

Formación Continuada

Estudios de imagen funcional de la corteza adrenal

S. Prado-Wohlwend y Grupo de Trabajo de Endocrinología de la SEMNIM

Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de junio de 2020

Aceptado el 30 de agosto de 2020

On-line el 21 de octubre de 2020

Palabras clave:

Corteza adrenal

NP59

¹⁸F-FDG PET/TC

Hiper cortisolismo

Hiper aldosteronismo

Incidentaloma adrenal

RESUMEN

El aumento en el número de exploraciones de imagen de alta resolución ha incrementado la detección de lesiones adrenales, que precisan un diagnóstico diferencial. En la actualidad las exploraciones más utilizadas son la TC y la RM, pero estas en ocasiones son poco específicas, por lo que las exploraciones de medicina nuclear con ¹³¹I-norcolesterol, ¹¹C-metomidato y ¹⁸F-fludeoxiglucosa ayudan a diferenciar entre benignidad y malignidad, a lateralizar la afectación en caso de hipersecreción y a orientar la estrategia terapéutica tanto en las lesiones unilaterales como bilaterales.

© 2020 Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Keywords:

Adrenal cortex

NP59

¹⁸F-FDG PET/CT

Hypercortisolism

Hyperaldosteronism

Adrenal incidentaloma

Functional imaging of adrenal cortex

ABSTRACT

The rising number of high-resolution imaging scans has increased the adrenal lesions detection, which require a differential diagnosis. Currently, the most commonly used scans are CT and MRI, but these are sometimes not very specific. In these cases, nuclear medicine scans with ¹³¹I-norcolesterol, ¹¹C-metomidate and ¹⁸F-fludeoxyglucose help to differentiate benign vs. malignant lesions, to lateralize the involvement in hypersecretion disease, as well as to guide the therapeutic strategy in both unilateral and bilateral lesions.

© 2020 Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El diagnóstico de la enfermedad adrenal se ha optimizado a lo largo de la última década por los avances en las técnicas de laboratorio y en especial por el desarrollo y el aumento del número de exploraciones de imagen de alta resolución anatómica¹. Este incremento de exploraciones, combinado con los hallazgos de masas adrenales en series de autopsias en más del 10% de la población, condiciona un progresivo aumento del número de lesiones detectadas y la necesidad de un diagnóstico diferencial preciso².

Los pacientes con lesiones mayores de 1 cm pueden asociar clínica por síndrome de exceso de producción hormonal cortical como el hiper cortisolismo (0-12% de los incidentalomas), hiper aldosteronismo (0-7%) e hiperandrogenismo adrenal (0-11%) o hiperfunción medular con aumento de la producción de catecolaminas (0-11%). Incluso en estados subclínicos de hiper cortisolismo al menos el 20% de los adenomas considerados no secretores pueden producir glucocorticoides y asociar, por tanto, consecuencias severas tardías³.

Tradicionalmente, ante la sospecha clínica de enfermedad adrenal, el algoritmo diagnóstico se iniciaba con pruebas hormonales,

seguidas de exploraciones de imagen adrenal y de las estructuras adyacentes. En la actualidad, la mayor disponibilidad de pruebas de imagen está invirtiendo este algoritmo, siendo la exploración de imagen más utilizada la TC, seguida de la RM⁴. En algunos casos estas técnicas pueden ser poco específicas para distinguir entre un carcinoma y una lesión benigna, por lo que se realiza una biopsia con aguja fina que ofrece una sensibilidad del 80-100%, pero que en contrapartida entraña riesgos como crisis hipertensivas en los casos de feocromocitoma. En este contexto las exploraciones de medicina nuclear de la corteza adrenal con ¹³¹I-norcolesterol (¹³¹I-NP59) y ¹¹C-metomidato (¹¹C-MTO), de la médula adrenal con ¹²³I-MIBG y de ambas con ¹⁸F-fludeoxiglucosa (¹⁸F-FDG) permiten una caracterización adrenal no invasiva, con elevada precisión diagnóstica en la valoración de la funcionalidad y el estado secretor de las lesiones, proporcionando una información complementaria a las técnicas de imagen morfológica.

“Punto clave”: Las exploraciones de medicina nuclear de la corteza adrenal y de la médula adrenal permiten una caracterización adrenal no invasiva, con elevada precisión diagnóstica en la valoración de la funcionalidad y el estado secretor de las lesiones, proporcionando una información complementaria a las técnicas de imagen morfológica.

Correo electrónico: prado_ste@gva.es

<https://doi.org/10.1016/j.remnm.2020.08.010>

2253-654X/© 2020 Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tabla 1
Clasificación de las lesiones adrenales en función de su potencial maligno y su localización

Localización	Lesión benigna	Lesión maligna
Corteza	Adenoma	Adenocarcinoma
Médula	Feocromocitoma, ganglioneuroma	Feocromocitoma maligno, neuroblastoma
Corteza y médula	Hiperplasia, hemorragia	Metástasis
Intersticial	Mielolipoma, teratoma, quiste, hemangioma, linfangioma quístico	Linfoma

Adaptada de Wang et al.⁶.

Recuerdo anatómico e histológico

Las glándulas adrenales son 2 estructuras retroperitoneales, inmediatamente anterosuperiores al polo superior de los riñones, con morfología de «V» invertida o «Y». El diámetro máximo es de 6 mm para la adrenal derecha y de 8 mm para la izquierda, aunque no se consideran patológicas hasta los 10 mm de diámetro máximo. Son estructuras muy vascularizadas que reciben aporte sanguíneo de la arteria adrenal superior, que proviene de la arteria frénica inferior, de la adrenal media, rama de la aorta abdominal, y de la adrenal inferior, rama de las arterias renales⁵.

Las venas medulares conforman las venas suprarrenales que drenan a cava inferior en el lado derecho y a vena renal en el izquierdo.

Embriológica, morfológica y funcionalmente, las adrenales se dividen en 2 unidades diferenciadas: la corteza, de origen mesodérmico y que secreta hormonas esteroideas, y la médula, con origen en la cresta neural y que secreta epinefrina y norepinefrina.

En función de su distribución entre corteza, médula o espacio intersticial y su carácter benigno o maligno, las lesiones adrenales se pueden clasificar como se muestra en la [tabla 1](#), que reseña las entidades más frecuentes⁶.

La corteza adrenal a su vez se subdivide en una región subcapsular o zona glomerular, y las regiones más profundas: fascicular y reticular. Dependiendo de la región cambia la hormona producida, su función y su regulación:

1. Capa glomerular: sintetiza mineralocorticoides, principalmente aldosterona. Controla la presión arterial, el volumen vascular y los electrolitos. Se regula por medio del eje renina-angiotensina.
2. Capa fascicular: sintetiza glucocorticoides, principalmente cortisol. Tiene funciones en el metabolismo intermediario y las respuestas inmunitarias. Se regula mediante retroalimentación negativa sobre la secreción de ACTH del eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal por medio del cortisol plasmático.
3. Capa reticular: sintetiza andrógenos. Regula las características sexuales secundarias.

Exploraciones de imagen funcional en medicina nuclear

Utilizan las características particulares de algunos radiofármacos para introducirse como precursores en la síntesis hormonal, trazar las rutas que pueden seguir las hormonas o unirse a tejidos endocrinos específicos para aportar información del órgano a estudio⁷.

En la [tabla 2](#) se detallan los principales indicaciones de las exploraciones de medicina nuclear en la imagen corticoadrenal.

Disponemos de varios radiofármacos para la exploración corticoadrenal y cada uno se une a un proceso fisiológico diferente, por lo que se pueden emplear selectiva y complementariamente para

Tabla 2
Principales indicaciones de las exploraciones de medicina nuclear en la imagen corticoadrenal

Indicación
<i>Distinguir entre enfermedad unilateral o bilateral</i>
Hiperplasia bilateral asimétrica en hipercortisolismo
Hiperplasia bilateral en hiperaldosteronismo
Contribución adrenal en el hiperandrogenismo
<i>Informar de la función corticoadrenal</i>
Discriminar lesiones benignas funcionantes de malignas
Valorar el funcionamiento de implantes tras adrenalectomía
Valorar la función tras alcoholización o ablación
Valoración preoperatoria de la supresión de la glándula adrenal contralateral
Valorar la potencial evolución a lesión autónoma hiperfuncionante de un incidentaloma

Adaptada de Gross et al.⁴.

la evaluación de masas secretoras o no secretoras, y caracterizar los diferentes tipos de tumores.

Los radiofármacos que vamos a describir y las vías metabólicas por las que se incorporan al tejido endocrino son:

- ¹³¹I-NP59: receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) corticoadrenal.
- ¹⁸F-FDG: análogo de la glucosa. Metabolismo intermediario corticoadrenal.
- ¹¹C-MTO: inhibidor enzimático corticoadrenal de la 11β-hidroxilasa.

Gammagrafía corticoadrenal con ¹³¹I-NP59

La aplicación del radiocolesterol en gammagrafía planar se remonta a mediados de los años 70. Junto con las pruebas hormonales, permite valorar la función adrenal y diagnosticar neoplasias de origen adrenal, aunque también puede ser incorporado por algunos tumores ováricos. La biosíntesis hormonal esteroidea se inicia con la llegada del colesterol a las células adrenales mediante las LDL. El 20% del ¹³¹I-NP59 se incorpora a la LDL y se deposita en las células adrenocorticales por medio de un receptor específico, se esterifica y no prosigue el proceso metabólico, reflejando la captación adrenal de colesterol para la síntesis hormonal⁸. La mayor parte de su excreción es por vía hepatobiliar. En el síndrome de hiperfunción corticoadrenal su incorporación es facilitada por la ACTH y el eje renina-angiotensina.

Preparación del paciente

Se debe retirar toda medicación que pueda interferir con el eje hipotálamico-hipofisario-adrenal en el hipercortisolismo, o el eje renina-angiotensina en el hiperaldosteronismo. Los fármacos más relevantes y su mecanismo de interferencia en la exploración se describen en la [tabla 3](#).

Para evitar la incorporación del ¹³¹I al tiroides, se recomienda la administración de una solución saturada del yoduro potásico o solución de lugol al 5% (2-3 gotas/8 h) desde 2 días antes de la administración del radiofármaco hasta al menos 7 días después⁹. En pacientes alérgicos o intolerantes al yoduro se puede administrar perclorato potásico (200 mg/8 h preferiblemente antes de las comidas desde un día antes hasta 7-10 días después de la inyección de ¹³¹I-NP59). Se puede considerar la administración de laxantes y más excepcionalmente enemas para disminuir la actividad intestinal.

Si la exploración precisa supresión, se administra dexametasona 1 mg/6 h desde una semana antes de la administración del radiofármaco hasta la finalización de la misma.

Tabla 3
Fármacos que interfieren con el ¹³¹I-NP59 y su mecanismo de acción

Fármaco	Efecto sobre la captación	Mecanismo de acción
Espironolactona	↓	Bloquea el receptor de aldosterona
Ketoconazol	↓	Suprime la síntesis y secreción de cortisol
Diuréticos y anticonceptivos orales	↑	Estimulan la secreción de renina-angiotensina
Glucocorticoides	↓	Suprimen la síntesis de ACTH/cortisol (en hiperaldosteronismo se utilizan para frenación)
Fármacos que disminuyen la hipercolesterolemia	↑	Estimulan el receptor LDL
Hipercolesterolemia (> 400 mg/dl)	↓	Disminuye la actividad del receptor LDL
Antihipertensivos (IECA, ARA-2)	↓	Bloquean el eje renina-angiotensina a diferentes niveles
ACTH exógena	↑	Inhibe el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal
Aminoglutetimida	↓	Inhibidor no esteroideo de la aromataza, disminuye la producción de hormonas sexuales
Metopirona	↑	Inhibe la 11β-hidroxilación en la corteza suprarrenal

Tabla 4
Protocolos de adquisición de la gammagrafía con ¹³¹I-NP59

Motivo	Supresión con dexametasona	Días de adquisición
Síndrome de Cushing ^a	No	(3), 5, (7 si dudas)
Hiperandrogenismo (hirsutismo adrenal)	Sí	3, 5, (7 si dudas o valoración de función adrenal normal)
Hiperaldosteronismo	Sí	3, 5, (7 si dudas o valoración de función adrenal normal)
Búsqueda de glándula adrenal ^a	No	(3), 5, (7 si dudas)
Incidentaloma ^a	No	(3), 5, (7 si dudas)

^a Algunos autores describen el inicio del estudio a partir del quinto día para el síndrome de Cushing, los incidentalomas y la búsqueda de adrenales, con el fin de reducir el número de visitas del paciente. Entre paréntesis, los días del protocolo que no incluyen todos los autores.

Adaptada de Shapiro et al.⁹

Administración del radiofármaco y protocolos de adquisición

Se recomienda canalizar una vía venosa periférica a través de la cual se administran 37 MBq de ¹³¹I-NP59 mediante inyección intravenosa lenta de al menos 3 min de duración (para evitar el dolor en el brazo y los efectos secundarios del fármaco). Los protocolos de los días de adquisición de imágenes varían en función de los centros y los autores. En general, para los hipercortisolismos se pueden adquirir imágenes el quinto día postinyección, y en caso de hallazgos dudosos o interferencia de actividad intestinal, hasta el sexto o séptimo día. Las adquisiciones al tercer o cuarto día son opcionales y permiten valorar la captación precoz en los adenomas.

En el hiperaldosteronismo se adquieren imágenes al tercer y quinto día para valorar la evolución de la captación adrenal. Se puede prolongar la exploración hasta el séptimo día tras retirar supresión el quinto día y valorar el funcionalismo adrenal normal. Los protocolos y días de adquisición se resumen en la [tabla 4](#).

La adquisición planar se realiza con el detector centrado en la duodécima costilla; es fundamental la proyección posterior, con colimador de alta energía ajustado a 364 keV con ventana del 20%. La SPECT habitualmente se realiza con matriz de 128 × 128, 360 grados, 30-40 s/imagen.

Distribución fisiológica

La ¹³¹I-NP59 se concentra rápidamente en la corteza adrenal, pero para obtener una ratio adrenal/fondo adecuada, la adquisición de imágenes se retrasa hasta el cuarto o quinto día¹⁰. La distribución normal es una débil captación bilateral. La adrenal derecha se localiza más craneal y a mayor profundidad que la izquierda, además se superpone con la actividad hepática, por lo que es ligeramente más captante con un cociente adrenal izquierda/derecha normal en el rango de 0,9-1,2. La captación fisiológica normal supone del 0,075 al 0,26% de la actividad administrada. Se puede observar actividad fisiológica en la vesícula por la excreción biliar, que puede dificultar la visión de la adrenal derecha, y en el intestino por la consiguiente circulación enterohepática. Puede haber actividad tiroidea y gástrica por la presencia de ¹³¹I libre.

La dosimetría a los diferentes órganos tras la administración de 37 MBq de ¹³¹I-NP59 es de 12 mGy/37 MBq para cuerpo entero, 260 mGy/37 MBq en adrenales, 24 mGy/37 MBq en hígado, 80 mGy/37 MBq en ovarios y 23 mGy/37 MBq en testículos.

SPECT y cuantificación

El corregistro de imagen anatómica y funcional mejora la localización de los depósitos con respecto a la actividad de fondo, evita la interferencia y superposición de las actividades fisiológicas a nivel hepático, de vesícula biliar e intestino y facilita su interpretación¹¹. La SPECT es de especial interés en los depósitos del radiofármaco en lesiones subcentimétricas porque a pesar de la imagen subóptima producida por el ¹³¹I, disminuye la subjetividad en la interpretación de las imágenes planares y facilita la cuantificación normalizada con respecto a tejidos de referencia.

La SPECT potencia la sensibilidad diagnóstica sin modificar la especificidad, por lo que algunos autores valoran la posibilidad de realizarla directamente sin imágenes planares¹².

Se ha descrito la utilidad de la SPECT/TC para discriminar entre hipercortisolismo subclínico y preclínico (este último, con incremento de riesgo de evolución a síndrome de Cushing clínico). La Cava et al. utilizaron la SPECT con un análisis semicuantitativo de las lesiones con respecto a la actividad hepática, que en combinación con los análisis de cortisol en sangre presentó una elevada precisión diagnóstica para predecir los hipercortisolismos preclínicos¹³. Para ello dibujaron una región de interés en el adenoma y en la adrenal normal, sumaron los valores de actividad adquiridos a las 24, 48 y 72 h, y calcularon su integral normalizándola a la integral de la actividad hepática. Obtuvieron el porcentaje de captación relativa adrenal de la glándula con adenoma con respecto a la normal, obteniendo un punto de corte del 61,5% para distinguir entre Cushing subclínico y preclínico con una precisión diagnóstica del 90%.

En el hiperaldosteronismo, también se ha descrito que la SPECT/TC mejora la especificidad de la detección de lateralización de la hiperfunción con respecto al estudio planar (40 frente al 60%), pero no modifica significativamente la sensibilidad (83 frente a 85%, respectivamente)¹⁴.

“Punto clave”: La SPECT/TC mejora la localización de los depósitos con respecto a la actividad de fondo, evita la interferencia y superposición de las actividades fisiológicas y facilita la cuantificación normalizada con respecto a tejidos de referencia. Es de especial utilidad en los depósitos del radiofármaco en lesiones subcentimétricas a pesar de la imagen subóptima producida por el ¹³¹I, disminuyendo la subjetividad en la interpretación de las imágenes planares.

Limitaciones de la gammagrafía corticoadrenal con ¹³¹I-NP59

Entre las limitaciones inherentes a la técnica se encuentran la alta radiación adrenal relativa, los protocolos de adquisición largos con repetición de exploraciones, con al menos 2 visitas del paciente tras la inyección del radiofármaco, y la baja resolución espacial de la técnica si no se asocia con SPECT/TC.

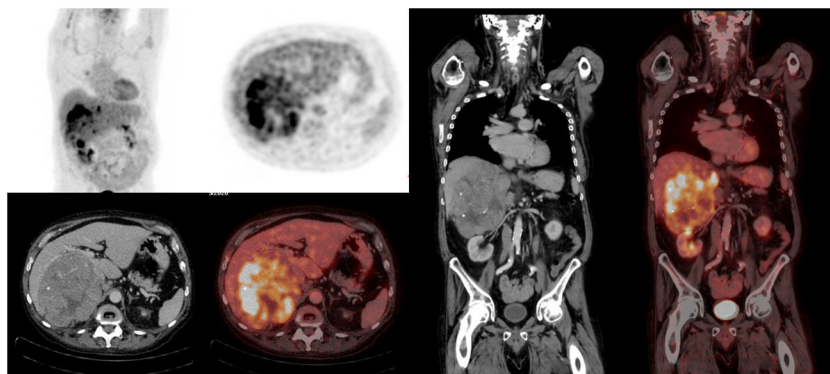


Figura 1. Carcinoma adrenal. Se observa una masa adrenal derecha con hipermetabolismo (SUVmáx 9,16) de distribución heterogénea, con áreas más hipometabólicas en su interior que asientan sobre las zonas hipodensas de la TC, en relación con necrosis.

Los inconvenientes producidos por la preparación de la exploración son la administración de altas dosis de dexametasona, no exentas de efectos secundarios, durante al menos 2 semanas en los estudios con supresión, y la retirada o sustitución de fármacos que interfieren con el ^{131}I -NP59 y que puede provocar un mal control de la hipertensión.

Estudio PET/TC con ^{18}F -FDG

La ^{18}F -FDG PET/TC es una exploración híbrida de imagen que permite estudiar el metabolismo glucídico. La ^{18}F -FDG es una molécula análoga de la glucosa que se introduce en las células a través de diferentes receptores de membrana, sigue la misma vía metabólica de la glucosa y es fosforilada por la hexocinasa, pero a partir de este punto no continúa esta vía y es acumulada intracelularmente. El depósito de ^{18}F -FDG aumenta en aquellas células con elevadas tasas de consumo de glucosa, como el cerebro, las células tumorales o las implicadas en procesos inflamatorios. En función de la intensidad de la avidéz adrenal por la ^{18}F -FDG se pueden diferenciar los nódulos adrenales malignos (primarios o metastásicos) de los benignos, y en especial la potencial malignidad de lesiones indeterminadas por TC o RM con una sensibilidad del 74-100% y una especificidad del 66-100%¹⁵.

Las adrenales manifiestan una captación fisiológica moderada de ^{18}F -FDG con un SUVmáx que habitualmente oscila entre 0,95 y 2,46, aunque se han descrito SUVmáx superiores, de hasta 3,26, siendo mayor la captación adrenal derecha que la izquierda¹⁶. La mayor parte de los adenomas asocian una captación similar o inferior a la hepática, por lo que un cociente adrenal/hígado menor de 1,37 es indicativo de benignidad. Utilizando como punto de corte un SUVmáx de 3,1, se ha obtenido una sensibilidad del 98,5% y una especificidad del 92% para diferenciar adenomas de lesiones malignas, que respectivamente tienen actividades inferiores y superiores al punto de corte¹⁷. Las metástasis asocian habitualmente mayor actividad metabólica que los carcinomas adrenales.

Se han descrito falsos negativos en lesiones menores de 10 mm, en lesiones hemorrágicas o necróticas, y en neoplasias con baja captación de ^{18}F -FDG (como tumores carcinoides o adenocarcinomas lepidicos). Los falsos positivos se han observado en feocromocitomas, mielolipomas, lesiones con degeneración necrótica o hemorrágica, grasa parda perirrenal y en adenomas o hiperplasias adrenales que en ocasiones pueden superar la actividad hepática de referencia. La quimioterapia reciente puede producir tanto falsos positivos como negativos.

Con la excepción de aquellas neoplasias con baja avidéz por el radiofármaco, la ^{18}F -FDG PET/TC es un buen biomarcador para el manejo terapéutico y para guiar la decisión quirúrgica¹⁸. Independientemente del tamaño, el SUVmáx es significativamente mayor

en las lesiones malignas (fig. 1), y entre las lesiones benignas, este es mayor en las secretoras que en las no secretoras. Un SUVmáx mayor de 10 implica una alta probabilidad de que se trate de una lesión maligna que debe ser reseca. Un SUVmáx menor de 10 pero mayor que la actividad hepática implica una alta probabilidad de lesión maligna o benigna secretora, ambas con potencial indicación quirúrgica. Las adrenales con menor captación que el hígado en ausencia de antecedentes oncológicos tienen una elevada probabilidad de ser lesiones benignas, y en presencia de enfermedad oncológica, neoplasias con baja avidéz por la ^{18}F -FDG con una elevada probabilidad de ser un falso negativo.

“Punto clave”: En la ^{18}F -FDG PET/TC, independientemente del tamaño de la lesión, el SUVmáx es significativamente mayor en las lesiones malignas, y entre las lesiones benignas, este es mayor en las secretoras que en las no secretoras.

Estudio PET/TC con ^{11}C -MTO

El metomidato es un inhibidor selectivo de la 11β -hidroxilasa y de la aldosterona sintetasas, enzimas implicadas en la producción de cortisol y aldosterona en la corteza adrenal, y reguladas principalmente por el eje ACTH. Permite distinguir entre lesiones derivadas de la corteza adrenal y lesiones no corticoadrenales en función de la intensidad de captación, con sensibilidad y especificidad próximas al 100%. Es una exploración que está poco disponible por la necesidad de un ciclotrón cercano y tiene una limitada aplicación en lesiones necróticas, por lo que sigue siendo de elección la ^{18}F -FDG PET/TC.

La captación fisiológica del ^{11}C -MTO es elevada en las glándulas adrenales y el estómago, de carácter intermedio en el hígado y baja en el resto de los órganos abdominales. La intensidad del depósito adrenal varía en función de la enfermedad, hallándose por orden de mayor a menor magnitud los carcinomas corticoadrenales, seguidos de los adenomas funcionantes, los no funcionantes y, por último, las lesiones no corticales. El ^{11}C -MTO no discrimina entre carcinoma y adenoma corticales por presentar ambos una elevada captación del radiofármaco, pero permite diferenciar tumoraciones corticoadrenales (adenomas no secretores y secretores, hiperplasia macronodular y carcinoma) de las extracorticales como las derivadas de la médula adrenal (feocromocitoma, ganglioneuroma) o la enfermedad metastásica, con una especificidad del 89% y una sensibilidad del 96%¹⁹.

En el hipercortisolismo, los SUV de la ^{11}C -MTO PET/TC en adenomas secretores de cortisol mostraron ser superiores a los de la glándula contralateral normal valorando la lateralización de la enfermedad²⁰.

En pacientes con hiperaldosteronismo y lesiones pequeñas entre 1-2,5 cm en los que es necesario guiar la adrenalectomía, se ha

descrito un protocolo con 3 días de supresión con dexametasona previa a la exploración²¹. En este, las adrenales patológicas muestran mayor captación de ¹¹C-MTO porque no se suprimen igual que las adrenales normales, considerándose una técnica válida para estudiar la lateralización en esta dolencia.

Si bien este fármaco se marcó inicialmente con ¹¹C, se han desarrollado trazadores con ^{123/124/131}I que evitan la dependencia de la proximidad de un ciclotrón y podrían seleccionar las lesiones diana para posibles terapias posteriores con ¹³¹I-metomidato.

“Punto clave”: El ¹¹C-MTO PET/TC permite distinguir en función de la intensidad de captación entre lesiones derivadas de la corteza adrenal y lesiones no corticoadrenales.

Exploraciones de imagen morfológica

Tomografía computarizada

El crecimiento rápido, un diámetro mayor de 3-6 cm, la heterogeneidad, una atenuación mayor de 10 UH, unos márgenes mal definidos y la presencia de metástasis en otras localizaciones son signos radiológicos que pueden corresponder a malignidad. Realizar TC seriadas para evaluar el crecimiento de la lesión, si bien informa de la malignidad, retrasa el diagnóstico y, por tanto, el tratamiento.

Una alternativa para evitar la demora diagnóstica es la detección de los lípidos intracitoplasmáticos presentes en los adenomas, que reducen la atenuación y permiten caracterizar estas lesiones benignas en una TC sin contraste con una sensibilidad del 71% y una especificidad del 98%²².

En los adenomas ricos en lípidos la atenuación es inferior a 10 UH, con una elevada especificidad diagnóstica pero con una baja sensibilidad. Sin embargo, una tercera parte de los adenomas no poseen suficientes lípidos intracitoplasmáticos y por ello asocian una atenuación mayor de 10 UH, denominándose adenomas pobres en lípidos. Este tipo de adenomas, y en especial los de atenuación mayor de 20 UH, se caracterizan mejor realizando una TC adrenal dedicada, con un protocolo de lavado que utiliza criterios cuantitativos absolutos y relativos de lavado para diferenciar adenomas pobres en lípidos de enfermedad metastásica. Un lavado absoluto mayor del 60% comparado con una TC sin contraste, o un lavado relativo mayor del 40% entre estudios a los 70 s (fase portal) y 15 m (fase tardía) tras la administración de contraste intravenoso ofrecen una sensibilidad y especificidad próximas al 100% en esta enfermedad²³. Los cálculos de lavado no son útiles para caracterizar lesiones con baja atenuación que no son homogéneas, como las que presentan áreas de necrosis o quísticas²⁴.

Una alternativa es la realización de una TC de energía dual que adquiere 2 espectros diferentes de rayos X, habitualmente de baja y alta energía. Tejidos distintos, como la grasa, los tejidos blandos o el yodo, manifiestan comportamientos de absorción diferentes en función del pico de kilovoltios, que permiten diferenciarlos y cuantificarlos con un posprocesado de las imágenes. En los estudios con contraste se puede realizar una sustracción del yodo obteniendo imágenes virtuales sin contraste. La TC con energía dual y las imágenes virtuales sin contraste permiten diferenciar las lesiones ricas en lípidos (adenomas benignos) de las lesiones pobres en lípidos (metástasis y adenomas pobres en lípidos) y cuantificarlas, evitando la repetición de nuevas exploraciones de imagen en días posteriores.

Resonancia magnética

La técnica más importante para caracterizar las glándulas adrenales es la del desplazamiento químico o *chemical shift image* (CSI) en secuencia potenciada en T1. Esta técnica permite detectar lípidos

intracelulares realizándose como gradiente doble eco (los 2 ecos se obtienen en la misma apnea) y corregistrando los datos en fase y fuera de fase. Si observamos una caída de señal en fuera de fase, podemos deducir que un tejido presenta en su composición tanto agua como lípidos, por lo tanto, es una técnica rápida e ideal para valorar adenomas. Si se mide este cambio de señal con respecto a otra estructura se puede calcular la ratio adrenal/bazo o índices de intensidad-señal para distinguir adenomas de otras lesiones con una elevada sensibilidad, en especial en lesiones entre 10-30 UH. La CSI no es adecuada para valorar lesiones de más de 30 UH²⁵.

Otras técnicas de RM, aparte de la CSI, son más controvertidas. En las secuencias potenciadas en T2 los adenomas tienden a ser homogéneos, con una intensidad de señal media o inferior a la del músculo o el hígado. En lesiones de gran tamaño se puede observar una mayor heterogeneidad por degeneración quística.

Las características de las principales lesiones adrenales en TC, RM y ¹⁸F-FDG PET/TC se describen en la [tabla 5](#).

Alteraciones funcionales de la corteza adrenal

Hipercortisolismo adrenal

Existen diferentes grados de sobreproducción de cortisol en la zona fascicular, desde un hipercortisolismo subclínico hasta un síndrome de Cushing manifiesto, que asocian una amplia variedad de síntomas en función de la severidad del proceso. En el síndrome de Cushing estos son la presencia de hematomas ante mínimos traumatismos, miopatía proximal o debilidad muscular, plétora facial y estrías de color rosa o púrpura.

La determinación del cortisol urinario de 24 h tiene una baja sensibilidad para detectar hipercortisolismos leves, por lo que entre las pruebas analíticas destaca el cribado con supresión nocturna con 1 mg de dexametasona.

La disponibilidad de determinaciones sensibles de ACTH y de técnicas de imagen para la detección de adenomas hipofisarios secretores de ACTH ha disminuido la utilización de los estudios isotópicos en esta afección. La gammagrafía corticoadrenal con ¹³¹I-NP59 alcanza una sensibilidad de hasta el 100% en la detección de adenomas hiperfuncionantes y puede dirigir la decisión de qué glándula intervenir en los casos de tumoraciones adrenales bilaterales, incluso en el hipercortisolismo subclínico²⁶. Además, ante una captación totalmente anulada de la adrenal normal contralateral en la gammagrafía, puede aumentar el riesgo de una insuficiencia adrenal a largo plazo tras la adrenalectomía unilateral²⁷.

En función de su correlación con la ACTH, el hipercortisolismo puede ser:

- *Dependiente de ACTH*: bien por un exceso de producción de ACTH del eje hipotalámico-hipofisario, bien por una producción ectópica de ACTH por neoplasias (cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer medular de tiroides y tumores neuroendocrinos). El patrón gammagráfico típico con ¹³¹I-NP59 es la captación adrenal bilateral simétrica (con ciertos niveles de asimetría). En la TC y la RM en el 30% de los casos las adrenales son normales y en el 70% están aumentadas de tamaño de forma difusa. Una captación adrenal muy alta (> 1% de la actividad administrada) puede apuntar a una fuente ectópica de producción de ACTH.
- *Independiente de ACTH*: debido a la hiperfunción adrenal en el contexto de un adenoma, un carcinoma o una hiperplasia micro-macronodular bilateral. La gammagrafía con ¹³¹I-NP59 permite distinguir la enfermedad adrenal unilateral frente a la bilateral. Los patrones gammagráficos son los siguientes ([fig. 2](#)):

Tabla 5
Características de las principales lesiones adrenales en TC, RM y ¹⁸F-FDG PET/TC

Exploración	Adenoma rico en lípidos	Adenoma pobre en lípidos	Carcinoma corticoadrenal	Metástasis
TC sin contraste	< 10 UH	> 10 UH	≥ 10 UH. Áreas de necrosis o degeneración quística pueden ser ≤ 10 UH	≥ 10 UH. Áreas de necrosis o degeneración quística pueden ser ≤ 10 UH
TC adrenal multifase de lavado	Lavado absoluto > 60% y relativo > 40% son muy específicos para el diagnóstico	Lavado absoluto > 60% y relativo > 40% son muy específicos para el diagnóstico	Lavado absoluto y relativo menor que los adenomas	Lesiones muy vascularizadas pueden tener lavado similar a los adenomas
RM CSI	Caída de señal en fuera de fase altamente específica. Índice intensidad de señal > 16,5%. Ratio adrenal/bazo < 0,71	Utilidad entre 10 y 30 UH	Caída de intensidad de señal fuera de fase por lípidos intracitoplasmáticos	Si el tumor primario contiene grasa puede presentar caída de intensidad de señal fuera de fase
RM T2	Iso o hipointenso con respecto a hígado y músculo		Si degeneración quística o necrosis, heterogeneidad e hiperintensidad	Puede ser hiperintenso por degeneración quística o necrosis
¹⁸ F-FDG PET/TC	Si SUVmáx menor que el hepático, elevada probabilidad de lesión benigna. Si mayor que la hepática, elevada probabilidad de lesión secretora pero sin poder descartar neoplasia	Si SUVmáx menor que el hepático, elevada probabilidad de lesión benigna. Si mayor que la hepática, elevada probabilidad de lesión secretora pero sin poder descartar neoplasia	Intensa captación, SUVmáx > 10 o < 10 pero mayor que la actividad hepática	Habitualmente más captantes que los carcinomas adrenales
Otros hallazgos	Habitualmente hallazgo incidental y < 4 cm		Habitualmente > 4 cm si se presentan con enfermedad metastásica	Historia personal de enfermedad maligna

Fuente: Ansquer et al.¹⁸ y Schieda y Siegelman²³.

- Adenoma: visualización unilateral de la glándula que contiene el adenoma. No se visualiza la glándula contralateral porque es hipofuncionante y atrófica debido a la supresión de ACTH por los niveles altos de cortisol circulante que produce el adenoma.
- Carcinoma adrenal: no hay visualización bilateral de las glándulas adrenales. Generalmente acumulan ¹³¹I-NP59 pero de forma insuficiente para su visualización. La producción tumoral de cortisol es suficiente para provocar hipercortisolismo y suprimir la ACTH y la producción hormonal de la glándula contralateral. El grado de diferenciación celular puede ser responsable de que el carcinoma acumule suficiente radiofármaco para ser visualizado, por lo que algunos tumores bien diferenciados pueden objetivarse con ¹³¹I-NP59. Se debe excluir la administración exógena de glucocorticoides o niveles altos de LDL como responsables de la ausencia de captación.
- Hiperplasia nodular bilateral: visualización bilateral asimétrica de las glándulas adrenales. La imagen funcional adquiere importancia porque las exploraciones convencionales pueden diagnosticar erróneamente al paciente de adenoma unilateral, sin informar de la naturaleza bilateral de la enfermedad hasta en el 40% de los casos.
- Detección de remanentes adrenales: en pacientes con adrenalectomía e hipercortisolismo persistente. En pacientes con adrenalectomía unilateral, la glándula contralateral muestra una hiperplasia compensatoria (incluso nodular) y un aumento de captación de ¹³¹I-NP59.

“Punto clave”: En el hipercortisolismo los patrones gammagráficos más frecuentes con ¹³¹I-NP59 son la captación unilateral en el adenoma, la bilateral asimétrica en la hiperplasia nodular bilateral y la ausencia de captación en los carcinomas adrenales.

Hiperaldosteronismo adrenal

El hiperaldosteronismo primario es el exceso de producción de mineralocorticoides en la zona glomerular que ocasiona hipertensión (1-20% de los hipertensos), hipotatemia y alcalosis.

Analíticamente se observa elevación de la aldosterona plasmática y urinaria, supresión del eje renina-angiotensina y alteración

del cociente renina/aldosterona y del test de captopril o infusión salina.

Las 2 principales formas de presentación, que reportan el 90% de los casos, son el adenoma secretor de aldosterona o síndrome de Conn (75% de los casos), que habitualmente es menor de 2 cm, y la hiperplasia bilateral (25%). Es importante el diagnóstico diferencial entre ambas, porque el tratamiento de elección del adenoma es la cirugía, mientras que el de la hiperplasia es el tratamiento conservador con antagonistas de la aldosterona, debido a que una cirugía bilateral provoca una insuficiencia suprarrenal. Se han descrito sensibilidades globales para casos uni y bilaterales de entre el 71 y el 92% según el autor²⁸.

En el hiperaldosteronismo, la gammagrafía corticoadrenal con ¹³¹I-NP59 se realiza bajo supresión con dexametasona. Una exploración sin supresión es poco sensible como consecuencia de la mayor actividad de la zona fascicular productora de cortisol, que no permite visualizar las lesiones pequeñas producidas por el síndrome de Conn en la capa glomerular. La dexametasona retrasa la captación en la zona fascicular hasta el quinto día (en que empieza a captar el tejido adrenal independiente de ACTH) y permite estudiar la capa glomerular. Una visualización adrenal precoz (anterior al quinto día) significa hiperfunción de la zona glomerular y se considera patológica. En la figura 3 se puede observar la evolución de la captación adrenal de ¹³¹I-NP59 en función del tiempo, la presencia o no de supresión y la enfermedad²⁹.

Los patrones gammagráficos con ¹³¹I-NP59 que podemos observar en el hiperaldosteronismo son los siguientes (fig. 4):

- Adenoma: captación unilateral anterior al quinto día postinyección. A partir del quinto día se empieza a visualizar el córtex normal contralateral.
- Hiperplasia bilateral: captación bilateral precoz y previa al quinto día.

“Punto clave”: En el hiperaldosteronismo los patrones más frecuentes con ¹³¹I-NP59 son la captación precoz unilateral en el adenoma y la precoz bilateral en la hiperplasia bilateral.

La captación bilateral de ¹³¹I-NP59 a partir del quinto día no es diagnóstica de hiperaldosteronismo y se debe al inicio de la capta-

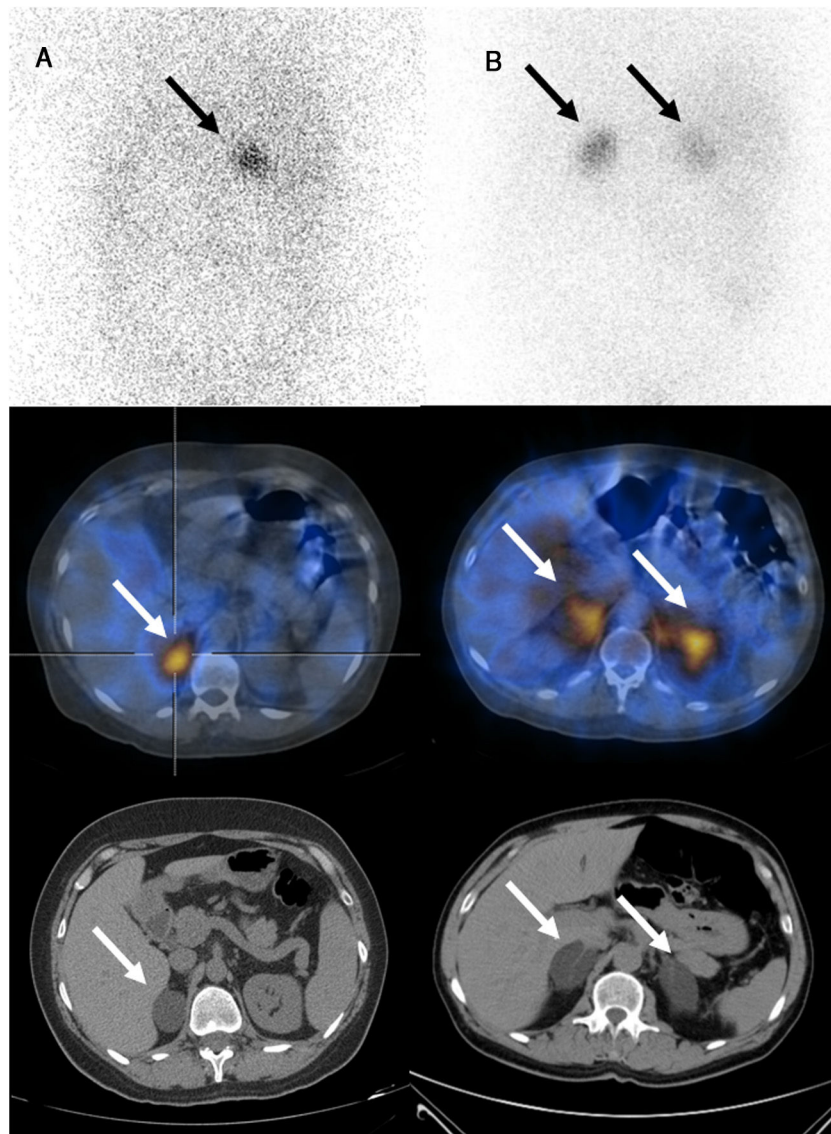


Figura 2. Imágenes en hipercortisolismo. En la columna A, adenoma adrenal derecho, y en la columna B, hiperplasia nodular bilateral. De arriba abajo: proyección planar posterior y SPECT/TC el quinto día tras la administración de ^{131}I -NP59 y TC diagnóstica.

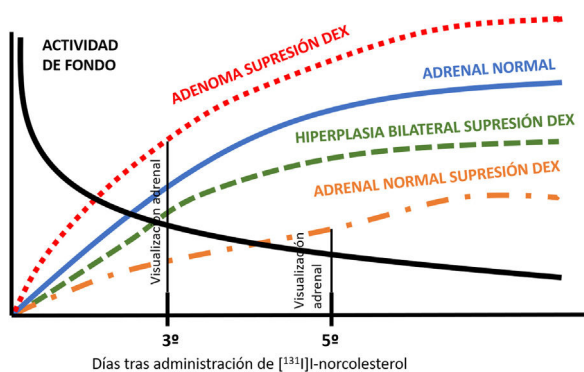


Figura 3. Evolución de la captación adrenal en función del tiempo, la presencia o no de supresión con dexametasona y la enfermedad en la gammagrafía con ^{131}I -NP59. Adaptada de Spyridonidis y Apostolopoulos²⁹.

ción fisiológica de la corteza adrenal. En casos dudosos, se puede retirar la supresión y obtener imágenes al sexto o séptimo día postinyección para valorar la funcionalidad cortical normal. Se debe realizar un diagnóstico diferencial adecuado previo a la exploración

para descartar clínicamente un hiperaldosteronismo secundario, que también puede producir una captación adrenal precoz.

Se ha planteado un protocolo más breve que el descrito en los párrafos anteriores, con adquisiciones a las 24 y/o 48 h y a las 72 h, y retirada de la supresión con dexametasona para realizar una última adquisición al quinto y/o séptimo día. En este protocolo las imágenes hasta el tercer día valoran la corteza suprimida y las del quinto día la funcionalidad sin supresión, y disminuyen la dosis de dexametasona a administrar y los desplazamientos del paciente con resultados similares al protocolo convencional³⁰.

Aunque el cateterismo venoso adrenal es considerado la técnica *gold standard* para valorar la lateralización funcional en el hiperaldosteronismo, es un método invasivo, dependiente del operador, con riesgo de hemorragia adrenal y alta tasa de errores, por lo que la gammagrafía permanece como una valiosa alternativa diagnóstica de especial relevancia en el diagnóstico de la hiperplasia bilateral.

En la **figura 5** se pueden observar de forma esquematizada los principales patrones gammagráficos de captación de ^{131}I -NP59 en el hipercortisolismo y el hiperaldosteronismo.

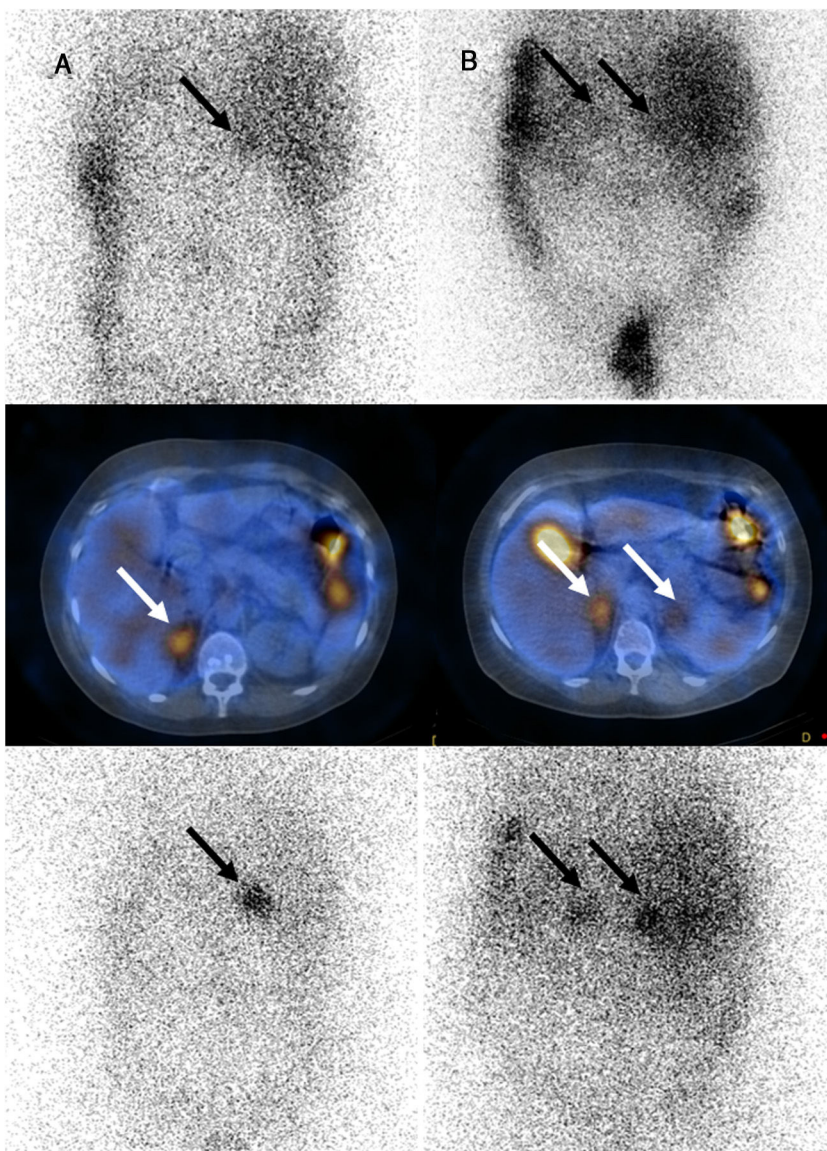


Figura 4. Imágenes en hiperaldosteronismo. En la columna A, adenoma adrenal izquierdo (síndrome de Conn), y en la columna B, hiperplasia bilateral. De arriba abajo: proyección posterior y SPECT/TC el tercer día y proyección posterior el quinto día tras la administración de ¹³¹I-NP59.

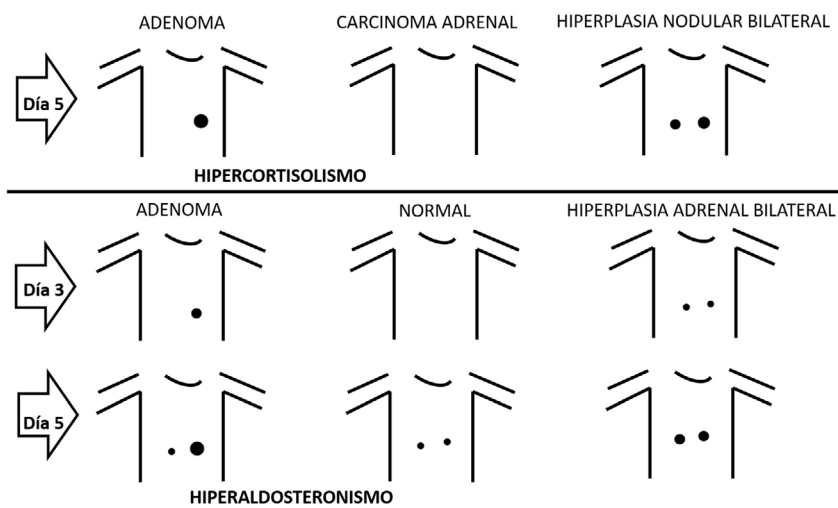


Figura 5. Patrones gammagráficos de captación con ¹³¹I-NP59 en el hipercortisolismo y el hiperaldosteronismo.

Hiperandrogenismo adrenal

La zona reticular es la capa más profunda de la corteza adrenal y la principal responsable de la producción hormonal de andrógenos. Secreta andrógenos débiles como la dehidroepiandrosterona y la androstenediona, responsables de las características sexuales secundarias de las mujeres, en las que su hipersecreción provoca hirsutismo y en casos severos virilización. Otras fuentes de hiperandrogenismo son el exceso de secreción ovárica o el incremento en su conversión periférica a partir de precursores.

La etiología más frecuente es la hiperplasia bilateral por defectos en la síntesis hormonal (como la deficiencia de 21-hidroxilasa) por sí sola o asociada a la hipersecreción ovárica en el síndrome del ovario poliquístico, y más excepcionalmente el adenoma.

Los carcinomas adrenales pueden secretar andrógenos en combinación con glucocorticoides y mineralocorticoides, pero raras veces de forma exclusiva.

La exploración con ¹³¹I-NP59 se realiza bajo supresión con dexametasona y los patrones gammagráficos son análogos a los del hiperaldosteronismo:

- Hiperplasia bilateral: visualización bilateral precoz (anterior al quinto día).
- Adenoma: visualización precoz unilateral o marcadamente asimétrica.
- Normal: visualización bilateral a partir del quinto día.

Alteraciones anatómicas. Manejo del incidentaloma adrenal

Detección y tipo de incidentaloma

Un incidentaloma adrenal es aquella lesión mayor de 1 cm de diámetro descubierta incidentalmente mediante una exploración de imagen que no se realiza bajo la sospecha de enfermedad adrenal³¹. No se incluyen en esta definición las lesiones detectadas en el proceso diagnóstico de cáncer o síndromes hereditarios.

La detección de masas adrenales es un hallazgo cada vez más frecuente por la estandarización de las técnicas de imagen (TC, RM, ecografía) y por ser una zona que se incluye en el campo de muchos estudios, como la TC torácica y los estudios de columna vertebral. Su prevalencia es mayor en pacientes obesos, con diabetes o hipertensión y aumenta con la edad, afectando hasta al 10% de la población de más de 70 años.

Aunque los adenomas adrenales son relativamente frecuentes en la población general (2-9%) y de ellos la mayor parte son benignos y no secretores, es crucial diferenciarlos de una lesión maligna o secretora que precisa cirugía, ya que no hacerlo retrasa el tratamiento, aumenta la severidad de los síntomas y, en el caso del carcinoma corticoadrenal, empeora el pronóstico.

Dentro de los incidentalomas se diferencian:

Incidentalomas benignos vs. malignos

En ausencia de enfermedad neoplásica conocida, las lesiones benignas más frecuentes son, por orden, el adenoma benigno no secretor (70-94%), el quiste adrenal (4-22%), el mielolipoma (7-15%) y el feocromocitoma (0-11%).

Entre los tumores adrenales primarios malignos, los carcinomas adrenocorticales representan el 0,6-1,4%, y con menor frecuencia, otras histologías son el linfoma adrenal, el melanoma, el feocromocitoma maligno y el angiosarcoma.

En la población general las metástasis suponen el 0,2-2,2%, y en el contexto clínico de enfermedad neoplásica extraadrenal, el 50% de las masas adrenales. Las neoplasias que metastatizan con más frecuencia a nivel adrenal son la de pulmón, la de mama, la gástrica,

la ovárica, la renal, el melanoma y las hematológicas, como linfomas y leucemia.

Incidentalomas unilaterales vs. bilaterales

La mayor parte de los incidentalomas son unilaterales, aunque hasta en un 15% pueden ser bilaterales (0,3-0,6% de la población general). Entre las causas más frecuentes de lesiones bilaterales están las metástasis, los adenomas corticales bilaterales y la hiperplasia macronodular bilateral. Esta última es una enfermedad que se produce en pacientes con hipercortisolismo y supresión incompleta con 1 mg de dexametasona nocturna que se origina en ocasiones por la presencia de receptores aberrantes de la zona fascicular, con respuesta a estímulos diversos como la vasopresina o la serotonina.

Protocolo de estudio del incidentaloma adrenal

Se han propuesto múltiples protocolos de estudio con significativas diferencias entre ellos, con el objetivo común de predecir la histología y distinguir lesiones benignas de malignas³².

Ante el hallazgo incidental de una masa adrenal hay que realizar estudios de laboratorio para valorar la funcionalidad de todas las zonas de la corteza y la médula adrenal: niveles de cortisol, ACTH, aldosterona, andrógenos adrenales, iones, test de frenación con dexametasona, catecolaminas plasmáticas y en orina de 24 h, entre otras.

Aunque la propia descripción de incidentaloma excluye las lesiones detectadas en el proceso diagnóstico de cáncer, para un adecuado manejo de los mismos hay que tener presente si hay antecedentes oncológicos en el paciente. También se ha incluido en el algoritmo para una visión más global el feocromocitoma, a pesar de que se produce en la médula adrenal y no es el tema de la revisión. El diagrama del algoritmo diagnóstico en el incidentaloma adrenal se puede observar en la figura 6.

Ante un paciente con antecedentes oncológicos e incidentaloma adrenal se recomienda de entrada la realización de una ¹⁸F-FDG PET/TC. Si es positiva será altamente indicativa de metástasis y si es negativa se sigue el mismo protocolo que para los pacientes sin historial oncológico.

En aquellos pacientes sin antecedentes oncológicos se debe realizar el despistaje de feocromocitoma, secreción autónoma de cortisol y si el paciente es hipertenso, de hiperaldosteronismo, y se debe intentar caracterizar el incidentaloma adrenal con el estudio de imagen inicial. Si la lesión tiene 10 UH o menos o muestra hallazgos inequívocos de una lesión benigna (adenoma o también mielolipoma o quiste no complicado) no son necesarias exploraciones adicionales. Si no se modifica el tamaño de la lesión en 1-2 años, la lesión probablemente será benigna. Si se objetiva crecimiento de la lesión o es indeterminada en los estudios de imagen, el seguimiento es obligado.

En masas adrenales mayores de 4 cm y en ausencia de antecedentes oncológicos se debe plantear la opción quirúrgica.

Dentro de las lesiones menores de 4 cm, en aquellas con producción hormonal de catecolaminas la realización de una PET/TC con ¹⁸F-fluoro-L-DOPA o, como segunda opción, ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, y si no se dispone de estos la exploración con ¹²³I-MIBG, son de utilidad para la valoración del feocromocitoma esporádico³³.

En hipercortisolismos e hiperaldosteronismos con incidentalomas bilaterales, los estudios isotópicos pueden valorar la hiperfunción uni o bilateral de las lesiones y orientar el tratamiento más adecuado.

Una lesión no secretora menor de 4 cm con menos de 10 UH probablemente será un adenoma benigno. En lesiones de más de 10 UH se puede realizar CSI para valorar la caída de señal en RM o TC con contraste con protocolo de lavado que si es mayor del 40%

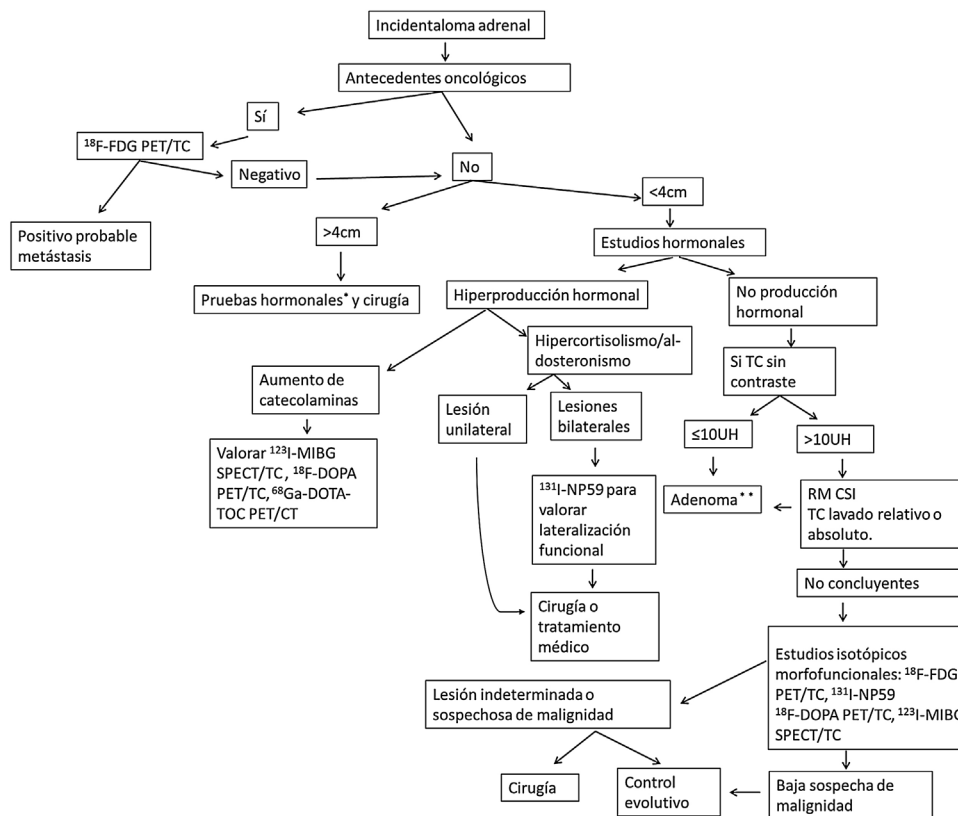


Figura 6. Diagrama del algoritmo diagnóstico de estudios de imagen morfológica y funcional ante un incidentaloma adrenal^{24,32,34}. *Antes de la cirugía se deben realizar pruebas hormonales para descartar un feocromocitoma, ya que en ese caso se debería realizar premedicación para evitar eventos adversos durante la misma. **El hallazgo de menos de 10 UH o lesiones inequívocamente benignas no precisa de exploraciones de imagen adicionales.

en el lavado relativo o del 60% en el absoluto serán indicativos de adenoma.

En las lesiones no secretoras de carácter indeterminado tras TC y RM (entre ellas, adenomas atípicos, metástasis, carcinomas adrenocorticales, linfomas y feocromocitomas sin producción hormonal), las exploraciones isotópicas de imagen funcional ofrecen elevada sensibilidad y especificidad para caracterizar las lesiones adrenales, especialmente las silentes³⁴. La utilización selectiva de radiotrazadores como ¹³¹I-NP59, ¹²³I-MIBG (y más recientemente ¹⁸F-fluoro-L-DOPA) y ¹⁸F-FDG para evaluar, respectivamente, adenomas, feocromocitomas y lesiones malignas, se recomienda para realizar un adecuado diagnóstico y tratamiento.

Se recomienda la ¹⁸F-FDG PET/TC para valorar la naturaleza benigna o maligna de la lesión indeterminada por TC y RM. En aquellos feocromocitomas silentes, la ¹²³I-MIBG y la ¹⁸F-fluoro-L-DOPA permiten no solo caracterizar la lesión primaria, sino evaluar la presencia de lesiones a distancia.

La gammagrafía con ¹³¹I-NP59 permite distinguir adenomas de lesiones no adenomatosas (carcinoma adrenal, metástasis, quistes, hematomas, lipomas, mielolipomas, masas de órganos vecinos).

En función de la correlación en la lateralidad de los hallazgos en exploraciones de imagen funcional con ¹³¹I-NP59 e imagen anatómica, se han descrito 3 patrones:

- Patrón concordante: mayor captación en el lado de la masa. La glándula contralateral puede mostrar diversos grados de supresión. Se produce en los adenomas adrenales benignos. Precisión diagnóstica del 100% para lesiones benignas.
- Patrón discordante: ausencia, disminución o alteración en la captación en el lado de la masa. Corresponde a procesos destructivos y tumorales. En lesiones mayores de 2 cm la precisión es del 100% para descartar lesiones benignas, pero las lesiones entre 1-2 cm

pueden no lateralizar por la limitación en la resolución espacial de la técnica.

- Patrón normal: simétrica sin lateralización. Se produce en masas pseudoadrenales que proceden de órganos vecinos como el páncreas, el estómago o el riñón. Lesiones menores de 2 cm pueden no lateralizar la captación.

Para las lesiones que aun así persisten como indeterminadas se recomienda seguimiento. El papel de la biopsia es controvertido para lesiones adrenales primarias, por presentar baja sensibilidad para la confirmación del carcinoma adrenal, poca modificación del pronóstico del paciente y asociar efectos adversos significativos (entre ellos, la producción de una crisis hipertensiva si se trata de un feocromocitoma)³⁵.

“Punto clave”: Un patrón concordante entre ¹³¹I-NP59 y la imagen anatómica es indicativo de adenoma, un patrón discordante lo es de lesión tumoral y un patrón normal, de lesión extraadrenal.

Utilidad de las técnicas de imagen en la decisión quirúrgica del incidentaloma adrenal

Se debe priorizar la adrenalectomía ante la sospecha de malignidad. El riesgo de malignidad aumenta con el tamaño, por ello el criterio clásico para la indicación de una adrenalectomía ha sido una medida mayor de 4-6 cm, a pesar de que la mayor parte de las lesiones con este tamaño son benignas (el 76-100% según series) y de que se han documentado tumores malignos en lesiones menores de 2,5 cm. Sin embargo, los carcinomas adrenales suponen hasta el 2% de los tumores adrenales menores de 4 cm, el 6% de los tumores entre 4-6 cm y el 25% de los tumores mayores de 6 cm. Las características de agresividad y de malignidad por imagen son, además

del tamaño, la heterogeneidad, la invasión de estructuras vecinas y vasculares abdominales, los bordes mal definidos, el bajo contenido lipídico, unos valores de lavado disminuidos o un crecimiento rápido.

La adrenalectomía unilateral se recomienda en lesiones sospechosas de malignidad, mayores de 4-6 cm o con hipersecreción hormonal de cortisol o aldosterona, y en los pacientes con feocromocitoma asintomáticos u oligosintomáticos.

En los incidentalomas bilaterales de la hiperplasia macronodular bilateral se valora la posibilidad de adrenalectomía bilateral si los niveles de cortisol urinario son más de 3-4 veces la cifra normal, y la unilateral si son del rango de 2-3 veces³⁶. En este último caso, los criterios de qué adrenal reseca son el tamaño y, sobre todo, la captación de ¹³¹I-NP59, reseándose en este caso no la lesión más grande, sino la más funcionante y por tanto dominante, en todo caso siempre valorando las comorbilidades, la decisión del paciente, los niveles de exceso de cortisol y la edad.

Adicionalmente, la captación unilateral de ¹³¹I-NP59 también ha mostrado correlación con el estado hipersecretor adrenal, por lo que la gammagrafía corticoadrenal puede convertir al paciente en candidato a cirugía frente a tratamientos más conservadores³⁷. En pacientes con resultados discordantes entre ¹³¹I-NP59 y TC se debe realizar biopsia para un diagnóstico final.

La adrenalectomía no es de elección en la hiperplasia productora de hiperaldosteronismo, que no se considera un incidentaloma como tal y cuyo tratamiento de primera elección es médico con agonistas de los receptores de mineralocorticoides. En el linfoma adrenal y en la afectación metastásica múltiple por un tumor extraadrenal, el tratamiento es el sistémico de la neoplasia.

“Punto clave”: La captación unilateral de ¹³¹I-NP59 ha mostrado correlación con el estado hipersecretor adrenal, es por ello que la gammagrafía corticoadrenal puede convertir al paciente en candidato a cirugía frente a tratamientos más conservadores. En la hiperplasia macronodular bilateral con hipercortisolismo, el criterio que guía la adrenalectomía no es tan solo el tamaño, sino la captación de ¹³¹I-NP59, con el fin de reseca no la lesión más grande, sino la más funcionante.

Conclusión

Los estudios isotópicos de medicina nuclear siguen teniendo un importante papel en los algoritmos diagnósticos para la caracterización de las lesiones adrenales, ofreciendo una caracterización adrenal no invasiva, con una elevada precisión diagnóstica en la valoración de la malignidad, la funcionalidad y el estado secretor de las lesiones, proporcionando una información complementaria a las técnicas de imagen morfológica para la toma de decisiones terapéuticas.

Son de utilidad para discriminar benignidad de malignidad en los tumores adrenales primarios, y en el paciente con historial oncológico, para valorar la afectación metastásica. Permiten valorar la funcionalidad de las lesiones con producción hormonal y su lateralización en aquellas que son bilaterales, y aportan información adicional para alcanzar el diagnóstico en las lesiones no secretoras que no son caracterizables con las técnicas de imagen convencional.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cvrtlik F, Koranda P, Tichy T. Adrenal disease: A clinical update and overview of imaging. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014;158:23–34.
- Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev.* 1995;16:460–84.
- Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:43–56.
- Gross M, Avram A, Fig L, Rubello D. Contemporary adrenal scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:547–57.
- Elsayes K, Mukundan G, Narra V, Lewis J, Shirkhoda A, Farooki A, et al. Adrenal Masses: MR Imaging Features with Pathologic Correlation. *RadioGraphics.* 2008;28:909–15.
- Wang F, Liu J, Zhang R, Bai Y, Li C, Li B, et al. CT and MRI of adrenal gland pathologies. *Quant Imaging Med Surg.* 2018;8:853–75.
- Avram AM, Fig LM, Gross MD. Adrenal gland scintigraphy. *Semin Nucl Med.* 2006;36:212–27.
- Serena Puig A, Campos Villarino LM. *Procedimientos en medicina nuclear clínica.* 1.ª ed. Pontevedra: L. Campos; 2000.
- Shapiro B, Fig LM, Gross MD, Khafagi F. Radiochemical diagnosis of adrenal disease. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1989;27:265–98.
- Rubello D, Bui C, Casara D, Gross MD, Fig LM, Shapiro B. Functional scintigraphy of the adrenal gland. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:13–28.
- Wong K, Komissarova M, Avram A, Fig L, Gross M. Adrenal cortical imaging with I-131 NP-59 SPECT-CT. *Clin Nucl Med.* 2010;35:865–9.
- Ishimura J, Kawanaka M, Fukuchi M. Clinical application of SPECT in adrenal imaging with iodine-131 6 beta-iodomethyl-19-norcholesterol. *Clin Nucl Med.* 1989;14:278–81.
- La Cava G, Imperiale A, Olianti C, Gheri G, Ladu R, Mannelli C, et al. SPECT semi-quantitative analysis of adrenocortical (131I)-6 beta iodomethyl-norcholesterol uptake to discriminate subclinical and preclinical functioning adrenal incidentaloma. *J Nucl Med.* 2003;44:1057–64.
- Wu M, Liu F, Lin K, Sun J, Chen S. Diagnostic value of adrenal iodine-131 6 beta-iodomethyl-19-norcholesterol scintigraphy for primary aldosteronism: A retrospective study at a medical center in North Taiwan. *Nucl Med Commun.* 2019;40:568–75.
- Kandathil A, Wong K, Wale D. Metabolic and anatomic characteristics of benign and malignant adrenal masses on positron emission tomography/computed tomography: A review of literature. *Endocrine.* 2015;49:6–26.
- Bagheri B, Maurer AH, Cone L, Doss M, Adler L. Characterization of the normal adrenal gland with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2004;45:1340–3.
- Metser U, Miller E, Lerman H, Lievshitz G, Avital S, Even-Sapir E. 18F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *J Nucl Med.* 2006;47:32–7.
- Ansquer C, Scigliano S, Mirallie E, Taieb D, Brunaud L, Sebarg F. 18F-FDG PET/CT in the characterization and surgical decision concerning adrenal masses: A prospective multicentre evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:1669–78.
- Mendichovszky IA, Powlson AS, Manavaki R, Aigbirhio FI, Cheow H, Buscombe JR. Targeted molecular imaging in adrenal disease. An emerging role for metomidate PET-CT. *Diagnostics (Basel).* 2016;6:42.
- Minn H, Salonen A, Friberg J, Roivainen A, Viljanen T, Langsjo J. Imaging of adrenal incidentalomas with PET using 11C-metomidate and 18F-FDG. *J Nucl Med.* 2004;45:972–9.
- Hennings J, Sundin A, Hägg A, Hellman P. 11C-metomidate positron emission tomography after dexamethasone suppression for detection of small adrenocortical adenomas in primary aldosteronism. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395:963–7.
- Boland GWL, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, Goehler AG, Blake MA, Hahn PF. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology.* 2011;259:117–26.
- Schieda N, Siegelman ES. Update on CT and MRI of adrenal nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208:1206–17.
- Oliveira-Caiafa R, Salvador-Izquierdo R, Buñesch-Villalba L, Sebastià-Cerqueda MC, Nicolau-Molina C. Diagnosis and management of adrenal incidentaloma. *Radiologia.* 2010;53:516–30.
- Sebro R, Aslam R, Muglia VF, Wang ZJ, Westphalen AC. Low yield of chemical shift MRI for characterization of adrenal lesions with high attenuation density on unenhanced CT. *Abdom Imaging.* 2015;40:318–26.
- Kazerooni EA, Sisson JC, Shapiro B, Gross MD, Driedger A, Hurwitz GA, et al. Diagnostic accuracy and pitfalls of [iodine-131]6-beta-iodomethyl-19-norcholesterol (NP-59) imaging. *J Nucl Med.* 1990;31:526–34.
- Papierska L, Ćwikła J, Rabijewski M, Glinicki P, Otto M, Kasperlik-Zaluska A. Adrenal ¹³¹I-6β-iodomethyl-norcholesterol scintigraphy in choosing the side for adrenalectomy in bilateral adrenal tumors with subclinical hypercortisolism. *Abdom Imaging.* 2015;40:2453–60.
- Nocaudie-Calzada M, Huglo D, Lambert M, Ernst O, Proye C, Wemeau JL, et al. Efficacy of iodine-131 6β-methyl-iodo-19-norcholesterol scintigraphy and computed tomography in patients with primary aldosteronism. *Eur J Nucl Med.* 1999;26:1326–32.
- Spyridonidis TJ, Apostolopoulos DJ. Is there a role for Nuclear Medicine in diagnosis and management of patients with primary aldosteronism? *Hell J Nucl Med.* 2013;16:134–9.
- Milà López M, Castell-Conesa J, Pifarré Montaner P, Lorenzo Bosquet C, García-Burillo A, Porta Biosca F, et al. Gammagrafía suprarrenal cortical con frenación y supresión de la frenación con dexametasona en el estudio del hiperaldosteronismo primario. *Rev Esp Med Nucl.* 2004;23:324–9.
- Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:851–70.
- Wale DJ, Wong KK, Viglianti BL, Rubello D, Gross MD. Contemporary imaging of incidentally discovered adrenal masses. *Biomed Pharmacother.* 2016;87:256–62.
- Nörling S, Ullrich M, Pietzsch J, Ziegler CG, Eisenhofer G, Grossman A, et al. Current management of pheochromocytoma/paraganglioma: A guide

- for the practicing clinician in the era of precision medicine. *Cancers (Basel)*. 2019;11:1505.
34. Maurea S, Klain M, Mainolfi C, Ziviello M, Salvatore M. The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with nonhypersecreting adrenal masses. *J Nucl Med*. 2001;42:884–92.
 35. Williams AR, Hammer GD, Else T. Transcutaneous biopsy of adrenocortical carcinoma is rarely helpful in diagnosis, potentially harmful, but does not affect patient outcome. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:829–35.
 36. Bourdeau I, El Ghorayeb N, Gagnon N, Lacroix A. Differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2018;179:R57–67.
 37. Bardet S, Rohmer V, Murat A, Guillemot C, Maréchaud R, Chupin M, et al. ¹³¹I-6 beta-iodomethylnorcholesterol scintigraphy: An assessment of its role in the investigation of adrenocortical incidentalomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44:587–96.