

Adenoma suprarrenal productor de aldosterona

Aldosterone-producing adrenal adenoma

DIANA MARÍA RODRÍGUEZ, ALEJANDRO PINZÓN • NEIVA (COLOMBIA)

Resumen

La hipertensión arterial secundaria es más común en individuos menores de 30 años, la mayor parte son de causa renovascular; la etiología endocrina es excepcional, el hiperaldosteronismo primario sólo ocupa de 5-15%, el síndrome de Conn corresponde a 0.05-2.2% de la población de hipertensos y es una de las pocas causas potencialmente curables de hipertensión, por lo que consideramos este caso digno de ser revisado. Se presenta un hombre de 63 años de edad con hipertensión arterial diagnosticada hace 25 años, en tratamiento con múltiples antihipertensivos, incluido el minoxidil sin control de cifras tensionales, que consulta a endocrinología por aparición de vello facial. Se consideró hipertensión arterial secundaria y se halló hipokalemia. La relación de aldosterona y renina elevada, sugería la presencia de hiperaldosteronismo, que se localizó con venografía de suprarrenales. La extirpación quirúrgica de la lesión confirmó el diagnóstico de adenoma adrenocortical. Después de la cirugía mejoró el control de la tensión arterial y tras suspender el minoxidil, la hipertrichosis desaparece. (*Acta Med Colomb 2014; 39: 191-195*).

Palabras clave: adenoma suprarrenal, renina, aldosterona, hipertensión arterial secundaria.

Abstract

Secondary Hypertension is more common in individuals under 30; most have renovascular etiology; endocrine etiology is exceptional; primary hyperaldosteronism is only responsible for 5-15%, Conn syndrome corresponds to 0.05-2.2 % of the hypertensive population and is one of the few potentially curable causes of hypertension, so we consider this case worthy to be revised. A 63 year old man diagnosed with hypertension 25 years ago and treated with multiple antihypertensives including minoxidil, with uncontrolled blood pressure readings, which consults to endocrinology for appearance of facial hair, is presented. Secondary hypertension was considered, and hypokalemia was found. The ratio of aldosterone and high renin, suggested the presence of hyperaldosteronism which was localized by adrenal venography. Surgical removal of the lesion confirmed the diagnosis of adrenocortical adenoma. After surgery, control of blood pressure improved and after discontinuation of minoxidil, hypertrichosis disappears. (*Acta Med Colomb 2014; 39: 191-195*).

Keywords: adrenal adenoma, renin, aldosterone, secondary hypertension.

Dra. Diana María Rodríguez Osorio: Residente Tercer Año de Medicina Interna. Universidad Surcolombiana; Dr. Alejandro Pinzón Tovar: Internista-Endocrinólogo Clínica de Heridas y Trastornos Metabólicos, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva, Huila (Colombia). Correspondencia. Dra. Diana María Rodríguez Osorio. Neiva, Huila (Colombia). E-mail: dianamariarodriguez@gmail.com
Recibido: 11/III/2013 Aceptado: 01/IV/2014

Introducción

La hipertensión e hipocalemia, la supresión en la actividad de la renina y el exceso en la excreción de aldosterona caracterizan al hiperaldosteronismo primario, que fue descrito por primera vez en 1955 por Jerome Conn. El hiperaldosteronismo idiopático bilateral y el adenoma productor de aldosterona son los tipos más comunes de hiperaldosteronismo primario. En ausencia de hipocalemia, la condición se debe sospechar en hipertensión refractaria a tratamiento con múltiples fármacos y aumento principalmente de las cifras diastólicas. En revisiones recientes se ha establecido que más de 50% de los casos cursan con normocalemia, como se

ilustró en un reporte internacional retrospectivo que combinó datos de cinco centros de Italia, Estados Unidos, Singapore, Chile y Australia (1, 2). La hipocalemia espontánea no asociada al uso de fármacos diuréticos orienta al diagnóstico de hiperaldosteronismo primario (3). En 1999 se halló en la Clínica Mayo, que 37% de 120 pacientes tenían hipocalemia y fueron diagnosticados con hiperaldosteronismo primario, 28% tuvieron confirmación quirúrgica de adenoma productor de aldosterona (1).

Estudios prospectivos han sido publicados sobre el uso, para el diagnóstico, de la relación entre la concentración plasmática de aldosterona y la actividad de renina plasmá-

tica. Las guías de práctica clínica de la *Endocrine Society* en el año 2008 recomendaron que la relación de la concentración de aldosterona plasmática y la actividad de renina (CAP/ARP) debería ser usada para la detección de casos de hiperaldosteronismo primario (4-6).

Entre las causas del hiperaldosteronismo primario están: el adenoma productor de aldosterona, la hiperplasia bilateral idiopática, la hiperplasia unilateral idiopática, el carcinoma adrenocortical productor de aldosterona y el aldosteronismo remediable con glucocorticoide. De esta manera, la precisa distinción entre los subtipos de hiperaldosteronismo primario es un paso crítico para decidir el tratamiento (1).

La adrenalectomía, en pacientes con adenomas productores de aldosterona, conlleva a la normalización de la hipocalcemia; la hipertensión arterial se mejora en todos y se cura en aproximadamente 30-60% de los pacientes. Otros estudios reportan que la resección del adenoma productor de aldosterona produce la inmediata corrección de la hipocalcemia y corrige signos clínicos y bioquímicos de hiperfunción adrenal en 98%; sin embargo, a largo plazo la normalización de la presión arterial solo se logra en 20-35% de los casos (8, 9). Estos estudios han arrojado algunos factores predictores de resolución, que incluyen: género femenino, jóvenes, que usan menos de tres medicamentos para lograr el control de sus cifras tensionales, con diagnóstico de hipertensión de menos de seis años y con la presencia de un adenoma menor de 20 mm en su diámetro mayor (10-12).

La evaluación de pacientes pueden requerir uno o más estudios de imágenes, en general la tomografía computada (TC) de glándulas suprarrenales es la primera opción, pero la imagen por resonancia magnética (IRM) se considera el procedimiento de elección. La venografía suprarrenal es un procedimiento invasivo y su utilidad depende de la experiencia del radiólogo y la disponibilidad en las instituciones.

En cuanto al tratamiento, la adrenalectomía unilateral es la opción terapéutica más razonable en un paciente joven, menor de 40 años, con un adenoma productor de aldosterona solitario unilateral (13-15). La normalización de los niveles de aldosterona sérica o el bloqueo de los receptores debe ser parte del plan de manejo en todos los pacientes con hiperaldosteronismo primario, y ello se logra con la adrenalectomía hasta en 98% de los casos (4, 16).

Presentación del caso

Hombre de 63 años de edad, pensionado, profesor de bellas artes, casado, procedente de Neiva con antecedente de hipertensión arterial diagnosticada hace 25 años, en tratamiento con quinalpril, amlodipino, valsartan, minoxidil, prazosin e hidroclorotiazida sin lograr control de cifras tensionales y con elevación progresiva de creatinina, quien consulta por aparición de vello facial luego de la adición de minoxidil. Valorado por primera vez por endocrinología en donde se diagnostica hipertensión severa y se inician estudios para evaluar causas de hipertensión no renovascular, dado reporte de ecografía doppler de arterias renales normal.

Al examen físico se presenta con hipertriosis y por lo demás asintomático a pesar de cifras tensionales de 180/120 mmHg. Durante la pesquisa se documentó hipokalemia, se reemplazaron antihipertensivos por calcioantagonistas y se mantuvo el prazosin durante seis semanas, para solicitar el perfil bioquímico y hormonal, cuyos resultados se muestran en las Tablas 1 y 2 respectivamente. El nivel plasmático de aldosterona fue de 1715 pmol/l, con lo cual se consideró la posibilidad de hiperaldosteronismo primario y se solicitó test con solución salina una vez corregido el nivel de potasio sérico (Tabla 3). Al confirmar la presencia de hiperaldostero-

Tabla 1. Perfil bioquímico del paciente.

Parámetro	Valor del paciente	Rango de referencia
Creatinina(mg/dL)	1.65	0.8-1.3
BUN (mg/dL)	21	6-20
Glucosa (mg/dL)	94	70-100
Na (mmol/L)	144	136-145
K (mmol/L)	2.96	3.5 -5.0
Cl (mmol/L)	119.2	98-107
Proteínas en orina	Negativo	

Tabla 2. Perfil hormonal del paciente.

Parámetro	Valor del paciente	Rango de referencia
Aldosterona (pmol/L)	1715 pmol/L	105-935
Metanefrinas totales en orina (mcg/24h)	422 (volumen urinario 1950 cc)	<900
Normetanefrinas en orina (mcg/24h)	349	<600
Metanefrinas en orina (mcg/24h)	74	<300
Ácido vanilmandélico (mg/24h)	6.1 (volumen urinario 2950)	2-14
Catecolaminas totales en plasma (pg/mL)	9.6	
Adrenalina (pg/mL)	9.6	
Noradrenalina (pg/mL)	154.3	
Cortisol orina 24 horas (ug/24 h)	72.12 (volumen urinario 2950)	20-130
Cromogranina A (U/L)	19.9	

Tabla 3. Test post 2 litros de SSN.

Parámetro	Valor del paciente	Rango de referencia
Test con SSN		
K (mEq/L)	4.2	3.5-5.0
Renina basal (mU/L)	3.3	6.48-59
Renina total 2 horas post 2 L SSN (mU/L)	7	6.48-59
Aldosterona basal (pmol/L)	240	27-442
Aldosterona 2 h post 2L SSN (pmol/L)	66	27-442
Relación aldosterona/renina	72	

nismo, se toma tomografía axial computarizada que muestra imagen redondeada del brazo medial de la glándula suprarrenal izquierda que en el contexto clínico podría corresponder a un adenoma secretor (Figura 1). Con estos hallazgos se descarta síndrome de Cushing y/o feocromocitoma y se configura el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario y masa suprarrenal izquierda, se solicita realizar cateterismo de vasos adrenales con toma de muestra para medición de aldosterona, renina y cortisol en las venas suprarrenales derecha e izquierda y en la vena femoral derecha (Tabla 4). La relación aldosterona adrenal /aldosterona periférica fue mayor del lado izquierdo (1.8 vs 0.6). Al confirmar el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario por adenoma suprarrenal izquierdo productor de aldosterona, se consideró candidato a tratamiento quirúrgico, fue a adrenalectomía laparoscópica, con evolución postoperatoria adecuada, recibiendo losartan y espironolactona al egreso hospitalario. El estudio anatomopatológico reportó adenoma adrenocortical confirmando el diagnóstico. En control ambulatorio por

endocrinología se halló mejoría de las cifras tensionales, la creatinina era similar al preoperatorio (1.54 mg/dL), pero se elevaron los niveles séricos de potasio (7.43 mmol/L), por lo que se sustituyó la medicación ordenada por calcioantagonista, normalizando sus niveles de potasio y manteniendo el control de cifras tensionales hasta la fecha. La hipertricosis desapareció tras la suspensión del minoxidil.

Discusión

El aldosteronismo primario afecta de 5-15% de los pacientes con hipertensión, se presenta principalmente entre la cuarta y quinta década de la vida, y manifestaciones de debilidad muscular y parestesias pueden estar relacionadas al trastorno electrolítico asociado. En algunos casos, la hipocalcemia se desencadena sólo con la utilización de diuréticos como tratamiento antihipertensivo.

El estudio inicial de este tipo de pacientes debe establecer la aldosterona plasmática, la actividad o la concentración de renina (mU/L) y su relación; con ello, se puede distinguir entre hiperaldosteronismo primario o secundario. Si no se dispone de la posibilidad de establecer la actividad de renina plasmática (expresada en ng/mL/hr) se realiza la conversión desde concentración directa usando el factor 8.2 cuando se usa la prueba Bio-Rad Renina II RIA o 12 cuando se usa la prueba de quimioluminiscencia (7). Debido a la falta de uniformidad en los protocolos y a la variabilidad de las pruebas, la mayoría de los grupos usan puntos de corte en la relación entre 20-40. Si la relación es menor de 20 sugiere causa secundaria.

En el caso presentado la relación de concentración de aldosterona sobre renina plasmática fue de 72, como estudios complementarios se realizaron: tomografía de adrenales y venografía de las glándulas que localizaron la lesión, el tratamiento planteado fue la cirugía que ofrecía probabilidades de cura. En otros casos se prefieren el uso de la resonancia magnética como estudios de imagen inicial, ya que las glándulas suprarrenales requieren de mayor resolución (14, 15, 17). Determinar la etiología de la hipertensión en estos casos permite frenar el daño de órganos blanco esenciales, disminuyendo el número de eventos isquémicos cardiacos y no cardiacos asociados a la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (18-21, 25). En ocasiones, como en nuestro caso, la hipertensión refractaria es la única presentación y la causa de las complicaciones (26, 27).

Las imágenes ayudan a establecer si el hiperaldosteronismo primario es idiopático o secundario a adenoma y si



Figura 1. Tomografía axial computarizada. Imagen redondeada que compromete el brazo medial de la glándula suprarrenal izquierda.

Tabla 4. Perfil hormonal de muestras de venas suprarrenales obtenidas en venografía suprarrenal.

Muestra	Parámetro	Valor del paciente	Parámetro	Valor del paciente	Parámetro	Valor del paciente
Suprarrenal derecha	Aldosterona (pmol/L)	24.8	Renina (mU/L)	10.9	Cortisol (nmol/L)	200.6
Suprarrenal izquierda	Aldosterona (pmol/L)	73.9	Renina (mU/L)	13.3	Cortisol (nmol/L)	284.5
Femoral derecha	Aldosterona (pmol/L)	40.5	Renina (mU/L)	10.9	Cortisol (nmol/L)	300.9

es unilateral o bilateral (28, 29). En un artículo publicado en el año 2012, se indicó que un adenoma típico de más de 10 mm visto en la TC, en un paciente mayor de 40 años está siempre asociado con venografía adrenal lateralizada, el análisis sugiere que la venografía puede ser omitida en pacientes con un adenoma de Conn típico de al menos 8 mm si está asociado a potasio menor de 3.5 mmol/L y/o una tasa de filtración glomerular de por lo menos 100 mL/min/1.73 m². Si estas condiciones se cumplen, el paciente podría ser llevado directamente a cirugía (16). Sin embargo, debe tenerse en cuenta, que cuando la TC resulta normal, algunos adenomas productores de aldosterona pueden ser catalogados como hiperplasia bilateral idiopática. Los pacientes con adenomas productores de aldosterona en general son menores de 50 años, tienen hipertensión arterial más severa, mayor prevalencia de hipocalemia, y niveles más elevados de aldosterona plasmática (>691 pmol/L).

Los pacientes que encajan en esta descripción son considerados con alta probabilidad de padecer adenoma. Estos factores no son absolutos predictores de enfermedad suprarrenal unilateral o bilateral (13).

Algunos estudios han mostrado que la TC contribuye poco en la lateralización de la lesión, y que el muestreo venoso es esencial para dirigir la terapia en pacientes con aldosteronismo primario que tengan altas probabilidades de adenomas productores de aldosterona. El muestreo venoso de suprarrenales es un procedimiento difícil, puesto que la vena suprarrenal es pequeña, la tasa de éxito depende de la eficiencia del angiógrafo. De acuerdo con la revisión de 47 reportes, la tasa de éxito en la canalización de la vena suprarrenal en 384 pacientes es de 74% (14).

La gammagrafía nuclear con yodo colesterol es otro método posible para distinguir la enfermedad unilateral de la hiperplasia bilateral, pero son difíciles de interpretar en pacientes bajo tratamiento con varios antihipertensivos. La espironolactona debe ser suspendida al menos seis semanas antes de los estudio (5).

La normalización de los niveles de tensión arterial no debe ser la única meta en el manejo del paciente con hiperaldosteronismo primario. Los receptores a mineralocorticoides están presentes en el corazón, cerebro, y vasos sanguíneos, además del riñón y colon. La aldosterona induce la fibrosis miocárdica por estímulo de los fibroblastos o necrosis fibrinoide. Una correlación clínica de esto es el "Randomized Aldactone Evaluation Study" en el que la espironolactona produjo una reducción de 30% de mortalidad en pacientes con falla cardíaca clase IV. La asociación de eventos isquémicos cardíacos está relacionada con la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (19, 20).

Cuando se aleatorizan pacientes con hiperaldosteronismo primario por edad, sexo, tensión arterial y duración de la hipertensión, ellos tienen mediciones de masa ventricular izquierda mayores comparada con otros tipos de hipertensión (por ejemplo: feocromocitoma, enfermedad de Cushing e hipertensión esencial). La normalización de los niveles de

aldosterona sérica o el bloqueo de los receptores debe ser parte del plan de manejo en todos los pacientes con hiperaldosteronismo primario dada la inducción de daño de órgano blanco (22-24).

De las opciones de tratamiento quirúrgico la adrenalectomía laparoscópica es la opción de tratamiento preferida para pacientes con adenoma, o hiperplasia suprarrenal unilateral. El control de la tensión arterial mejora en cerca de 100% de los pacientes en el posoperatorio. Regularmente la hipertensión mejora en los 30-90 días del posquirúrgico. La adrenalectomía resulta ser a largo plazo más costo efectiva que la terapia farmacológica (6, 15).

Conclusión

El presente caso tiene el objetivo de establecer la importancia que tiene iniciar un protocolo para el estudio de todo paciente con sospecha de hipertensión secundaria, hipertensión refractaria a tratamiento y/o con alteraciones electrolíticas, ya que de tratarse de un hiperaldosteronismo primario por adenoma suprarrenal, las posibilidades de adecuado control antihipertensivo son cercanas a 100% y de curación de 30%, reduciendo morbilidad y mortalidad, con amplios beneficios para el paciente en especial si es joven y no posee daño de órgano blanco.

Referencias

1. Conn JW. Presidential address. Part II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome, 1955. *J Lab Clin Med* 1990; **116**: 253-267.
2. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**: 1045.
3. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 2293.
4. Young Jr WF. Primary aldosteronism— Changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003; **144**(6): 2208-2213.
5. R Foo, K M O'Shaughnessy, M J Brown. Hyperaldosteronism: recent concepts, diagnosis, and management. *Postgrad Med J* 2001; **77**: 639-644.
6. Celen O, O'Brien MJ, Melby JC, Beazley RM. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med* 2001; **135**: 258-261.
7. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 3266.
8. Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients. *Hypertension* 2008; **51**: 1366-1371.
9. Blumenfeld JD, Sealey JE, Schlusssel Y, et al. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Ann Int Med* 1994; **121**: 877-885.
10. Zarnegar R, Young WF, Jr, Lee J, et al. The aldosteronoma resolution score: predicting complete resolution of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma. *Ann Surg* 2008; **247**: 511-518.
11. Fukudome Y, Fujii K, Arima H, et al. Discriminating factors for recurrent hypertension in patients with primary aldosteronism after adrenalectomy. *Hypertens Res* 2002; **25**: 11-18.
12. Goh BK, Tan YH, Yip SK, et al. Outcome of patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for primary hyperaldosteronism. *JSLs* 2004; **80**: 320-325
13. W. F. Young, Jr., and M. J. Hogan. *Trends Endocrinol Metab* 1994; **5**: 97-106.
14. Rossi GP, Sacchetto A, Chiesura-Corona M, De Toni R, Gallina M, Feltrin GP. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 1083-1090.
15. Sywak M, Pasięka JL. Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy

- in patients with primary hyperaldosteronism. *Br J Surg* 2002; **89**: 1587–1593.
16. **Küpers EM1, Amar L, Raynaud A, Plouin PF, Steichen O.** A clinical prediction score to diagnose unilateral primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 3530–3537.
 17. **Doppman JL, Gill Jr JR.** Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. *Radiology* 1996; **198**: 309–312.
 18. **Young Jr WF, Klee GG.** Primary aldosteronism: diagnostic evaluation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; **17**: 367–395.
 19. **Brilla CG, Pick R, Tan LB, Janicki JS, Weber KT.** Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1990; **67**: 1355–1364.
 20. **Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A.** The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; **341**: 709–717.
 21. **Rocha R, Williams GH.** Rationale for the use of aldosterone antagonists in congestive heart failure. *Drugs* 2002; **62**: 723–731.
 22. **Tanabe A, Naruse M, Naruse K, Hase M, Yoshimoto T, Tanaka M, cols.** Left ventricular hypertrophy is more prominent in patients with primary aldosteronism than in patients with other types of secondary hypertension. *Hypertens Res* 1997; **20**: 85–90.
 23. **Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, Palatini P, Graniero GR, Canali C.** Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. *Circulation* 1997; **95**: 1471–1478.
 24. **Shigematsu Y, Hamada M, Okayama H, Hara Y, Hayashi Y, Kodama K.** Left ventricular hypertrophy precedes other targetorgan damage in primary aldosteronism. *Hypertension* 1997; **29**: 723–727.
 25. **Young Jr WF.** Primary aldosteronism: a common and curable form of hypertension. *Cardiol Rev* 1999; **7**: 207–214.
 26. **Lim P O, Young WF, MacDonald TM.** A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2001; **19**: 353–36.
 27. **Burl R.** Don, Morris Schambelan Hipertension endocrina: Francis S Greenspan David G Gardner. Basic and Clinical Endocrinology. EUA:Mc Graw-Hill Companies Appleton Lange, 2004: 440–445.