

# PATOLOGIA DE LA GLANDULA SUPRARRENAL

---

DRA. JULIETA TKATCH

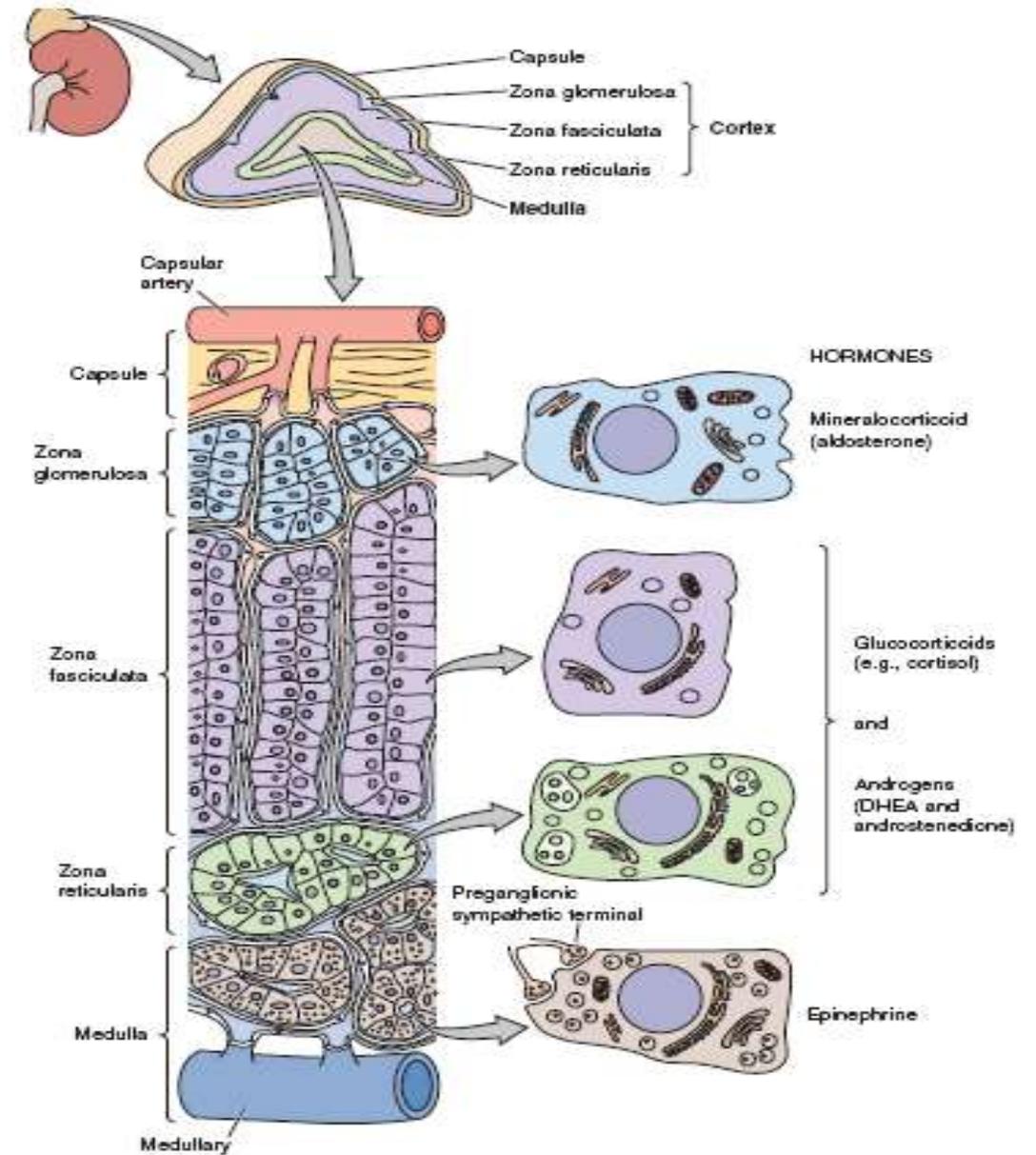
julietatk@gmail.com

27 de Octubre 2020

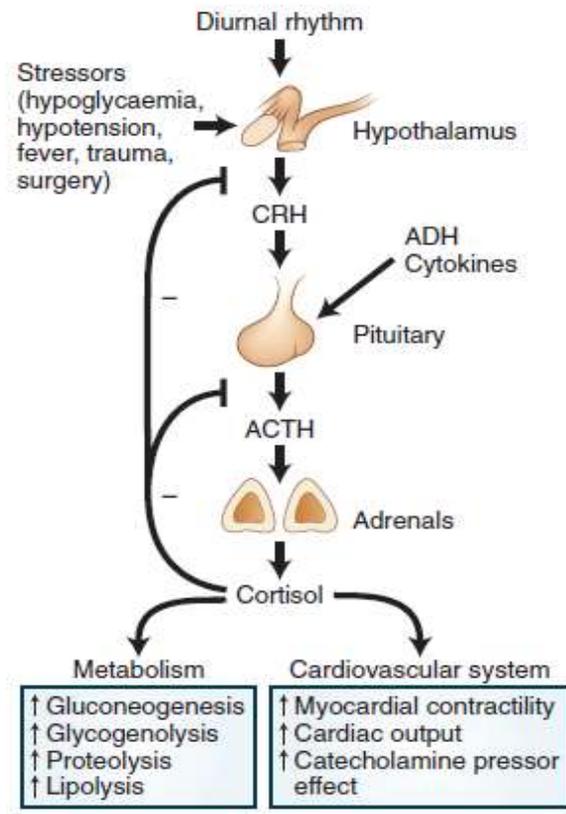


División Endocrinología,  
Hospital Carlos G. Durand

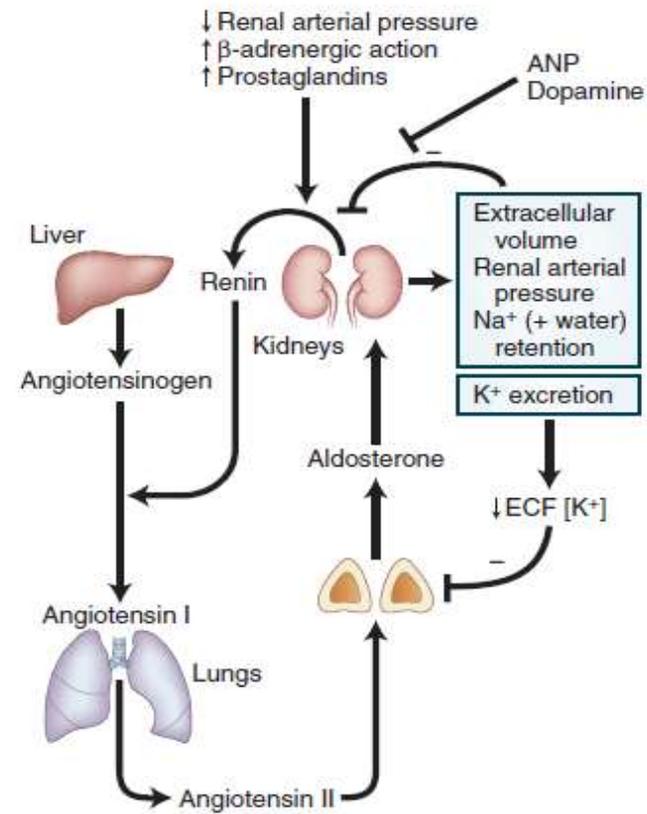
# La glándula suprarrenal



# Eje hipotálamo hipofiso adrenal



A Regulation of cortisol secretion



B Regulation of aldosterone secretion

# Patologías de la glándula suprarrenal

---

## Corteza suprarrenal

### Hiperfunción

- Síndrome de Cushing
- Hiperaldosteronismo
- Hiperplasia adrenal congénita

### Hipofunción

- Insuficiencia adrenal

## Medula suprarrenal

- Feocromocitoma

# Síndrome de Cushing (SC)

---

- Conjunto de S y S como resultado de la exposición crónica a un exceso de glucocorticoides.
- Síndrome de cushing: termino empleado para describir todas las causas de cushing.
- Enfermedad de cushing: se reserva para los casos de síndrome de cushing dependientes de la hipófisis.

# PRINCIPAL CAUSA DE SME DE CUSHING: IATROGENICA

## Causas de SC

### ACTH DEPENDIENTE (80%):

ACTH ↑

- **Enfermedad de Cushing 80%**  
(adenoma hipofisario productor de ACTH).
- **Tumores ectópicos secretores de ACTH o CRH** (carcinoide bronq, timo, pánc, CMT, feo).
- **Hiperplasia SR macronodular** (EC de larga evolucion)

### ACTH INDEPENDIENTE (80%):

ACTH ↓

- **Tumores adrenales: Adenomas o Carcinomas** (+ fcte en niños)
- **AIMAH:** Hiperplasia micronodular bilateral ACTH independiente
- **AIMAH por receptores aberrantes**
- **PPNAD:** Enf. Adrenal nodular pigmentada (Carney Complex)
- **Sindrome de McCune Albright**

# ENFERMEDAD DE CUSHING

- ✓ *Causa más frecuente del síndrome de cushing endógeno:*

Aproximadamente el 70 % de los casos.

- ✓ Predomina en **sexo femenino**.
- ✓ La mayoría son **microadenomas**, el 10 % macroadenomas
- ✓ Glándulas suprarrenales muestran hiperplasia bilateral.
- ✓ **Sello distintivo: resistencia relativa** de la secreción de ACTH a la inhibición por RA normal de los GC. Funcionan con un ajuste más alto de la retroalimentación por cortisol.

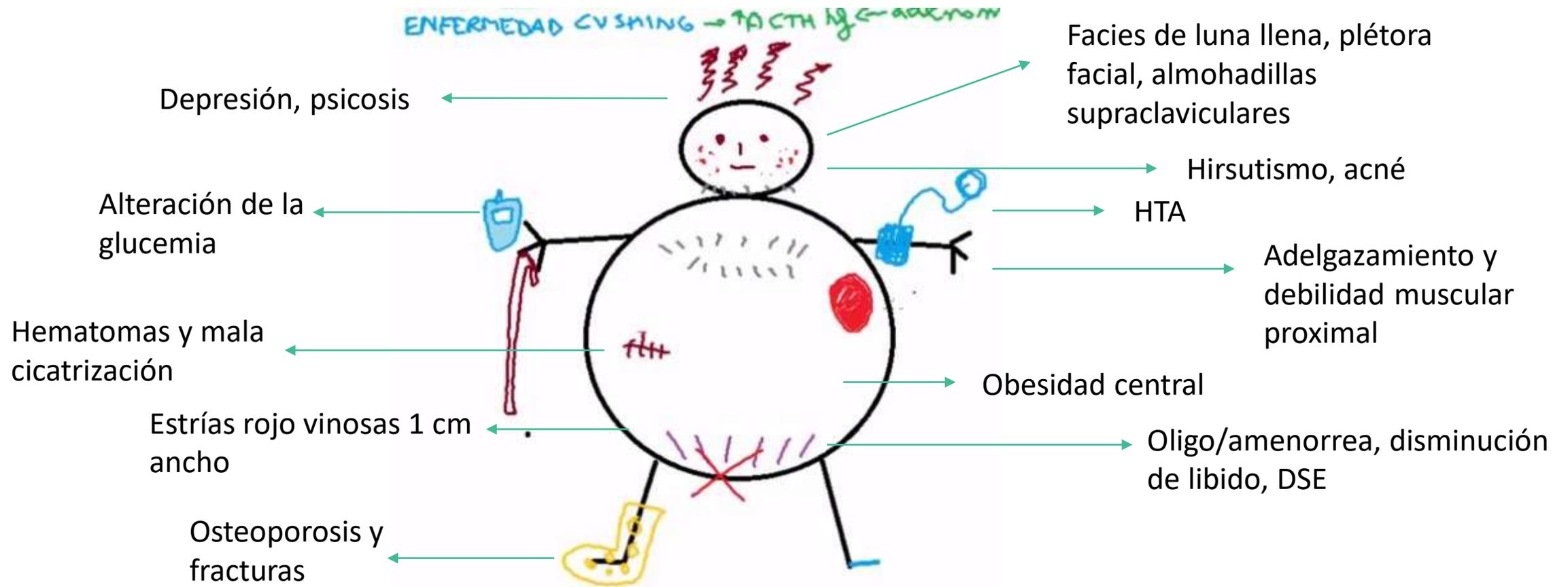
# SECRECIÓN ECTÓPICA DE ACTH

- ✓ El 15 % de los casos de S. Cushing está asociado a tumores no hipofisarios secretores de ACTH
- ✓ Los tumores que se asocian con mayor frecuencia surgen de los tejidos neuroendócrinos: cel. APUD (decarboxilar aminos).
- ✓ 2 entidades:
  - ✓ Tu muy agresivos: Ca Broncogénico de cel pequeñas. clínica/ + simil Adisson q SC
  - ✓ Indolentes: T. neuro endócrinos. Ej carcinoides bronquiales.
- ✓ Por lo tanto establecido el dx de SC el principal problema es ≠ entre EC y SC por ACTH ectópica x tu indolente.

# ADENOMA – CARCINOMA ADRENAL:

- ✓ Los adenomas son el 10-15%, los carcinomas < 5%.
- ✓ En los niños el 65% de los casos de SC tienen etiología suprarrenal (15% adenomas y 50% carcinomas).
- ✓ La clínica es gradual en los adenomas y rápida en los carcinomas
- ✓ Además del cuadro de hipercortisolismo pueden presentar dolor en fosas renales o en abdomen y se puede palpar el tumor
- ✓ El tumor puede segregar otros esteroides como andrógenos o mineralcorticoides. Puede haber virilización (con hirsutismo, clítoromegalia, atrofia mamaria, voz grave y acné)

# PRESENTACIÓN CLÍNICA



# Clínica SC

---

✓ **FENOTIPO: facies de luna llena (~100%), jiba dorsal, almohadillas supraclaviculares.**

✓ **Ganancia de peso, obesidad central (~100%)**

✓ **HTA (~80%)**

✓ **Alteraciones psiquiátricas: depresión, insomnio, paranoia. (~80%).**

✓ **Miopatía Proximal (~50%)**

✓ **Intolerancia a la glucosa/diabetes mellitus.**

**Dislipemia. (~70%)**

✓ **Hipogonadismo (~70%)**

✓ **irregularidades menstruales e infertilidad en mujeres**

✓ **pérdida de la libido en hombres**

✓ **Hirsutismo y acné en mujeres (~70%)**

✓ **Estrías rojo vinosas >1cm (~60%)**

✓ **Osteopenia/osteoporosis (~50%).**

✓ **Infecciones (neutrofilia/linfopenia).**

**Retraso en cicatrización.**

# Diagnostico de SC

---

## 1) Cortisol libre urinario 24hs (CLU):

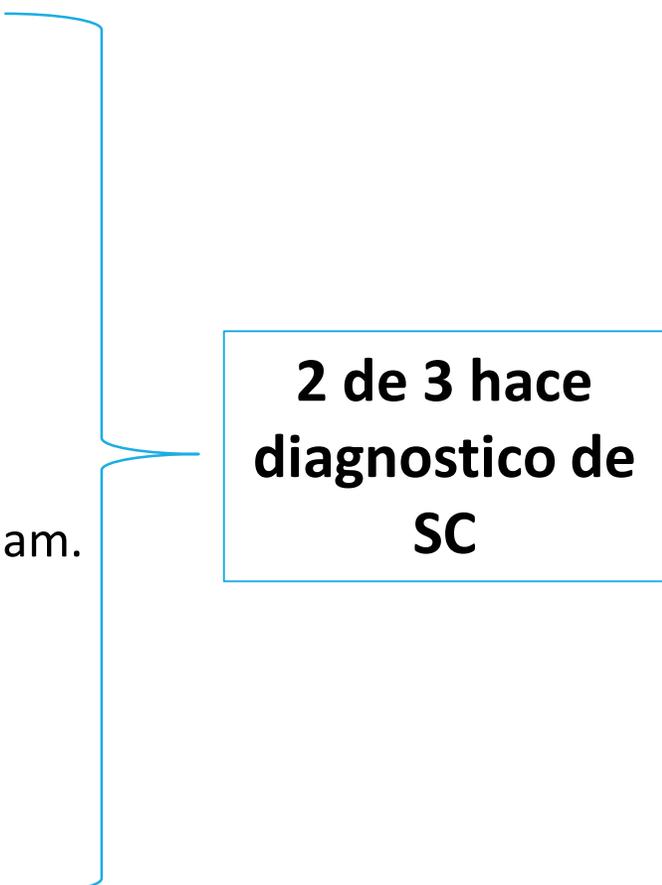
- aumento de la producción de cortisol.
- 2 muestras.

## 2) TEST DE NUGENT:

- Falta de inhibición a dosis bajas de Dexametasona.
- 1mg de dexametasona a las 23hs el dia previo. Se mide CORTISOL 8 am.
- VN < 1,8 mcg/dl.

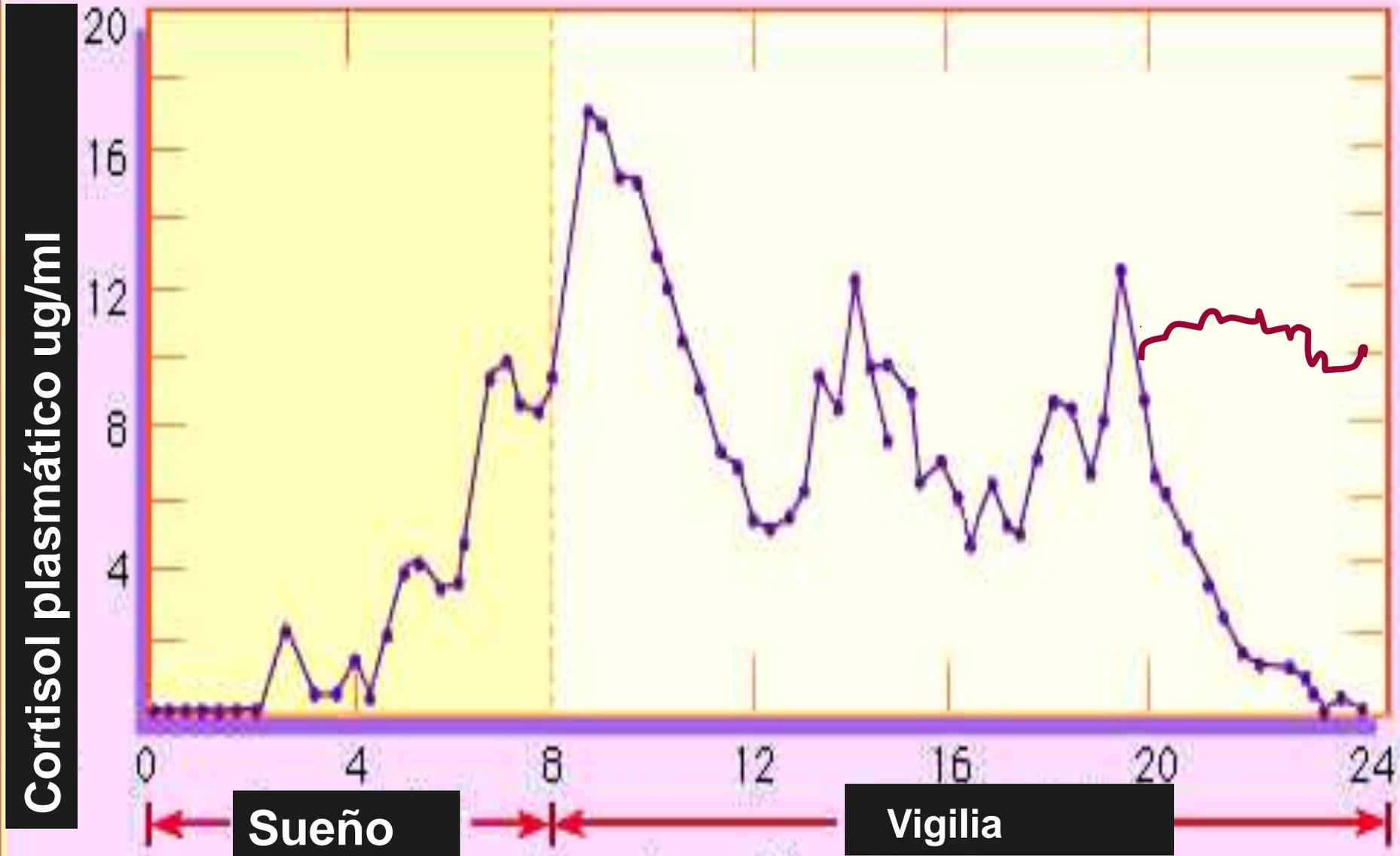
## 3) CORTISOL EN SALIVA 23HS:

- Perdida de ritmo circadiano.



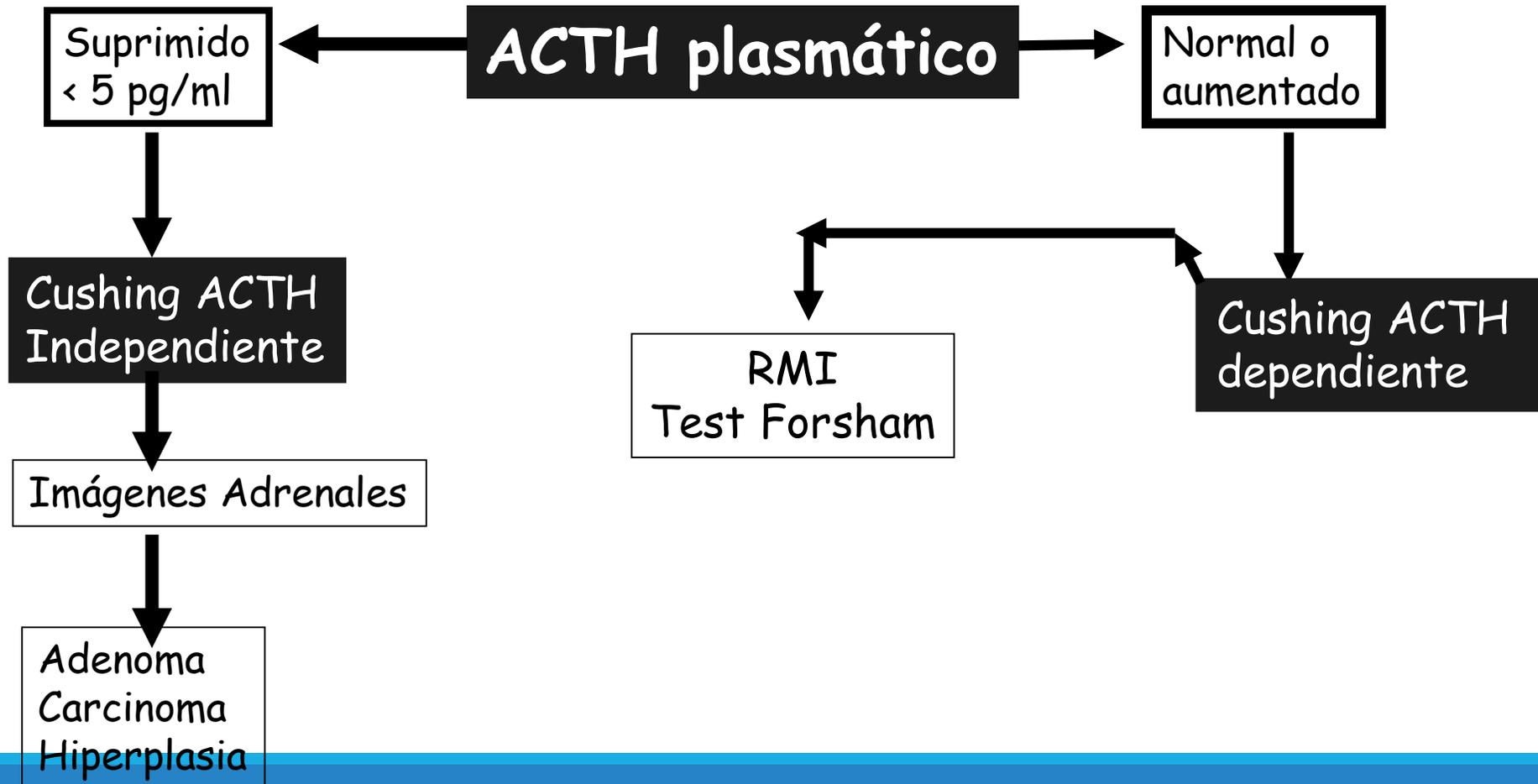
**2 de 3 hace  
diagnostico de  
SC**

# Concentración diaria de cortisol



# Síndrome de Cushing confirmado

## Diagnóstico Etiológico



# Diagnostico etiológico: ACTH dependiente

## Test de supresión con dexametasona a altas dosis (Forsham):

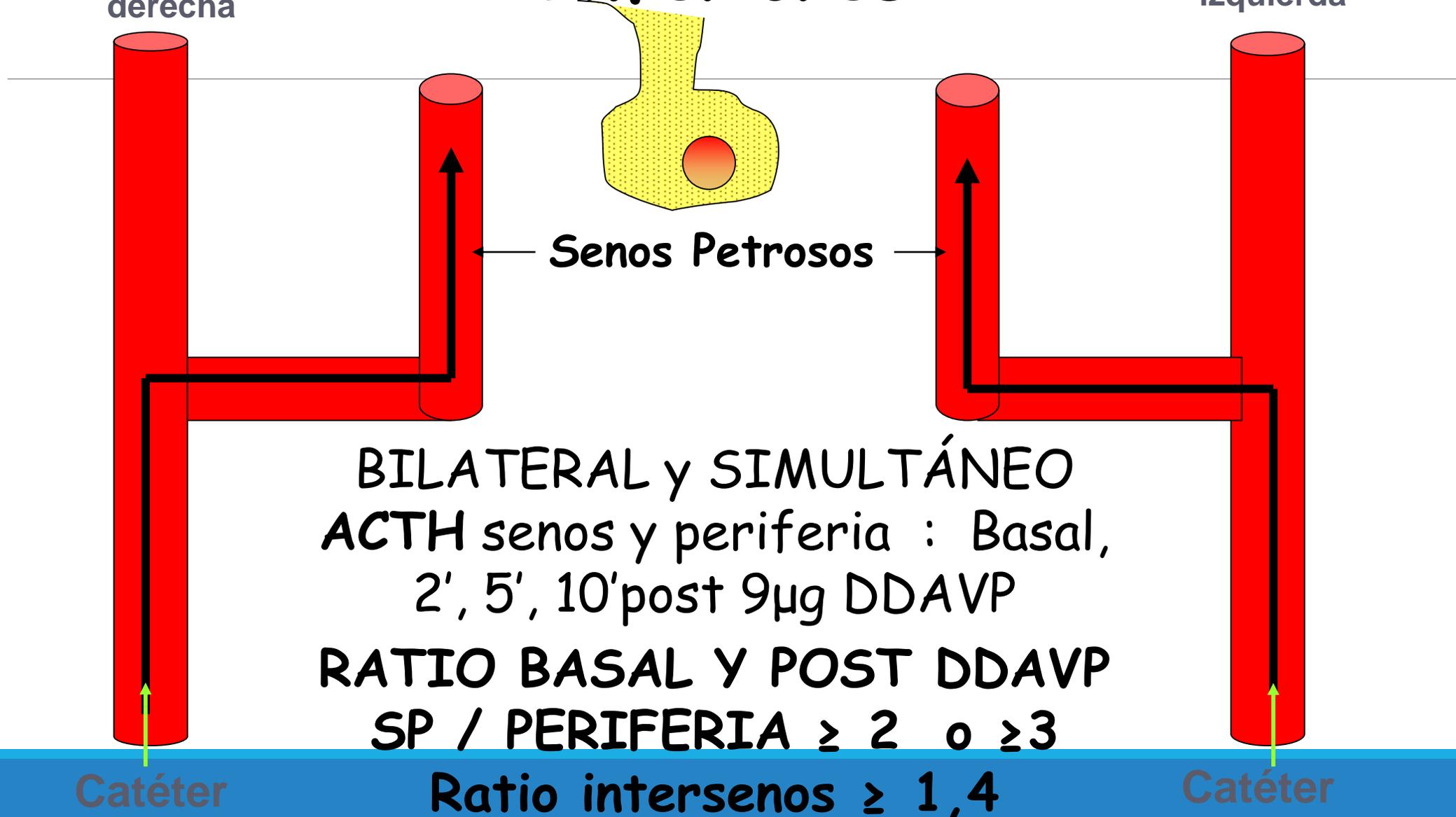
- ✓ Se mide cortisol basal.
- ✓ Se le da al paciente **8mg de dexametasona a las 23hs de ese mismo día.**
- ✓ Se dosa cortisol matinal: la prueba es positiva cuando el cortisol **desciende a un 50 % del valor basal.**
- ✓ Respuesta positiva en **Enfermedad de Cushing.**
- ✓ Falta de respuesta en pacientes ACTH independiente y en ectópicos.

# Cateterismo de los Senos Petrosos

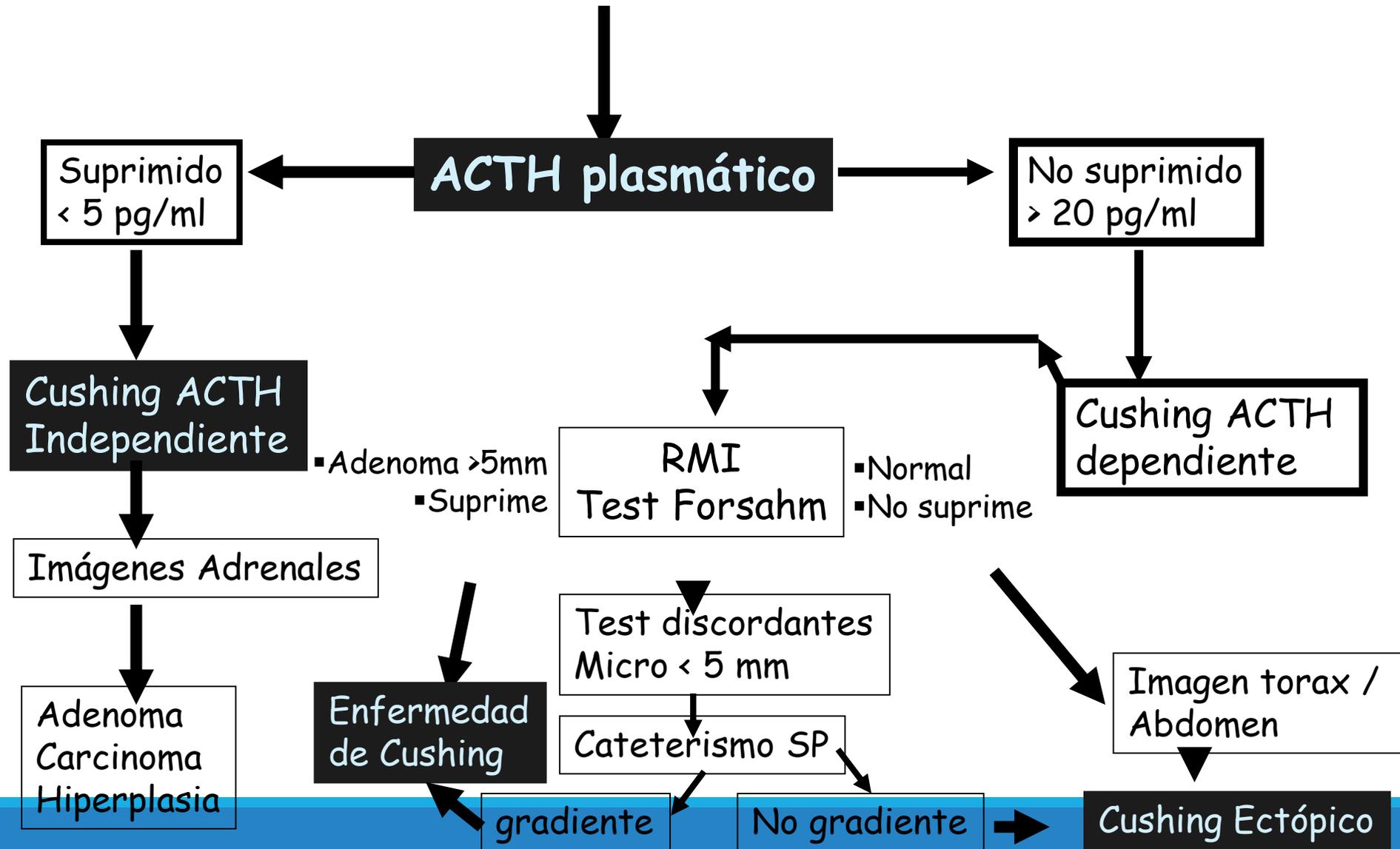
Vena yugular  
derecha

## Inferiores

Vena yugular  
izquierda



# Síndrome de Cushing confirmado



# TRATAMIENTO

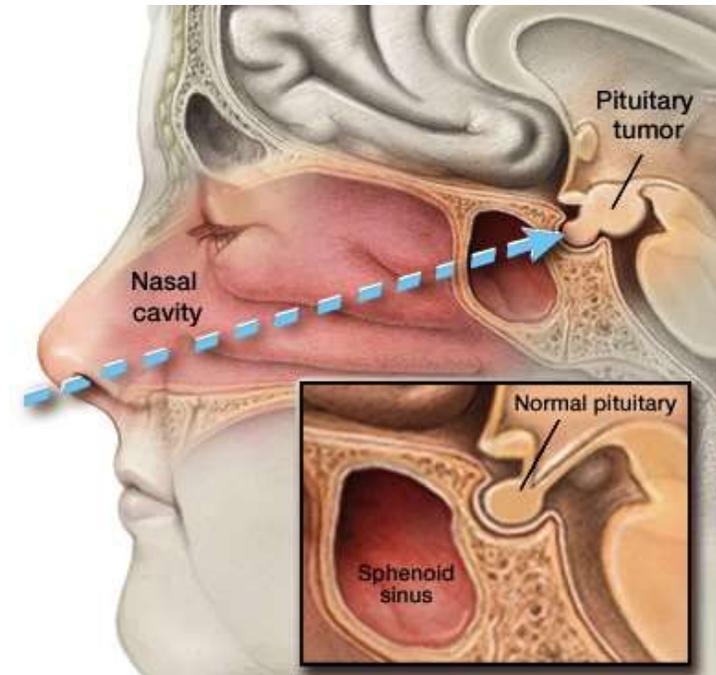
## CIRUGÍA:

Tratamiento de elección en enfermedad de cushing y síndrome de cushing adrenal.

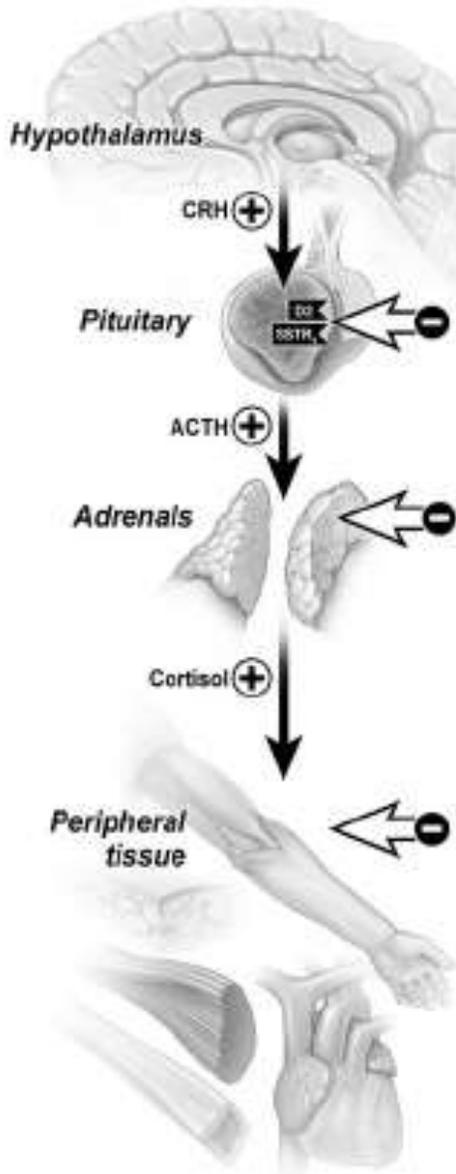
En SC adrenal la vía es laparoscópica.



- ✓ En EC la vía es la trans nasal
- ✓ La remisión inicial es 65-90% en microadenomas pero en macroadenomas es <50%.
- ✓ La recidiva es 20% en 1er año.



# Tratamiento farmacológico



PASIREOTIDE  
CABERGOLINA

**Dirigido a la hipofisis**

KETOCONAZOL  
METIRAPONA  
ETOMIDATO  
MITOTANO  
OSILODROSTAT  
LEVOKETOCONAZOL

**Inhibidores de la esteroidogénesis Adrenal**

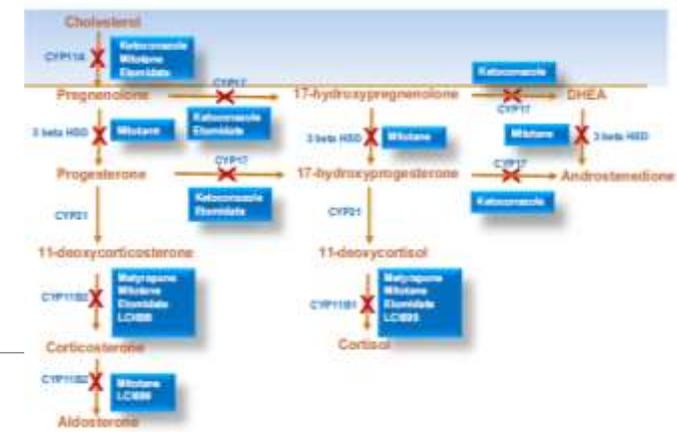
MIFEPRISTONE

**Bloqueante del Receptor GC**

# Ketoconazol

- Antimicótico imidazólico.
- Inhibición esteroideogénesis (11A1, 17-20 liasa, 11 $\beta$  hidroxilasa) adrenal y gonadal.
- Comienzo rápido , escape
- **Efecto directo sobre corticotropo tumoral**
- Efectividad: **70% (25-93%)**
- **Dosis 400-1200 mg ( X 600 )**
- **Efectos adversos:**
  - colestasis , alteración GI , **Hepatotoxicidad**
  - Insuficiencia adrenal
  - Hipogonadismo en ♂

**Droga Off Label para Síndrome de Cushing**



## **HEPATOTOXICIDAD:**

- 1/15.000
- 10/15% Aumento leve de transaminasas al comienzo o aumento de dosis
- FDA en 2013 puso alerta
- EMA en 2014 restringió su uso.



**Control periódico de función hepática.  
Aumento > x3 suspender o bajar dosis  
Normaliza a las 2 semanas**

# CASO CLÍNICO 1

- Hombre 27 años.
- Refiere desde hace 5 años en forma gradual: aumento de peso (40 kg), aumento de perímetro de cintura, estrías rojo vinosas en abdomen – brazos-muslos, debilidad generalizada, astenia, disminución de la libido. Problemas en la pareja y en su trabajo.
- Diagnostico de HTA, hipotiroidismo y dislipemia desde hace 1 ½ año.
- MH: Enalapril 10 mg/dia. LT4 100.

# Caso clínico 1

---

- EF:
  - Peso 123 kg BMI 39
  - Facies de luna llena, eritematosa.
  - Giba dorsal, almohadillas supraclaviculares.
  - Obesidad centrípeta, miembros gráciles, glúteos hachados.
  - Estrías rojo vinosas > 1cm abdomen, brazos, muslos.
  - Ginecomastia, falta de vello facial y disminución de vello corporal.



Cual es el diagnostico mas probable?

- A. Feocromocitoma.
- B. Obesidad y síndrome metabólico.
- C. Hipotiroidismo.
- D. Síndrome de Cushing.

# Caso clínico 1: Se solicita laboratorio

<b>Test de Nugent</b>	<b>23,17 mcg/dl (h 1.8)</b>
<b>CLU</b>	<b>589,9 mcg/24hs (h 140)</b>
<b>Cortisol saliva 23hs</b>	<b>28 nmol/l(h 3,6)</b>
<b>T0 total</b>	<b>1,01 ng/dl (3-9)</b>
<b>T0 bio</b>	<b>0,8 ng/dl</b>
E2	45
FSH/LH	3,6/4,8
<b>SHBG</b>	<b>7,29</b>
TSH	0,43
T4/T4L	6,55/0,94
aTPO	Neg

Hcto/hb/GB	47/15,8/ <b>19.740 (85% nf)</b>
Hepatograma	Normal
Col/LDL/HDL/TAG	<b>268/188/53/188</b>
<b>Glucemia</b>	<b>114</b>
HbA1c	5,4%
Cr/U	1,01/47
Ionograma	144/ <u>4,8</u> /100

**ACTH**

**< 10 pg/ml**

# Cual es el diagnostico del paciente?

1. Enfermedad de cushing.
2. Síndrome de cushing ACTH independiente, pediría imágenes adrenales.
3. Síndrome de ACTH ectópica, pediría imágenes de tórax y abdomen.
4. Síndrome de Cushing ACTH dependiente, pediría cateterismo de senos petrosos.



# CASO CLÍNICO 2

- Paciente femenina de 26 años (año 2007).
- Motivo de consulta: **oligo-amenorrea, aumento de vello corporal, piel grasa** de 8 años de evolución.
- ANTECEDENTES PERSONALES
- **HTA** dg **hace 9 años**, en tto con Enalapril 10mg/d
- Tabaquista: 10 cig/día desde los 18 años
- Menarca 12 años. Ciclos menstruales regulares hasta los 18 años, luego **oligo-amenorrea**. G0.



**IMC: 32**

**TA: 160/100**

**Obesidad central**

**Glúteos hachados.**

**Vello: Hirsutismo Score ferriman**

**galloway: 18 (VN $\geq$ 8)**

**Acné en rostro y espalda.**



# DIAGNOSTICO:

<b>FSH 1,9</b> (3-11 mUI/ml )	<b>LH 0,11</b> (0,8-12 mUI/ml )	E2 38 (25-60 pg/ml)	
<b>To 1,9</b> (0,3-0,9 ng/ml)	<b>DHEAS 8964</b> (800-3600 ng/ml)	<b>A4 6,8</b> (0,9-2,8 ng/ml)	17oh prog 1,9 (0,8-2 ng/ml)
<b>TSH 0,15</b> (0,5-5mUI/ml)	T4 6 (5-12mcg/dl)	T3 72 (70-250 ng/dl)	T4l 0,86 (0,8-1,9 ng/dl)

HTO 47,6 HG 16 **GB 12100 (NT 62,4%)**

**CT 181** TGL 153 HDL 40 LDL 110

Glucemia 85 **Insulina 21** **HOMA 4,4**

# Que solicitarían para completar el diagnóstico?

1. Test de Nugent, CLU, cortisol en saliva y ACTH, pensando en un síndrome de cushing ACTH dependiente.
2. Ecografía ginecológica pensando en SOP.
3. Ecografía ginecológica pensando en un tumor virilizante.
4. TC de suprarrenales pensando en un síndrome de cushing adrenal.

Cortisol basal 25 mcg/dl.

**Cortisol salival 23hs: 5 (VN <3,6 nmol/l).**

**Cortisol post Dx 1 mg: 5,7 (VN <1,8 mcg/dl).**

**CLU 400 (<120 mcg/24hs)**

**Cortisol post Dx 8mg: 1,8 mcg/dl.**

**ACTH: 103 (10-70 pg/ml).**

# Cual es el diagnostico del paciente?

1. SOP.
2. Síndrome de cushing ACTH independiente, pediría imágenes adrenales.
3. Síndrome de ACTH ectópica, pediría imágenes de tórax y abdomen.
4. Síndrome de Cushing ACTH dependiente, pediría RM de hipófisis por frecuencia.

2005



MAYO 2007



**ENFERMEDAD DE  
CUSHING**

# Caso clínico 3

- Abril 2008 inició cuadro con **candidiasis esofágica**.
- Junio 2008 **HipoK+ (internación)**.
- Debilidad muscular y parestesias MI , distensión abdominal , edemas MI , empeoramiento de DM que requirió Insulina.
- AP: HTA en tto con amlodipina de 2 años evolución , DBT y OP de reciente diagnostico.



# Cual seria el diagnostico mas probable?

1. Hiperaldosteronismo primario, solicitaría TC de suprarrenales.
2. Síndrome de cushing adrenal, solicitaría TC de suprarrenales.
3. Síndrome de cushing ectópico, solicitaría evaluación hormonal.
4. Enfermedad de cushing, solicitaría evaluación hormonal.

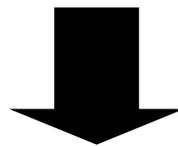
CLU: 3380 mcg/24 hs (10-100)

Cortisol Plasmático: 45,2 ug/dl

Cortisol Post DXM 8mg: 49,4 ug/dl.

ACTH : 188 pg /ml (h 65)

RMI hipofisis : se informa hipodensidad lateral izq compatible con microadenoma.



Test discordantes

# Que conducta diagnostica/terapéutica tomaría?

- A. Cateterismo de senos petrosos inferiores.
- B. Cirugía TSE.
- C. TC de tórax y abdomen.
- D. Ketoconazol.

# Cateterismo Senos Petrosos

---

	P	SI	SD
B	381	400	445
2'	332	383	427
5'	367	392	412
10'	358	378	387

**NO HAY  
GRADIENTE EN  
NINGUN TIEMPO!**

# RMI dinámica

Compatible con Tumor 1 de páncreas  
De 44 x 42 con signos de pancreatitis  
Crónica a nivel de cola



31/12/08

Múltiples imágenes compatibles con secundarismo a nivel hepático



### **SINDROME DE CUSHING ECTOPICO:**

#### **Características que lo distinguen de EC!**

- 1) Cuadro de comienzo abrupto.
- 2) Hipokalemia y alcalosis metabólica.
- 3) Debilidad y postración.
- 4) Hiperpigmentación.



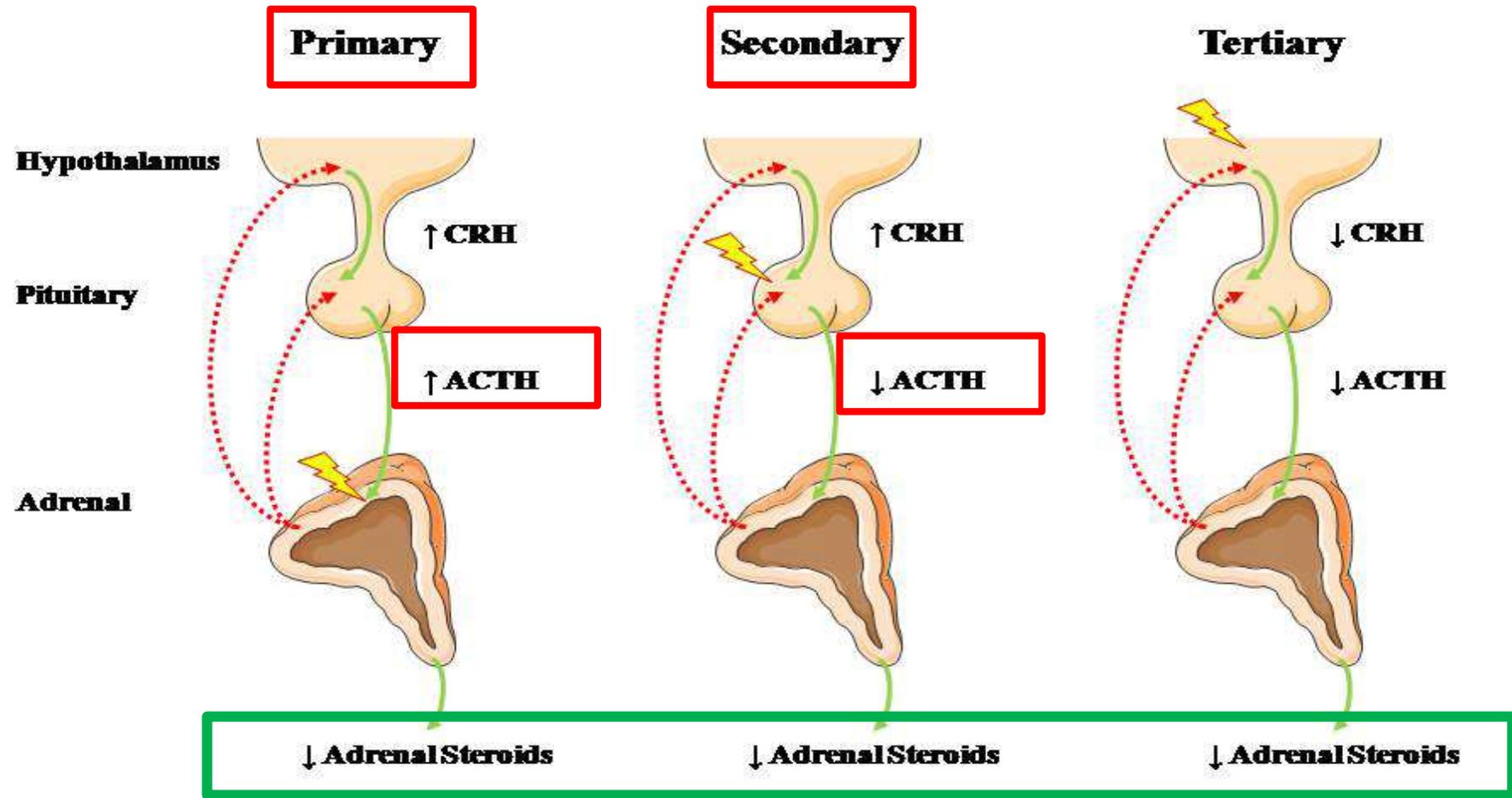
INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

# Insuficiencia suprarrenal (ISR)

---

Cuadro clínico caracterizado por falla de la función adrenocortical con deficiente producción de:

- Glucocorticoides
  - Mineralocorticoides y/o
  - Andrógenos
- 
- **PRIMARIA**: Incapacidad de la **CORTEZA ADRENAL** para la producción hormonal.
  - **SECUNDARIA**: Incapacidad de la **HIPÓFISIS** para secretar ACTH.
  - **TERCIARIA**: Incapacidad del **HIPOTÁLAMO** para secretar CRH.



# INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA

---

**Table 1. Causes of Primary Adrenal Insufficiency**

<b>Disease</b>	<b>Pathogenetic Mechanism</b>
<b>Autoimmune adrenalitis</b>	
Isolated	Associations with HLA-DR3-DQ2, HLADR4-DQ8, MICA, CTLA-4, PTPN22, CIITA, CLEC16A, Vitamin D receptor
APS type 1 (APECED)	AIRE gene mutations
APS type 2	Associations with HLA-DR3, HLA-DR4, CTLA-4
APS type 4	Associations with HLA-DR3, CTLA-4
<b>Infectious adrenalitis</b>	
Tuberculous adrenalitis	Tuberculosis
AIDS	HIV-1, cytomegalovirus
Fungal adrenalitis	Histoplasmosis, cryptococcosis, coccidioidomycosis
Syphilis	Treponema pallidum
African Trypanosomiasis	Trypanosoma brucei
<b>Bilateral adrenal haemorrhage</b>	Meningococcal sepsis (Waterhouse-Friderichsen syndrome), primary antiphospholipid syndrome
<b>Bilateral adrenal metastases</b>	Primarily lung, stomach, breast and colon cancer
<b>Bilateral adrenal infiltration</b>	Primary adrenal lymphoma, amyloidosis, haemochromatosis
<b>Bilateral adrenalectomy</b>	Unresolved Cushing's syndrome, bilateral adrenal masses, bilateral pheochromocytoma
<b>Drug-induced adrenal insufficiency</b>	
Anticoagulants (heparin, warfarin), tyrosine kinase inhibitors (sunitinib)	Hemorrhage

Aminoglutethimide	Inhibition of P450 aromatase (CYP19A1)
Trilostane	Inhibition of 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (HSD3B2)
Ketoconazole, fluconazole, etomidate	Inhibition of mitochondrial cytochrome P450-dependent enzymes (e.g. CYP11A1, CYP11B1)
Phenobarbital	Induction of P450-cytochrome enzymes (CYP2B1, CYP2B2), which enhance cortisol metabolism
Phenytoin, rifampin, troglitazone	Induction of P450-cytochrome enzymes (primarily CYP3A4), which enhance cortisol metabolism
<b>Genetic disorders</b>	
Adrenoleukodystrophy or adrenomyeloneuropathy	ABCD1 and ABCD2 gene mutations
Congenital adrenal hyperplasia	
21-Hydroxylase deficiency	CYP21A2 gene mutations
11 $\beta$ -Hydroxylase deficiency	CYP11B1 gene mutations
3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency	HSD3B2 gene mutations
17 $\alpha$ -Hydroxylase deficiency	CYP17A1 gene mutations
P450 Oxidoreductase deficiency	POR gene mutations
P450 side-chain cleavage deficiency	CYP11A1 gene mutations
Congenital lipoid adrenal hyperplasia	StAR gene mutations
Smith-Lemli-Opitz syndrome	DHCR7 gene mutations
Adrenal hypoplasia congenita	
X-linked	NR0B1 gene mutations
Xp21 contiguous gene syndrome	Deletion of the Duchenne muscular dystrophy, glycerol kinase and NR0B1 genes
SF-1 linked	NR5A1 gene mutations

# INSUFICIENCIA ADRENAL SECUNDARIA

---

- Luego de suspensión de tto con glucocorticoides exógenos
- Luego de Cura del Sme de Cushing
- **Enfermedad H-H**
  - Tumores hipofisarios
  - Radioterapia
  - Apoplejía hipofisaria
  - Enfermedad granulomatosa
  - Metástasis( mama, pulmón)
  - Necrosis hipofisaria postparto ( Sme Sheehan)
  - TBI Traumatismo Craneo Encefálico
  - STV Silla turca vacia

# ISR: MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

- Dependen de la intensidad del déficit suprarrenal, de la preservación de la producción mineralocorticoide, y del nivel de stress
- Formas de presentación:
  - Crisis adrenal (ISR aguda)
  - IS 1º crónica
  - IS 2º

*El inicio de la insuficiencia suele ser gradual, y permanece sin diagnosticar hasta que alguna enfermedad/stress precipita la crisis adrenal.*

## ISR PRIMARIA

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

SÍNTOMAS	Frecuencia(%)
<b>Debilidad, cansancio, fatiga</b>	<b>100</b>
<b>Anorexia y descenso de peso</b>	<b>100</b>
Síntomas gastrointestinales	92
Mareo Postural	12
Mialgias o artralgias	6 – 13

-MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS (ISR severa o de larga data) → pérdida de memoria, depresión, psicosis

## ISR PRIMARIA

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

---

SIGNOS	Frecuencia(%)
<b>Pérdida de peso</b>	<b>100</b>
<b>Hiperpigmentación</b>	<b>94</b>
<b>Hipotensión</b>	<b>88 – 94</b>

-DISMINUCIÓN DE VELLO AXILAR Y PUBIANO, Y DISMINUCION DE LA LIBIDO POR DÉFICIT DE ANDRÓGENOS EN MUJERES

-AMENORREA EN 25% DE LAS MUJERES (enf crónica, pérdida de peso, IOP AI)

## ISR PRIMARIA

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

---

DATOS DE LABORATORIO	Frecuencia(%)
Hiponatremia (perdida de Na y depleción de volumen por el deficit mineralocorticoide y aumento de ADH por el deficit de cortisol)	88
Hiperpotasemia	64
Hipercalcemia	6
Azoemia	55
Anemia (normo-normo)	40
Eosinofilia	17

LOS VALORES DE TSH SUELEN ESTAR ELEVADOS CON FRECUENCIA POR EFECTO DIRECTO DEL DÉFICIT DE GC

# CRISIS SUPRARRENAL

---

- Deshidratación, hipotensión, shock (*desproporcionados con la gravedad de la enfermedad actual*)
- Náuseas, vómitos, pérdida de peso y anorexia
- Dolor abdominal
- Debilidad, fatiga
- Letargo, confusión, coma
- Fiebre
  
- Hipoglucemia (poco frec)
- Alteraciones electrolíticas: hipoNa, hiperK, azoemia, hiperCa o eosinofilia (ISR de larga data)

# CRISIS SUPRARRENAL

---

- Desencadenantes:
  - Stress agudo (infección, fiebre, GI) en pte con ISR no diagnosticada previamente
  - Tratamiento sustitutivo GC inadecuado ante el stress (las más frecuentes) en pte con ISR 1°
  - Infarto/hemorragia adrenal bilateral
  - Menos frecuente: ISR 2° o 3° (apoplejía hipofisaria)
  - Suspensión abrupta de corticoterapia prolongada
- El factor precipitante más importante es el déficit mineralocorticoide

# ADRENALITIS AUTOINMUNE

---

- **>70%** de los casos de ISR 1° en occidente
- **Glándulas atróficas**, pérdida de corteza y médula intacta
- 86% presentan **autoAcs frente a enzimas esteroideogénicas (principalmente 21 hidroxilasa)** y las tres capas de la corteza
- 50-65% tienen otra enfermedad autoinmune asociada

# INFECCIONES ADRENALES

---

## ✓ TBC

- Destrucción gradual de la SR. Primero aumentan de tamaño (infiltración céls inflamatorias y granulomas). Luego fibrosis, y al cabo de 2 años disminuyen de tamaño
- 50% calcificaciones adrenales
- No suelen recuperar la función adrenal con el trat antiTBC

## ✓ INFECCIONES FÚNGICAS DISEMINADAS

- Histoplasmosis - Paracoccidioidomicosis

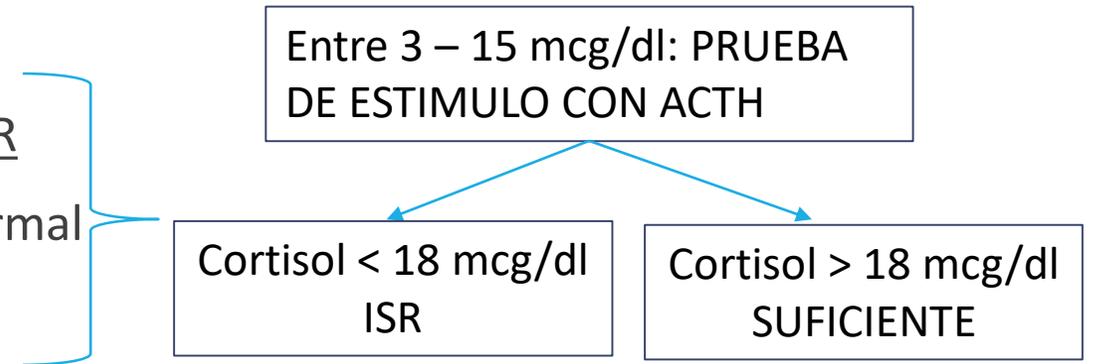
## ✓ HIV

- Infecciones oportunistas (CMV- MAC)
- Neoplasias
- Enfermedades sistémicas concomitantes

# Diagnostico

- CORTISOL BASAL:

- Debe determinarse a las 8:00hs.
- Valor **< 3/5 µg/dl** es fuertemente sugestivo de ISR
- Valor > 15µg/dl predice una prueba de ACTH normal (>18 µg/dl)



- ACTH:

- ↑ en ISR 1º
- ↓ o normal en ISR 2º/3

**ISR AGUDA: Sospecha clínica** (ej: en todo paciente en estado crítico con hipotensión arterial refractaria al tratamiento vasopresor, el nivel de conciencia disminuido y fiebre).

# Diagnostico etiológico

---

- Autoanticuerpos frente a 21-hidroxilasa
- TC abdomen
- En caso de TBC: RX tórax, PPD, examen orina
- Biopsia suprarrenal guiada por TC.
- RM hipófisis

# TRATAMIENTO

## CRISIS SUPRARRENAL– MEDIDAS DE EMERGENCIA

---

*Ante sospecha de Insuficiencia Adrenal extraer muestra de sangre y comenzar tratamiento de inmediato.*

- Colocación de vía central
- Laboratorio (rutina con ionograma y glucemia; Cortisol y ACTH)
- Administración de 2 a 3 litros de SF (0.9% de NaCl) y dextrosa al 5%
- **Hidrocortisona EV 100mg en bolo** y luego 100-200mg en 24 hs o 50mg c/8hs

o

***Dexametasona 4mg en bolo EV***

(ptes con ISR 1° conocida o K >6 → hidrocortisona, por su efecto mineralocorticoide)

# Insuficiencia Primaria y secundaria/Crónica

## Tratamiento de mantenimiento

---

- Tratamiento sustitutivo con **GLUCOCORTICOIDES:**
  - ✓ La HIDROCORTISONA es el GC de elección, 2-3 veces/d (vida  $\frac{1}{2}$  corta)
  - ✓ DOSIS TOTAL DIARIA: **10-12 mg /m<sup>2</sup> = 20-25 mg/dia.**
    - 2/3 de la dosis a la mañana y 1/3 a la tarde, o en 3 dosis diarias
  - ✓ MONITOREO DEL TTO CON LA CLÍNICA!!!

Buscar la menor dosis q alivia los S y S!

No es útil monitoreo con ACTH

CLU y cortisol seriado tienen valor relativo

# Insuficiencia Primaria y secundaria/ Crónica

## Tratamiento de mantenimiento

---

- Tratamiento con MINERALOCORTICOIDES (solo en ISR 1°)
  - FLUDROCORTISONA 0,05-0,2 mg/d por vía oral. UNICA TOMA POR LA MAÑANA
  - Las dosis más bajas pueden utilizarse en pacientes tratados concomitantemente con HC (que tiene acción MC)
  - Ingesta libre de sal, la dosis se debería incrementar en el verano
  - Monitorizar TA, FC, edema, K<sup>+</sup> y actividad de renina plasmática (↓ la ARP al límite superior de su VN)

# PAUTAS DE ALARMA DE ISR

<b>Diarrea, vómitos, intolerancia oral</b>	<b>Decadrón IM e ir a la guardia</b>
<b>T°&gt;37°C, Procedimiento odontológico o ginecológico, cortes, suturas</b>	<b>Duplicar la dosis de Hidrocortisona</b>
<b>Cx Menor, Fx, Estudio invasivo</b>	<b>100 mg Hidrocortisona en bolo EV</b>
<b>Cx Mayor, Trauma, Quemadura, Sepsis</b>	<b>Hidrocortisona 100mg EV previo al procedimiento y luego 200mg en 24hs</b>

# Caso clínico 4

---

Hombre 58 a

MC: Internación en 09/2015 por cuadro de 4 meses de evolución de *perdida de 15 kg, fiebre, sudoración nocturna e hiponatremia sintomática.*

Ant personales: TBC 2006 (Tx completo). DBT tipo 2.

Esputo/BAL: BAAR –; citología – para células neoplásicas.

Hemocultivo: hongos y BAAR –

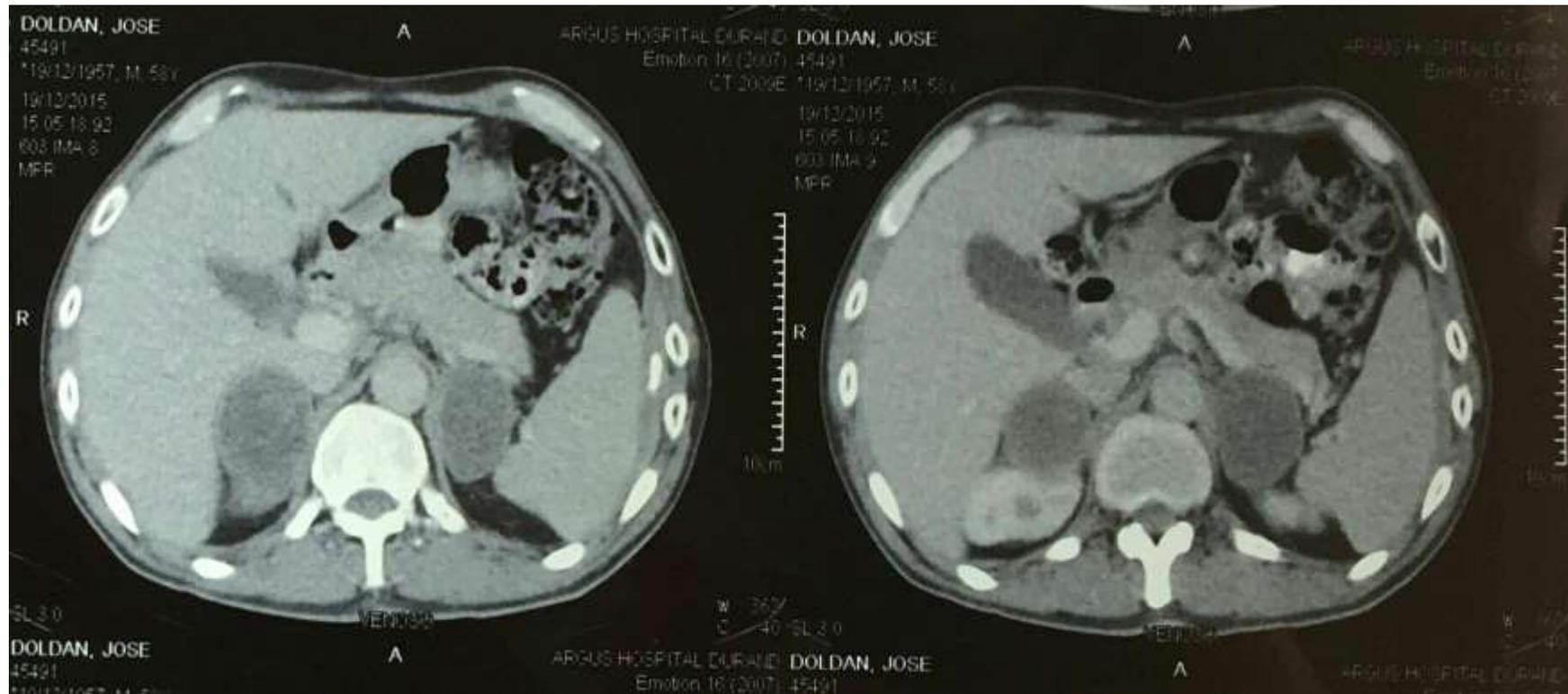
Serología histoplasmosis, paracoccidioidomicosis y aspergillus flavus -

HIV –

<b>CORTISOL</b>	<b>&lt; 4 mcg/dl</b>
<b>ACTH</b>	<b>715 pg/ml</b>

# Se solicita TC abdomen:

---



# Cual es el/los diagnósticos mas probables?:

---

- 1) ISR autoinmune.
- 2) ISR asociada a infección.
- 3) MTS.
- 4) Hemorragia adrenal.

# Evolución del paciente

---

- Se indica solo Hidrocortisona 20/10 mg al alta hospitalaria.
- Acs anti 21 hidroxilasa negativos.
- Marcadores tumorales e imágenes negativas para secundarismos.
- Se realiza **PUNCION BIOPSIA** (a 1 mes de suspensión de tratamiento): **Material necrótico**. Cultivo gérmenes comunes y micológico negativos.
- Se interpreta **TBC adrenal**.

# Que tratamiento le indicaría al paciente?

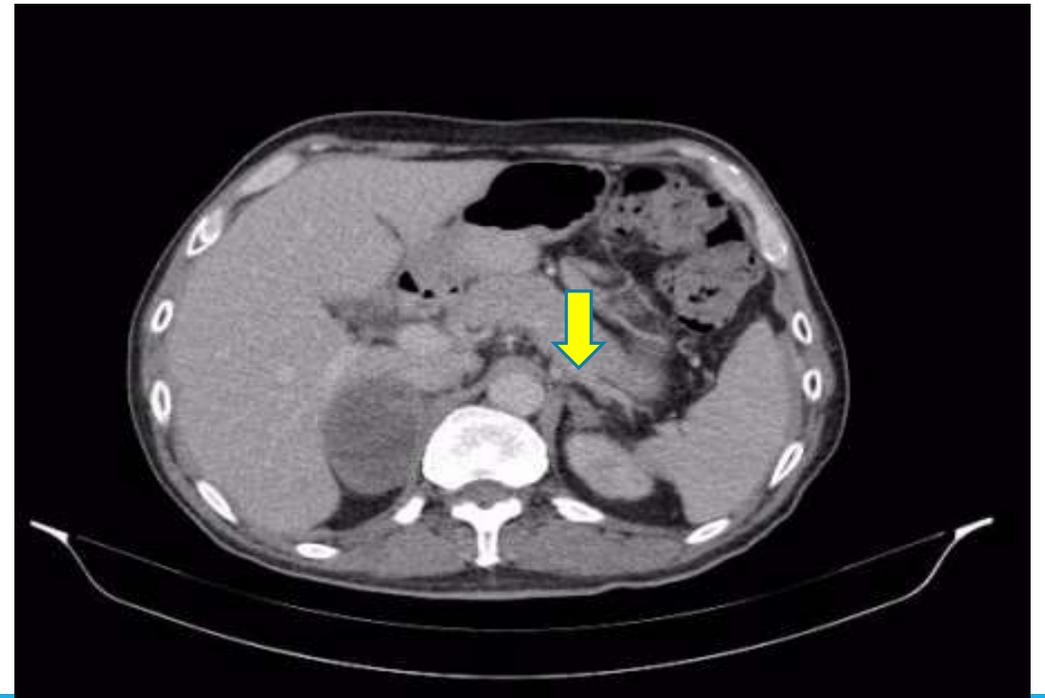
---

- 1) Conducta expectante y aumentar Hidrocortisona a 50 mg/dia.
- 2) Tratamiento para TBC y suspender hidrocortisona.
- 3) Tratamiento para TBC, Hidrocortisona ajustando dosis si se utiliza Rifampicina y Fludrocortisona 0,1 mg/dia.
- 4) Hidrocortisona 20 mg/dia y Fludrocortisona 0,1 mg/d. Conducta expectante respecto a lesiones adrenales.

# Evolución de paciente

---

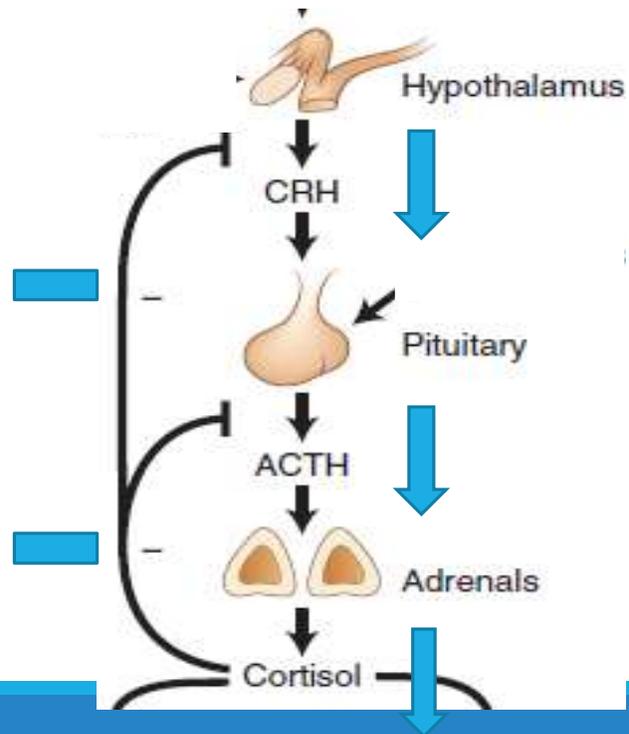
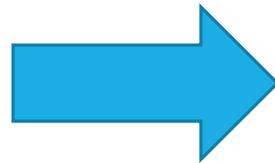
- Se indican 4 drogas.
- Hidrocortisona 50 mg/día y Fludrocortisona 0,2 mg/día



# Suspensión de corticoterapia: ISR

Tratamientos con dosis suprafisiológicas de corticoides producen supresión del eje HHA.

Prednisona 5mg  
Meprednisona 4 mg  
Hidrocortisona 15 mg  
Dexametasona 0,75 mg.



# Suspensión de corticoterapia: ISR

---

- Al igual que en el síndrome de Cushing iatrogénico, las dosis necesarias para suprimir el eje HHA **varían entre individuos**.
- Algunos autores postulan que **terapias menores a 3 semanas** no producirían la supresión del eje HHA, pero hay reportes de menos tiempo (5 días).
- Excepciones: pacientes que reciben dosis suprafisiológicas no continuas pero en forma repetida (Ej: asma)

# Suspensión de corticoterapia: ISR

**Table 1. Glucocorticoid equivalencies (ref 1-3)**

Glucocorticoids	Equivalent dose (mg)	Glucocorticoid potency	HPA Suppression	Mineralocorticoid potency	Plasma half-life (min)	Biologic half-life (h)
<b>Short-acting</b>						
Cortisol	20.0	1.0	1.0	1.0	90	8-12
Cortisone	25.0	0.8		0.8	80-118	8-12
<b>Intermediate-acting</b>						
Prednisone	5.0	4.0	4.0	0.3	60	18-36
Prednisolone	5.0	5.0		0.3	115-200	18-36
Triamcinolone	4.0	5.0	4.0	0	30	18-36
Methylprednisolone	4.0	5.0	4.0	0	180	18-36
<b>Long-acting</b>						
Dexamethasone	0.75	30	17	0	200	36-54
Betamethasone	0.6	25-40		0	300	36-54
<b>Mineralocorticoids</b>						
Fludrocortisone	2.0	10	12.0	250	200	18-36

## HIDROCORTISONA (HC)

- ✓ De elección para suspensión de la corticoterapia.
- ✓ Permite evaluar suficiencia adrenal.
- ✓ Cruza en ensayo con Cortisol: suspender 24hs previo.

# Suspensión de corticoterapia: ISR

---

- El médico tratante debe decidir el momento de suspensión del corticoide.
- “Tapering” hasta dosis fisiológicas.
- Se indica **HIDROCORTISONA 10 mg a la mañana y 5 mg a la tarde** (ritmo circadiano).

Paso 1: disminuir dosis suprafisiológicas de GC a dosis fisiológicas.



Paso 2: Rotar a Hidrocortisona 10 mg am y 5 mg pm.



Tomar la HC 24 hs previo

Paso 3: Medir Cortisol basal (8 am).

**< 5 mcg/dl:**  
**Insuficiente.**  
Continuar con  
Hidrocortisona

**5 - 18 mcg/dl:**  
**Prueba de ACTH**

**<18 mcg/dl:**  
**Insuficiente**

**> 18 mcg/dl:**  
**Suficiente.**  
Suspender  
Hidrocortisona

# FEOCROMOCITOMA

---

# Feocromocitoma

---

- **T. neuroendocrino** que deriva de las células cromafines de la medula adrenal. Mayoría son benignos (90%).
- 80-85% de tumores de células cromafines.
- 15-20% de tumores cromafines restantes son los Paragangliomas (simpáticos si se originan en los ganglios simpáticos paravertebrales de torax, abdomen y pelvis; y parasimpáticos si se originan en los ganglios parasimpáticos de cabeza y cuello).
- Síntesis excesiva de catecolaminas (Adr, NA, DA).
- **Prevalencia:** 1:6500; 1:1000 HTA; 4% de los incidentalomas. **Incidencia:** 1:100.000.
- 30% asociado a síndromes genéticos (MEN2, VHL, NF).

# Clínica:

En general, 1:10 es completamente **asintomático** (especialmente en incidentaloma SR o evaluados durante las pruebas de detección en familias).

**Tríada clásica: cefalea intensa, sudoración profusa y palpitaciones**, en episodios que duran desde min hasta 1 h con completo alivio entre episodios (frecuencia: varias veces al día a varias por mes, ya sea espontáneamente o provocada).

HTA SOSTENIDA  
HTA PAROXISTICA  
HTA LABIL

Signs and Symptoms	Frequency
Headache	60-80%
Tachycardia/Palpitations	50-70%
Sweating	40-60%
Anxiety	20-40%
Sustained hypertension	50-60%
Paroxysmal hypertension	40-60%
Pallor	30-40%
Nausea	20-25%
Weight loss	20-40%
Orthostatic hypotension	10-20%
Glucose Intolerance/Diabetes	40-50%
Flushing	10-20%
Dyspnea	10-20%
Vertigo	10-20%

# Quién debe ser examinado?

No se recomienda evaluar a todo paciente hipertenso.

Pero tener en cuenta que la falta de diagnóstico puede llevar a MUERTE!!!!

## Indicaciones

Signos y síntomas paroxísticos sugestivos de exceso de catecolaminas

Respuesta paradójica de TA ante drogas (ATC,  $\beta$  bloq, GC), cirugía o anestesia

HTA resistente

Incidentaloma SR (con o sin HTA)

Diagnóstico previo de feocromocitoma o paraganglioma (screening anual)

Predisposición hereditaria a paraganglioma o feocromocitoma

Sospecha de síndrome hereditario asociado a feocromocitoma

# Diagnostico bioquímico

Test Laboratorio	Sensibilidad (%)		Especificidad (%)	
	Chicos	Adultos	Chicos	Adultos
Metanefrina y Normetanefrina plasm	100	99	94	89
Adrenalina y Noradrenalina Plasm	92	84	91	81
Metanefrina y Normeta urinarias	100	97	95	69
Adrenalina y NA urinarias	100	86	83	88
AVM	-	64	-	95

# Diagnostico bioquímico

---

## FARMACOS QUE PUEDEN INCREMENTAR LA MEDICION DE CATECOLAMINAS Y METANEFRINAS FRACCIONADAS



**Antidepresivos triciclicos**

**Levodopa**

**Agonistas adrenérgicos (Descongestivos)**

**Anfetaminas, cocaína, heroína**

**Antipsicóticos**

**Reserpina (IMAO)**

**Abandono de Clonidina**

**Etanol**

**Bloqueantes alfa y beta**

# Diagnostico por imágenes

---

- Se sugiere **TC como la primer elección**, antes q RM, por su excelente resolución espacial para tórax, abdomen y pelvis.
- **S 88-100%**, baja especificidad al igual q RM, detectando lesiones  $\geq 5$  mm. El contraste no iónico es seguro y puede usarse en pacientes sin betabloqueo. La sensibilidad para lesiones extraadrenales, residuales, recurrentes es menor que la de RM (57%)
- **TC**: homogéneo o heterogéneo, necrótico con calcificaciones, sólido o quístico, 87-100% densidad espontánea  $> 10$  UH. Ocasionalmente pueden tener un lavado absoluto  $> 60\%$  a los 15'
- **RM**: hiperintensidad en T2 es infrecuente pero de alto valor para sospechar
- **Ecografía**: tiene sensibilidad subóptima

# Tratamiento

---

- QUIRURGICO SIEMPRE
  
- PREPARACION PRE QUIRURGICA SIEMPRE:
  - ✓ 10 días previos:  $\alpha$  bloqueantes (Doxazosina 2 a 32 mg/día).
  - ✓ 7 días previos: dieta libre de sodio
  - ✓ 4 días previos:  $\beta$  bloqueantes (Propranolol 60 a 120 mg/día).
  - ✓ 1 día previo: hidratación EV.



HOSPITAL CARLOS G. DURAND

Gracias!