una altra prova d'imatge:** RM amb chemical shift, TC amb contrast o altres (PET-<sup>18</sup>FDG)
  - **Control radiològic en 3-12 mesos** (baixa sospita malignitat, major edat)
  - **Cirurgia** (alta sospita malignitat)
    - comitè i decisió compartida amb el pacient

# Revisió de guies i consens d'experts



- **Perfil d'esteroides urinaris** per LC/MS-MS: alt valor dx de carcinoma suprarenal

*Arlt W, et al. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:3775-3784*

- **Perfil d'esteroides plasmàtics + metanefrines plasmàtiques + mida tumoral:** alt valor discriminatiu (S 83-95% i E 92-98%) per carcinoma suprarenal, hiperaldosteronisme i feocromocitoma, menor per SAC i no funcionants

*Berke K, et al. J Clin Endocrinol Metab 2022 Feb 17;107(3):e1181-e1192*

- **PET/TC amb  $^{11}\text{C}$ -metomidat:** localització d'adenomes de petita mida i estudi de lateralització en hiperaldosteronisme primari

*Sherlock M, et al. Endocrine Reviews 2020 Dec 1;41(6):775-820*

- **Anàlisi de radiòmica i textural per TC** (anàlisi computacional de trets quantitius d'imatges mèdiques): DD de lesions indeterminades (pot estar combinat amb tècniques de *machine-learning*)

*Li C, et al. Discov Oncol 2022 Oct 28;13(1):112*



# Conclusions

- L'incidentaloma suprarenal és un motiu de consulta creixent a Endocrinologia
- Cal una exhaustiva valoració clínica, hormonal i radiològica inicial en tots els casos
- Una bona part dels pacients tenen lesions petites i no funcionants, que no requereixen seguiment i poden ser donats d'alta en un termini curt
- El carcinoma suprarenal és greu però té una prevalença molt baixa
- La prevalença de funcionalitat és d'un 10%, la majoria de casos per SAC
- El diagnòstic de la SAC segueixen sent un repte i el maneig òptim de la SAC està en discussió, cal abordar les comorbiditats i individualitzar la indicació de cirurgia
- En els propers anys les novetats en biomarcadors (perfil d'esteroides) i tècniques d'imatge milloraran la detecció precoç i la estratificació del risc



**XXV<sup>è</sup>**  
**Congrés de la**  
**Societat Catalana**  
**d'Endocrinologia**  
**i Nutrició**

Barcelona, 24 i 25 de novembre 2022

Gràcies per la seva atenció



[lboswell@althaia.cat](mailto:lboswell@althaia.cat)