

## DOCUMENTO DE CONSENSO

# Guía práctica sobre la evaluación inicial, seguimiento y tratamiento de los incidentalomas adrenales. Grupo de patología adrenal de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición



Marta Araujo-Castro<sup>a,\*</sup>, Marta Iturregui Guevara<sup>b</sup>, María Calatayud Gutiérrez<sup>c</sup>, Paola Parra Ramírez<sup>d</sup>, Paola Gracia Gimeno<sup>e</sup>, Felicia Alexandra Hanzu<sup>f</sup> y Cristina Lamas Oliveira<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de La Paz, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España

<sup>f</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>g</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

Recibido el 19 de febrero de 2020; aceptado el 3 de marzo de 2020

### PALABRAS CLAVE

Incidentaloma adrenal;  
Secreción autónoma de cortisol;  
Test de supresión con dexametasona;  
Suprarrenalectomía

**Resumen** La evaluación inicial de los incidentalomas adrenales se centra en dos objetivos: descartar malignidad y descartar funcionalidad. Para ello se debe realizar una historia clínica detallada, obtener una valoración radiológica adecuada y un estudio bioquímico-hormonal completo. La entidad que más dudas genera, por la falta de consenso en su definición, es la secreción autónoma de cortisol. Nuestra recomendación es que, salvo para valores de cortisol  $< 1,8 \mu\text{g/dl}$  en el test de supresión con dexametasona que descartan secreción autónoma de cortisol, y  $\geq 5 \mu\text{g/dl}$  que establecen el diagnóstico; se debe emplear una definición combinada de test de supresión con dexametasona  $\geq 3 \mu\text{g/dl}$  y al menos uno de los siguientes: cortisol libre urinario elevado, ACTH  $< 10 \text{ pg/ml}$  o cortisol nocturno (sérico y/o salival) elevado para establecer el diagnóstico de secreción autónoma de cortisol. En el seguimiento se debe repetir el test de supresión con dexametasona, generalmente de forma anual, individualizando en función de los resultados de las pruebas previas y de la presencia de comorbilidades potencialmente relacionadas con el hipercortisolismo.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [martaazul.2a@hotmail.com](mailto:martaazul.2a@hotmail.com) (M. Araujo-Castro).

La prueba radiológica inicial de elección para la caracterización de los incidentalomas adrenales es la tomografía axial computarizada sin contraste, pero no existe acuerdo unánime sobre el seguimiento posterior. Nuestra recomendación general es repetir la prueba de imagen a los 6-12 meses del diagnóstico (en función de las características radiológicas de la lesión). Si la lesión se mantiene estable y no existen características indeterminadas, no serían necesarios más estudios radiológicos.

Consideramos que los pacientes con secreción autónoma de cortisol con comorbilidades potencialmente relacionadas con el hipercortisolismo, especialmente si existe un control deficiente y se trata de pacientes jóvenes, se pueden beneficiar de una suprarrenalectomía unilateral. La indicación de suprarrenalectomía unilateral es clara en pacientes con síndromes hormonales manifiestos o sospecha de malignidad.

Como conclusión, los incidentalomas adrenales deben ser valorados de forma integral, teniendo en cuenta las posibles manifestaciones clínicas y comorbilidades relacionadas con síndromes hormonales o malignidad; un estudio hormonal completo (teniendo en cuenta las situaciones que pueden conllevar resultados falsamente positivos y negativos) y radiológico adecuado. En base a los resultados de la evaluación inicial se planificará el seguimiento y/o tratamiento.

© 2020 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Adrenal incidentaloma;  
Autonomous cortisol secretion;  
Dexamethasone suppression test;  
Adrenalectomy

## Practical guide on the initial evaluation, follow-up, and treatment of adrenal incidentalomas Adrenal Diseases Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition

**Abstract** Initial evaluation of adrenal incidentalomas should be aimed at ruling out malignancy and functionality. For this, a detailed clinical history should be taken, and an adequate radiographic assessment and a complete blood chemistry and hormone study should be performed. The most controversial condition, because of the lack of consensus in its definition, is autonomous cortisol secretion. Our recommendation is that, except when cortisol levels  $< 1.8 \mu\text{g/dL}$  in the dexamethasone suppression test rule out diagnosis and levels  $\geq 5 \mu\text{g/dL}$  establish the presence of autonomous cortisol secretion, diagnosis should be based on a combined definition of dexamethasone suppression test  $\geq 3 \mu\text{g/dL}$  and at least one of the following: elevated urinary free cortisol, ACTH level  $< 10 \text{ pg/mL}$ , or elevated nocturnal cortisol (in serum and/or saliva). During follow-up, dexamethasone suppression test should be repeated, usually every year, on an individual basis depending on the results of prior tests and the presence of comorbidities potentially related to hypercortisolism.

The initial radiographic test of choice for characterization of adrenal incidentalomas is a computed tomography scan without contrast, but there is no unanimous agreement on subsequent monitoring. Our general recommendation is a repeat imaging test 6-12 months after diagnosis (based on the radiographic characteristics of the lesion). If the lesion remains stable and there are no indeterminate characteristics, no additional radiographic studies would be needed.

We think that patients with autonomous cortisol secretion with comorbidities potentially related to hypercortisolism, particularly if they are young and there is a poor control, may benefit from unilateral adrenalectomy. The indication for unilateral adrenalectomy is clear in patients with overt hormonal syndromes or suspected malignancy.

In conclusion, adrenal incidentalomas require a comprehensive evaluation that takes into account the possible clinical signs and comorbidities related to hormonal syndromes or malignancy; a complete hormone profile (taking into account the conditions that may lead to falsely positive and negative results); and an adequate radiographic study. Monitoring and/or treatment will be decided based on the results of the initial evaluation.

© 2020 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Los incidentalomas adrenales (IA) se definen como lesiones adrenales asintomáticas, con un tamaño mayor o igual a

1 cm, detectadas en pruebas de imagen no realizadas por sospecha de patología adrenal ni en el estudio de extensión de patología tumoral extraadrenal<sup>1,2</sup>. Suponen un motivo de consulta muy frecuente en las consultas de Endocrinología

debido a su elevada prevalencia que se estima en un 2% en la población general y de hasta un 7% en la población mayor de 70 años<sup>1</sup>.

Una vez que se detecta un IA es importante la realización de un cribado hormonal y valoración radiológica adecuados, sin olvidar la importancia de realizar una historia clínica completa. El objetivo es detectar aquellas lesiones funcionantes y/o malignas, asociadas a un incremento de la morbimortalidad, y, por tanto, subsidiarias de tratamiento, habitualmente suprarrenalectomía<sup>3</sup>.

La prevalencia de malignidad se sitúa entre un 1,2-12% en las diferentes series<sup>2</sup>, aunque algunos autores coinciden en que esta prevalencia se encuentra probablemente sobreestimada por un sesgo de selección<sup>4,5</sup>. Por otra parte, aunque la mayor parte de los IA son benignos y no secretan hormonas en exceso, hasta el 20-30% de los IA presentan hipersecreción hormonal, siendo la secreción autónoma de cortisol (SAC) la alteración más frecuente<sup>6</sup>. Este término hace referencia a los portadores de IA con evidencia bioquímica de exceso de cortisol, pero sin los signos clínicos «específicos» de síndrome de Cushing (SC)<sup>7</sup>. Dichos pacientes presentan un mayor riesgo cardiometabólico<sup>2,6,8-11</sup>, por lo que su correcta identificación es de gran importancia. No obstante, las pruebas hormonales de las que disponemos en la actualidad para su diagnóstico presentan múltiples limitaciones, con un elevado porcentaje de falsos positivos y negativos<sup>6</sup>. Todavía no existe consenso sobre su definición, y aunque la mayoría de los expertos consideran que el test de supresión con 1 mg de dexametasona (TSD) es la prueba más adecuada para el cribado de SAC, no existe unanimidad sobre qué punto de corte se debe emplear<sup>2,3,12-14</sup>.

El objetivo de este trabajo es consensuar una serie de recomendaciones prácticas, basadas en la mayor evidencia científico-clínica disponible, sobre la evaluación inicial, el seguimiento y el tratamiento de los pacientes con IA, tanto no funcionantes como con SAC, posible SAC, y otras situaciones especiales como son los IA indeterminados y la hiperplasia suprarrenal bilateral con SAC.

En el texto no se desarrollará, más allá del cribado, el apartado de feocromocitoma, hiperaldosteronismo primario (HAP), SC florido, ni lesiones adrenales malignas, dado que se encuentra fuera del alcance de este trabajo y ya existen guías específicas para estas situaciones.

## Evaluación inicial

El estudio inicial del IA tiene dos objetivos básicos:

- Descartar malignidad mediante los datos clínicos y las técnicas de imagen.
- Descartar funcionalidad mediante la historia clínica y los estudios bioquímico-hormonales.

## Valoración clínica

La historia clínica debe ir dirigida a descartar síntomas y signos sugestivos de malignidad y de funcionalidad endocrina, valorar la presencia de comorbilidad asociada a un exceso de cortisol (tabla 1), registrar el peso, la talla, el perímetro abdominal y la tensión arterial, y tener en cuenta las posibles situaciones que puedan dar lugar a interferencias en los resultados de las pruebas funcionales para así individualizar en cada caso el protocolo diagnóstico a seguir.

También es preciso valorar la necesidad de completar el estudio diagnóstico en pacientes con mal pronóstico por otras patologías o de edad avanzada donde el diagnóstico etiológico de la lesión adrenal no va a procurar mejoras en su pronóstico vital ni en su calidad vida o no va a conllevar cambios en la actitud terapéutica. Así como, explicar al paciente la naturaleza probablemente benigna de esta entidad y los estudios a realizar, para lo cual puede ser de utilidad el documento informativo para pacientes sobre IA disponible en la web de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) ([https://www.seen.es/docs/apartados/2376/Seen\\_OK.pdf](https://www.seen.es/docs/apartados/2376/Seen_OK.pdf)).

## Estudio radiológico

Para la caracterización de la lesión adrenal, y poder así descartar malignidad, en el estudio inicial se debe realizar una prueba de imagen con precisión suficiente. La tomografía axial computarizada (TAC) sin contraste es la técnica recomendada para la caracterización de los IA<sup>2</sup>. El principal criterio para definir benignidad viene determinado por la densidad de la lesión expresada en unidades Hounsfield (UH). Una densidad  $\leq 10$  UH en una zona sólida del nódulo

**Tabla 1** Clínica asociada a lesiones adrenales con funcionalidad bioquímica y comorbilidades asociadas a la secreción autónoma de cortisol

	Síntomas y signos
Feocromocitoma	HTA, síntomas paroxísticos (sudoración, palpitaciones, cefalea, palidez...)
Síndrome de Cushing	Obesidad troncular, aumento grasa supraclavicular/giba, atrofia muscular proximal, equimosis, estrías, plétora facial, osteoporosis, HTA, DM2/ alteración metabolismo HC
Hiperaldosteronismo primario	HTA severa; HTA de difícil control (precisando $\geq 3$ fármacos); HTA en pacientes jóvenes; historia familiar de HTA de inicio temprano $\pm$ hipopotasemia
Carcinoma adrenocortical	Síntomas por efecto masa, síntomas de hipercortisolismo grave, hiperandrogenismo, cuadro constitucional
Comorbilidades asociadas a SAC	HTA, DM2/alteración del metabolismo de HC, obesidad, dislipemia, osteoporosis/fracturas vertebrales

DM2: diabetes tipo 2; HC: hidratos de carbono; HTA: hipertensión arterial; SAC: secreción autónoma de cortisol.

**Tabla 2** Características radiológicas típicas de las lesiones suprarrenales más importantes

Adenoma típico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Redondo, bordes lisos y homogéneo</li> <li>- Baja atenuación en TAC sin contraste (&lt; 10 UH)</li> <li>- Pérdida de señal en oposición de fase en RMN</li> <li>- Isointenso con el hígado en T1 y T2 en RMN</li> </ul>
Adenoma pobre en lípidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lavado rápido en TAC con contraste (&gt; 60% de lavado absoluto o &gt; 40% de lavado relativo)</li> <li>- Redondo, bordes lisos y homogéneo</li> <li>- &gt; 10 UH en TAC sin contraste</li> <li>- Puede tener o no pérdida de señal en oposición de fase en RMN</li> <li>- Lavado rápido en TAC con contraste (&gt; 60% de lavado absoluto o &gt; 40% de lavado relativo)</li> </ul>
Feocromocitoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Heterogéneo (cambios hemorrágicos y quísticos) de tamaño variable</li> <li>- Vascularización aumentada</li> <li>- Elevada atenuación en TAC (&gt; 20UH)</li> <li>- Hiperintenso en T2 en RMN (70%)</li> <li>- Retraso en lavado de contraste en TAC con contraste</li> </ul>
Mielolipoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de captación con respecto a hígado en el PET</li> <li>- Densidad variable, presencia de grasa macroscópica</li> <li>- Muy baja atenuación en TAC sin contraste (&lt; -20 UH, frecuentemente &lt; -50)</li> <li>- Pérdida de señal en oposición de fase en RMN</li> </ul>
Carcinoma suprarrenal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Irregular, heterogéneo, &gt; 4 cm con calcificaciones y hemorragia</li> <li>- Elevada atenuación en TAC (&gt; 20UH), realce heterogéneo tras contraste en TAC</li> <li>- Retraso en lavado de contraste</li> <li>- RMN: hipointenso T1. Moderada hiperintensidad T2</li> <li>- SUV máx elevado en PET-FDG</li> </ul>
Metástasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Irregulares, heterogéneas y a menudo bilaterales</li> <li>- Elevada atenuación en TAC (&gt; 20UH), realzan tras contraste en TAC</li> <li>- Retraso en lavado de contraste</li> <li>- RMN: hipointensas en T1. Moderada hiperintensidad en T2</li> <li>- SUV máx elevado en PET-FDG</li> </ul>

PET-FDG: tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa; RMN: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computarizada.

Fuente: Wang et al.<sup>16</sup>, Canu et al.<sup>17</sup>, Boland et al.<sup>18</sup>, Dunnick et al.<sup>19</sup> y Taffel et al.<sup>20</sup>.

sin necrosis descarta malignidad con una alta probabilidad y está presente en adenomas y tumores con gran contenido graso como los mielolipomas. De tal manera que, en ausencia de patología oncológica, una lesión homogénea, con bordes lisos y  $\leq 10$  UH puede ser clasificada como adenoma (y por tanto benigna)<sup>15</sup>. Asimismo, otras características de la lesión como su tamaño, apariencia o estabilidad pueden orientarnos hacia una naturaleza benigna<sup>16-20</sup> (tabla 2).

Sin embargo, el 30% de los adenomas tienen una densidad  $> 10$ UH. Estos son los llamados adenomas pobres en lípidos, y no van a poder caracterizarse únicamente por la densidad en la TAC sin contraste, precisando tener en cuenta otras características<sup>16-20</sup> (tabla 2) y/o diferentes técnicas de imagen para su correcta caracterización. La prueba más estandarizada es la TAC con contraste (con medición del lavado del contraste), aunque la resonancia magnética nuclear (RMN) puede ser útil, como segunda prueba de imagen, en adenomas con densidades entre 10-30 UH<sup>21</sup>.

Históricamente, se ha establecido el punto de corte de  $> 4$  cm como de sospecha de malignidad y como criterio para indicar cirugía. No obstante, muchas lesiones benignas y que posiblemente no requieran acciones terapéuticas pueden ser  $> 4$  cm (mielolipomas, quistes, etc.). En la actualidad se recomienda prestar más atención a las características de densidad y no tanto al tamaño para establecer la sospecha de malignidad<sup>22</sup>.

En la TAC con contraste los adenomas típicamente presentan realce y lavado rápido tras la administración del contraste intravenoso. Así, los adenomas se pueden caracterizar mediante el cálculo de los valores de lavado absoluto y relativo de la lesión tras los 15 min de la administración del contraste. Un lavado absoluto mayor o igual 60% y un lavado relativo mayor o igual al 40% son típicos de adenoma. Estos resultados tienen un elevado valor predictivo positivo para el diagnóstico de adenoma, con una sensibilidad del 98% y una especificidad del 92%<sup>23</sup>. Se debe tener en cuenta que los cálculos de lavado no tienen utilidad en la caracterización de masas con focos de baja atenuación no homogénea (necrosis o áreas quísticas).

La RMN mediante la técnica de desplazamiento químico (chemical shift), basada en la adquisición de imágenes con eco de gradiente ponderadas en T1 en fase y oposición de fase que permite detectar la presencia de lípidos intracitoplasmáticos, ha sido la más estudiada para la caracterización de los IA. Los adenomas ricos en lípidos pierden la señal en las secuencias de oposición de fase comparado con las imágenes en fase, mientras que las lesiones malignas y los feocromocitomas permanecen invariables. Los estudios dinámicos mediante la administración de contraste y protocolos con secuencias potencias en T1 y T2 con saturación grasa y después de la administración de contraste pueden ser de utilidad. Se considera que la RMN presenta una

sensibilidad y especificidad similar a la TAC sin contraste para el diagnóstico de adenoma, con una sensibilidad algo mayor para el diagnóstico de algunos adenomas pobres en lípidos que presentan >10 UH. Sin embargo, esta sensibilidad decae para lesiones con >30 UH, donde la TAC con contraste resulta de mayor utilidad<sup>18,24</sup>. Se recomienda la RMN como primera prueba de imagen cuando se quiere evitar radiaciones ionizantes (niños/as o mujeres embarazadas).

Las técnicas de medicina nuclear tienen una utilidad limitada para la caracterización de los IA. La tomografía con emisión de positrones con 18-fluoro-desoxi-glucosa asociada a TAC (PET-TAC con 18FDG), tiene un elevado valor predictivo negativo y puede ser de utilidad para descartar malignidad cuando otras técnicas de imagen no hayan sido de utilidad, pero no debe ser utilizada como prueba de rutina debido a la posibilidad de falsos positivos en situaciones como infecciones, feocromocitoma o lesiones infiltrativas. Las recomendaciones actuales limitan su indicación casi exclusivamente a pacientes con lesiones indeterminadas por otras pruebas de imagen e historia de neoplasia extraadrenal para descartar metástasis<sup>15</sup>. También se puede considerar en el estudio de IA indeterminados menores de 6 cm, sus resultados pueden ser de ayuda para seleccionar la actitud terapéutica y el manejo quirúrgico<sup>25-27</sup>.

La gammagrafía con metayodobenzilguanidina se reserva, junto con otros trazadores en el PET, para el estudio y el tratamiento de los feocromocitomas metastásicos o paragangliomas extraadrenales, siendo menos recomendada para la caracterización de los IA por la posibilidad de falsos positivos<sup>27</sup>.

La gammagrafía con yodo-norcolesterol asociada a SPECT-TAC (*single photon emission computed tomography* asociada a TAC) es una prueba laboriosa que se emplea por algunos grupos en el diagnóstico del HAP y de la SAC<sup>28</sup>.

El PET con metomidato se encuentra en estudio<sup>29</sup>.

## Biopsia

La biopsia guiada tiene una rentabilidad limitada para el diagnóstico diferencial entre adenoma y carcinoma adrenocortical y puede dar lugar a diseminación tumoral. La tasa de biopsias no diagnósticas está en torno al 8,7% con una

tasa de complicaciones del 2,5%<sup>30</sup>. La sensibilidad parece ser algo mayor para el diagnóstico de metástasis en pacientes con enfermedad oncológica extraadrenal, llegando hasta el 87%<sup>29</sup>. Es por ello, que las guías clínicas actuales limitan la indicación de biopsia a pacientes con enfermedad oncológica extraadrenal conocida, cuando no se haya podido caracterizar la lesión por técnicas de imagen, y siempre que el resultado vaya a modificar la actitud terapéutica de la enfermedad oncológica<sup>2</sup>.

## Estudio bioquímico-hormonal (tabla 3)

El objetivo del estudio hormonal es identificar a aquellos pacientes candidatos a cirugía. Debería incluir un estudio bioquímico básico y una prueba para el despistaje de feocromocitoma y de hipercortisolismo en todos los pacientes. Además, en pacientes hipertensos y/o con hipopotasemia se debe incluir un test de cribado para hiperaldosteronismo primario<sup>2,3,12-14,31</sup>. Algunos autores consideran que no es necesario realizar estudio hormonal en portadores de quistes adrenales y mielolipomas<sup>2,3,12-14</sup>; sin embargo, teniendo en cuenta que el TSD es una prueba barata y fácil de realizar y que existen reportados casos de tumores con aspecto radiológico de mielolipoma productores de cortisol<sup>32</sup>, si existe sospecha clínica o comorbilidades potencialmente relacionadas con el hipercortisolismo, nuestra recomendación es realizar el despistaje de hipercortisolismo en este grupo de pacientes.

a) Cribado de feocromocitoma. En general se recomienda en todos los pacientes, incluso en normotensos, y a pesar de que las características de la lesión adrenal no sean sugestivas de feocromocitoma<sup>2,3,12-14</sup>. No obstante, algunos autores señalan que en IA con características radiológicas inequívocas de adenoma el riesgo de feocromocitoma es muy bajo, y que por tanto se podría obviar el estudio en estos pacientes<sup>17,33,34</sup>.

Para el estudio se debe realizar una determinación de metanefrinas fraccionadas en orina de 24 h (mayor especificidad en inmoensayo pero igual en determinación por cromatografía líquida con detección electroquímica o acoplada a espectrometría de masas: LC-MS/ECD) o bien de metanefrinas libres plasmáticas en posición supina (mayor sensibilidad)<sup>35-37</sup>. Es preciso tener en cuenta condiciones

**Tabla 3** Estudio hormonal inicial

Cribado feocromocitoma	Metanefrinas fraccionadas urinarias Metanefrinas plasmáticas
Cribado de hipercortisolismo	Test de supresión con 1 mg de dexametasona (TSD) Si TSD > 3 µg/dl o 1,8 - 3 µg/dl y comorbilidades medir: CLU, ACTH, cortisol nocturno (saliva/plasma), considerar DHEAS
Cribado HAP	Cociente aldosterona/actividad de renina o renina directa en pacientes con HTA y/o hipopotasemia
Cribado esteroides sexuales	Testosterona, DHEAS, estradiol o estrona si clínica o imagen sugestiva de carcinoma suprarrenal
Cribado ISP	Cortisol sérico en pacientes con lesiones bilaterales (sospechosas de infiltrativas o hemorrágicas)
Cribado HSC	17-OH progesterona en lesiones bilaterales o hiperplasia

ACTH: hormona adrenocorticotropa; CLU: cortisol libre urinario; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato; HAP: hiperaldosteronismo primario; HSC: hiperplasia suprarrenal congénita; HTA: hipertensión arterial; ISP: insuficiencia suprarrenal primaria.



**Tabla 4** Puntos de corte en el test de supresión con dexametasona<sup>a</sup> (en  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) para el diagnóstico de SAC según distintas guías

	NIH (14)	FES (12)	AACE/ AAES (13)	AME (3)	ESE/ ENSAT (2)	SEEN <sup>b</sup>
Posible SAC	> 5	1,9 - 5	> 5	1,9 - 5	1,9 - 5	1,9 - 5
SAC	> 5 + otros criterios <sup>c</sup>	> 5	> 5 + otros criterios <sup>c</sup>	> 5	> 5	> 5 o > 3 + otros criterios <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Test de supresión con dexametasona: 1 mg a las 23 h.

<sup>b</sup> El presente documento de consenso.

<sup>c</sup> Otros criterios = al menos 1 de los siguientes: CLU elevado, ACTH baja, cortisol nocturno elevado o DHEAS baja.

previas a la determinación (dieta, fármacos, etc.) que puedan generar resultados falsamente positivos. Para más detalles sobre el tema recomendamos consultar las guías específicas<sup>36</sup>.

b) Cribado de hipercortisolismo. El diagnóstico de SC florido no entraña habitualmente mayor dificultad en este contexto, dada su frecuente asociación con clínica específica de hipercortisolismo (miopatía proximal, equimosis, etc.) y valores claramente patológicos de CLU<sup>38</sup>. Sin embargo, el diagnóstico de SAC constituye el mayor reto diagnóstico en pacientes con IA, dada la ausencia de consenso sobre su definición y sobre los puntos de corte a emplear en las distintas pruebas de cribado. El test globalmente más aceptado para el despistaje inicial es la supresión con 1 mg de dexametasona<sup>2,3,12-14</sup>, pero todavía no existe consenso sobre qué punto de corte emplear (tabla 4). Nuestra recomendación es realizar un TSD para el despistaje inicial y completar el estudio con cortisol nocturno (sérico o salivar), CLU y ACTH en todos los pacientes con TSD >3  $\mu\text{g}/\text{dl}$  o en aquellos con >1,8  $\mu\text{g}/\text{dl}$  que presenten complicaciones cardiometabólicas potencialmente relacionadas con el hipercortisolismo (HTA, DM tipo 2, osteoporosis, obesidad, dislipemia). Un valor de ACTH <10 pg/ml<sup>39</sup>, un cortisol en saliva o sérico nocturno y/o CLU elevados<sup>6</sup>, apoyan el diagnóstico de SAC. Además, el hallazgo de una DHEAS baja en estos pacientes refuerza el diagnóstico de SAC<sup>13</sup>, aunque no existe un punto de corte definido. En cualquier caso, se deberían emplear rangos de referencia normalizados por edad.

Si el TSD es menor a 1,8  $\mu\text{g}/\text{dl}$  o está entre 1,8 y 3  $\mu\text{g}/\text{dl}$ , y no existen comorbilidades cardiometabólicas potencialmente relacionadas con el hipercortisolismo, consideramos que no sería necesario realizar más pruebas en el estudio inicial. No obstante, se deben tener en cuenta las condiciones y/o fármacos que pueden interferir en los resultados del test<sup>6,38</sup>.

c) Cribado de hiperaldosteronismo primario. En pacientes hipertensos y/o con hipopotasemia no explicada por otras causas se recomienda la determinación del cociente aldosterona (ALD)/actividad de renina plasmática (ARP) o aldosterona/renina directa (RP) en posición supina, tras 2 h de ortostatismo para el cribado de HAP<sup>2,3,12-14,31</sup>. Antes de su medición se debe corregir la hipopotasemia, seguir una dieta sin restricción de sal y suspender la eplerenona, la espironolactona y el amiloride 4-6 semanas antes<sup>31</sup>. Generalmente un cociente ALD/ARP >30 (ng/dl/ng/ml/hora) o ALD/RP >3,7 (ng/dl/ng/l) son sospechosos de HAP (se deben

tener en cuenta los rangos de normalidad establecidos en el laboratorio de referencia)<sup>31,40</sup>. En estos casos, se recomienda completar el estudio con una prueba de confirmación. Para más detalles recomendamos consultar las guías específicas<sup>31</sup>.

d) Cribado de exceso de hormonas sexuales. En mujeres con un rápido desarrollo de hirsutismo o virilización se deben medir los niveles de testosterona, DHEAS y precursores androgénicos. En hombres con desarrollo reciente de ginecomastia es preciso solicitar un estudio que incluya la determinación de estradiol y estrona. En pacientes asintomáticos no es necesario realizar estas mediciones de rutina, excepto que la imagen sugiera carcinoma suprarrenal, en cuyo caso la determinación de andrógenos suprarrenales puede ayudar al diagnóstico<sup>2,12,13</sup>.

e) Cribado de insuficiencia suprarrenal. En pacientes con IA bilaterales se debe considerar solicitar un estudio con cortisol sérico basal para descartar insuficiencia suprarrenal (IS) primaria<sup>2,12,13</sup>, sobre todo si existe sospecha de lesión infiltrativa o hemorrágica. Un valor inferior a 5  $\mu\text{g}/\text{dl}$  es diagnóstico de IS, un nivel >15  $\mu\text{g}/\text{dl}$  descartaría esta posibilidad, y con valores intermedios se debe considerar ampliar el estudio con test funcionales (test de ACTH con 250 o 1  $\mu\text{g}$  de ACTH)<sup>41</sup>.

f) Cribado de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). En pacientes con IA bilaterales/hiperplasia bilateral es preciso realizar una determinación de 17-hidroxiprogesterona para descartar HSC<sup>2,12,13</sup>.

En base a los resultados del estudio hormonal y radiológico los pacientes serán clasificados en los siguientes grupos:

Adenoma no funcionante: IA con <10 UH en la TAC sin contraste, que presentan pérdida de señal en oposición de fase en la RMN y/o lavado de contraste en la TAC >60% en el absoluto y >40% de lavado relativo; con estudio hormonal normal<sup>2,3,12</sup>.

Adenoma con SAC: IA con características radiológicas de adenoma, que presenta 1 o más de los siguientes patrones\*:

- TSD >5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ <sup>2</sup>.
- TSD >3  $\mu\text{g}/\text{dl}$  y al menos uno de los siguientes: CLU elevado, ACTH plasmática baja, cortisol nocturno (sérico o salivar) elevado.

Adenoma con posible SAC: IA con características radiológicas de adenoma y con patrones hormonales intermedios entre IA no funcionante (IANF) e IA con SAC\*.

\* En ausencia de signos específicos de hipercortisolismo (equimosis, miopatía proximal, atrofia cutánea, estrías anchas rojo-vinosas) y valores claramente elevados (2-3 veces límite superior de la normalidad) de CLU, en cuyo caso de debe considerar el diagnóstico de SC florido.

**Feocromocitoma, SC, HAP y carcinoma adrenal:** en base a los criterios establecidos por últimas guías de práctica clínica<sup>2,31,36,38</sup>.

**Adenomas bilaterales:** lesiones adrenales con características de adenomas y mayores de 1 cm en ambas glándulas suprarrenales.

**Lesiones indeterminadas:** IA con >10 UH en la TAC sin contraste, que no presentan pérdida de señal en oposición de fase en la RMN y/o lavado de contraste en la TAC <60% en el absoluto y <40% de lavado relativo<sup>42</sup>.

**IA con características de mielolipoma:** lesión adrenal bien definida con valores de atenuación de menores de -20 UH en el TAC sin contraste<sup>16,18-20</sup>.

**Otras lesiones menos frecuentes:** quistes, hemorragias, tumores de colisión, ganglioneuromas, hemangiomas, ganglioneuroblastomas, neuroblastomas, etc.

## Seguimiento

La gran mayoría de los IA son benignos y no funcionantes por lo que no van a requerir tratamiento quirúrgico. El problema radica en la incertidumbre que existe a la hora de decidir si es preciso realizar un seguimiento y cómo realizarlo en caso de ser necesario.

Existe una gran discrepancia entre las recomendaciones de las distintas guías, tanto en las indicaciones de seguimiento como en el tiempo necesario<sup>2,3,12-14</sup> (tabla 5). Dicha falta de consenso se justifica principalmente por la ausencia de evidencia científica sólida, ya que la mayor parte de los estudios de los que disponemos son retrospectivos, de series limitadas de casos, o prospectivos, pero con una corta duración de seguimiento. A esto se añade que la prevalencia e incidencia del carcinoma adrenal es muy baja, lo que dificulta la estimación del riesgo de malignidad de los IA a lo largo del seguimiento.

En un reciente metaanálisis se ha constatado, en una cohorte de 4121 pacientes durante un seguimiento de 50,2 meses, que solo en el 2,5% de los pacientes con IANF o con SAC se producen cambios significativos en el tamaño ( $\geq 10$  mm) o en la funcionalidad (4,3% de los IANF desarrollaron SAC) y no hubo ningún caso de transformación maligna<sup>43</sup>. Uno de los datos más importantes, a destacar, es la demostración de un mayor riesgo cardiometabólico y exacerbación del mismo a lo largo del seguimiento en los IA con SAC frente a los IANF<sup>43</sup>.

## Seguimiento hormonal (tabla 6)

El desarrollo de un SC florido, HAP o feocromocitoma a partir de una masa correctamente etiquetada como no funcionante en el estudio inicial es prácticamente nulo. Según el metaanálisis comentado anteriormente, inferior al 0,1% en los pacientes con IANF y SAC<sup>43</sup>. Tasas similares, en torno al 0,3%, se han descrito en otros estudios<sup>2</sup>.

No obstante, el riesgo de desarrollo de SAC en IANF y con posible SAC es significativamente mayor. El porcentaje de riesgo varía en los distintos estudios, de un 6,6 a 31% según los diferentes criterios utilizados para definir SAC y el período de seguimiento<sup>6</sup>. Se ha documentado un mayor riesgo en lesiones por encima de los 2,5-3 cm<sup>44,45</sup>. Basado en estos datos, hasta disponer de estudios prospectivos con mayor seguimiento, nuestra recomendación es repetir el TSD de forma anual durante al menos 5 años en los pacientes con IA en general, valorando incluir otros estudios (CLU, cortisol nocturno, ACTH, DHEAS) en pacientes con posible SAC y SAC. En estos dos últimos grupos la valoración, además, debe incluir el despistaje y control de comorbilidades potencialmente relacionadas con el hipercortisolismo (DM tipo 2, HTA, obesidad, osteoporosis y dislipemia). De hecho, este aspecto debe ser prioritario, incluso al estudio hormonal, dado que es el que dictaminará la decisión de tratamiento en la mayor parte de los pacientes con SAC y posible SAC. No se recomienda repetir el estudio hormonal destinado al despistaje de HAP ni feocromocitoma, a menos que existan datos clínico-bioquímicos de nueva aparición sospechosos de dichas entidades.

**Tabla 5** Propuesta de seguimiento de las diferentes guías

	Seguimiento bioquímico	Seguimiento radiológico
ESE/ ENSAT (2)	No funcionante: no repetir estudio SAC o posible SAC: vigilancia clínica, repetir estudio si cambios	Adenoma < 4 cm: no seguimiento Adenoma > 4 cm: repetir en 6-12 m Indeterminada: repetir en 6-12 m. Si estable → alta
AME (3)	Repetir estudio solo si cambios clínicos	Repetir en 3-6 m si > 2 cm. Si estable → alta No repetir si < 2 cm
AACE/AASE (13)	Catecolaminas y cortisol anual, 5 años. Si estable → alta	Repetir en 3-6 m y anual 2 años Si estable → alta
FES (12)	Catecolaminas y cortisol en 6 m, 2 y 5 años. Si estable → alta	Repetir en 6 m, 2 y 5 años. Si estable → alta
NIH (14)	Catecolaminas y cortisol anual, 4 años. Si estable → alta	Repetir en 6-12m. Si estable → alta

ESE/ENSAT: European Society of Endocrinology/European Network for the Study of Adrenal Tumors; AME: Italian Association of Clinical Endocrinologists; AACE/AASE: American Association of Clinical Endocrinologists and Surgical Endocrinologists; FES: French Endocrinology Society; m: meses; NIH: National Institutes of Health; SAC: secreción autónoma de cortisol.

**Tabla 6** Seguimiento de las lesiones adrenales propuesto en este documento de consenso

	Seguimiento hormonal	Seguimiento radiológico
Adenomas no funcionantes < 4 cm (incl. bilaterales)	TSD anual durante 5 años. Si estable → alta	Prueba de imagen 12 m: - Si estable → alta - Si crecimiento >20% y > 5 mm) → control en 6-12 m - Si crecimiento 10-20% o < 5 mm → control en 6-12 m*
Adenomas no funcionantes > 4 cm (incl. bilaterales)	TSD anual durante 5 años. Si estable → alta	Prueba de imagen en 6-12 m y a los 2 años: - Si estable → alta - Si crecimiento > 20% o > 5 mm → cirugía vs. control en 6-12 m* - Si crecimiento 10-20% o < 5 mm → control en 6-12 m*
Adenomas con SAC o posible SAC	TSD anual durante 5 años + CLU, ACTH, DHEAS y cortisol nocturno. Si estable → alta	Prueba de imagen 12 m: - Si estable → alta radiológica - Si crecimiento > 20% → control en 6-12 m* - Si crecimiento 10-20% → control en 6-12 m*
Lesiones indeterminadas	TSD anual durante 5 años. Si estable → alta	Prueba de imagen en 6 - 12 m: - Si estable → seguimiento anual durante 2 años - Si crecimiento > 20% → cirugía (vs. control en 6-12 m) - Si crecimiento 10-20% → cirugía vs. control en 6-12 m*
Mielolipomas	No precisan seguimiento	No precisan seguimiento

CLU : cortisol libre urinario; m: meses; SAC: secreción autónoma de cortisol; TSD : test de supresión con dexametasona.  
\*Alta si estabilidad a los 2 años

### Seguimiento radiológico (tabla 6)

Uno de los puntos más importantes para la planificación del seguimiento son los resultados obtenidos en la evaluación radiológica inicial, ya que las características radiológicas iniciales de la lesión son las que van a determinar el seguimiento posterior. Tal como mencionamos anteriormente, existe una gran discrepancia entre las recomendaciones de seguimiento radiológico ofrecidas por las distintas guías. Nosotros consideramos que, en aquellas lesiones sin criterios radiológicos ni hormonales iniciales subsidiarias de tratamiento, se debe optar por una actitud intermedia entre estas recomendaciones, basándonos principalmente en los resultados del metaanálisis de Elhassan<sup>44</sup> y las guías europeas<sup>2</sup>, tal y como indicamos a continuación.

En IA < 4 cm con características radiológicas inequívocamente benignas no sería estrictamente necesario realizar más pruebas de imagen<sup>2</sup>. No obstante, teniendo en cuenta la posibilidad de falsos negativos en los estudios radiológicos se podría valorar repetir un nuevo control radiológico a los 6-12 meses, y si se confirma estabilidad ya no serían necesarios más estudios radiológicos.

En IA > 4 cm con características radiológicas de benignidad, recomendamos repetir las pruebas de imagen a los 6-12 meses y posteriormente a los 2 años. Si se confirma estabilidad radiológica, se puede suspender el seguimiento radiológico tras estos 2 años.

Se define crecimiento significativo, un aumento de tamaño  $\geq 20\%$  del diámetro máximo del IA con un mínimo crecimiento de 5 mm. El riesgo de crecimiento parece ser superior en IA con SAC frente a los IANF<sup>44</sup>. Si se objetiva un crecimiento entre 10 y 20% con un crecimiento < 5 mm, recomendamos repetir las pruebas de imagen a los 6-12 meses. Si se confirma estabilidad posterior se podría valorar suspender el seguimiento radiológico y si se evidencia nuevo crecimiento recomendamos considerar la indicación de suprarrenalectomía. No obstante, se debe tener en cuenta que el riesgo de malignidad en este grupo de pacientes es muy bajo. Según los diferentes estudios que analizan este aspecto, de los pacientes intervenidos por aumento del tamaño durante el seguimiento, el riesgo de malignidad fue menor al 1%<sup>43,46-48</sup>.

### Tratamiento

#### Indicaciones de suprarrenalectomía

La cirugía es el tratamiento de primera elección en los IA funcionantes (con síndromes hormonales manifiestos) y en el diagnóstico/sospecha de malignidad<sup>2</sup>. Asimismo, se debe considerar la cirugía, evaluada por un equipo multidisciplinar, en circunstancias especiales como una masa adrenal unilateral mayor de 4-6 cm, con hallazgos indeterminados o características atípicas en las pruebas de imagen, una lesión



**Tabla 7** Indicaciones de suprarrenalectomía en incidentomas adrenales

## Indicaciones de suprarrenalectomía

Adenoma adrenal funcionante: secreción hormonal clínicamente significativa
Hallazgos radiológicos sugestivos o altamente sospechosos de malignidad: carcinoma suprarrenal, metástasis
Adenomas adrenales con crecimiento significativo, cambios en sus características radiológicas o empeoramiento/nueva detección de secreción hormonal
Adenomas adrenales con secreción autónoma de cortisol (considerar cuando):
- TSD > 5 µg/dl* y dos o más comorbilidades relacionadas*
- TSD > 3 µg/dl y al menos uno de los siguientes*: CLU elevado, ACTH plasmática baja, cortisol nocturno (sérico o salivar) elevado y dos o más comorbilidades relacionadas
- Empeoramiento de los parámetros hormonales y de las comorbilidades atribuible a la secreción hormonal arriba mencionados

ACTH: hormona adrenocorticotropa; CLU: cortisol libre urinario; TSD: test de supresión con dexametasona.

\* Dos resultados positivos en distintas determinaciones.

con cambio en sus características radiológicas o crecimiento (incremento del 20% del diámetro mayor o un aumento absoluto de más de 5 mm en el diámetro mayor) durante el seguimiento<sup>2,3,12,14</sup> (tabla 7).

### Tipos de suprarrenalectomía

La suprarrenalectomía laparoscópica (SRL) es el procedimiento quirúrgico de elección para la mayoría de las masas adrenales por asociarse con menor dolor postoperatorio, sangrado, estancia hospitalaria y recuperación más rápida comparada con la suprarrenalectomía abierta<sup>49</sup>. No obstante, la suprarrenalectomía abierta (SRA) se recomienda en caso de sospecha de malignidad con signos invasión local o contraindicación para laparoscopia (coagulopatía grave, enfermedad cardíaca descompensada o glaucoma). Igualmente, se puede considerar la SRA en presencia de tumores adrenales de gran tamaño (>8-10 cm) donde pudieran existir dificultades técnicas; siempre y cuando se tenga en cuenta la experiencia del equipo quirúrgico local. Recientemente, el grupo de Di Buono publicó su experiencia con 81 SRL, donde la media de tamaño de las lesiones adrenales fue de 7,5 cm, incluyendo masas adrenales de hasta 18 cm<sup>50</sup>.

La decisión quirúrgica debe ser evaluada dentro de un equipo multidisciplinar y los pacientes deben ser remitidos a centros con experiencia en cirugía adrenal (más de 4 suprarrenalectomías al año) para obtener mejores resultados (una menor mortalidad y tasa de complicaciones)<sup>51</sup>.

### Tratamiento quirúrgico en la secreción autónoma de cortisol

a) Secreción autónoma de cortisol y posible secreción autónoma de cortisol.

En el caso de IA con posible SAC o SAC confirmada la consideración quirúrgica es controvertida y debe ser individualizada dependiendo de:

La presencia y duración de comorbilidades asociadas al hipercortisolismo y su grado de control (HTA, intolerancia hidratos de carbono/diabetes, obesidad, dislipemia, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, osteoporosis).

El tamaño de la lesión.

La edad y las preferencias del paciente.

Aunque la mayoría de los estudios que han valorado el efecto de la SRL en la SAC son retrospectivos y con muestras pequeñas, algunos resultados sugieren una mejoría de los factores de riesgo cardiovascular, particularmente la HTA, tras la intervención quirúrgica<sup>52,53</sup>.

El metaanálisis de Elhassan<sup>43</sup>, que incluyó 32 estudios con un total de 3277 de pacientes con IA, mostró una mayor prevalencia de HTA (64,0% vs. 58,2%), DM tipo 2 (28,1% vs. 14,4%) y prediabetes (50,0% vs. 11,5%) en los IA con SAC comparado con los IANF. Además, se encontró un empeoramiento de la HTA preexistente (13,4% en SAC vs. 4,8% IA no funcionantes), de la dislipemia (6,8% vs. 4,3%), del control glucémico (9,2% vs. 0,0%) y mayor ganancia ponderal (21% vs. 8,7%) durante el seguimiento. Del mismo modo, hay una evidencia creciente sobre el incremento del riesgo cardiovascular en los pacientes con SAC, siendo dos veces más frecuentes los eventos cardiovasculares (12,5% en SAC vs. 6,4% en IANF)<sup>43</sup> y hasta 3-7 veces más frecuentes los cerebrovasculares (15,8% vs. 2,3%, p=0,01)<sup>9,54</sup>.

Teniendo en cuenta lo anterior, recomendamos considerar la opción quirúrgica en los SAC cuando se trate de pacientes jóvenes (<40-50 años) o con al menos dos comorbilidades potencialmente relacionadas con el hipercortisolismo, de difícil control, o con empeoramiento durante el seguimiento<sup>2,3,13</sup>.

En el caso de optar por seguimiento activo del SCA, se debe hacer un tratamiento médico de los factores de riesgo cardiovascular y metabólico y de la osteoporosis.

b) Hiperplasia suprarrenal con secreción autónoma de cortisol.

En pacientes con hiperplasia suprarrenal bilateral y SAC se puede considerar la SRL en la glándula que presente la lesión de mayor tamaño, teniendo en cuenta la edad, las comorbilidades, preferencias del paciente y el grado de exceso de cortisol; dado que hay datos que muestran cómo el tamaño de la lesión y el grado de captación en la gammagrafía con norcoesterol se correlaciona con el grado de exceso de cortisol<sup>55,56</sup>.

c) Tratamiento perioperatorio con corticoterapia.

Es importante el tratamiento perioperatorio con corticoides en todos los pacientes con SC hasta que el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal se haya recuperado (prevalencia de IS del 100%).

Con respecto a la SAC, una revisión sistemática de la literatura que incluyó 28 estudios mostró una prevalencia de IS tras la cirugía de 65%<sup>57</sup>, indicando que la sustitución rutinaria con corticoides puede no ser necesaria.

Por tanto, cuando se opta por la SRL en el SAC o posible SAC recomendamos cualquiera de las siguientes opciones (según la disponibilidad en cada centro):

Instaurar tratamiento con glucocorticoides a todos los paciente y reevaluación periódica del eje hipotálamo-hipófisis adrenal.

Evaluar las concentraciones de cortisol matutino en el primer día postoperatorio, estableciendo el diagnóstico de IS cuando los valores de cortisol sean  $< 5 \mu\text{g/dl}$  y descartándola con valores  $> 15 \mu\text{g/dl}$ <sup>41</sup>.

Realizar una prueba de estímulo con ACTH (test de Synacthen) en el primer día postoperatorio, descartando la IS con valores de cortisol  $\geq 15\text{-}18 \mu\text{g/dl}$ <sup>41,58</sup>.

## Situaciones especiales

- IA en pacientes jóvenes y mayores. Se recomienda la evaluación urgente de los IA en niños, adolescentes, adultos jóvenes y embarazadas por la mayor probabilidad de malignidad. En pacientes ancianos o frágiles, sobre todo si tienen lesiones pequeñas, debe valorarse la necesidad de estudio, ya que la probabilidad de malignidad es muy baja.
- IA bilaterales e hiperplasia suprarrenal. Las recomendaciones de seguimiento hormonal y radiológico son las mismas que en IA unilaterales. No obstante, se debe tener en cuenta que el riesgo de desarrollo de hipersecreción de cortisol es mayor<sup>59</sup>; así como la posibilidad de IS, aunque esto último es infrecuente en lesiones benignas, dándose principalmente en enfermedades adrenales metastásicas e infiltrativas<sup>60</sup>.
- Lesiones adrenales en pacientes con neoplasias malignas extraadrenales. En primer lugar, señalar, que en este contexto no deberíamos hablar de IA en sentido estricto. El estudio hormonal y radiológico no difiere del de los IA, aunque en los pacientes que presenten lesiones indeterminadas cobra especial interés el PET con FDG18, considerándose incluso antes que la TAC sin contraste y/o la RMN, por el elevado riesgo de malignidad<sup>2</sup>. No obstante, en aquellas lesiones caracterizadas como benignas en el estudio inicial se deben seguir las mismas recomendaciones de seguimiento y/o tratamiento que en los IA.

## Bibliografía

1. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *European journal of endocrinology*. 2003;149(4):273–85.
2. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al., Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European journal of endocrinology*. 2016 Aug 1;175(2):G1–34.
3. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *European Journal of Endocrinology*. 2011;164(6):851–70.
4. Favia G, Lumachi F, Basso S, D'Amico DF. Management of incidentally discovered adrenal masses and risk of malignancy. *Surgery*. 2000;128(6):918–24.
5. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *European journal of endocrinology*. 2009;161(4):513–27.
6. Araujo-Castro M, Sampedro Nunez MA, Marazuela M. Autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas. *Endocrine*. 2019 Apr;64(1):1–13.
7. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(5):1223–36.
8. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, della Casa S, Policola C, Palmieri S, et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(3):827–34.
9. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(5):396–405.
10. Morelli V, Arosio M, Chiodini I. Cardiovascular mortality in patients with subclinical Cushing. *Annales d'endocrinologie*. 2018;79(3):149–52.
11. Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross RJ, Newell-Price J. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(12):4462–70.
12. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Dupas B, Chabre O, Hamoir E, et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Annales d'endocrinologie*. 2008;69(6):487–500.
13. Zeiger MA, Thompson GB, Duh Q-Y, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocrine practice?: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2009;15(5):450–3.
14. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). Vol. 138. *Annals of internal medicine*. United States;. 2003:424–9.
15. Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, Chortis V, Davenport C, Bayliss S, et al. Management of endocrine disease: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology*. 2016;175(2):R51–64.
16. Wang F, Liu J, Zhang R, Bai Y, Li C, Li B, et al. CT and MRI of adrenal gland pathologies. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2018;8(8):853–75.
17. Canu L, van Hemert JAW, Kerstens MN, Hartman RP, Khanna A, Kraljevic I, et al. CT Characteristics of Pheochromocytoma: Relevance for the Evaluation of Adrenal Incidentaloma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(2):312–8.
18. Boland GWL, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology*. 2008;249(3):756–75.
19. Dunnick NR, Korobkin M, Francis I. Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant adrenal masses. *AJR American journal of roentgenology*. 1996;167(4):861–7.
20. Taffel M, Haji-Momenian S, Nikolaidis P, Miller FH. Adrenal Imaging: A Comprehensive Review. *Radiologic Clinics of North America*. 2012;50(2):219–43.
21. Mazzaglia PJ. Radiographic Evaluation of Nonfunctioning Adrenal Neoplasms. *Surgical Clinics of North America [Internet]*. 2014;94(3):625–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2014.03.002>.

22. Glazer DI, Mayo-Smith WW. Management of incidental adrenal masses: an update. *Abdominal radiology (New York)*. 2019.
23. Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, Francis IR, Israel GM, Mazzaglia PJ, et al. Management of Incidental Adrenal Masses: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *Journal of the American College of Radiology [Internet]*. 2017;14(8):1038–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2017.05.001>.
24. Seo JM, Park BK, Park SY, Kim CK. Characterization of lipid-poor adrenal adenoma: chemical-shift MRI and washout CT. *AJR American journal of roentgenology*. 2014;202(5):1043–50.
25. Gust L, Taieb D, Beliard A, Barlier A, Morange I, de Micco C, et al. Preoperative 18F-FDG uptake is strongly correlated with malignancy, Weiss score, and molecular markers of aggressiveness in adrenal cortical tumors. *World journal of surgery*. 2012;36(6):1406–10.
26. Boland GWL, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, Goehler AG, Blake MA, Hahn PF, et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology*. 2011;259(1):117–26.
27. Maurea S, Mainenti PP, Romeo V, Mollica C, Salvatore M. Nuclear imaging to characterize adrenal tumors: Comparison with MRI. *World journal of radiology*. 2014;6(7):493–501.
28. Maurea S, Klain M, Caraco C, Ziviello M, Salvatore M. Diagnostic accuracy of radionuclide imaging using 131I nor-cholesterol or meta-iodobenzylguanidine in patients with hypersecreting or non-hypersecreting adrenal tumours. *Nuclear medicine communications*. 2002;23(10):951–60.
29. Mendichovszky IA, Powlson AS, Manavaki R, Aigbirhio FI, Cheow H, Buscombe JR, et al. Targeted Molecular Imaging in Adrenal Disease—An Emerging Role for Metomidate PET-CT. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2016;6(4).
30. Bancos I, Tamhane S, Shah M, Delivanis DA, Alahdab F, Arlt W, et al. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology*. 2016;175(2):R65–R80.
31. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: Case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(5):1889–916.
32. Lamas C, Lopez LM, Lozano E, Atienzar M, Ruiz-Mondejar R, Alfaro JJ, et al. Myelolipomatous adrenal masses causing Cushing's syndrome. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes?: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2009;117(8):440–5.
33. Sane T, Schalin-Jantti C, Raade M. Is biochemical screening for pheochromocytoma in adrenal incidentalomas expressing low unenhanced attenuation on computed tomography necessary? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(6):2077–83.
34. Schalin-Jantti C, Raade M, Hamalainen E, Sane T. A 5-Year Prospective Follow-Up Study of Lipid-Rich Adrenal Incidentalomas: No Tumor Growth or Development of Hormonal Hypersecretion. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2015;30(4):481–7.
35. Lenders JWM, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*. 2002;287(11):1427–34.
36. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(6):1915–42.
37. Boyle JG, Davidson DF, Perry CG, Connell JMC. Comparison of diagnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillyl mandelic Acid, and catecholamines and plasma catecholamines for diagnosis of pheochromocytoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(12):4602–8.
38. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(5):1526–40.
39. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, Battista C, Torlontano M, Coletti F, et al. Accuracy of several parameters of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in predicting before surgery the metabolic effects of the removal of an adrenal incidentaloma. *European journal of endocrinology*. 2010;163(6):925–35.
40. Perschel FH, Schemer R, Seiler L, Reincke M, Deinum J, Maser-Gluth C, et al. Rapid screening test for primary hyperaldosteronism: ratio of plasma aldosterone to renin concentration determined by fully automated chemiluminescence immunoassays. *Clinical chemistry*. 2004;50(9):1650–5.
41. Araujo Castro M, Curras Freixes M, de Miguel Novoa P, Gracia Gimeno P, Alvarez Escola C, Hanzu FA. SEEN guidelines for the management and prevention of acute adrenal insufficiency. *Endocrinologia, diabetes y nutricion*. 2020;67(1):53–60.
42. Melck AL, Rosengart MR, Armstrong MJ, Stang MT, Carty SE, Yip L. Immediate laparoscopic adrenalectomy versus observation: cost evaluation for incidental adrenal lesions with atypical imaging characteristics. *American journal of surgery*. 2012;204(4):462–7.
43. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, Delivanis DA, Khanna A, Prokop L, et al. Natural History of Adrenal Incidentalomas With and Without Mild Autonomous Cortisol Excess: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2019;171(2):107–16.
44. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *European journal of endocrinology*. 2002;146(1):61–6.
45. Morelli V, Scillitani A, Arosio M, Chiodini I. Follow-up of patients with adrenal incidentaloma, in accordance with the European society of endocrinology guidelines: Could we be safe? *Journal of endocrinological investigation*. 2017;40(3):331–3.
46. Lamas C, Palma M, Martin D, de Frutos VA, Lopez M, Marco A. [Adrenal incidentalomas: clinical experience in the hospitals of Castilla-La Mancha (Spain)]. *Endocrinologia y nutricion?: organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion*. 2009;56(8):392–9.
47. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *European journal of endocrinology*. 2002;147(4):489–94.
48. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(2):520–6.
49. Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Schlinkert RT, Young WFJ, Farley DR, et al. Laparoscopic versus open posterior adrenalectomy: a case-control study of 100 patients. *Surgery*. 1997;122(6):1132–6.
50. Di Buono G, Buscemi S, lo Monte AI, Geraci G, Sorce V, Citarrella R, et al. Laparoscopic adrenalectomy: preoperative data, surgical technique and clinical outcomes. *BMC surgery*. 2019;18 Suppl 1:128.
51. Lindeman B, Hashimoto DA, Bababekov YJ, Stapleton SM, Chang DC, Hodin RA, et al. Fifteen years of adrenalectomies: impact of specialty training and operative volume. *Surgery*. 2018;163(1):150–6.
52. Petramala L, Cavallaro G, Galassi M, Marinelli C, Tonnarini G, Concistre A, et al. Clinical Benefits of Unilateral Adrenalectomy in Patients with Subclinical Hypercortisolism Due to Adrenal Incidentaloma: Results from a Single Center. High blood pressure & cardiovascular prevention?: the official journal of the Italian Society of Hypertension. 2017;24(1):69–75.

53. Bancos I, Alahdab F, Crowley RK, Chortis V, Delivanis DA, Erickson D, et al. Therapy of endocrine disease: Improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology*. 2016;175(6):R283–95.
54. Araujo-Castro M, Robles Lazaro C, Parra Ramirez P, Cuesta Hernandez M, Sampedro Nunez MA, Marazuela M. Cardiometabolic profile of non-functioning and autonomous cortisol-secreting adrenal incidentalomas. Is the cardiometabolic risk similar or are there differences? *Endocrine*. 2019;66(3):650–9.
55. Di Dalmazi G, Reincke M. Adrenal Surgery for Cushing's Syndrome: An Update. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2018;47(2):385–94.
56. Debillon E, Velayoudom-Cephise F-L, Salenave S, Caron P, Chaffanjon P, Wagner T, et al. Unilateral Adrenalectomy as a First-Line Treatment of Cushing's Syndrome in Patients With Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(12):4417–24.
57. Di Dalmazi G, Berr CM, Fassnacht M, Beuschlein F, Reincke M. Adrenal function after adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing's syndrome: a systematic review of the literature. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(8):2637–45.
58. Ortiz DI, Findling JW, Carroll TB, Javorsky BR, Carr AA, Evans DB, et al. Cosyntropin stimulation testing on postoperative day 1 allows for selective glucocorticoid replacement therapy after adrenalectomy for hypercortisolism: Results of a novel, multidisciplinary institutional protocol. *Surgery*. 2016;159(1):259–65.
59. Androulakis II, Kaltsas GA, Markou A, Tseniklidi E, Kafritsa P, Pappa T, et al. The functional status of incidentally discovered bilateral adrenal lesions. *Clinical endocrinology*. 2011;75(1):44–9.
60. Bourdeau I, el Ghorayeb N, Gagnon N, Lacroix A. Management of endocrine disease: Differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas. *European journal of endocrinology*. 2018;179(2):R57–67.