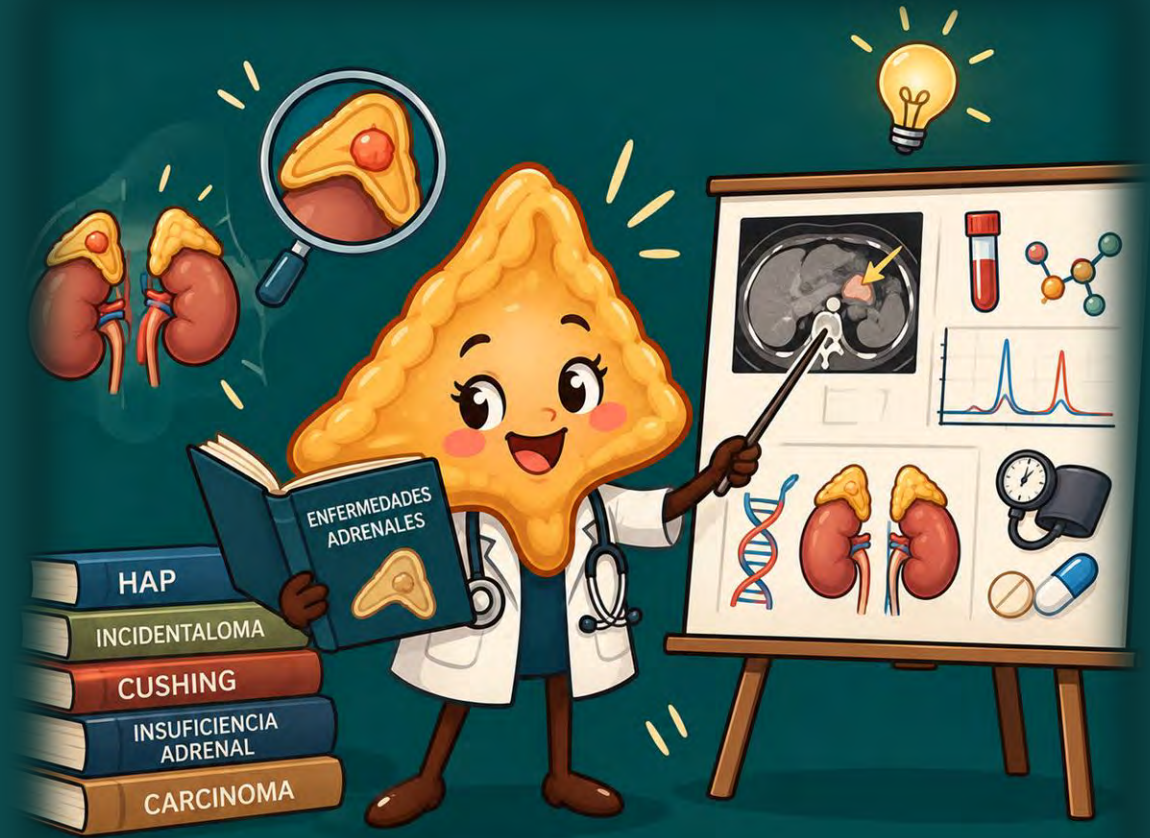


ENFERMEDADES ADRENALES

13/10/26



Dra. Natalia Deligiannis

División Endocrinología · Hospital de Clínicas “ José de San Martín” - UBA
Sección adrenal

INCIDENTALOMA ADRENAL



PREGUNTAS CLAVE EN EL RECORRIDO DEL INCIDENTALOMA ADRENAL

1. ¿Es maligno o puede serlo?

TC sin contraste, morfología, tamaño, crecimiento y contexto oncológico.

2. ¿Es hormonalmente activo?

- ✓ MACS: T. Nugent (TODOS)
- ✓ Metanefrinas si >10 UH
- ✓ ARR si HTA/hipokalemia



3. ¿Tiene indicación quirúrgica?

Sospecha de carcinoma adrenocortical (ACC)/feocromocitoma: siempre
Aldosteronismo 1°, MACS: seleccionados y en equipo

4. ¿Cómo se sigue si no se opera?

- ✓ Alta si es benigno no funcionante
- ✓ Control individualizado si es indeterminado
- ✓ Equipo multidisciplinario

INCIDENTALOMA ADRENAL

Definición y relevancia

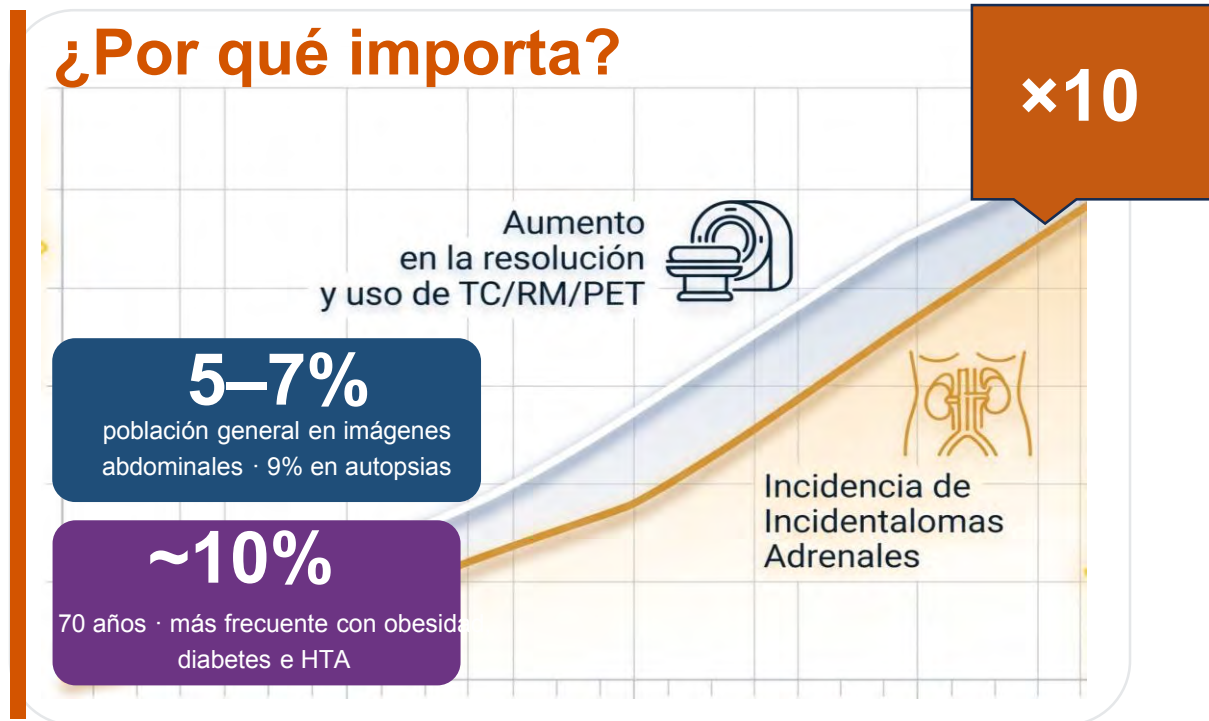
Definición

- ✓ Lesión adrenal uni o bilateral ≥ 1 cm detectada en imágenes solicitadas por motivos ajenos a sospecha de patología adrenal

X No incluye masas halladas durante estadificación oncológica o *screening* en síndromes genéticos



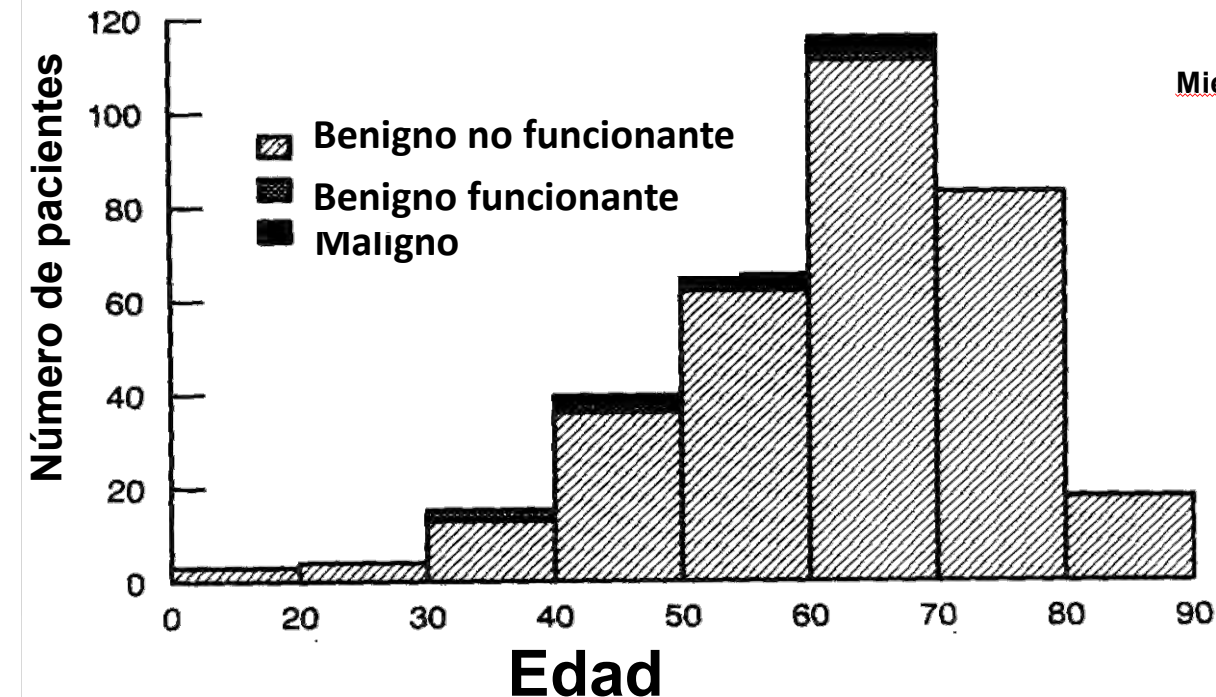
¿Por qué importa?



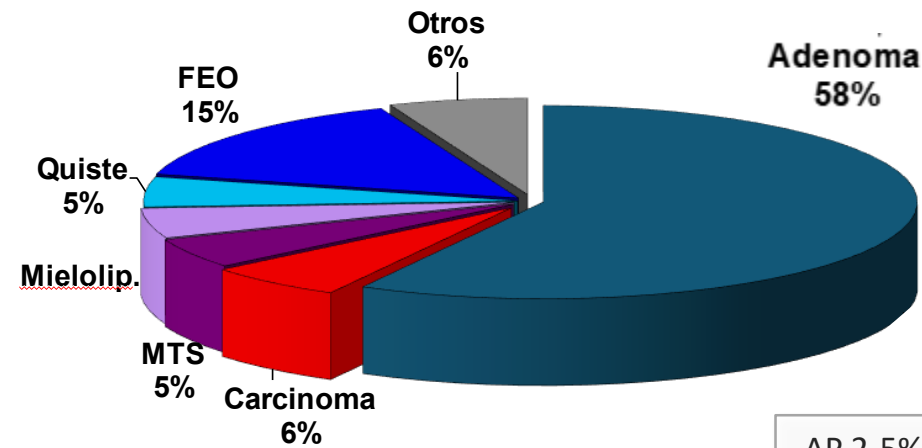
El desafío es evitar tanto el diagnóstico tardío de lesiones malignas como la cascada de estudios innecesarios en lesiones benignas.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

Distribución por edad según su naturaleza (n=259)¹

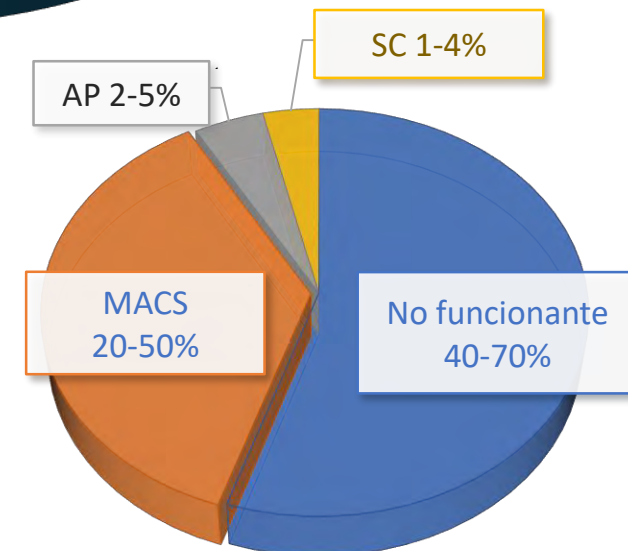


Distribución según su etiología (n = 62)²



80-85%
Adenoma adrenocortical o
hiperplasia adrenocortical
macronodular bilateral³

15% bilaterales

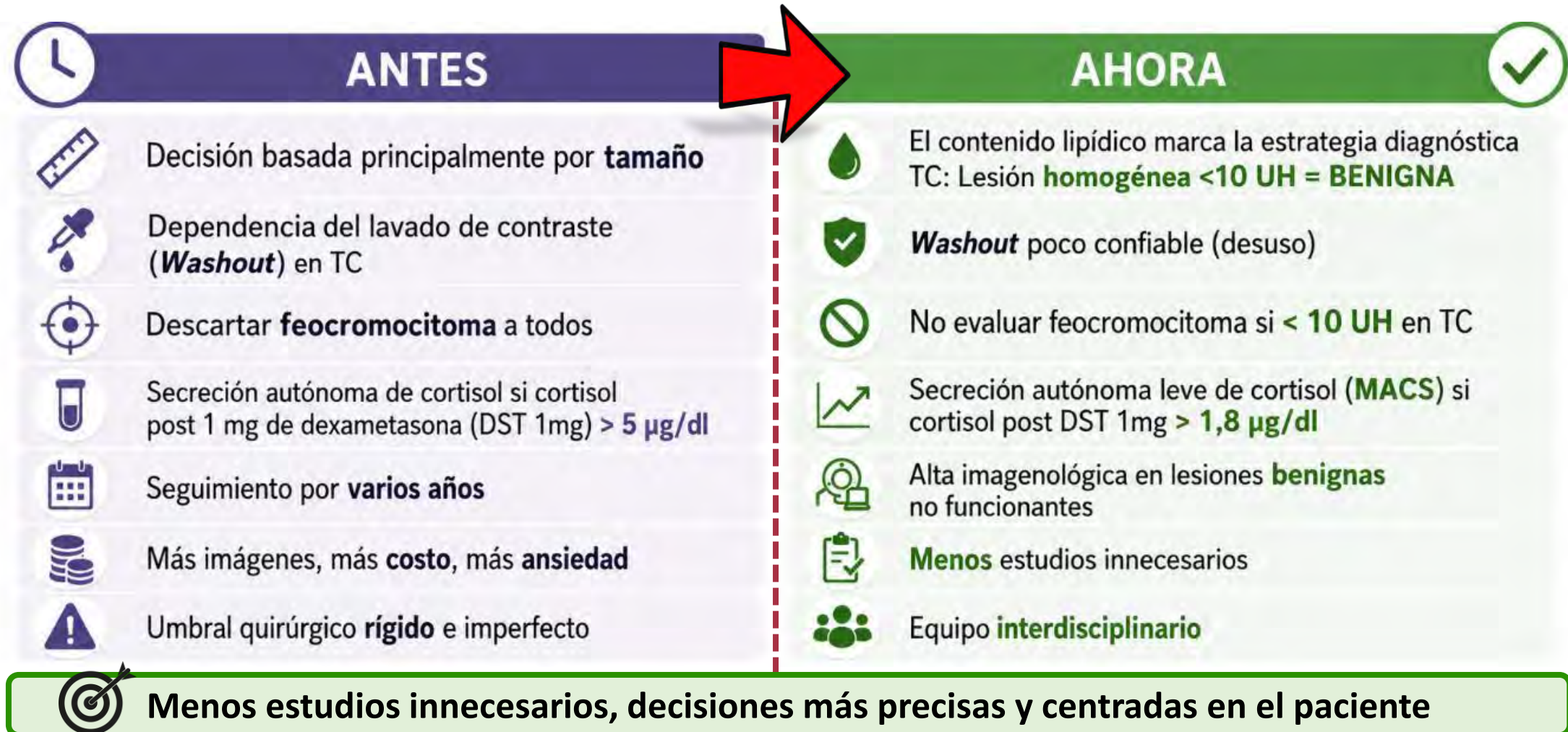


1. Herrera et al. Surgery 110: 1014, 1991

2. Yampey JE, Chervin R et al. Rev. arg. endocrinol. metab. 2001, 38 (2): 98.

3. Fassnacht M et al. Eur J Endocrinol. 2023;189(1):G1-42.

CAMBIO DE PARADIGMA EN LA EVALUACIÓN DEL INCIDENTALOMA ADRENAL



EVALUACIÓN INICIAL DEL INCIDENTALOMA ADRENAL

¿Es maligno?

Estudios radiológicos



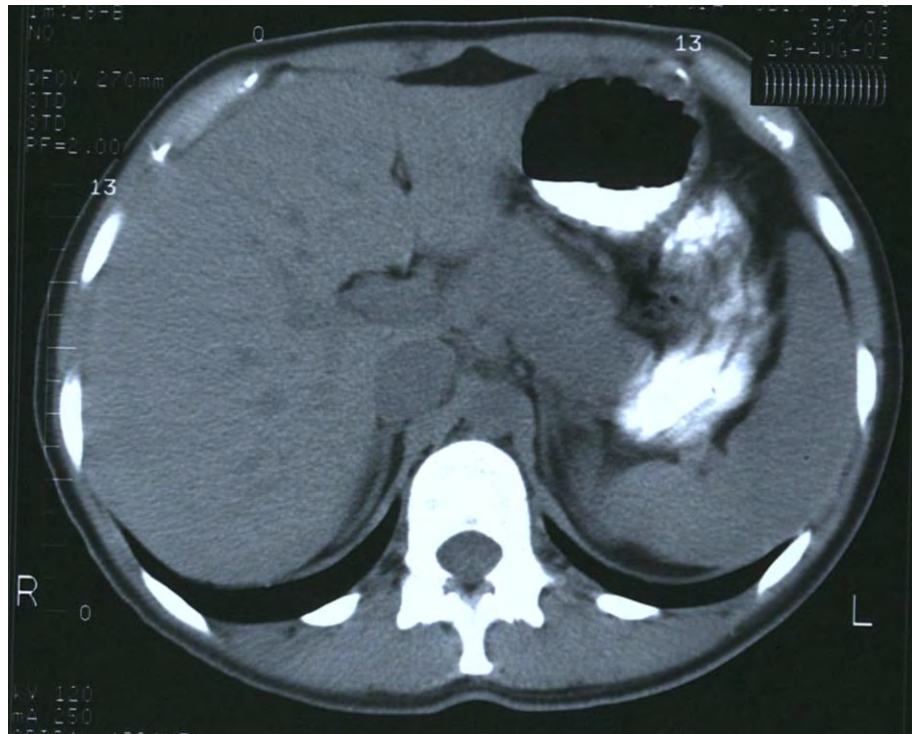
¿Es funcional?

Estudios Bioquímicos

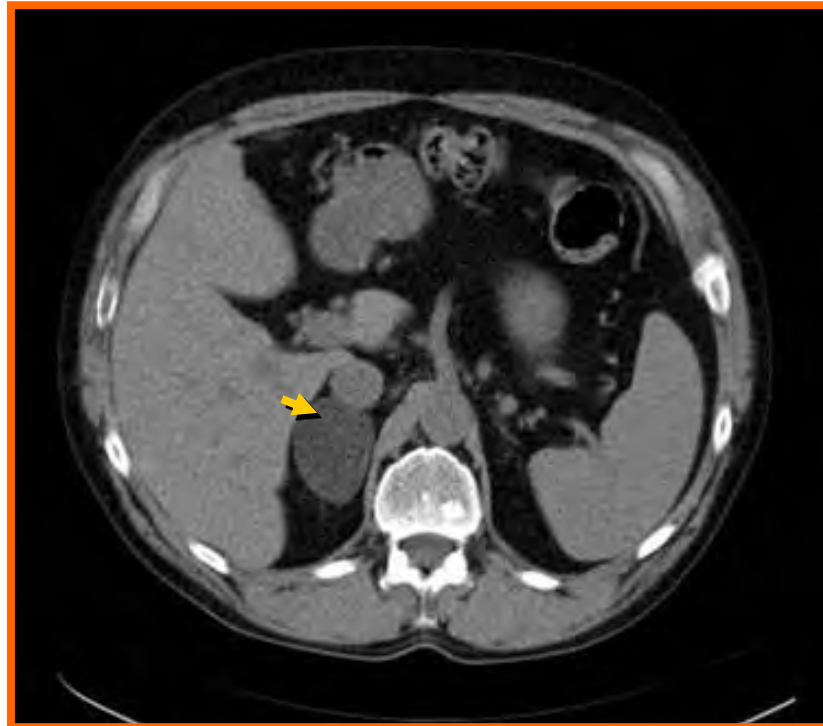
ESTUDIOS POR IMÁGENES

¿SE TRATA DE UNA LESIÓN MALIGNA?

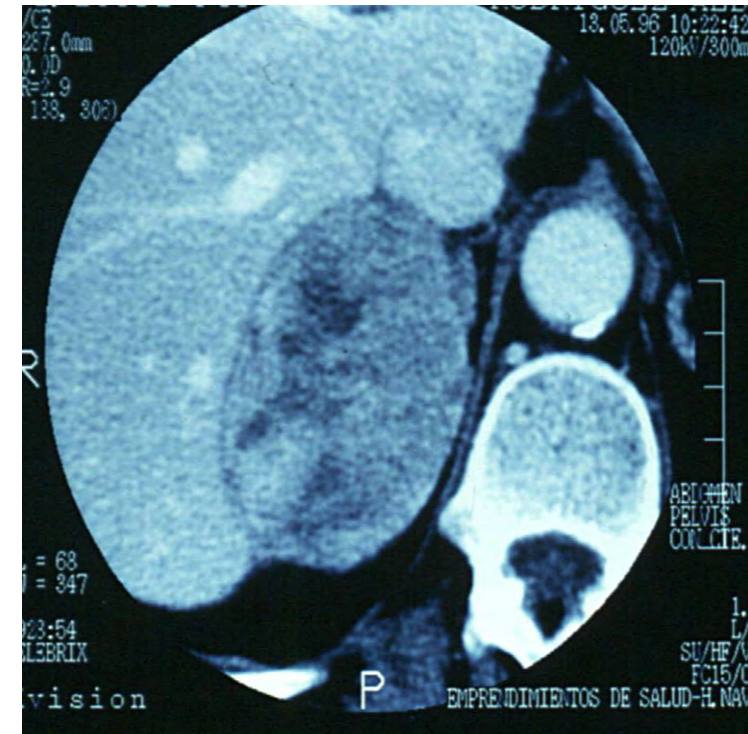
Método de elección: TC de abdomen SIN contraste (2-3mm)



GSR normales

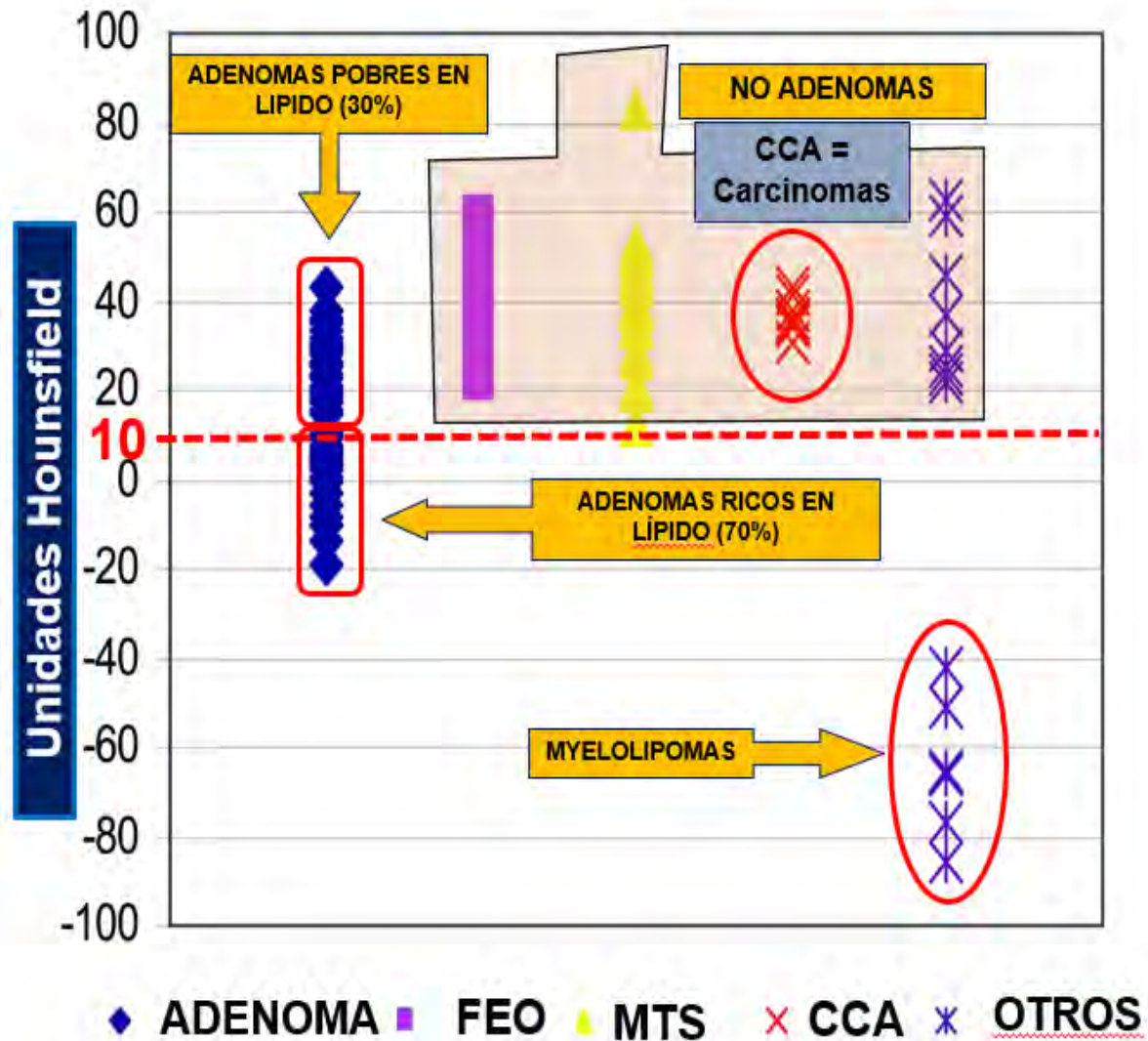


Adenoma



Carcinoma

CRITERIOS DE IMAGEN



TC sin contraste: Contenido lipídico en unidades de Hounsfield (UH)

ENDIMIENTO DIAGNOSTICO DE TC SIN CONTRASTE PARA DISCRIMINAR MALIGNIDAD

Umbral UH	S	E
> 10 HU	100 %	57.5 %
> 20 HU	96.8 %	76.7 %
> 20 HU + ≥ 4 cm	82.7 %	80 %

Lesiones HOMOGÉNEAS ≤ 10 UH $\rightarrow$ Benignas!

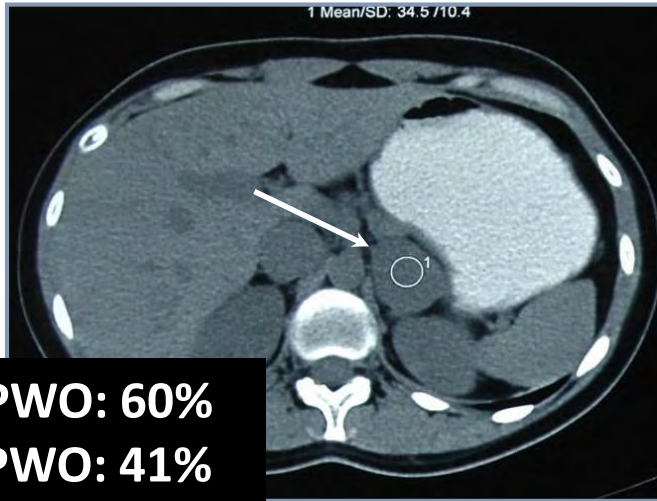
Si es no funcional $\rightarrow$ no más estudios!

- Lesiones >10 UH o heterogéneas $\rightarrow$ **NO** confirma malignidad
 - ✓ Pueden ser adenomas pobres en lípidos (30%)
 - ✓ Requieren evaluación adicional (lavado de contraste?, RM, PET/CT, seguimiento)

OTRAS MODALIDADES DE IMÁGENES

TC con lavado de contraste (*Whashout* - *WO*)

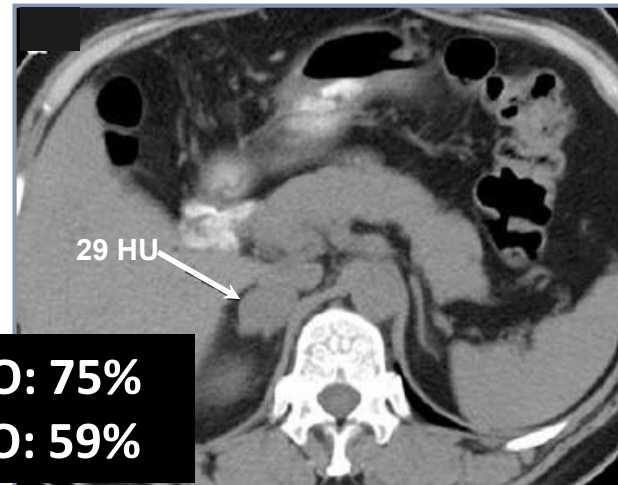
ADENOMA 4 cm



APWO: 60%
RPWO: 41%

FEOCROMOCITOMA

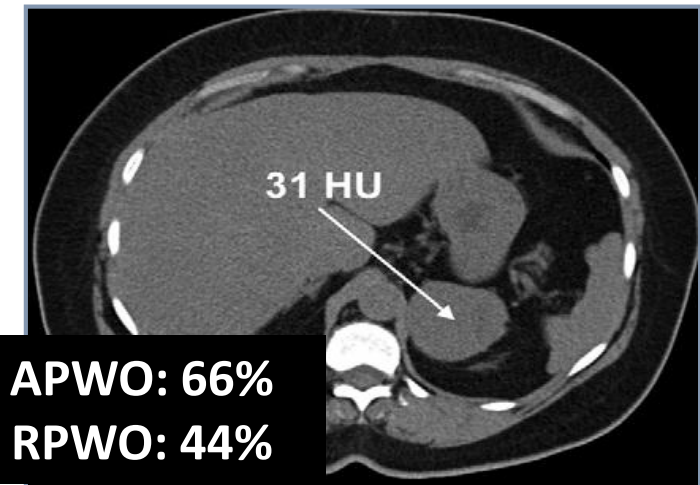
Park BK Eur Radiol 2006;16: 642



APWO: 75%
RPWO: 59%

CARCINOMA 5cm

Simhan J. Urology 2011



APWO: 66%
RPWO: 44%

⚠ Las guías clínicas ya NO recomiendan la TC con WO para masas adrenales debido a su baja sensibilidad (16%) y alto costo.

Sobrediagnóstico de lesiones benignas

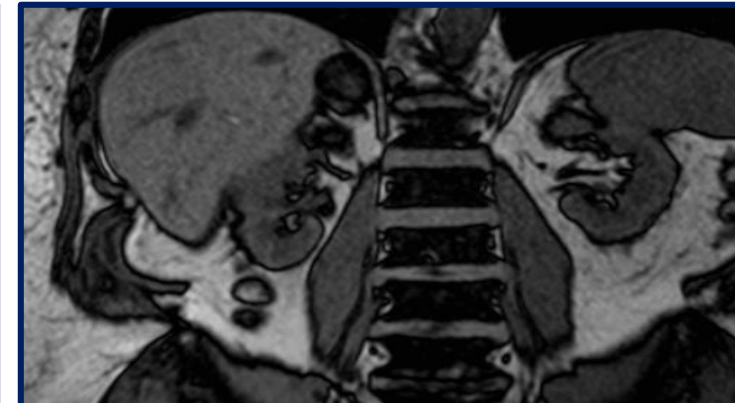
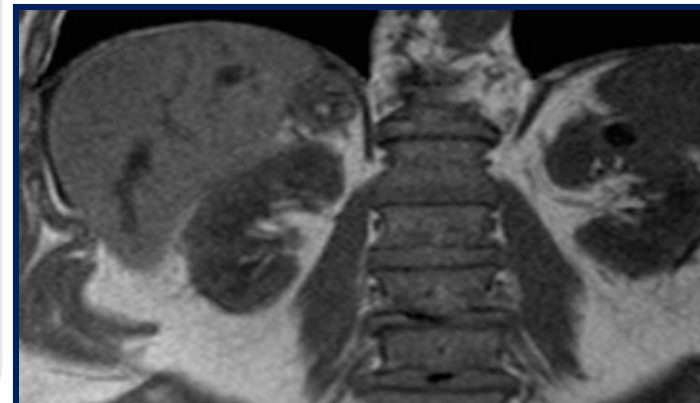
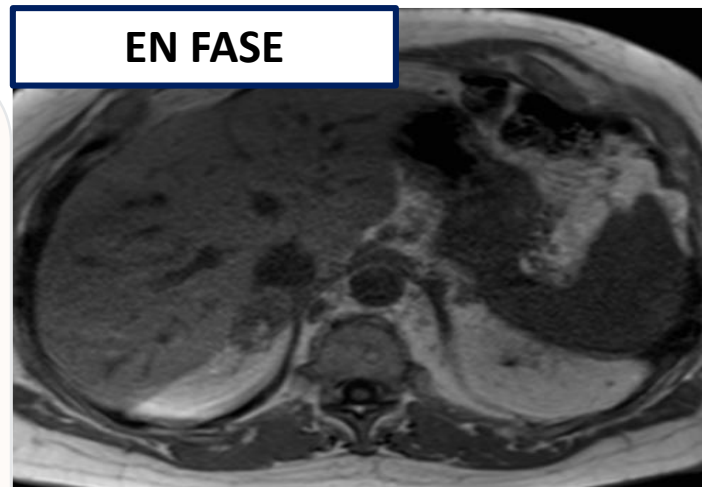
Washout (W):

- **RELATIVO** = $100 \times (\text{HUmax 60 seg} - \text{HU10/15 min}) / \text{HUmax}$
- **ABSOLUTO** = $100 \times (\text{HUmax 60 seg} - \text{HU10/15 min}) / (\text{HUmax} - \text{HUbasal})$

OTRAS MODALIDADES DE IMÁGENES

RM (c/Gn) con desplazamiento químico (supresión grasa)

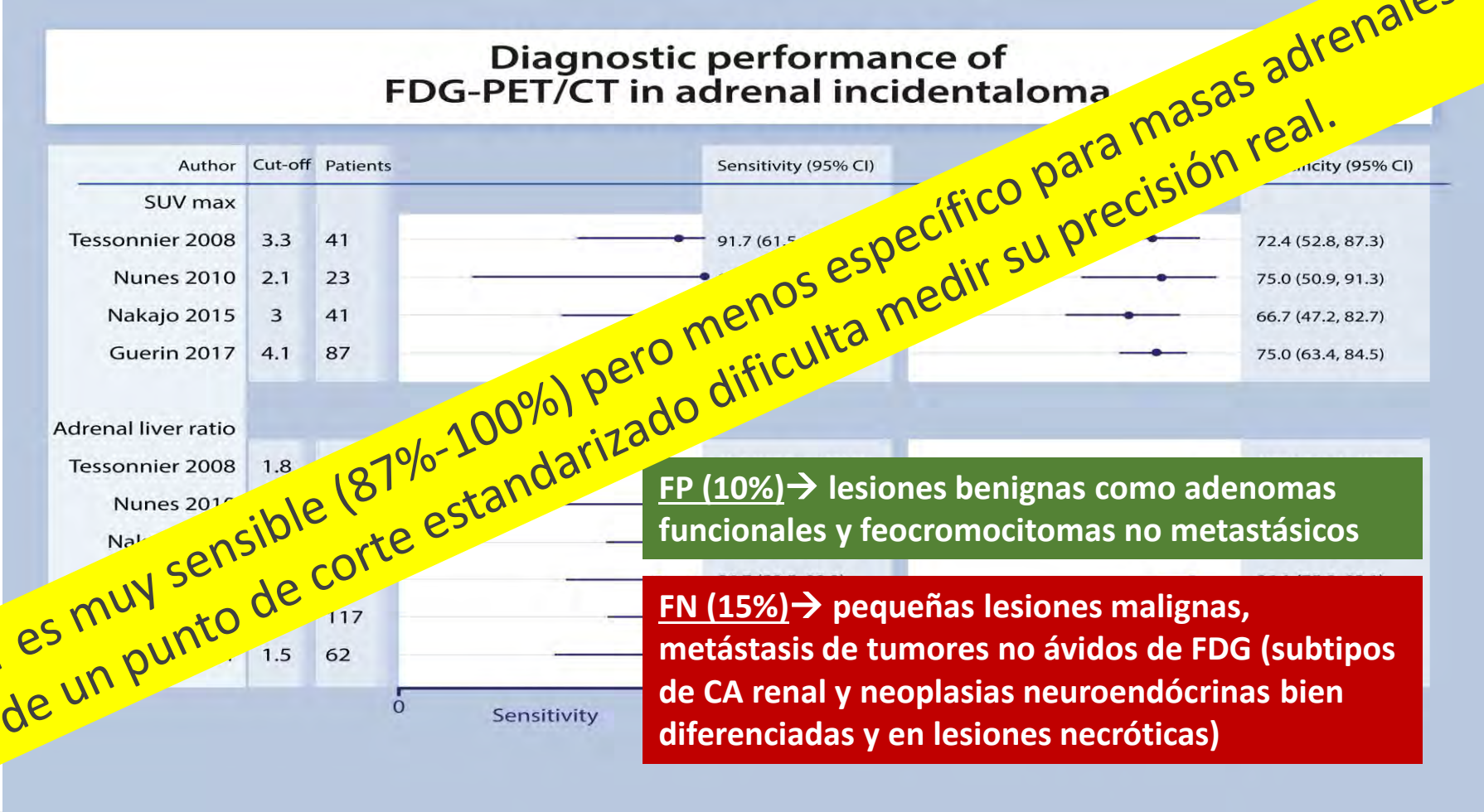
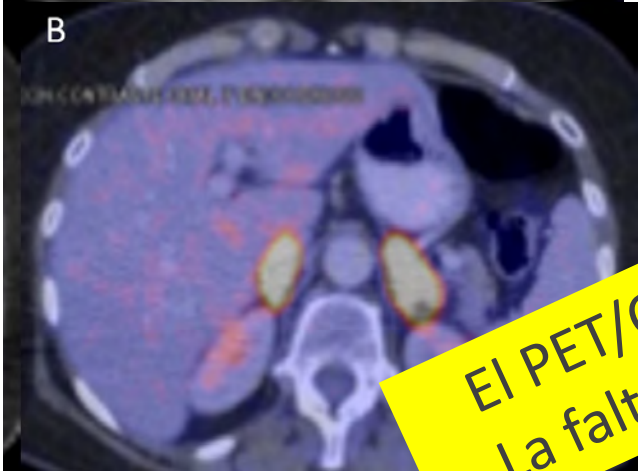
- ✓ Utilidad en **lesiones indeterminadas por TC**
- ✓ La **falta de caída de señal** tiene una **S 86-90% y E 85%** para **identificar tumores malignos o feocromocitoma**
- ✓ Feocromocitomas → **hipertintensidad T2**
- ✓ 1º opción cuando la TC es menos deseable (embarazo, niños o pacientes con alergia al yodo)
- ✓ Angioresonancia es útil para diagnosticar **compresión/invasión de VCI**



RM con **D.Q.** de paciente con IA de 3 cm heterogéneo **19 UH APWO=18%**

OTRAS MODALIDADES DE IMÁGENES

PET-TC ¹⁸F FDG



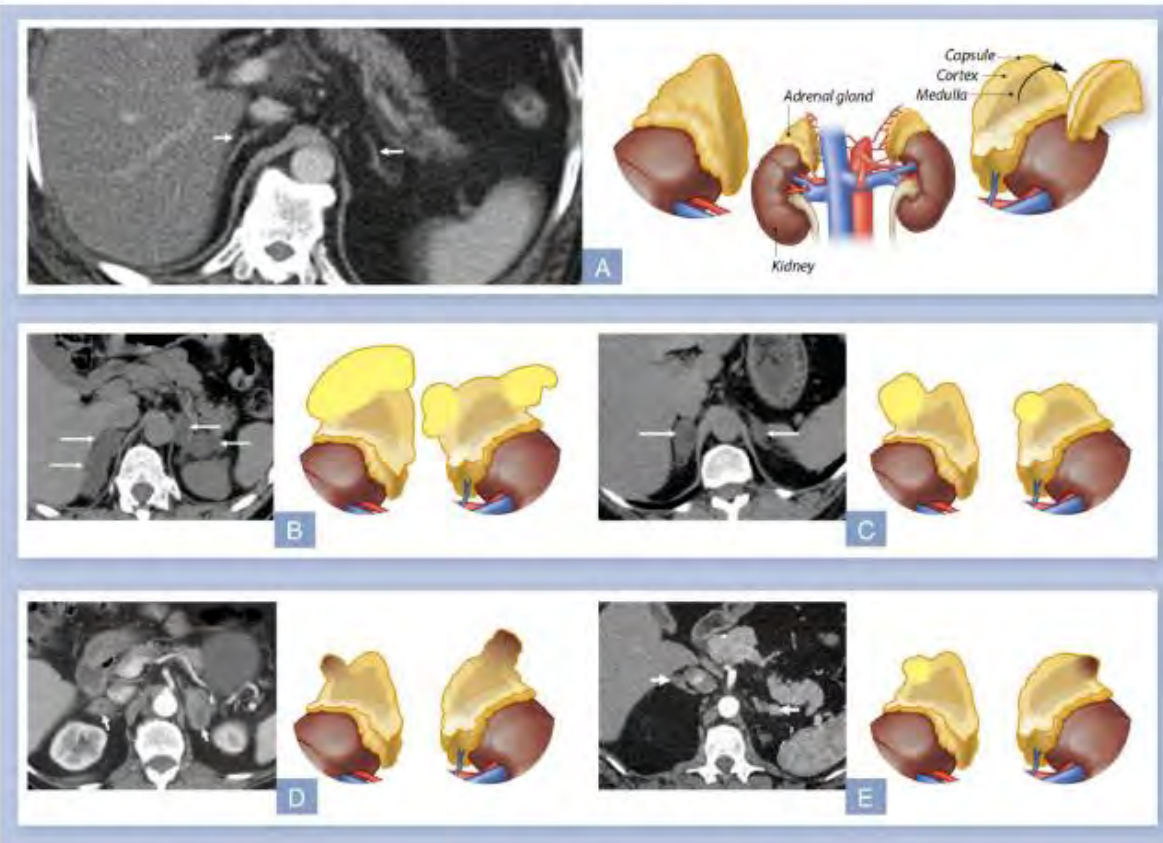
El PET/CT es muy sensible (87%-100%) pero menos específico para masas adrenales. La falta de un punto de corte estandarizado dificulta medir su precisión real.

CARACTERÍSTICAS DE IMÁGENES SEGÚN ETIOLOGÍA

	 Adenoma	 Carcinoma Adrenocortical	 Feocromocitoma	 Metástasis
 Tamaño Habitual	<4 cm	>6 cm	>4 cm	Variable (~3 cm)
 Unidades Hounsfield (TC)	<10 UH (mayoría)	>20 UH	>20 UH	>20 UH
 Textura / Crecimiento	Homogénea / <1 cm por año	Heterogénea (necrosis) / >1 cm en 3-6 meses	Heterogénea (quistes) / Lento (3-5 mm/año)	Irregular / Variable
 Lateralidad	Unilateral (15% bilateral)	Estrictamente unilateral (<0.1% bilateral)	Usualmente unilateral (5-10% bilateral)	Frecuentemente bilateral (20-40%)
 Realce en TC con contraste	Bajo (lavado rápido)	Alto y heterogéneo (lavado lento)	Alto (lavado variable)	Variable (lavado habitualmente lento)
 RM con Desplazamiento Químico	Caída de señal en fuera de fase	Sin caída de señal en fuera de fase	Sin caída de señal en fuera de fase	Sin caída de señal en fuera de fase

CONSIDERACIONES ESPECIALES

INCIDENTALOMAS BILATERALES



✓ Cada lesión se evalúa de manera individual

✓ Pensar etiologías específicas:

- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Hiperplasia macronodular bilateral
- Feocromocitoma bilateral

(causas genéticas)

- Enfermedades infiltrativas/ sistémicas

Si metástasis/linfoma/enfermedades infiltrativas/
infecciosas/ hemorragia bilateral → **evaluar**
insuficiencia suprarrenal

CONSIDERACIONES ESPECIALES

¿CUÁNDO INDICAR BIOPSIA ADRENAL? (FNA)



En general, **NO se recomienda** en la evaluación de incidentaloma.¹



ÚNICA SITUACIÓN "ACEPTABLE"

(según guía):

Paciente con cáncer extra-adrenal + masa adrenal indeterminada y el resultado cambia la conducta, cumpliendo los 3 criterios:¹

1



Lesión **hormonalmente inactiva** (feocromocitoma excluido)

2



No concluyentemente benigna por imagen

3



La **histología modifica manejo** (p.ej., estadificación/terapia oncológica)

✓ Diagnóstico de **enfermedades sistémicas/ infecciosas** sin otra alternativa



"NO BIOPSIAR" SI...



Feocromocitoma no excluido
(riesgo de crisis)¹



Sospecha de carcinoma adrenocortical

(rendimiento bajo y riesgo de diseminación/compromiso de R0).¹

EVALUACIÓN BIOQUÍMICA DE LOS INCIDENTALOMAS ADRENALES

	PATOLOGÍA INVESTIGADA	ESTUDIOS	¿EN QUIÉNES?
TODOS!	 Secreción autónoma leve de cortisol	Prueba de Nugent (cortisol >1.8 µg/dl post 1 mg de dexametasona)	 En todos los pacientes.
>10 UH	 Feocromocitoma	Metanefrinas fraccionadas plasmáticas o en orina 24hs	 Lesiones indeterminadas (>10 UH en TC sin contraste o sin caída de señal en fuera de fase por RM)
HTA y/o ↓K ⁺	 Hiperaldosteronismo primario	Aldosterona / ARP o CRP	 Si HTA y/o hipokalemia
Bilaterales	 Carcinoma adrenocortical	DHEA-S, 17OHP, T₀ , delta 4-androstenediona, estradiol	 Lesiones indeterminadas por imagen o hiperandrogenismo
	 Hiperplasia suprarrenal congénita	17OHP	 IA bilaterales o hiperandrogenismo
	 Insuficiencia adrenal primaria	Cortisol, ACTH, prueba de Synacthen	 IA bilaterales
 Abreviaturas: DHEA-S , sulfato de dehidroepiandrosterona; 17OHP , 17-hidroxiprogesterona; T₀ , testosterona; ACTH , hormona adrenocorticotropa; HTA , hipertensión arterial; RM , resonancia magnética; TC , tomografía computada; FDG , fluorodesoxiglucosa; UH , unidades Hounsfield; W.O. , lavado de contraste; IA , incidentaloma adrenal.			

SECRECIÓN AUTÓNOMA LEVE DE CORTISOL (MACS)

📌 **DEFINICIÓN DE MACS:**
Cortisol sérico post-DST 1mg > 1,8 µg/dL SIN signos/ síntomas de S. Cushing evidente

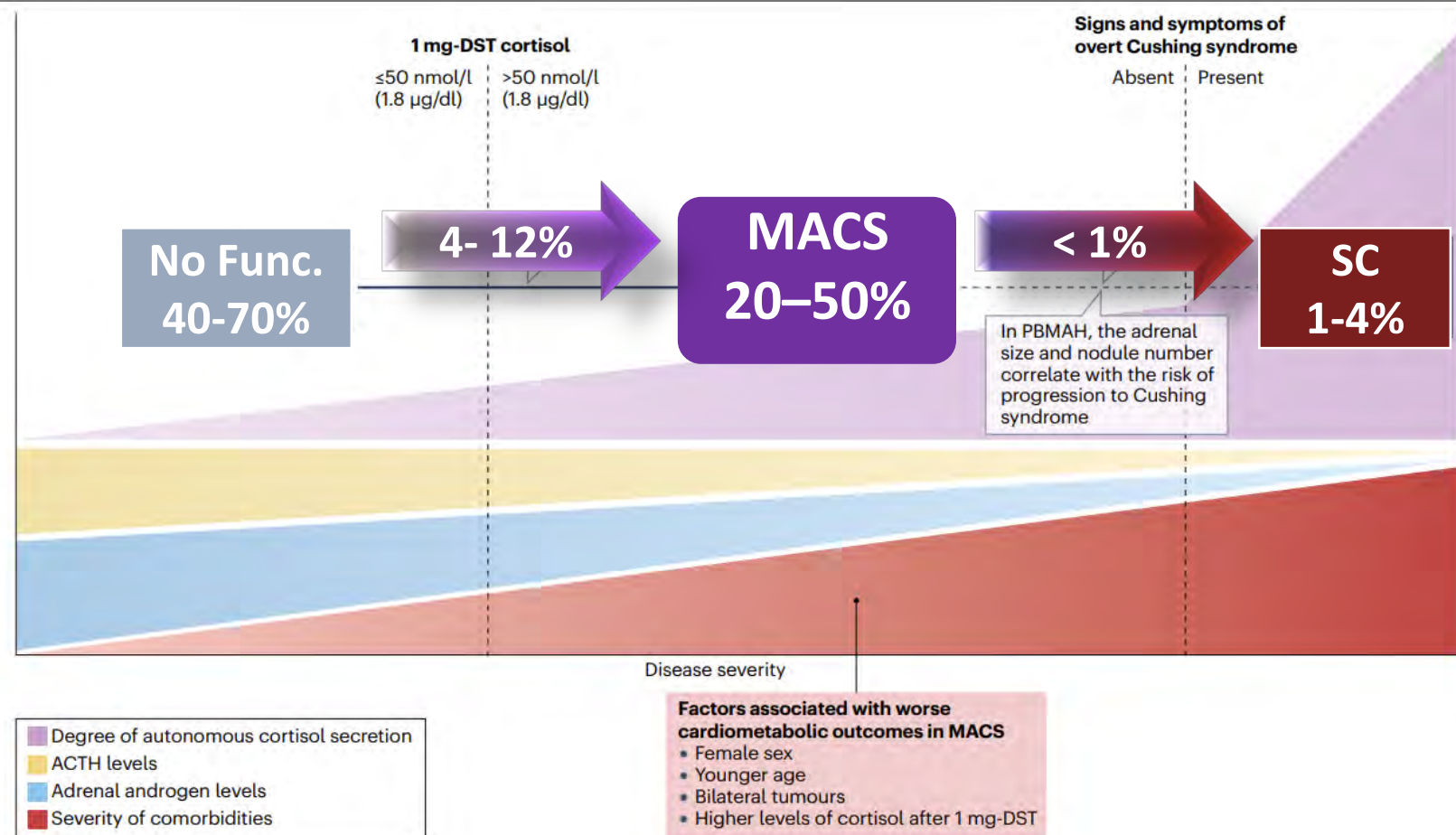
Falsos positivos frecuentes

- Toma incorrecta o malabsorción de DXM
- Estrógenos/SERM que aumentan CBG
- Estrés, depresión, alcoholismo, enfermedad aguda

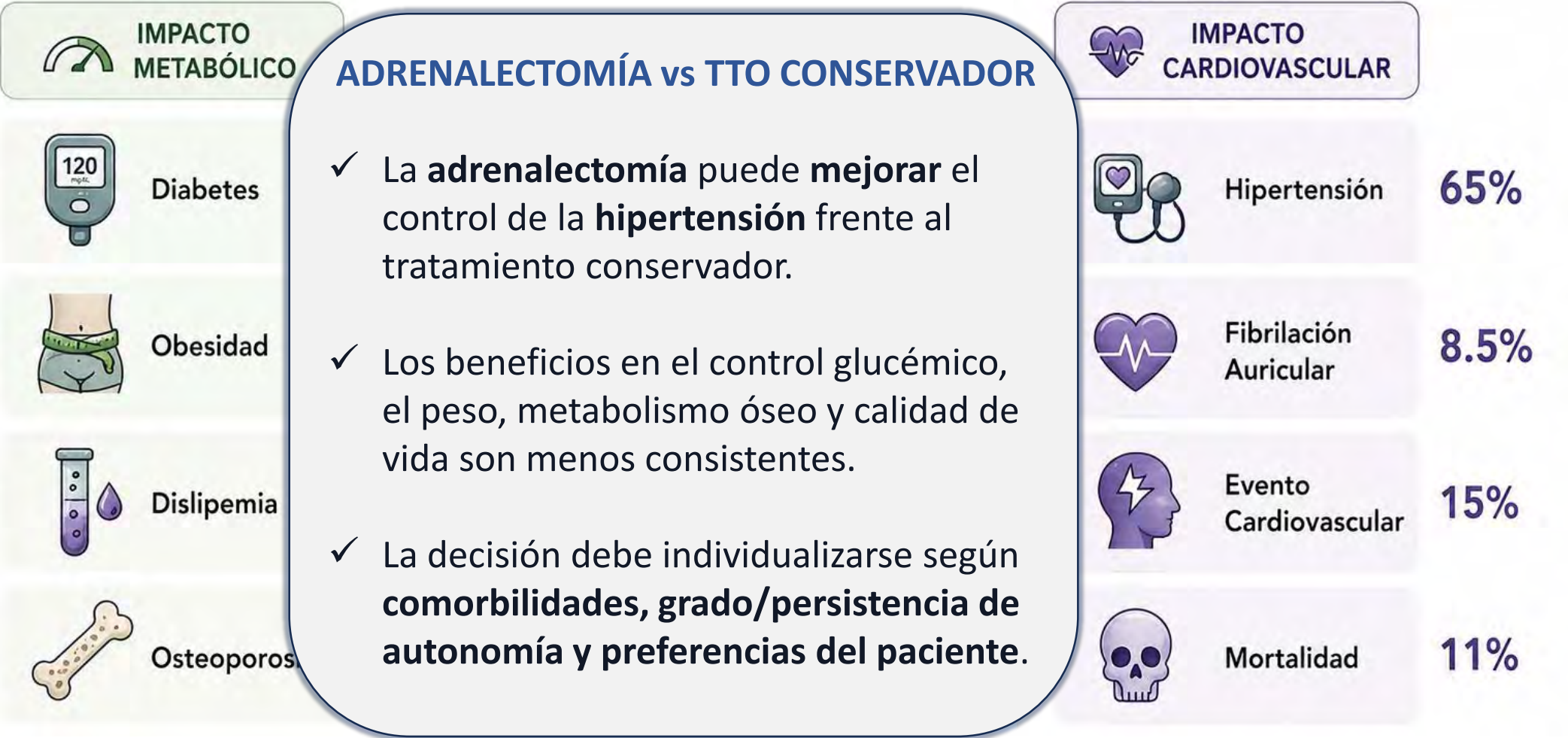
Evaluación adicional

- Confirmar independencia de ACTH (ACTH ↓ o normal- ↓/ DHEA-S ↓)
- Repetir DST si sospecha de FP o interferencias
- **Comorbilidades asociadas:** HTA, DM2, osteoporosis/fracturas, obesidad, dislipemia.

Clu 24 hs y CSN suelen ser normales



SECRECIÓN AUTÓNOMA LEVE DE CORTISOL (MACS)



ESCENARIO	CONDUCTA QUIRÚRGICA
 Sospecha de ACC	 Siempre: estadificar y operar en centro experto
 Feocromocitoma	 Siempre: preparación con alfa-bloqueo ± beta-bloqueo
 Aldosteronismo primario unilateral	 Frecuentemente: curativo o mejora HTA
 MACS unilateral	 Casos seleccionados: MDT + comorbilidades atribuibles
 Adenoma no funcionante ≤10 UH homogéneo	 No indicada
 Metástasis	 Muy seleccionados: control oligometastásico



** Según características radiológicas y contexto clínico.
*** Considerar DHEA-S según evaluación clínica.



MACS: secreción autónoma leve de cortisol.
CAA: carcinoma adrenocortical; **CLU:** cortisol libre urinario;
HTA: hipertensión arterial; **HipoK+:** hipokalemia; **ARP:** actividad de renina plasmática.

ALDOSTERONISMO PRIMARIO



INTRODUCCIÓN

● Aldosteronismo primario

Grupo de trastornos en los que la producción de aldosterona es inapropiadamente alta, relativamente autónoma de sus reguladores (angiotensina II, potasio) y no suprimible con sobrecarga de sodio.

2,6–12,7%

Prevalencia en población hipertensa general

9–37%

Sólo esta proporción presenta hipokalemia

1–2%



De los hipertensos es realmente evaluado para AP

20–60

Edad habitual al diagnóstico (años)

¿Por qué importa?

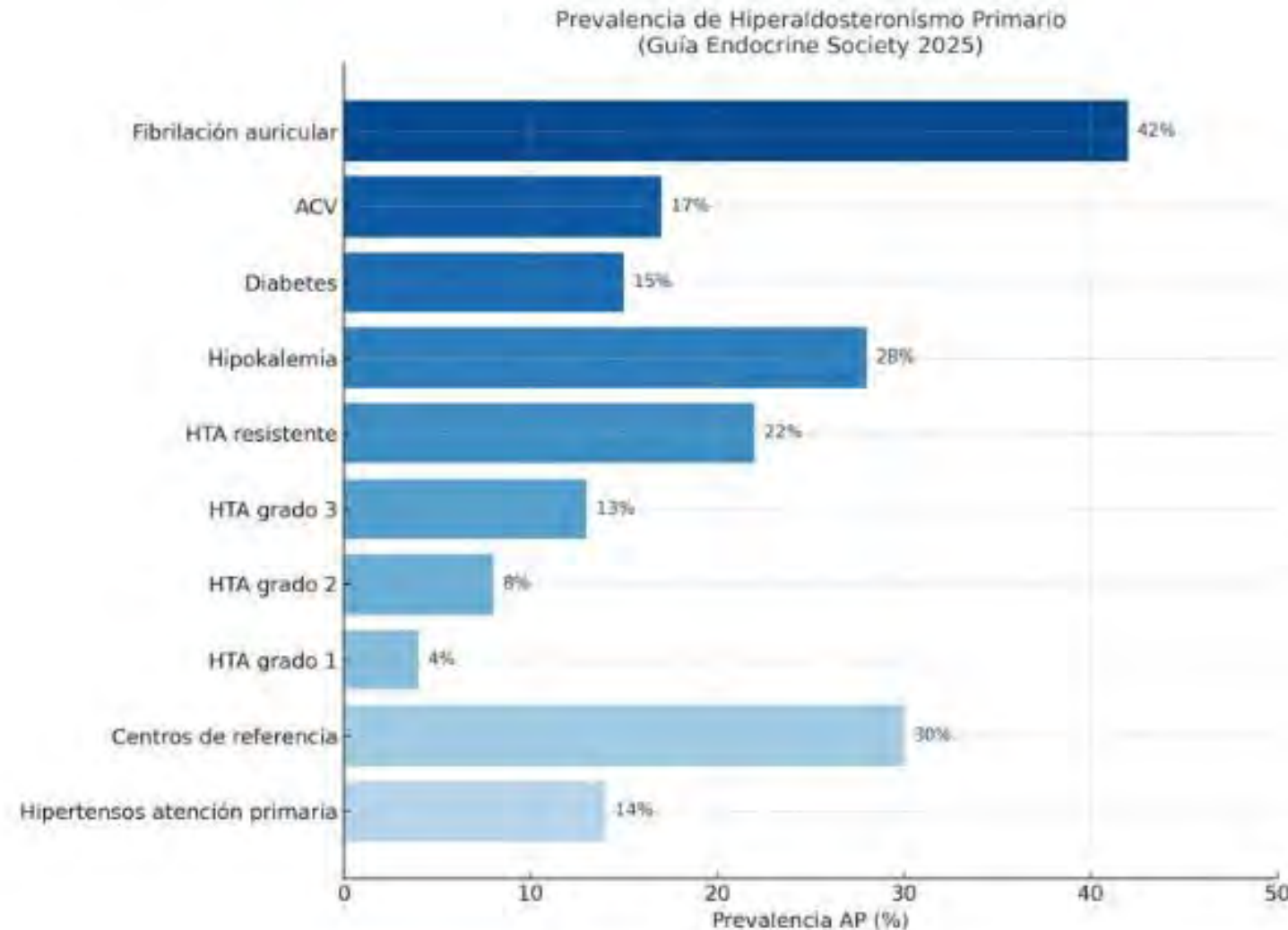
- Su incidencia aumenta con la severidad de la hipertensión: hasta 20% en HTA resistente.
- Está **subdiagnosticada** por falta de sospecha.
- Tiene **tratamiento específico** —médico o quirúrgico— que cambia el pronóstico cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

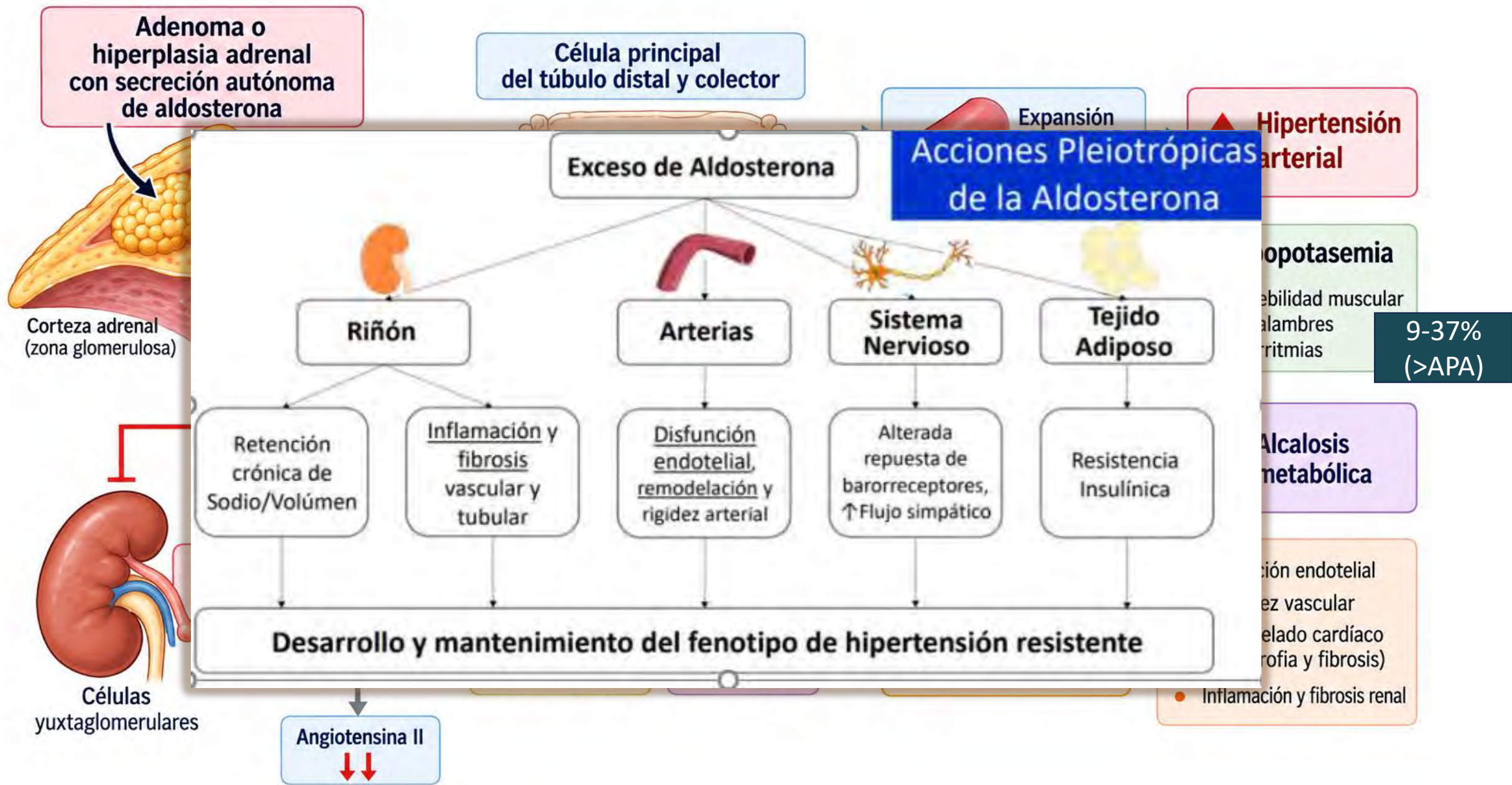
Prevalencia de HTA primaria global 35%



El Aldosteronismo primario (AP) es la causa mas frecuente de HTA secundaria



FISIOPATOLOGÍA

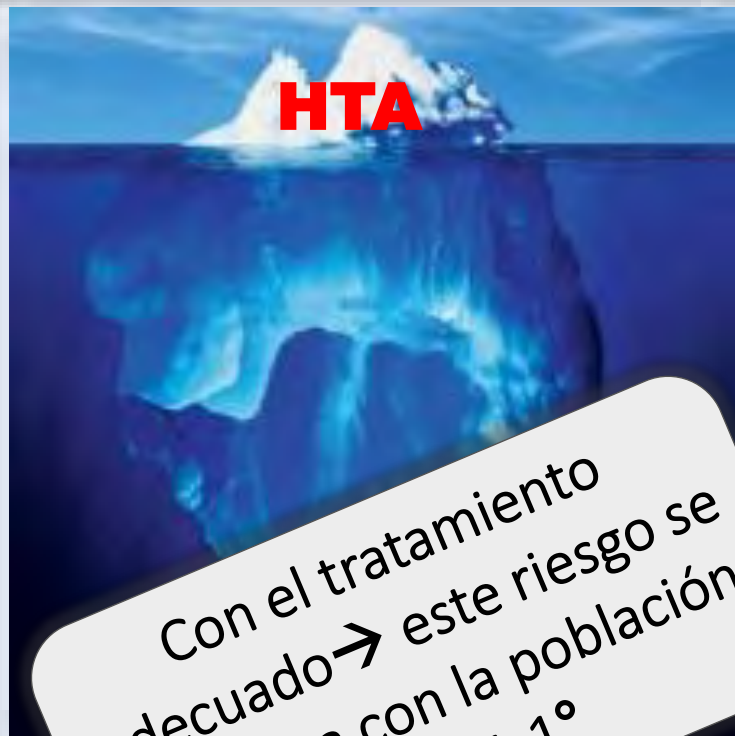


Adaptado de Dey KN et al., BMC 2022.

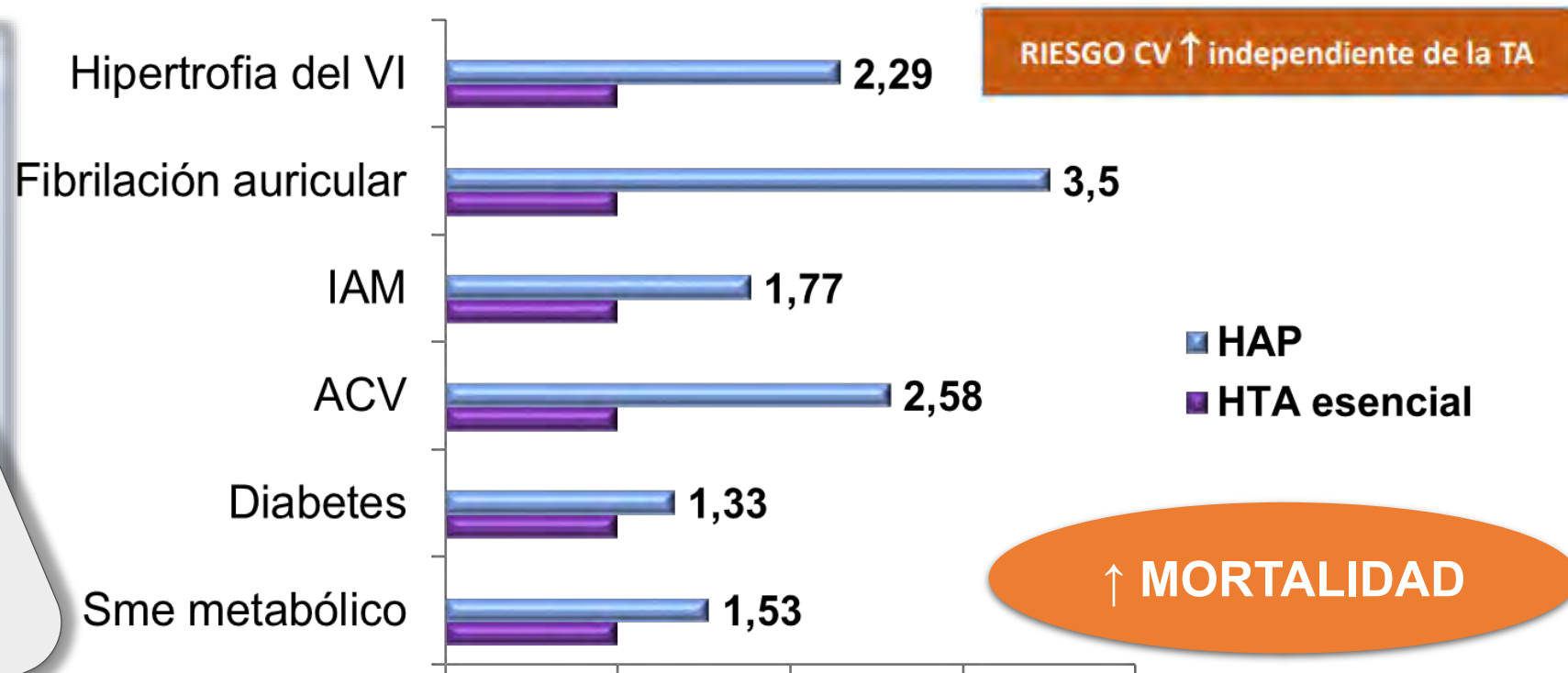
Ilustración elaborada con IA (Google Gemini, 2026)

El problema: Riesgo cardiovascular en AP vs HTA esencial

✓ **Meta-análisis** de 31 estudios (3838 pacientes AP vs 9284 pacientes con HTA 1ª)



Con el tratamiento adecuado → este riesgo se equipara con la población de HTA 1º



- ✓ Enfermedad vascular periférica
- ✓ **Insuficiencia renal: microalbuminuria** (27% vs 13%) → ↓ **FG** (26% vs 10%)
- ✓ **SAHOS**
- ✓ Osteoporosis y Fx vertebrales
- ✓ ↓ **calidad de vida**

CAUSAS DE ALDOSTERONISMO PRIMARIO

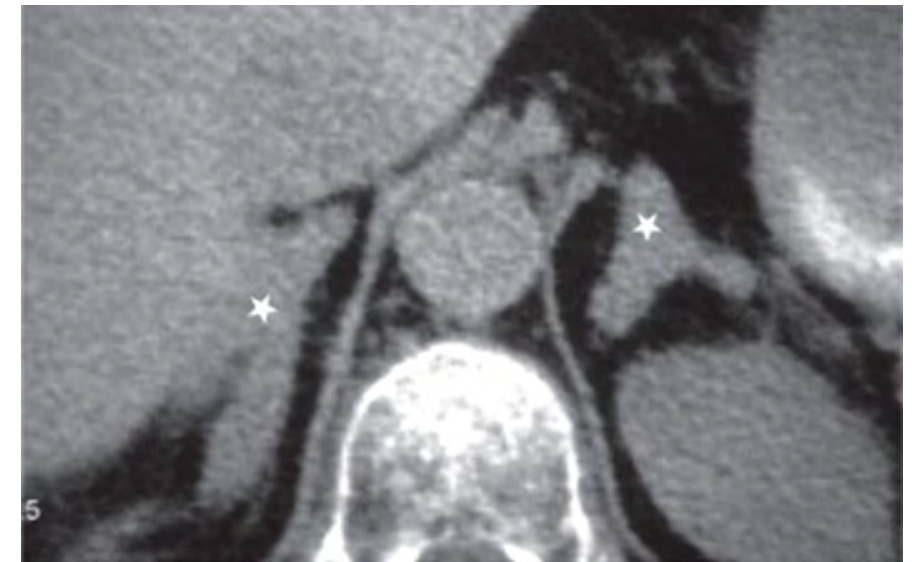
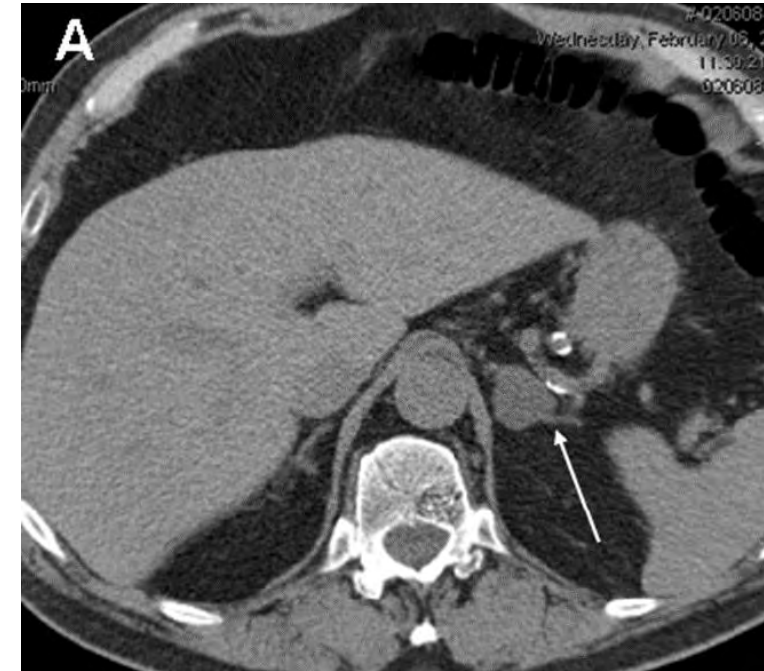
FRECUENCIA RELATIVA (%)

Hiperplasia Adrenal Idiopática bilateral (HAI)	60-70%
Adenoma Productor de Aldosterona (APA) *	30-40%
Hiperplasia adrenal idiopática unilateral *	2%
Carcinoma adrenal *	<1%
Secreción ectópica de aldosterona (ca. Renal, ovario)	< 0.1%
<u>Hiperaldosteronismo familiar:</u> Remediable con glucocorticoides “GRA” (Familiar Tipo I) Familiar Tipo II-III-IV	<5%

Unilaterales



Pasibles de tratamiento quirúrgico



¿A quiénes estudiar?



HTA + hipoK⁺ (<3,5 mEq/L)

HTA severa

>150/ 100 mmHg (HTA grado 2)

>140/90

HTA resistente

adrenal + HTA

historia familiar

Dx de HTA o ACV a edad temprana (< 40 a), o familiar de primer grado con AP

ASAHOS

organo blanco severo

HTA + FA

HTA en jóvenes (< 40 años)

Extender Screening de AP a TODOS los pacientes con HTA???

CAMBIO PARADIGMÁTICO: 2016 vs 2025

Guía Endocrine Society 2016

- *Screening* **SELECTIVO**

HTA severa/ resistente, hipok+, incidentaloma + HTA, historia familiar, HTA+ FA

- Confirmación **OBLIGATORIA** para todos (salvo excepciones)

- AVS casi siempre requerida

- **Enfoque en "descartar" AP**



Funder JW et al. J Clin Endocrinol Metab 2016.

Guía Endocrine Society 2025

- *Screening* **UNIVERSAL**: TODOS los pacientes con HTA

- Estratificación por **PROBABILIDAD** de lateralización

- Test de supresión solo en probabilidad **INTERMEDIA**

- AVS solo si se considera cirugía

- Tratamiento médico específico como opción válida

- **Enfoque en 'tratar específicamente'**



Adler GK et al. J Clin Endocrinol Metab 2025.

SCREENING del AP

$$RAA = \frac{[Aldosterona \text{ s\u00e9rica (CAP)] (ng/dl)}}{[Actividad de Renina en plasma (ARP) o concentraci\u00f3n de renina (CR)] (ng/ml/h)}$$

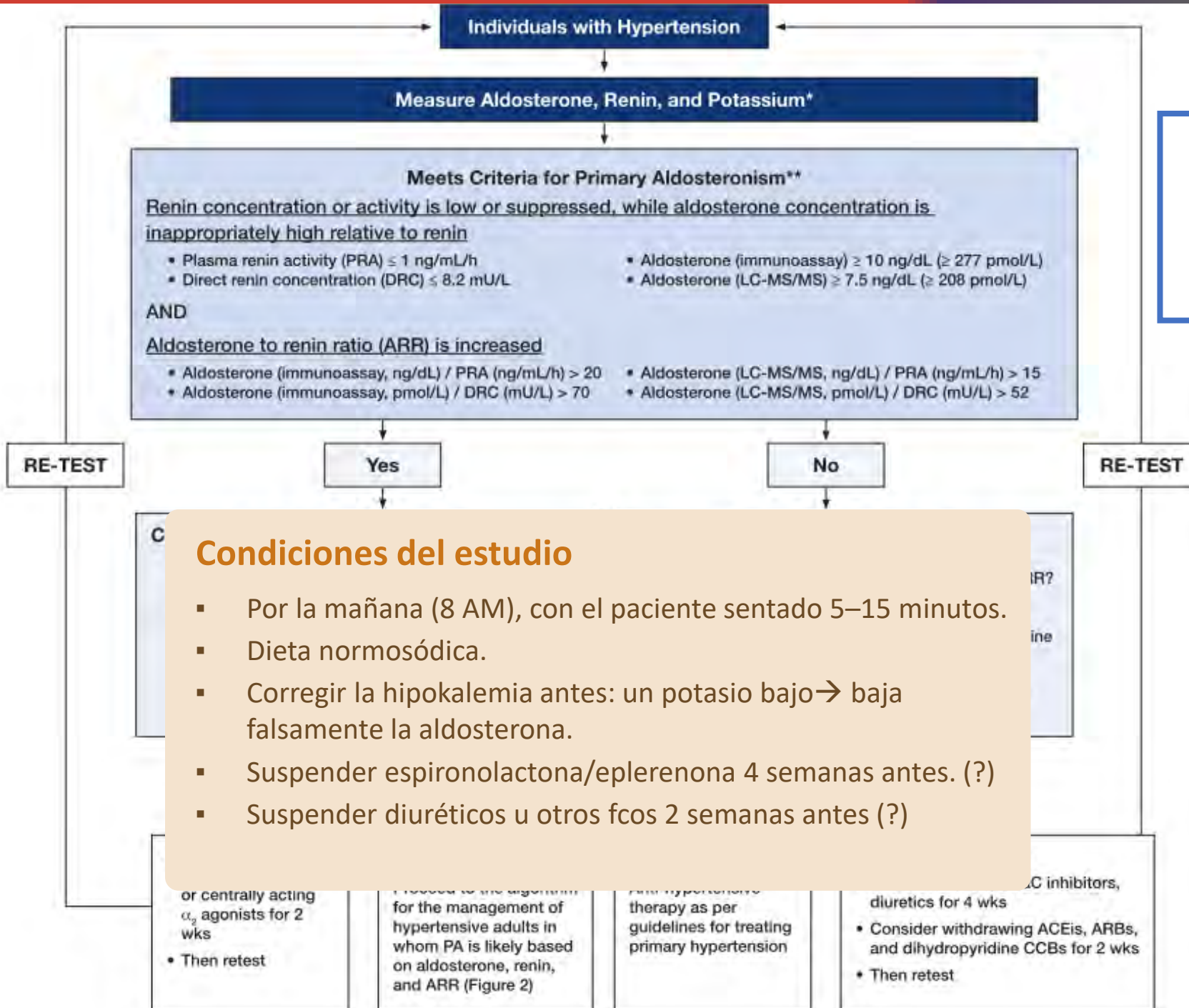
ARP ≤ 1 ng/ml/h
O renina directa $\leq 8,2$ mU/L
+ Aldosterona ≥ 10 ng/dl (IE)



RAA:
CAP/ARP > 20
O CAP/RD > 70

“Screening Positivo”

PAC > 20 ng/dl + RAA > 30
 $\rightarrow$ S y E $\approx 90\%$ para APA



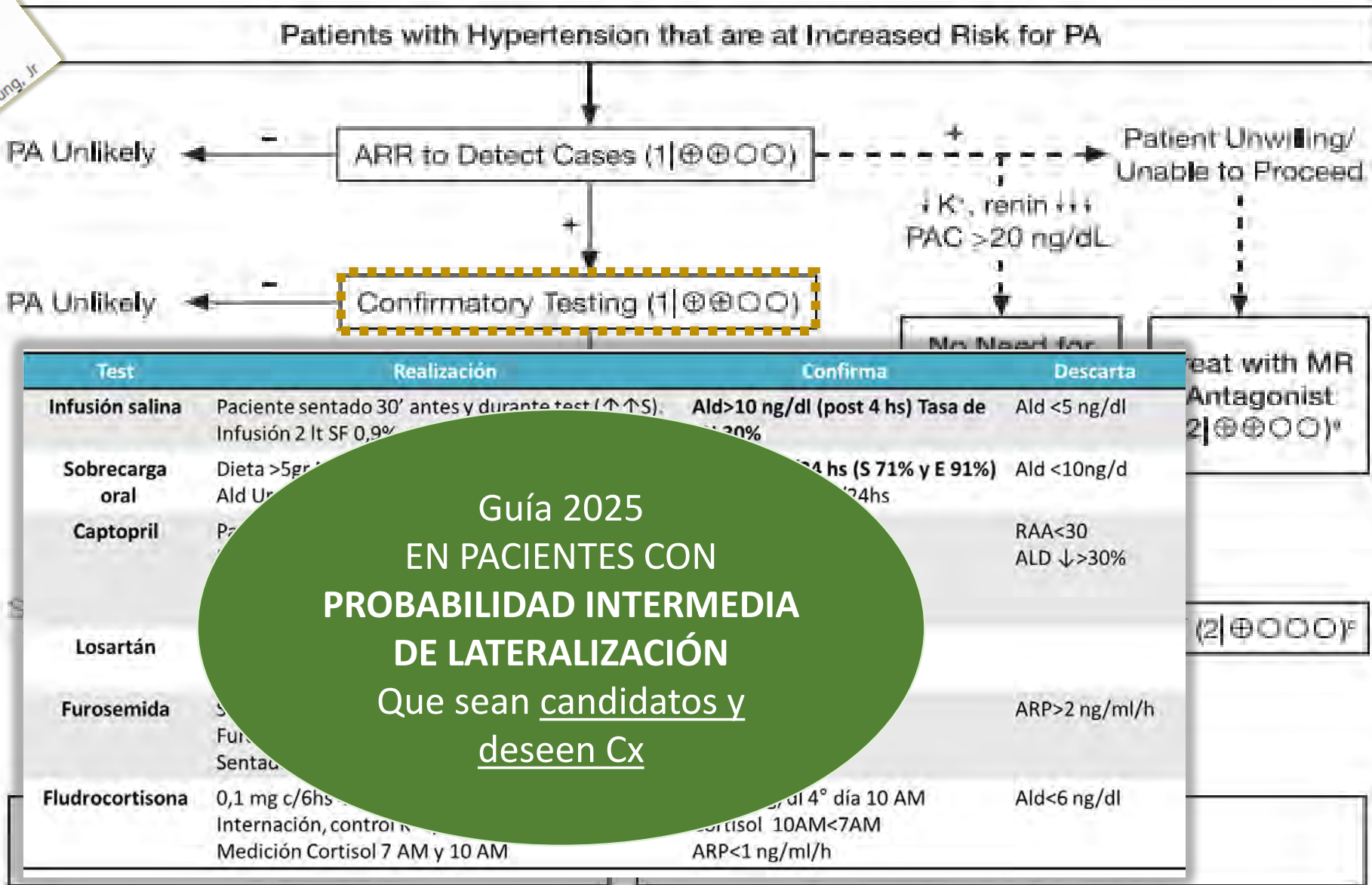
SCREENING del AP

Antihipertensivos con mínimo efecto sobre la aldosterona plasmática (alternativas durante el estudio de aldosteronismo primario)

Fármaco	Clase	Dosis habitual	Comentarios
 Verapamilo acción prolongada	Antagonista de canales de calcio no dihidropiridínico de liberación prolongada	90–120 mg cada 12 horas	Usar solo o en combinación con los otros fármacos de esta tabla.
 Hidralazina	Vasodilatador arteriolar directo	10–12,5 mg cada 12 horas, aumentar según necesidad	Se recomienda iniciar antes que verapamilo para prevenir taquicardia refleja. Comenzar con dosis bajas para reducir efectos adversos (cefalea, rubor, palpitaciones).
 Prazosina	Bloqueante α_1 -adrenérgico	0,5–1 mg cada 12–8 horas, aumentar según necesidad	Controlar hipotensión ortostática.
 Doxazosina	Bloqueante α_1 -adrenérgico	1–2 mg una vez al día, aumentar según necesidad	Controlar hipotensión ortostática.
 Terazosina	Bloqueante α_1 -adrenérgico	1–2 mg una vez al día, aumentar según necesidad	Controlar hipotensión ortostática.

Test confirmatorio (Test de supresión de aldosterona)

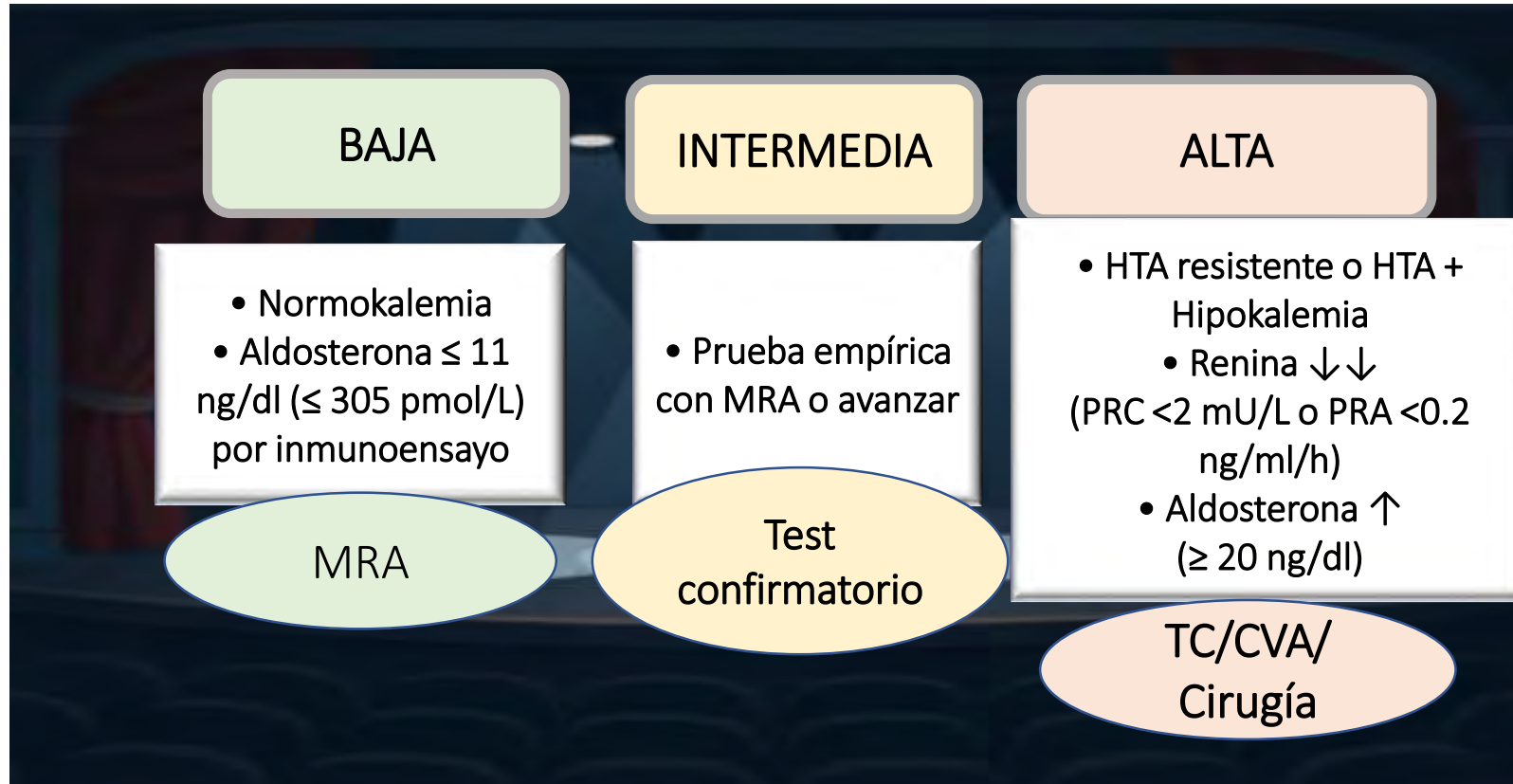
The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline
John W. Funder, Robert M. Carey, Franco Mantero, M. Hassan Murad, Reincke, Hirotaka Shibata, Michael Stowasser, and William F. Young, Jr



Guía 2025
EN PACIENTES CON
PROBABILIDAD INTERMEDIA
DE LATERALIZACIÓN
Que sean candidatos y
deseen Cx

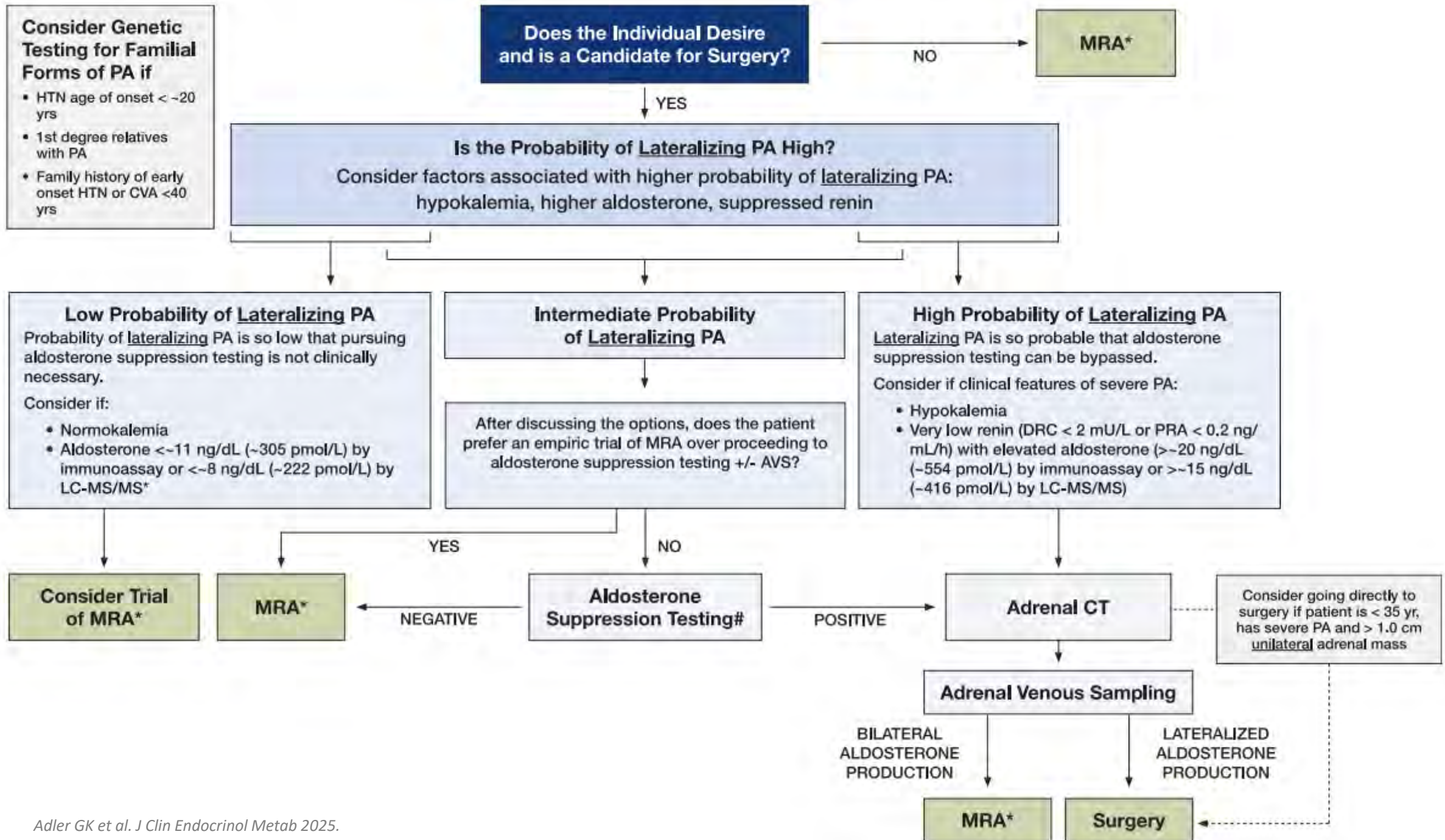
Los test de supresión pueden **Confirmar AP**, pero
! NO son confiables para excluirlo
Existe un número significativo de **falsos negativos**

"Probabilidad de lateralización"



OTRAS SITUACIONES EN LAS QUE NO ES NECESARIO REALIZAR TEST CONFIRMATORIOS:

1. Paciente no dispuesto a realizar cateterismo y adrenalectomía: tto empírico con MRAs.
2. Individuo perteneciente a familia con mutación germinal asociada a hiperaldosteronismo primario familiar.



Diferenciación de subtipos: TC y cateterismo venoso adrenal (AVS)

TC de adrenales

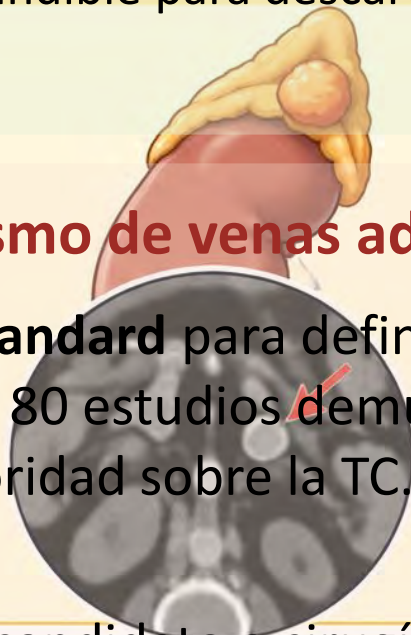
- Cortes finos (2–3 mm), con y sin contraste.
- Distingue adenoma unilateral de hiperplasia bilateral... pero sólo coincide con el AVS en el 56% de los casos.
- Es imprescindible para descartar carcinoma adrenal.

Enfermedad unilateral

Cirugía

Cateterismo de venas adrenales (AVS)

- **Gold standard** para definir lateralización: más de 80 estudios demuestran su superioridad sobre la TC.
- Solo si candidato a cirugía!



¿Quiénes quedan excluidos del AVS?

- **Menores de 35 años con fenotipo severo** (aldosterona > 30 ng/dl + hipokalemia espontánea + ARP suprimida) y adenoma unilateral > 1 cm en la TC con glándula contralateral normal: la prevalencia de incidentalomas a esa edad es 0,28%.
- Pacientes con alto riesgo quirúrgico.
- Sospecha de **carcinoma adrenal**.
- **Macroadenoma > 1 cm con AP y cosecreción de cortisol clínicamente relevante (5–15%)**.
- Hiperaldosteronismo familiar confirmado (tipos I–IV).
- Hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral primaria (PBMAH).

TRATAMIENTO DEL ALDOSTERONISMO PRIMARIO

Tratamiento quirúrgico



Adx unilateral total
(generalmente laparoscópica)



Indicada en:

- AP lateralizado
- Pacientes que optan por cirugía

Tratamiento médico



MRA de por vida
(espironolactona / eplerenona)

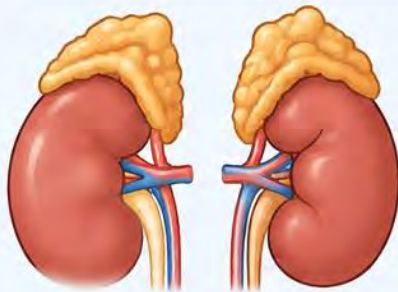


Indicada en:

- AP bilateral
- Lateralización no definida
- Pacientes que:
 - No desean cirugía
 - No son candidatos quirúrgicos

Escenarios clínicos particulares

AP leve



- Frecuentemente bilateral
- Puede evitar AVS → ir directo a tratamiento médico

Pacientes con múltiples comorbilidades



- Generalmente no candidatos a cirugía
- Preferir manejo médico

A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guideline on Management of Primary Aldosteronism

Magdoleen H. Farah,^{1,2} Moustafa Hegazi,^{1,2} Mohammed Firwana,^{1,2} Mohamed Abusalih,^{1,2} Samer Saadi,^{1,2} Mohammad Al-Kordi,^{1,2} Arwa Elsheikh,³ Zhen Wang,^{1,2} Leslie Hassett,⁴ Irina Bancos,⁵ and M. Hassan Murad^{1,2,6}

TTO QUIRÚRGICO	MRA
Menor tasa de ECV y cerebrovasc que hipertensos esenciales	= tasa de eventos CV y cerebrovasc que hipertensos esenciales SOLO SI LA ARP SE DESUPRIME!!
<i>No habría diferencia estadísticamente significativa entre cardiopatía isquémica, FA, MACEs, mortalidad CV.</i> Aumento del riesgo de ACV, mortalidad por todas las causas, insuficiencia cardíaca en rama de tto médico	

La elección entre tratamiento médico y quirúrgico debería realizarse en base a las características individuales, preferencias y presentación clínica de la enfermedad.

TRATAMIENTO DEL ALDOSTERONISMO PRIMARIO

Tratamiento médico



MRA de por vida

(espironolactona / eplerenona)

Indicada en:

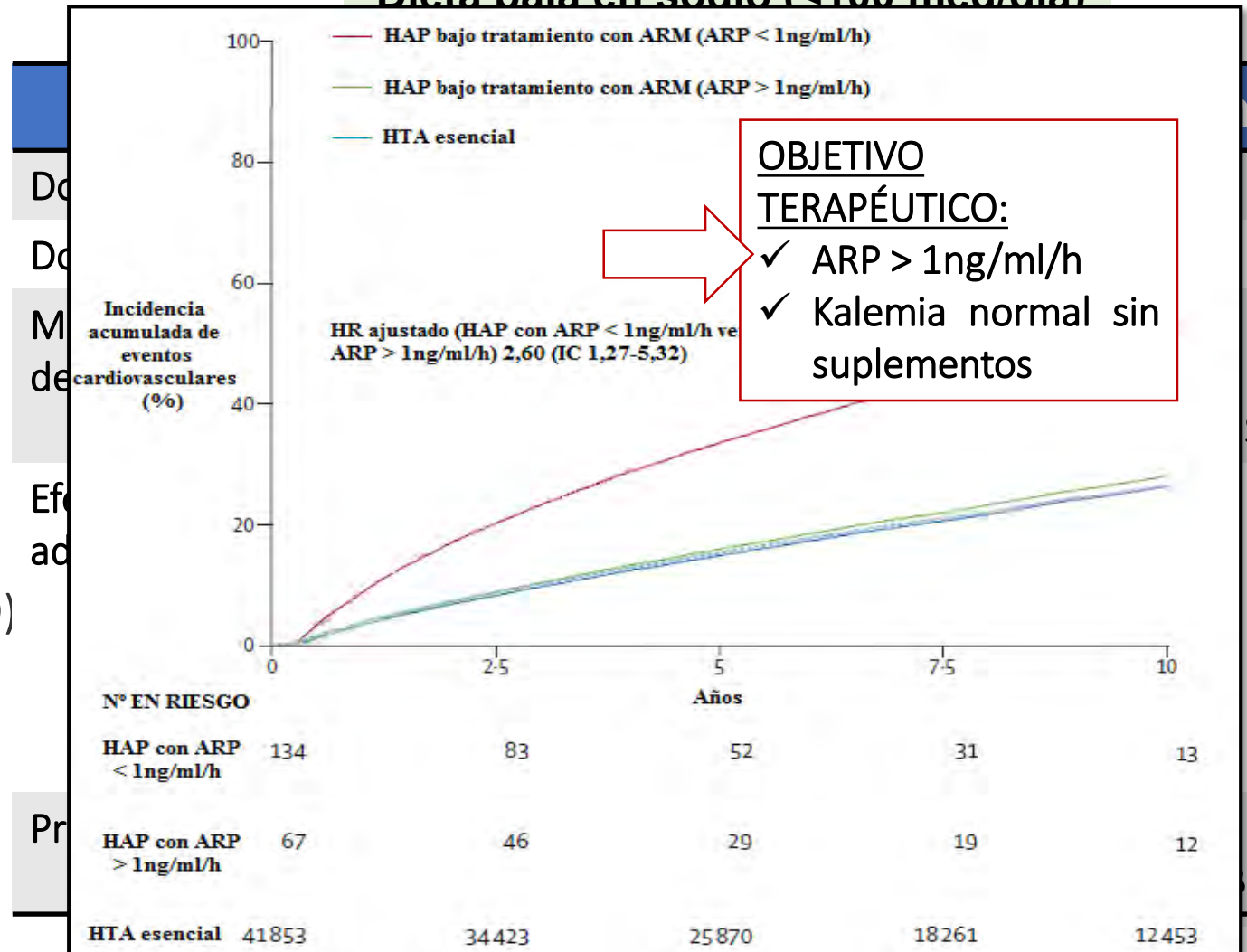
- AP bilateral
- Lateralización no definida
- Pacientes que:
 - No desean cirugía
 - No son candidatos quirúrgicos

❖ Se sugiere MRA sobre inhibidores de canal epitelial de sodio (ENaC). (2 | ⊕○○○)

❖ En individuos con AP y Tto médico, se sugiere **ESPIRONOLACTONA** sobre otros MRA por su < costo y > disponibilidad. (2 | ⊕○○○)

MRA

• Dieta baja en sodio (<100 meq/día)



Intentar suspender o ↓ dosis de otros antiHTA

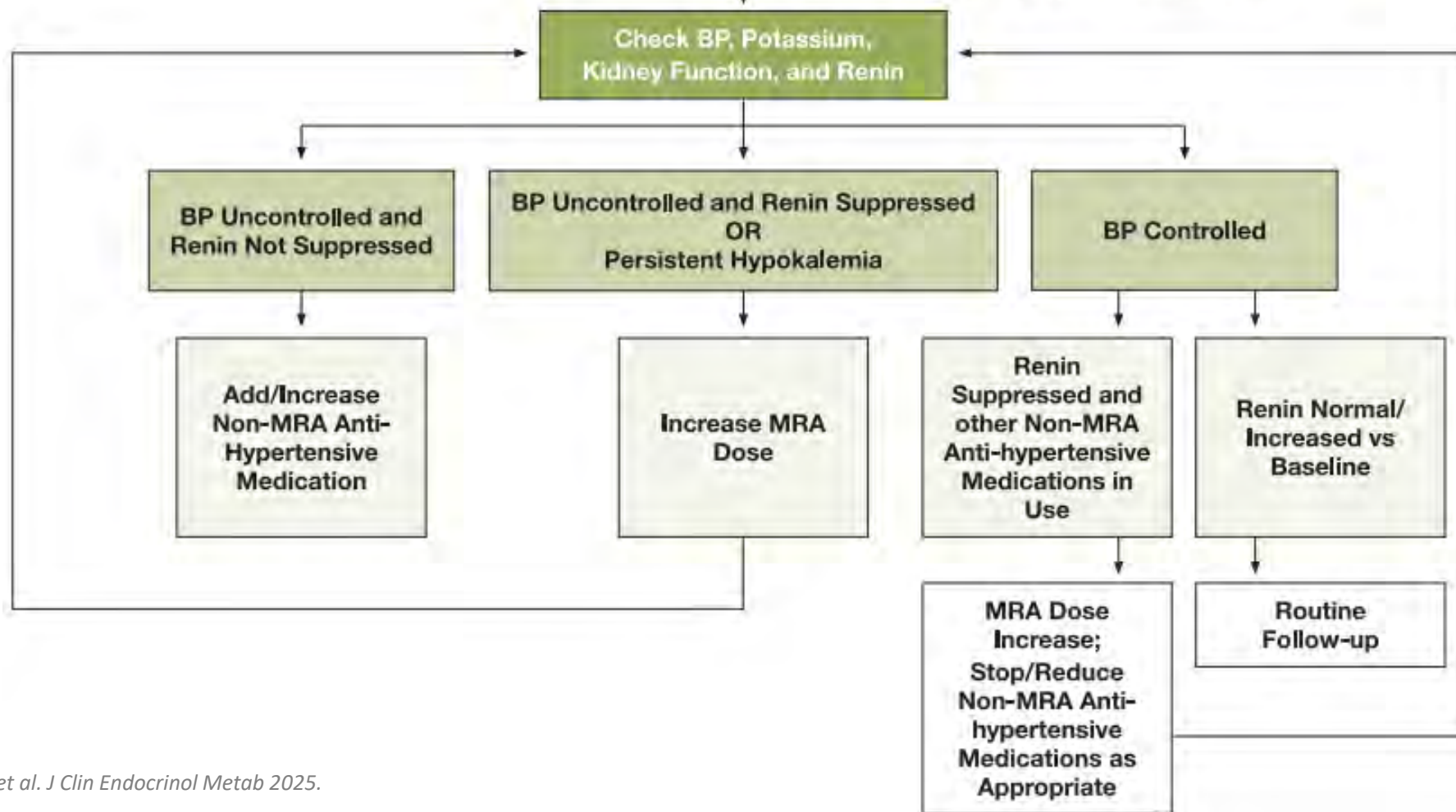
Starting MRA in PA

- With MRA initiation, consider hypertension severity and stop/reduce other anti-hypertensive medications if appropriate
- Stop K supplements within 2-4 days of MRA initiation unless severely hypokalemic
- Recommend low sodium diet

Primary Goals, in Priority Order

- Blood pressure controlled; reduction of unnecessary other anti-hypertensive medications; normokalemia
- Non-suppressed renin

2-3 MONTHS OR SOONER IF CLINICALLY INDICATED



R.8: Se sugiere realizar test de supresión con dexametasona (1mg) en pacientes con AP y adenoma adrenal. (2/⊕000)

¿Por qué es importante?

- La secreción autónoma leve de cortisol (MACS):

- ☒ No es infrecuente en AP

- ☒ Puede:

- ↑ riesgo cardiometabólico
- Alterar interpretación del AVS

(subestima el valor de aldosterona del lado dominante, valor suprimido de cortisol contralateral)

- Generar **insuficiencia suprarrenal post-Qx**

Test de supresión con dexametasona (1 mg)

- Test más sensible (**S 98.6%/ E 90.6%**)
- **Falsos positivos!!**

2

Cortisol >1.8 µg/dL  Solicitar CLU 24hs y CSN (23hs)

• Requiere GC transitorio (~0.8 meses)²

- Prevalencia de MACS en AP: **5–27%**¹
(revisión sistemática 16 estudios, n=2861 AP)

- Asociaciones:

- ↑ diabetes / intolerancia glucosa
- ↑ masa ventricular izquierda
- ↑ eventos cardiovasculares
- ↑ osteoporosis
- ↑ disfunción renal

Si AP + S. Cushing + adenoma unilateral



Adrenalectomía (sin AVS!)

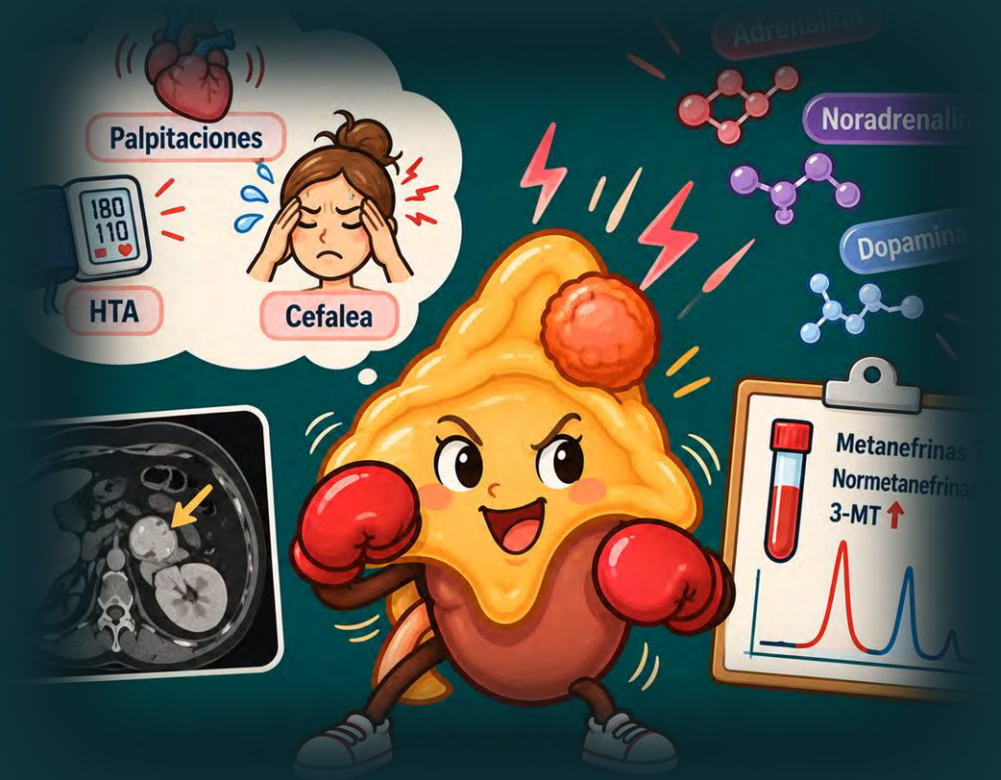
1. Inoue K. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021.

Adler GK et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2025.

ALDOSTERONISMO PRIMARIO: CONCLUSIONES

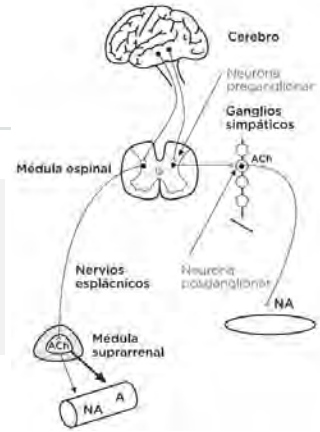
- ❖ El AP es una enfermedad potencialmente curable, pero para diagnosticarla y tratarla correctamente debemos pensarla, buscarla e interpretarla en forma integral.
- ❖ El desafío actual no es solo tratar el AP, sino identificar correctamente qué pacientes pueden beneficiarse de terapias dirigidas y potencialmente curativas.
- ❖ El verdadero problema no es cómo tratarlo... sino cuántos pacientes seguimos sin diagnosticar.

FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA



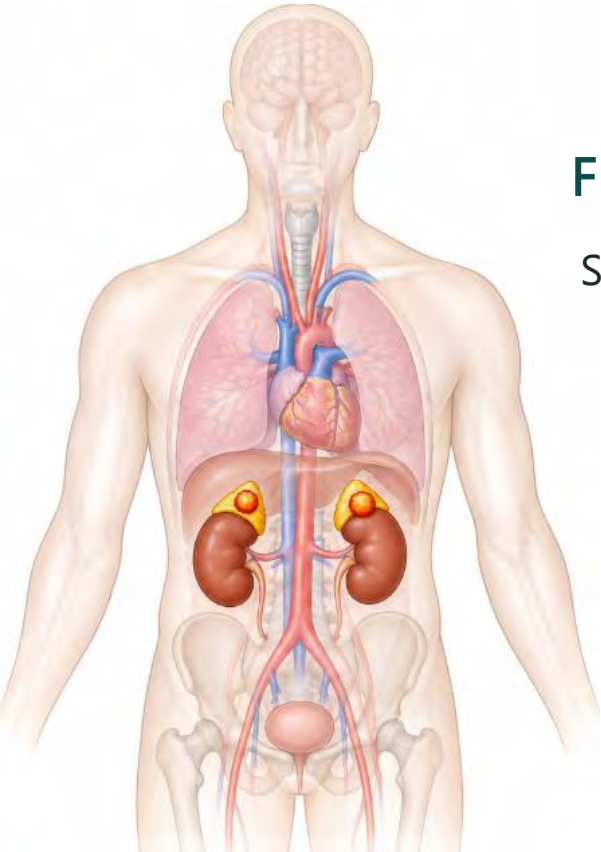
Feocromocitoma / Paraganglioma (PPGL)

Definición: Tumores neuroendocrinos de células cromafines que **producen, almacenan, metabolizan y secretan catecolaminas** (noradrenalina, adrenalina, dopamina).



80–85% FEOCROMOCITOMAS (FEO)

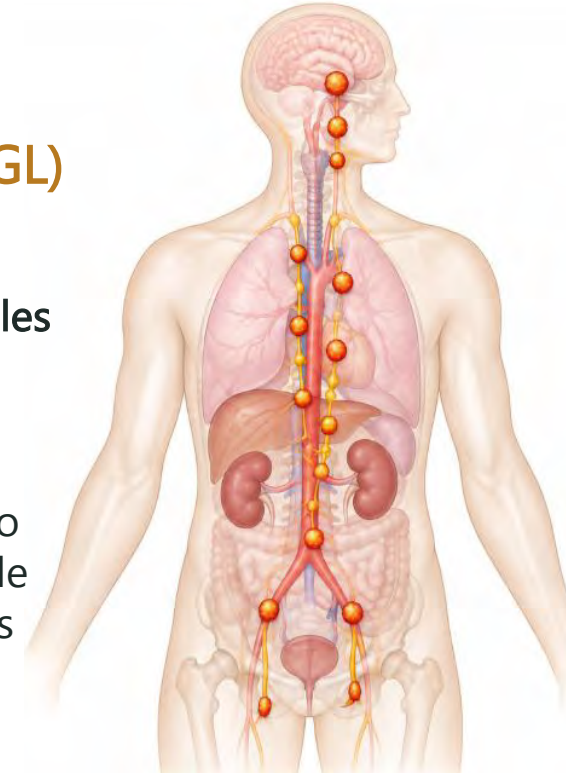
Se origina en la médula adrenal.



15–20% PARAGANGLIOMAS (PGL)

Extra-adrenales

- **Ganglios simpáticos paravertebrales** de tórax (10%), abdomen (75%) o pelvis (5-10%). Mayoría secretores
- **Ganglios parasimpáticos** a lo largo del nervio vago, en cuello y base de cráneo (5-10%): solo 5% secretores



Origen embionario: **neuroectodermo**
Comparten las **mismas características clínicas e histopatológicas**

EPIDEMIOLOGÍA

2–8

casos por millón
de habitantes / año

3–10%

de los incidentalomas
adrenales

0,2–0,6%

de los pacientes
hipertensos

~40%

con mutación de
la línea germinal

- ✓ Se presenta a **cualquier edad**, con un pico en la 4ª–5ª década
Edad promedio al diagnóstico: **25 años** en las formas familiares y **44 años** en las esporádicas
- ✓ Distribución **similar en ambos sexos**
- ✓ **Retraso en el diagnóstico** de ~3 años
- ✓ Bilateralidad, edad joven, PGL y comportamiento agresivo orientan a **enfermedad hereditaria**

CLASIFICACIÓN OMS 2022

- ✓ Los PPGL **ya no se clasifican en benignos y malignos**: todos son neoplasias con **potencial metastásico** variable.
- ✓ Se habla de **PPGL metastásico** cuando hay tejido cromafín en sitios donde normalmente no existe (hueso, hígado, pulmón, análogos).

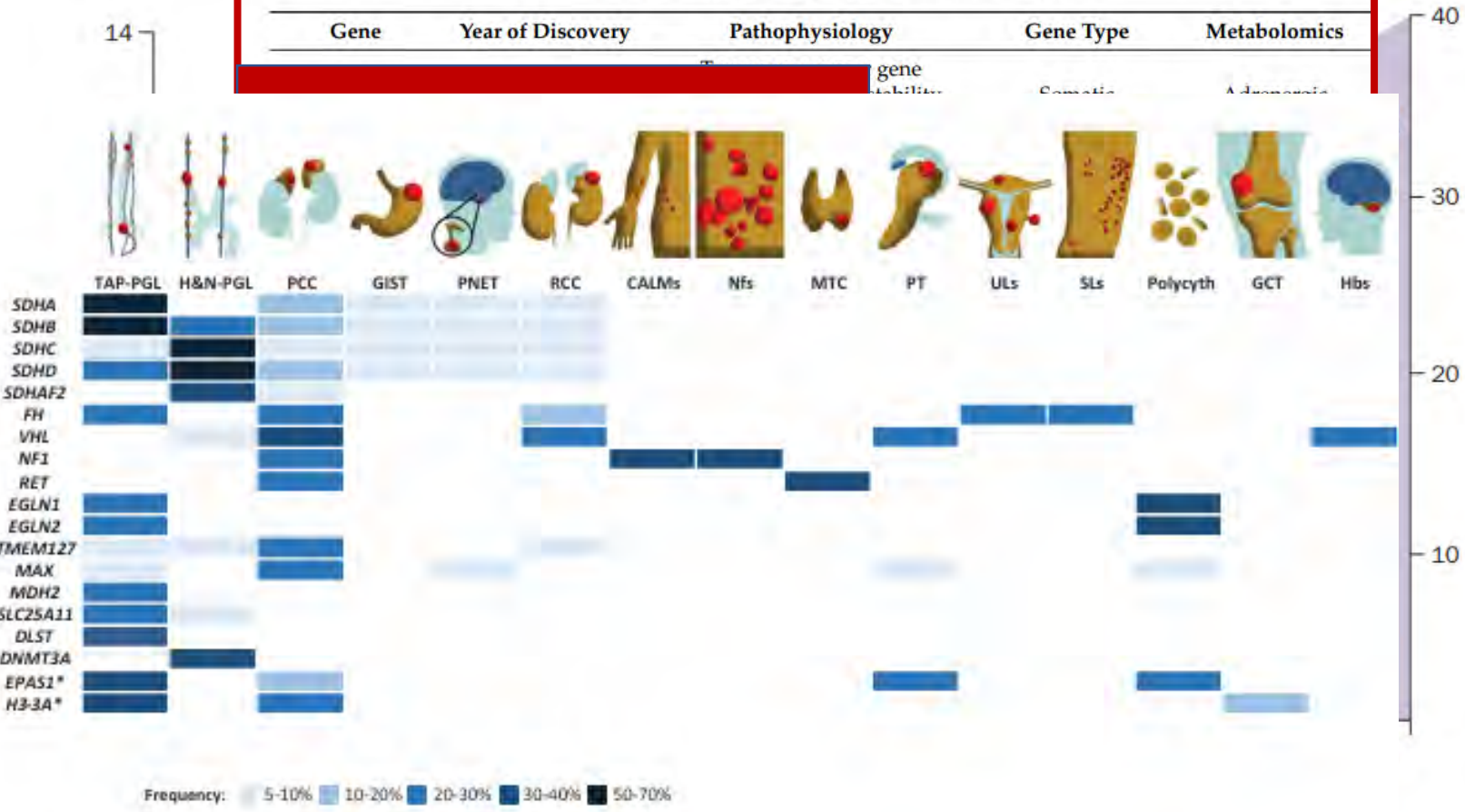
10–17%
de los FEO

20–40%
de los PGL

PPGL familiar

Table 1. Newly discovered in the pathogenesis of PPGLs.

Gene	Year of Discovery	Pathophysiology	Gene Type	Metabolomics
SDHA	1990	gene	germline	
SDHB	1990	gene	germline	
SDHC	1990	gene	germline	
SDHD	1990	gene	germline	
SDHAF2	2013	gene	germline	
FH	1990	gene	germline	
VHL	1990	gene	germline	
NF1	1990	gene	germline	
RET	1990	gene	germline	
EGLN1	2013	gene	germline	
EGLN2	2013	gene	germline	
TMEM127	2013	gene	germline	
MAX	2013	gene	germline	
MDH2	2013	gene	germline	
SLC25A11	2013	gene	germline	
DLST	2013	gene	germline	
DNMT3A	2013	gene	germline	
EPAS1*	2013	gene	germline	
H3-3A*	2013	gene	germline	



~40%
de los PPGL portan una variante patogénica en la línea germinal

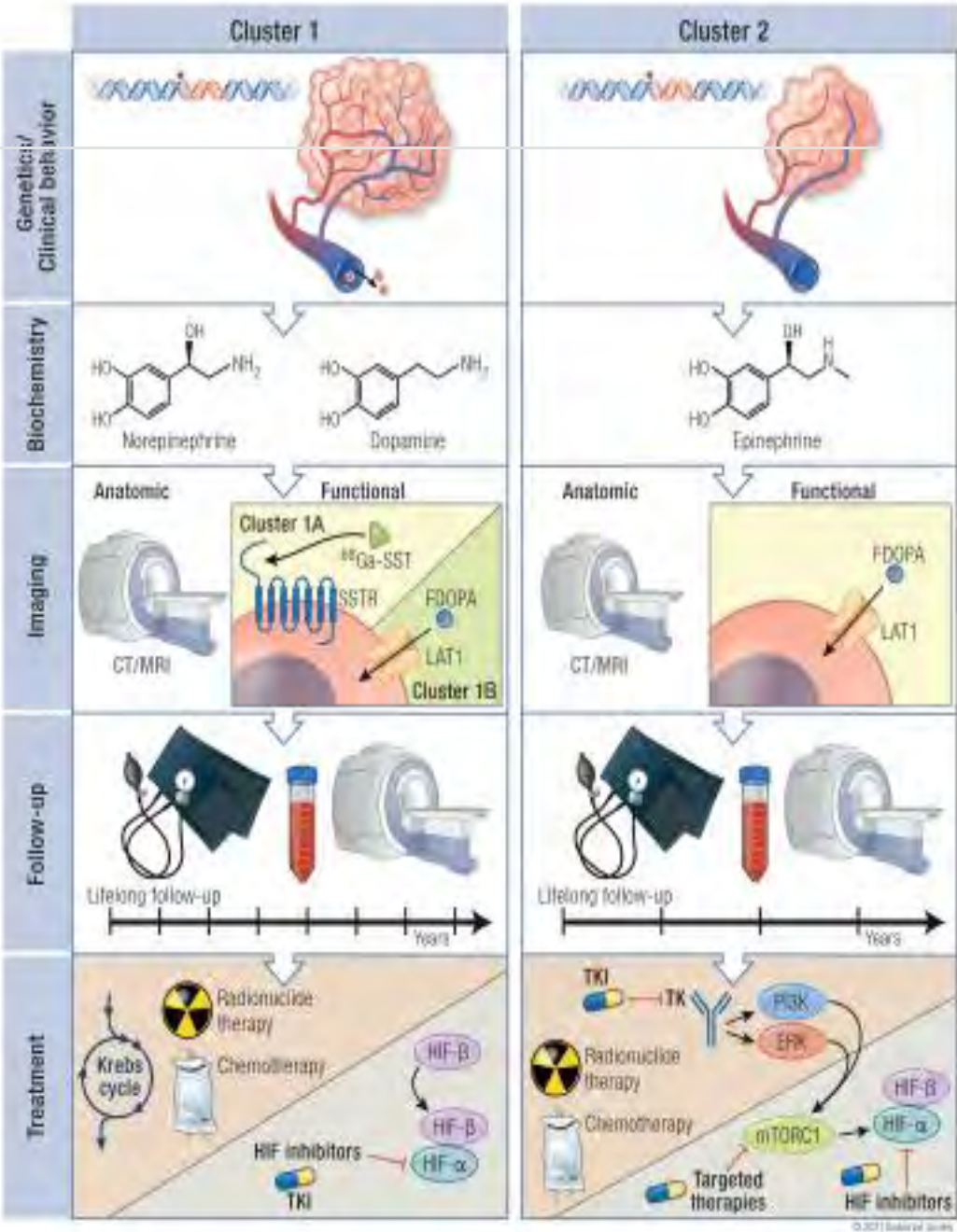
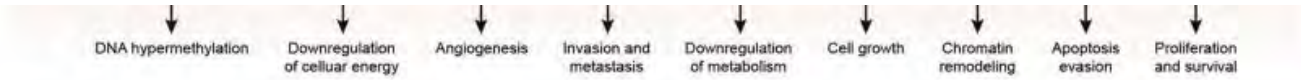
- > 20 genes
- El 90% de las formas hereditarias tiene herencia **autosómica dominante**
- Se suman las **mutaciones somáticas** (hasta 30–40% adicional): NF1, HRAS, EPAS1/HIF2A, CSDE1
- El genotipo condiciona **localización, fenotipo secretor, riesgo metastásico y seguimiento**

PATOGENIA MOLECULAR

PPGL familiar

	Cluster 1	Cluster 2 kinase signaling	Cluster 3
	Cluster 1 · Pseudohipoxia	Cluster 2 · Tirosina quinasa	Cluster 3 · Wnt/ β - catenina
Genes	1A: SDHx, FH · 1B: VHL	RET, NF1, TMEM127, MAX	CSDE1, MAML3
Bioquímica	NA, DA	A	Desconocido
Localización	Extra-adrenal	Adrenal	Adrenal
Clínica	HTA	Síntomas adrenérgicos	Poco conocida
Imagen funcional	^{68}Ga -DOTATATE	^{18}F -DOPA	Desconocida
Pronóstico	Recurrente / metastásico	Benigno	Recurrente / metastásico

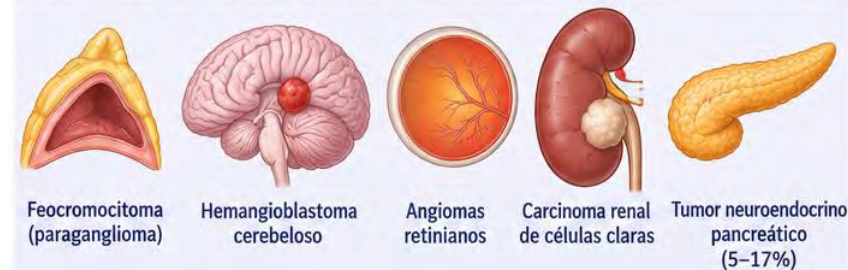
A: adrenalina · NA: noradrenalina · DA: dopamina.



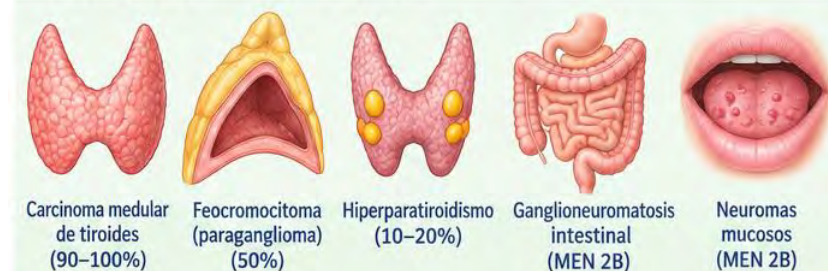
Síndromes familiares clásicos asociados a PPGL

Síndrome	Gen / mecanismo	Fenotipo y screening
Von Hippel-Lindau (VHL) tipo 2	VHL: gen supresor tumoral; la proteína pVHL regula la angiogénesis	Feo >> PGL (10–34%; bilaterales 50%, predominio NA). Hemangioblastomas cerebelosos, angiomas retinianos, quistes y carcinoma renal de células claras, tumores neuroendocrinos pancreáticos (5–17%). Screening: desde los 5 años, anual.
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2)	RET: protooncogen; receptor de tirosina cinasa que regula proliferación celular y apoptosis	MEN2A: CMT 90% · Feo >>> PGL 50% · HPT 10–20%. MEN2B: CMT 100%, neuromas mucosos, hábito marfanoide, ganglioneuromatosis intestinal, Feo 50%. Feo bilateral 50–63%, generalmente benigno, predominio A. Screening: desde los 11 o 16 años (según mutación), anual.
Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)	NF1: mutaciones inactivantes del gen supresor tumoral (neurofibromina, activadora de GTPasa)	Manchas café con leche, neurofibromas, gliomas del nervio óptico, nódulos de Lisch, lesiones óseas; asociación con otros tumores. Feo >>> PGL (0,1–6%; hasta 20–50% si NF1 + HTA); Feo 95% (14% bilateral) / PGL 5%. Potencial maligno 11%. Screening: desde los 14 años, cada 3 años.

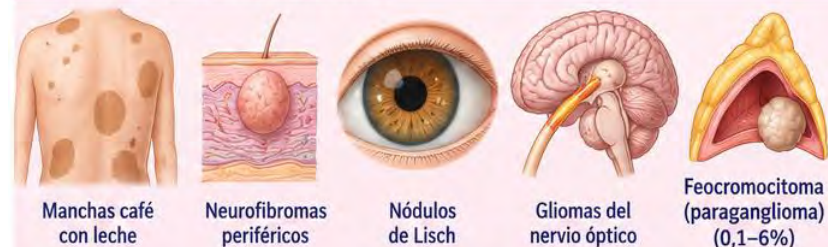
Principales manifestaciones



Principales manifestaciones



Principales manifestaciones



Tres escenarios para el diagnóstico

1 ESCENARIO 1
Síntomas y signos clásicos
PRESENTACIÓN SINTOMÁTICA

Cefalea

Sudoración

Palpitaciones

HTA paroxística

200
120
mmHg

2 ESCENARIO 2
Incidentaloma adrenal
HALLAZGO EN IMÁGENES

Estudio por otro motivo

- ☒ Dolor abdominal
- ☒ Oncológico
- ☒ Trauma
- ☒ Otro

3 ESCENARIO 3
Screening por síndrome hereditario
SITUACIÓN DE RIESGO

VHL

RET (MEN2)

NF1

SDHx

MAX

TMEM127

Otros

Antecedentes familiares de PPGL

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Depende del:

- Tipo de catecolamina
- Cuantía de la secreción
- Patrón (intermitente o sostenido)

Adrenalina
Noradrenalina
Dopamina

Manifestaciones clínicas

Frecuentes

- ✓ HTA (50-90%)
- ✓ Cefalea (60-90%)
- ✓ Palpitaciones (50-70%)
- ✓ Sudoración (55-75%)
- ✓ Irritabilidad
- ✓ Náuseas, vómitos
- ✓ Disnea
- ✓ Trastornos visuales
- ✓ Pérdida de peso

Menos frecuentes

- ✓ Temblor
- ✓ Ansiedad, pánico
- ✓ Acrocianosis, palidez
- ✓ Constipación
- ✓ Dolor abdominal
- ✓ Disnea, mareos, ángor
- ✓ Hipotensión ortostática
- ✓ Efectos de masa del tumor
- ✓ Flushing
- ✓ Miocardiopatía

Laboratorio: **Hiper glucemia**, leucocitosis, ↑VSG, eritrocitosis



HTA severa y sostenida



Taquicardia e HTA



Temblor, flushing, intolerancia a la glucosa



Hipotensión ortostática por vasodilatación (efecto β en ptes contraídos de volumen)



Hipotensión

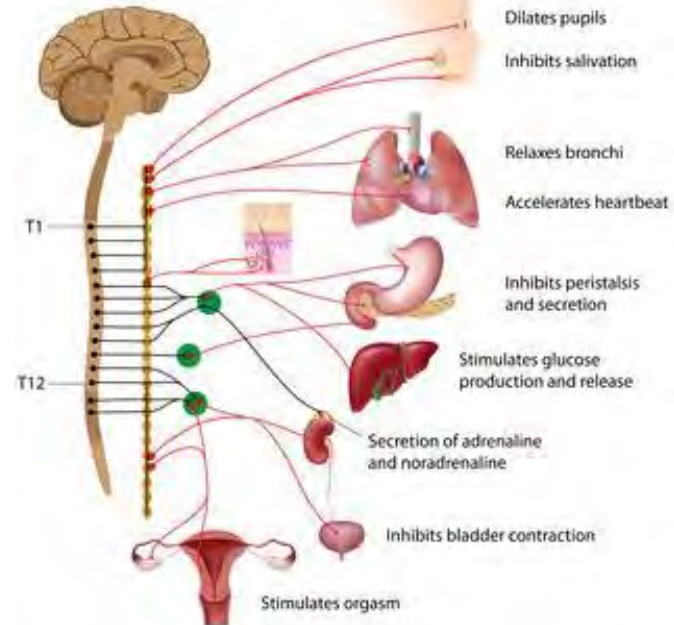


Taquicardia



Poliuria

Sympathetic System



PRESENTACIÓN CLÍNICA

Espectro de la presentación clínica de los PPGL

Factores que pueden precipitar una crisis catecolaminérgica

Maniobras / procedimientos



- Manipulación tumoral (palpación abdominal)
- Biopsia
- Cirugía (inducción, intubación, manipulación)
- Procedimientos endoscópicos
- Cateterismo / AVS
- Radiología intervencionista
- Masaje del tumor

Fármacos



- Glucagón
- Agonistas β -adrenérgicos
- Antagonistas α -adrenérgicos (no selectivos)
- Antidepresivos tricíclicos
- IMAO
- Metoclopramida
- Simpaticomiméticos
- Retiro brusco de clonidina

Estrés físico / fisiológico



- Estrés agudo (dolor, ansiedad)
- Ejercicio intenso
- Parto
- Anestesia general
- Hipoxia
- Hiperapnia
- Hipotensión
- Hipoglucemia
- Fiebre / sepsis

Cambios posturales / maniobras



- Levantarse bruscamente o cambios posturales
- Compresión abdominal
- Maniobras de Valsalva
- Defecación
- Micción

Alimentos y sustancias



- Cafeína
- Tiramina (quesos curados, embutidos, vino tinto)
- Chocolate
- Alcohol
- Nicotina
- Drogas recreativas (cocaína, anfetaminas)

Tumor / eventos relacionados



- Crecimiento tumoral
- Hemorragia intratumoral
- Necrosis
- Rotura tumoral
- Infección del tumor

Otras situaciones



- Embarazo
- Trauma
- Quemaduras
- Cirugía no adrenal
- Transplante
- Estrés emocional severo

Diagnóstico / tratamiento del propio tumor



- Estudios con contrastes
- Medicina nuclear (MIBG, PET)
- Radiofrecuencia
- Embolización

CRISIS CATECOLAMINÉRGICA

CA /



emergencia
ocrinológica
ciada a una
mortalidad

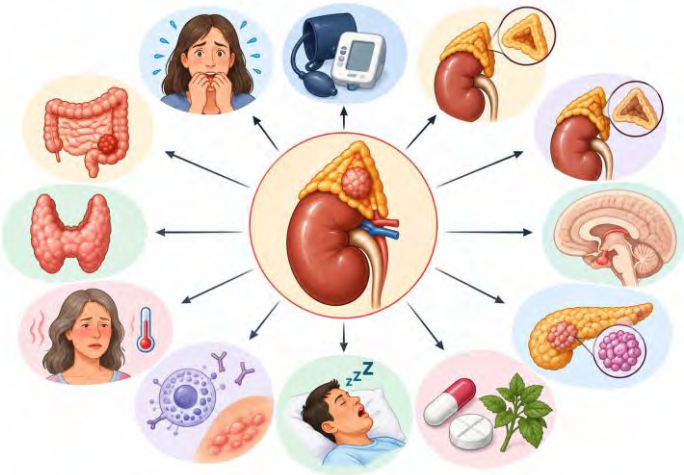
Secreción ectópica del tejido cromafín

PEPTIDOS	SINTOMAS/SIGNOS RELACIONADOS
VIP	DIARREAS, FLUSHING, HIPOKALEMIA
MOTILINA	DIARREA
SUSTANCIA P	FLUSHING
ENCEFALINA / SOMATOSTATINA	CONSTIPACION
NEUROPEPTIDO Y / ENDOTELINA	VASOCONSTRCCION
RENINA / ECA	HTA
CRH/ACTH	HIPERCORTISOLISMO
PTH/PTH-RP	HIPERCALCEMIA
ERITROPOYETINA	POLICITEMIA
INTERLEUKINA 6	FIEBRE
ANP	POLIURIA, HIPOTENSION
GHRH	ACROMEGALIA
ADRENOMEDULINA / PEPT RELAC CON CT	VASODILATACION

"GRAN SIMULADOR"



Diagnósticos diferenciales



CAUSAS	
Cardiovasculares	Cardiopatía isquémica Crisis hipertensiva Síncope Edema agudo de pulmón Suspensión brusca : clonidina (ag alfa2), BB Vasodilatadores: hidralazina, minoxidil
Psiconeurológicas	Ataque de pánico/ansiedad Migrañas ACV
Endocrinológicas	Menopausia Tirotoxicosis CMT Sme carcinoide Diabetes/ Hipoglucemia
Exógenas	Simpaticomiméticos: ✓ COCAINA-ANFETAMINAS IMAO Abstinencia Alcohol

DIAGNÓSTICO



Sospecha clínica

**Confirmación
bioquímica**

**Diagnóstico por imágenes
(Localización)**

Estudio genético



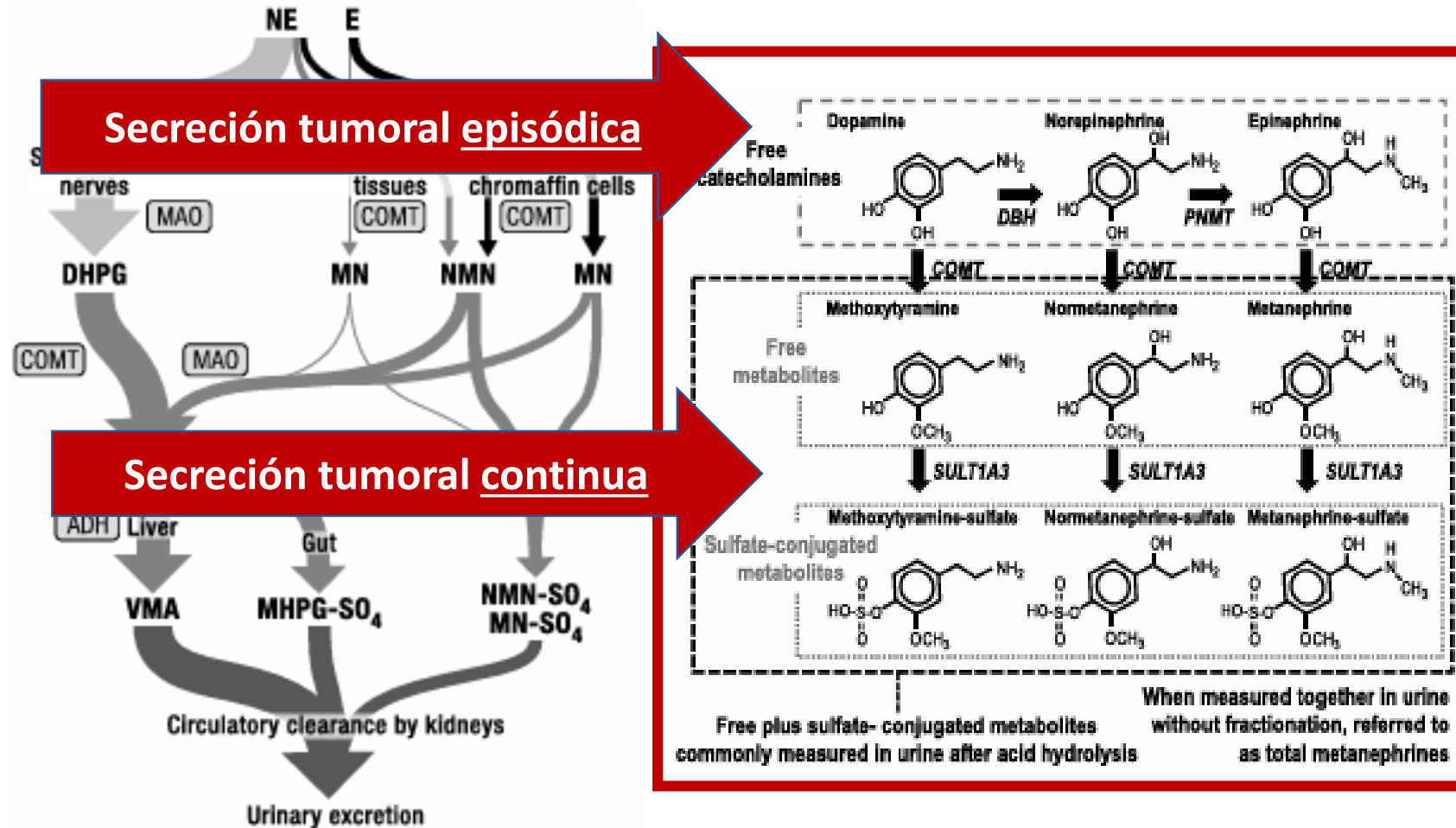
¿Cuándo sospechar un feocromocitoma?



- ❖ Triada clásica: cefalea, taquicardia y sudoración **con o sin HTA**
- ❖ Síntomas hiperadrenérgicos (episódicos)
- ❖ Incidentaloma adrenal (> 10 UH en TAC) **con o sin HTA**
- ❖ HTA infantil o juvenil (<20 años), paroxística y/o progresiva
- ❖ HTA resistente al tratamiento
- ❖ Paroxismos inexplicados de taqui o bradiarritmias y/o HTA durante inducción anestésica, parto o hipotensión prolongada luego de una cirugía
- ❖ Respuesta cardiovascular inapropiada (BBloq, antidepresivos tricíclicos, ejercicio) / miocardiopatía dilatada idiopática
- ❖ Smes. hereditarios (NEM 2, VHL, NF-1) o Historia familiar de feocromocitoma

Metanefrinas fraccionadas: el método de elección

METANEFRINAS LIBRES EN PLASMA O FRACCIONASAS EN ORINA 24HS –
(ALTA S/ ALTO VPN)



Rendimiento diagnóstico de los estudios bioquímicos

PLASMA

Determinación	Sensibilidad	Especificidad
Noradrenalina / adrenalina	84%	81%
Metanefrinas libres	99%	85–89%

NMN/MN > 3–4 veces el límite superior normal
→ probabilidad diagnóstica cercana al 100%

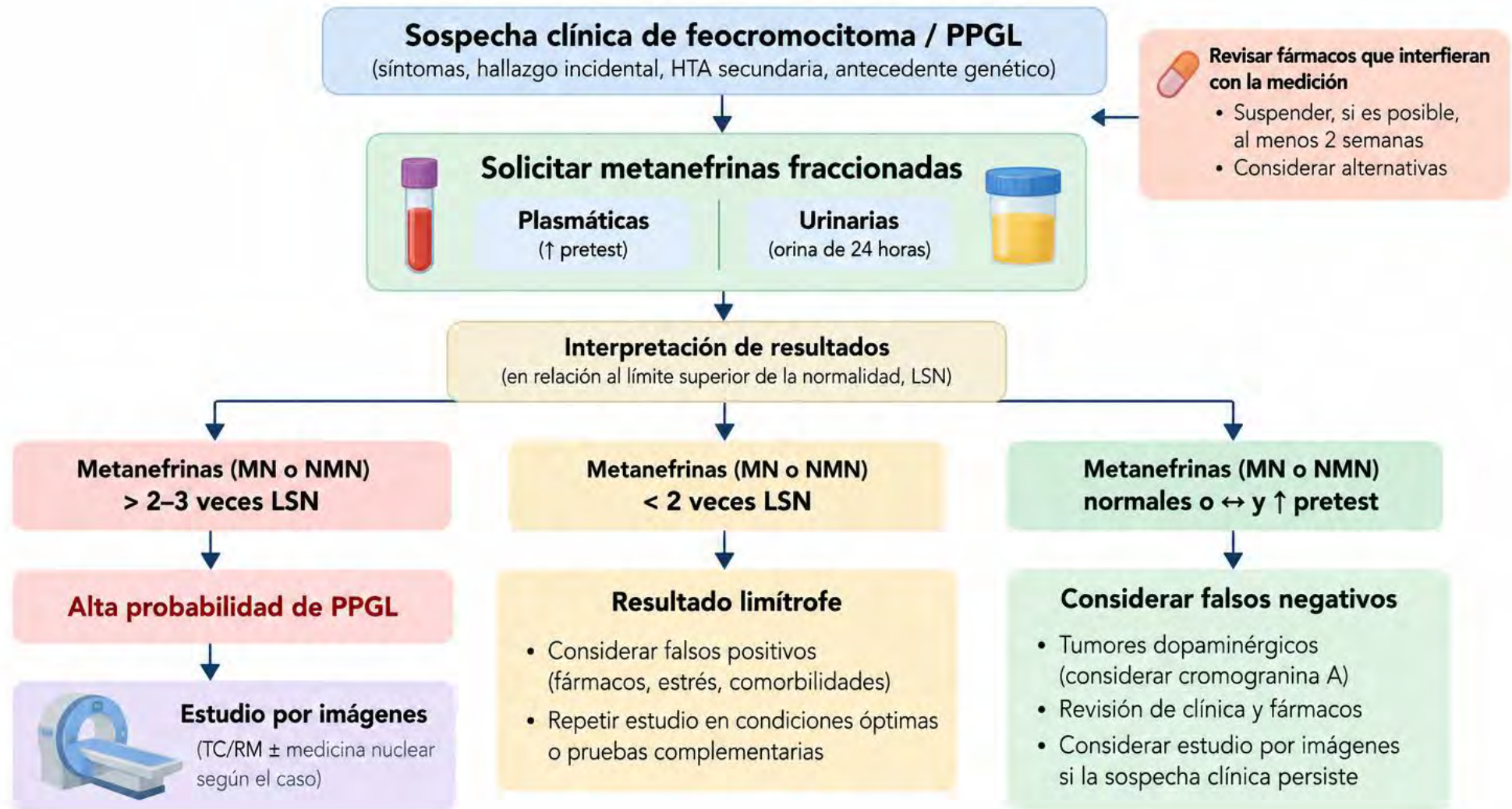
ORINA DE 24 H

Determinación	Sensibilidad	Especificidad
Noradrenalina / adrenalina	86%	88%
Dopamina	7%	99%
AVM	64%	95%
Metanefrinas fraccionadas	97%	91%

MARCADORES COMPLEMENTARIOS

- 3-metoxitiramina plasmática:** útil en tumores dopaminérgicos y como marcador de riesgo metastásico (S 86%, E 96%, en orina ↓ E).
- Cromogranina A:** ↓ especificidad y ↑ falsos positivos (otros NET, insuf. Renal, ICC, gastritis crónica atrófica, fcos: omeprazol, ranitidina)

Algoritmo de interpretación bioquímica



Falsos positivos y falsos negativos

FALSOS

- Fármacos simpaticomiméticos (ensayos)
- Activación del dolor, hipotensión
- Enfermedades cardíacas, crónicas
- Dieta: analítica

FALSOS

- Tumores
- Tumores extra-adrenales metoxitiramina



Suspender la medicación interferente ~2 semanas antes de la medición, cuando sea posible.

Diagnóstico por imagen

95% de los PPGL se localizan en **abdomen y pelvis**

1 · ANATÓMICOS

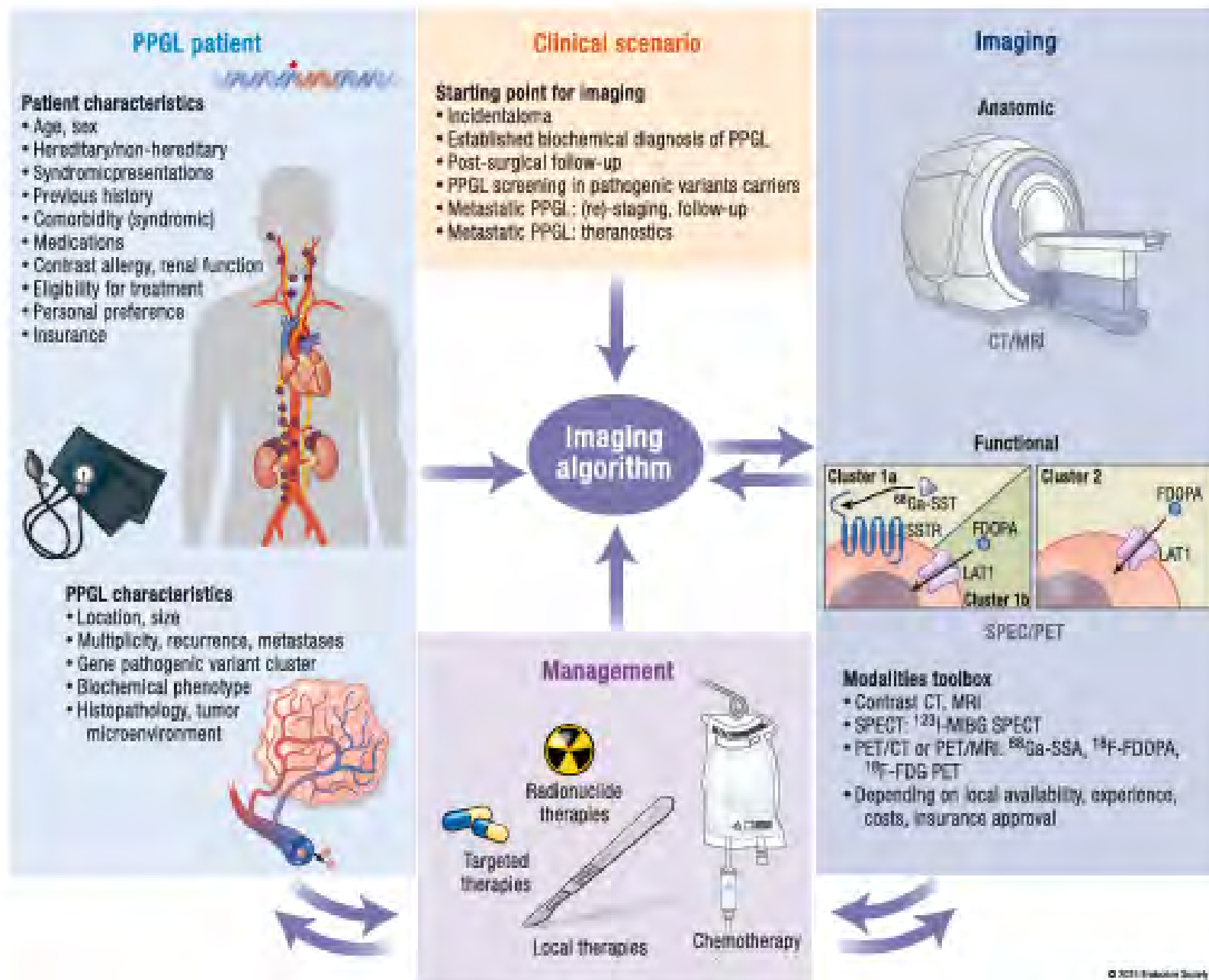
•TAC con cortes finos, con o sin contraste: estudio inicial

•RNM con gadolinio: alternativa de alta sensibilidad

2 · FUNCIONALES

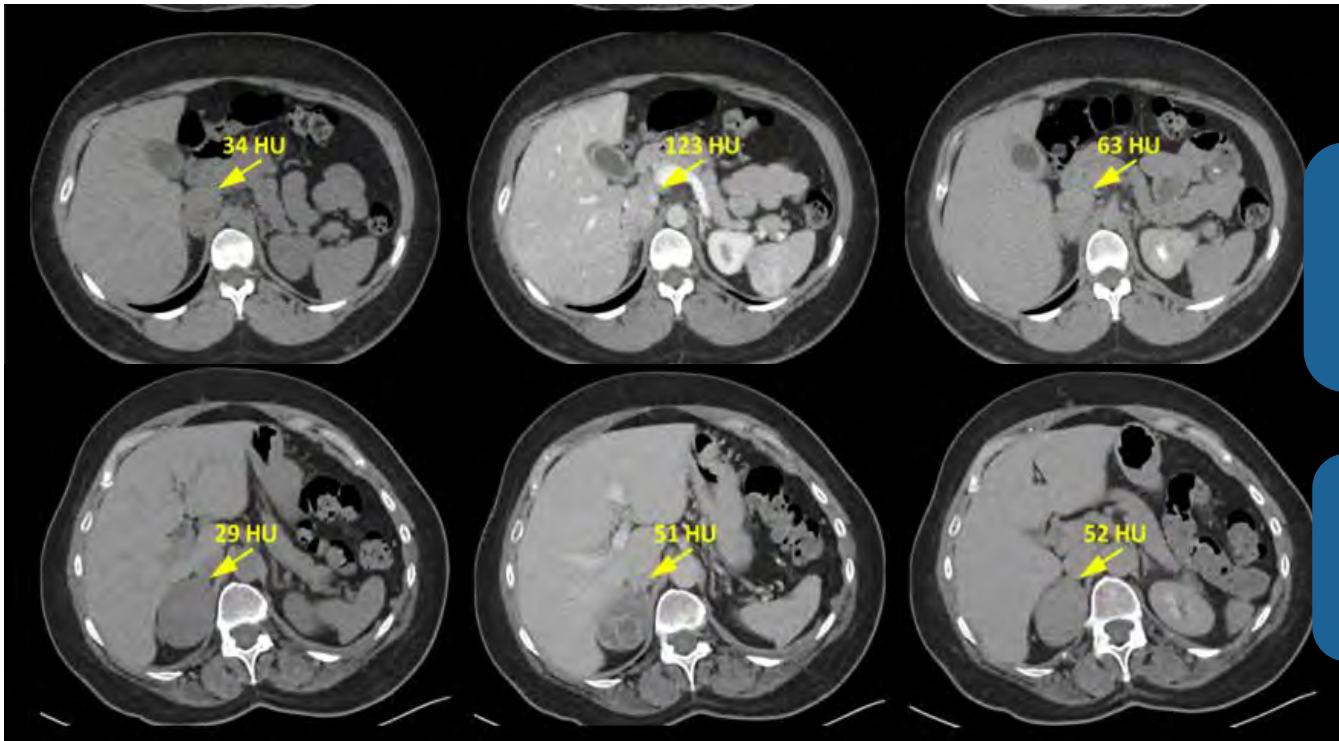
• ^{123}I -MIBG, ^{68}Ga -DOTATATE, ^{18}F -DOPA, ^{18}F -FDG

•Se reservan para escenarios definidos (PGL, SDHB, enfermedad multifocal o metastásica)



TAC con cortes finos con o sin contraste (protocolo adrenal): estudio inicial

S 88–100% · E 70%



Densidad >20 UH pre contraste
Lavado absoluto 67%
Lavado relativo 49%

Densidad >20 UH pre contraste
NO lava post contraste

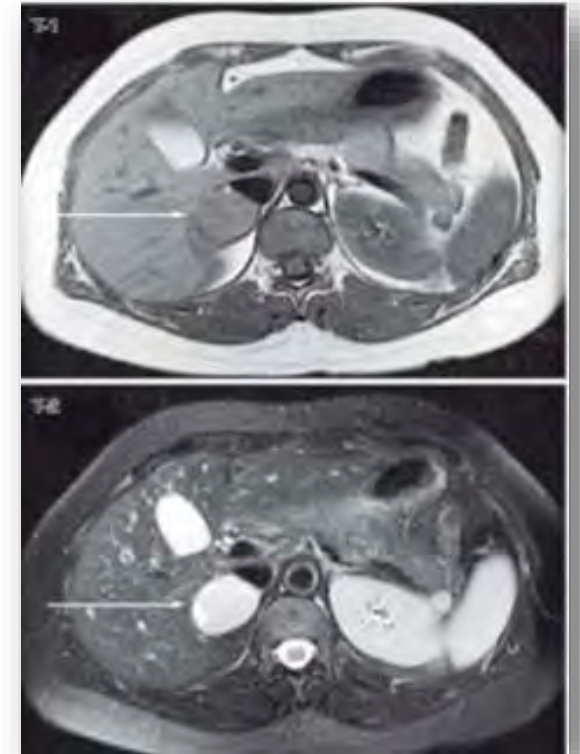
wash-out $< 50\%$ en la mayoría.

➤ **>130 UH** post-cte → altamente sugestivo de FEO

RNM con gadolinio

S $\approx$ 100% · E 75%

- Secuencias **en fase / fuera de fase**
- En T2 la señal es hiperintensa (tumores quísticos con necrosis central y rica vascularización); sin caída de señal en T1 fuera de fase
- Superior a la TAC para detectar PGL: de elección en PGL de cabeza y cuello
- De elección en: embarazadas (sin cte), niños y smes genéticos (menor expos



Lesión hiperintensa en T2, sin pérdida de señal en T1 fuera de fase

Estudios funcionales

1. ESTADIFICACIÓN INICIAL

Extensión precisa de la enfermedad en pacientes de alto riesgo



Mutación SDHB



Tumor grande (>5 cm)



Localización extraadrenal



Fenotipo noradrenérgico / 3-metoxitiramina elevada



Detecta enfermedad multifocal, metastásica o en sitios inusuales y optimiza el manejo inicial.

2. SELECCIÓN PARA TERAPIA MOLECULAR DIRIGIDA

La captación tumoral identifica el blanco terapéutico

^{123}I -MIBG
SPECT/CT



Captación positiva

Candidato a ^{131}I -MIBG

^{68}Ga -DOTATATE
PET/CT



Captación positiva

Candidato a PRRT con ^{177}Lu -DOTATATE



Selecciona la terapia más adecuada y permite planificar dosimetría.

3. PLANIFICACIÓN DE RADIOTERAPIA

La fusión de imágenes mejora la delimitación del volumen blanco

TC anatómica



PET funcional



Fusión PET/TC



Mayor precisión del volumen tumoral y menor irradiación de tejidos sanos.



MENSAJE GLOBAL: la imagen funcional aporta información biológica que modifica la estadificación y la estrategia terapéutica.

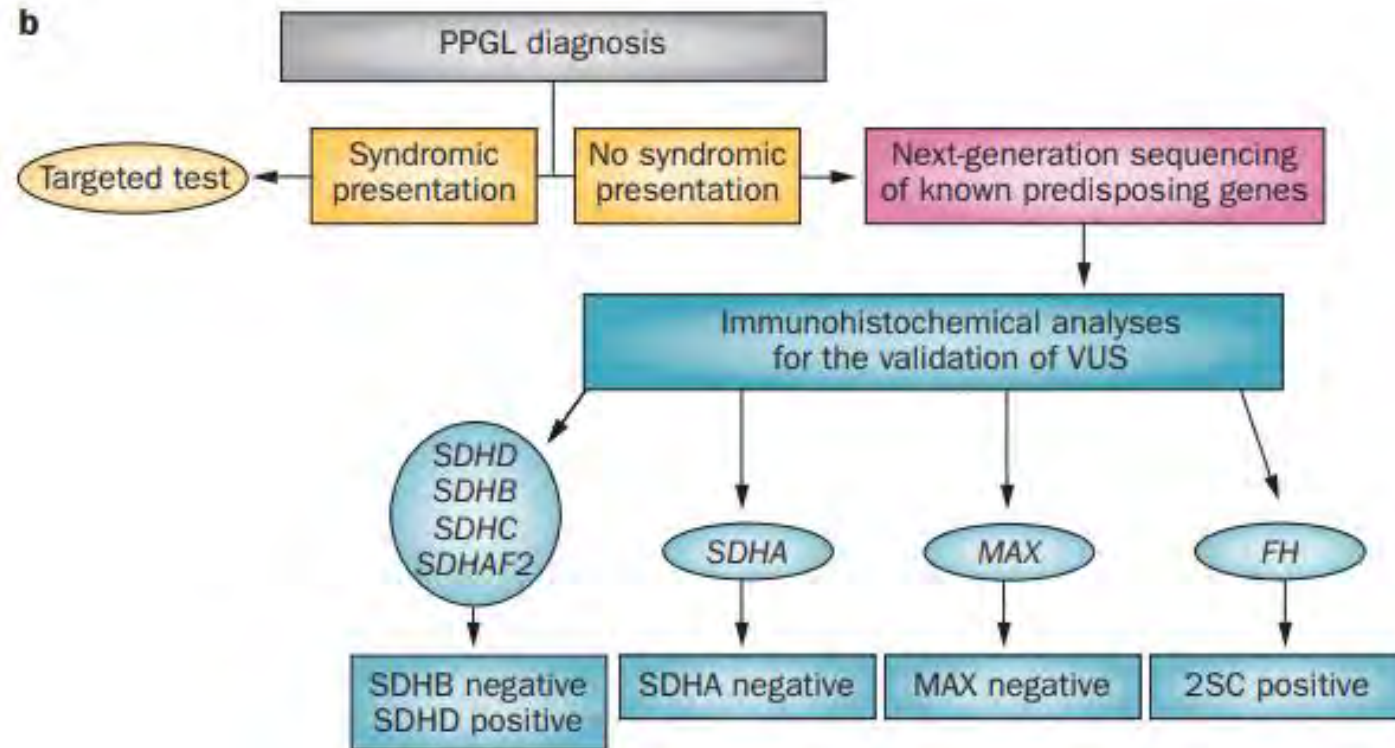
¿Cuándo pensar en causa hereditaria?

~ 40% de los PPGL son hereditarios

Solicitar estudio genético en **TODOS** los pacientes con PPGL

Mayor riesgo

- ✓ Tumores bilaterales, multifocales y/o múltiples (sincrónicos o metacrónicos)
- ✓ Edad al diagnóstico < 45 años
- ✓ Historia familiar de PPGL o de síndromes genéticos asociados
- ✓ Clínica compatible con síndrome hereditario
- ✓ Recurrencia
- ✓ Presencia de metástasis
- ✓ Todo paraganglioma



TRATAMIENTO

La cirugía es el único tratamiento curativo

ADRENALECTOMÍA LAPAROSCÓPICA



- ✓ De elección
- ✓ Menor sangrado, tiempo qx, morbilidad y estadía hospitalaria

VS.

ADRENALECTOMÍA CX ABIERTA



- ✓ Tumores > 6–8 cm
- ✓ Invasivos / MTS
- ✓ PGL (mayoría)

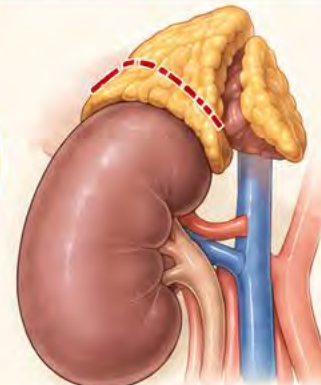
ADRENALECTOMÍA TOTAL



- ✓ De elección
- ✓ Menor tasa de recurrencia
- ✗ R de Insuficiencia adrenal (IA) en caso de patología bilateral

VS.

ADRENALECTOMÍA PARCIAL



- ✓ Feo hereditario con tumores pequeños y adrenalectomía previa
- ✗ Recurrencia a 10 años: 10–15% VHL; 20–40% en MEN.¹
- ✗ Recurrencia 13% / IA 23%.²



Exceso catecolaminérgico: mortalidad peri/intra/postqx > 20 %.
Con adecuado manejo pre-qx: 0–2,9 %, aunque la morbilidad es 8–23 %.



Preparación prequirúrgica



OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO PRE-QX

- ✓ Control de la HTA y la taquicardia → Prevenir crisis HTA/arritmias intraqx
- ✓ Normalización del volumen IV → Prevenir hipotensión post-qx

ALFA BLOQUEO



7-14 días
previos a la Cx

BETA BLOQUEO



- ✓ Si taquicardia
- ✗ Nunca antes del a-bloqueo

Dieta rica en sodio (>5 gr/día)



Luego del a-bloqueo

- ✓ ↓ Contracción de volumen
- ✓ Previene hipoTA ortostática
- ✓ ↓ hipotensión post-qx

Preparación prequirúrgica

ALFA BLOQUEO

Begin 10 to 14 days before surgery

Category	Drug	Dosing	Common Side Effects
Nonselective alpha-blocker	Phenoxybenzamine	10 mg given 2–3 times per day (up to 60 mg daily)	Orthostatic hypotension, nasal congestion, tachycardia
	Phentolamine	Intravenous 2.5–5 mg boluses	
Selective alpha-1 blockers	<u>Doxazosin</u>	2–4 mg given 2–3 times per day	Orthostatic hypotension, dizziness, tachycardia
	Prazosin	1–2 mg given 2 times per day	
	Terazosin		
Dihydropyridine calcium channel blockers	Nicardipine	30–60 mg given 2–3 times per day	Severe fatigue, extrapyramidal neurologic side effects, nausea
	Amlodipine	5–10 mg given 1–2 times per day	
Tyrosine hydroxylase inhibitor	Metyrosine	250–500 mg titrated up to 4 times per day	
Selective beta-1 blocker only after full alpha-blockade	Metoprolol	25–100 mg given 2 times per day	Fatigue, dizziness, asthma exacerbation
Nonselective beta-blocker only after full alpha-blockade	Propranolol	20–40 mg given 2–3 times per day	Fatigue, dizziness, asthma exacerbation

Bloq. Cálccicos

Alternativa, si no se logra objetivo o mala tolerancia a alfa bloq.

BETA BLOQUEO



METAS PRE-QX:

- ✓ TA en decúbito supino <130/80 mmHg
- ✓ TAS de pie 90–110 mmHg
- ✓ FC en posición supina 60–70 lpm
- ✓ FC de pie 70–80 lpm

Evaluar daño CV:

- ECG
- Ecocardiograma



Indicaciones PRE-QX:



- Infusión continua 1-2 l SF (comenzar en la tarde previa a la cx)



- Suspender a-bloqueantes 8 hs antes de la cx (o según t1/2 del fco)

Complicaciones periquirúrgicas

1

FASE I: PRE-CLAMPEO VENA ADRENAL

Riesgo de hipertensión y arritmias
por liberación de catecolaminas

Tratamiento de la crisis hipertensiva intraoperatoria

Droga	Dosis
Nitroprusiato	0,5–5 µg/kg/min (EV)
Fentolamina	1 mg bolo → infusión 0,5–1 mg/min (EV)
Labetalol	5–20 mg (EV)
Sulfato de magnesio	2–4 g en 20 min → infusión 1–2 g/h (EV)



EVITAR EL USO DE:

- Bloqueantes dopaminérgicos: metoclopramida
- Drogas simpaticomiméticas: ketamina, halotano, efedrina
- Liberadores de histamina: morfina, atracurio.

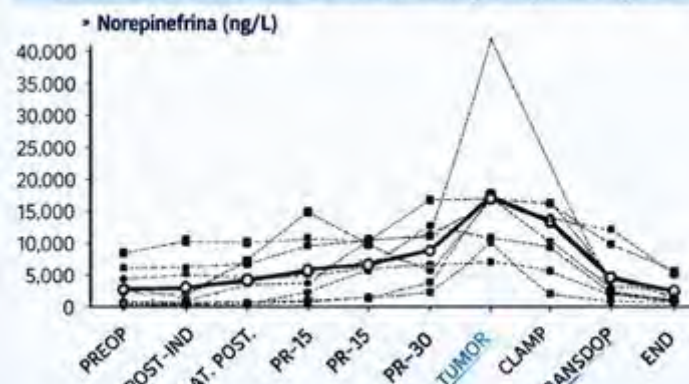
2

FASE II: POST-CLAMPEO

- Clampeo vena adrenal
- Resección del tumor

Riesgo de hipotensión

Niveles de catecolaminas durante cirugía laparoscópica



Tratamiento de la hipotensión post-clampeo

- Ampliar hidratación EV
- Discontinuar infusión de vasodilatadores
- Drogas vasoactivas:
 - Fenilefrina: 40–60 mg bolo → 10–200 µg/min
 - Noradrenalina: infusión 2–20 µg/min (EV)
 - Vasopresina: 0,03–0,04 UI/min (EV) (hipotensión refractaria)

3

FASE III: POSTOPERATORIO

Mayoría de los pacientes sin complicaciones
(estadía hasta 3 días)

Complicaciones post-quirúrgicas (10–20% de los pacientes)



Inestabilidad hemodinámica



Hipoglucemia de rebote



Insuficiencia adrenal



Infecciones
(la más frecuente)

Primeras 24–48 hs: control estricto

- TA y FC
- Glucemia cada 6 hs, más estricto si hay hipoglucemia
- Vigilancia de insuficiencia adrenal
- Monitorizar diuresis y volemia

SEGUIMIENTO POSQUIRÚRGICO

2–6 semanas Medición de **metanefrinas** urinarias o plasmáticas post-cx; luego, **anual**.

3 meses TAC / RNM u otros: si alteración bioquímica, o en aquellos sin alteración bioquímica previa (ej.: formas familiares).

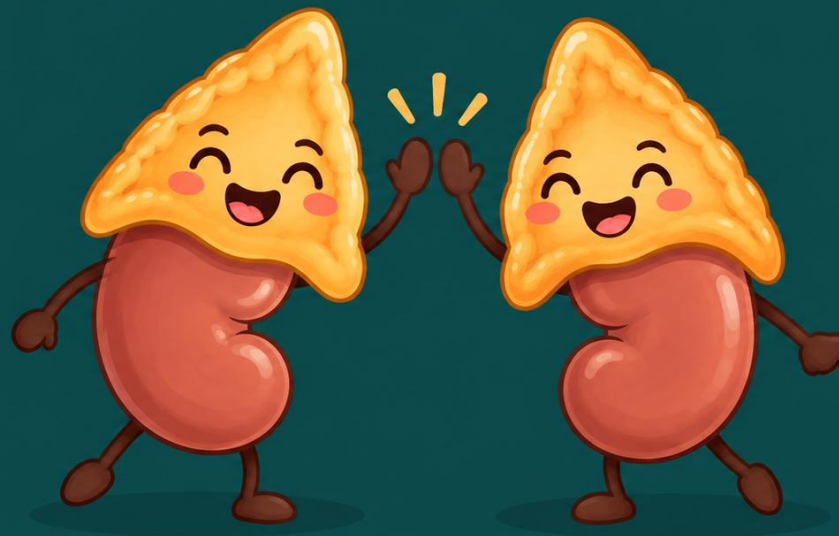
c/ 2–3 años Pacientes con **mutaciones SDHx**: imágenes periódicas, independientemente de los estudios bioquímicos.

¿POR QUÉ SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO?

- ✓ 10% de los FEO y 25–35% de los PGL son malignos, y no existen diferencias bioquímicas ni histológicas que distingan con certeza a los tumores malignos de los que no lo son.
- ✓ La **recurrencia alcanza 15–20%** de los casos; las metástasis y recidivas pueden aparecer hasta **> 20 años** tras la resección (**mayor riesgo: jóvenes, enfermedad genética, tumor > 5 cm, PGL**).
- ✓ En la mayoría de los pacientes es suficiente una **evaluación bioquímica anual** a largo plazo.

Mensajes finales

- 01** **Pensar más allá de la tríada clásica:** las presentaciones son heterogéneas y pueden ser silentes.
La morbimortalidad es muy alta sin tratamiento oportuno: la sospecha y el diagnóstico precoz son decisivos.
 - 02** **Reconocer los escenarios de sospecha:** incidentaloma adrenal, hipertensión paroxística, eventos cardiovasculares inexplicados y predisposición genética.
 - 03** **Evitar complicaciones prevenibles:** el reconocimiento y la preparación preoperatoria adecuada son determinantes, así como evitar factores que puedan precipitar una crisis.
 - 04** **Evaluación genética y seguimiento a largo plazo:** No existen predictores de malignidad o recurrencia (salvo mutaciones conocidas)
 - 05** *El mayor riesgo del feocromocitoma no siempre está en su comportamiento biológico, sino en no haberlo sospechado a tiempo.*
-



¡Muchas gracias por su atención!

nataliadeligiannis@hotmail.com

División Endocrinología · Hospital de Clínicas José de San Martín – UBA
Hospital Central de San Isidro · Sanatorio Las Lomas – CEM

BIBLIOGRAFÍA

1. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915.
2. Eisenhofer G, Pamporaki C, Lenders JWM. Biochemical assessment of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Rev* 2023;44(5):862-909.
3. Timmers HJ, Taïeb D, Pacak K, Lenders JW. Imaging of pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Rev* 2024;45(3):414-434.
4. Cascón A, Calsina B, Monteagudo M, et al. Genetic bases of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Mol Endocrinol* 2023;70(3).
5. Cascón A, Robledo M. Clinical and molecular markers guide the genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *BBA Rev Cancer* 2024:189141.
6. Neumann HPH, et al. Comparison of pheochromocytoma-specific morbidity and mortality among adults with bilateral pheochromocytomas undergoing total vs. cortical-sparing adrenalectomy. *JAMA Netw Open* 2019;2(8):e198898.
7. Li M, et al. Recurrent disease in patients with sporadic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108(2):397-404.
8. Cho YY, et al. A clinical prediction model to estimate the metastatic potential of pheochromocytoma/paraganglioma: ASES score. *Surgery* 2018;164(3):511-517.
9. Park SS, et al. *J Intern Med* 2024;296:68-79.
10. Uher O, et al. The immune landscape of pheochromocytoma and paraganglioma: current advances and perspectives. *Endocr Rev* 2024;45(4):521-552.
11. de Miguel VC, et al. Seventy years of pheochromocytomas and paragangliomas in Argentina. The FRENAR database. *Hipertens Riesgo Vasc* 2024;41(3):170-178.
12. Nölting S, et al. Personalized management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Rev* 2022;43:199-239.
13. Gruber LM, et al. Pheochromocytoma characteristics and behavior differ depending on method of discovery. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(5):1386-1393.
14. Taïeb D, et al. EANM practice guideline for radionuclide imaging of PPGL. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019.
15. WHO Classification of Tumours: Endocrine and Neuroendocrine Tumours, 5.^a ed. 2022.
16. Jimenez C, et al. Belzutifan for advanced pheochromocytoma or paraganglioma (LITESPARK-015). *N Engl J Med* 2025.
17. Lin FI, et al. Phase 2 study of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for progressive metastatic PPGL. 2025.
18. Tanabe A, et al. Japan Endocrine Society clinical practice guideline for the diagnosis and management of PPGL 2025. *Endocr J* 2026;73(1):115-157.
19. Arenillas C, Toledo RA. FDA fast-track approval of belzutifan is a milestone in rare cancer therapy. *Nat Rev Endocrinol* 2025.

BIBLIOGRAFÍA

- Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2023;189:G1–G42.
- Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, 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;175:G1–G34
- Clinical and Radiological Features of Atypical Adrenal Masses—A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110:e2183-e2190.
- Prete A, Bancos I. Mild autonomous cortisol secretion. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20:460-473.
- Koh JM, et al. COAR randomized trial. *Ann Surg*. 2024;279:945-952.
- Tabarin A, et al. CHIRACIC randomized trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025;13:580-590.
- Schloetelburg W, et al. Adrenal wash-out CT: moderate diagnostic value. *Eur J Endocrinol*. 2022;186:183-193.
- Corwin MT, et al. Adrenal-washout CT in heterogeneous nodules. *AJR*. 2024.
- Seow JH, et al. Washed up: the end of an era for adrenal incidentaloma CT. *Insights Imaging*. 2025.
- Long-Term Follow-Up of Adrenal Incidentalomas. *Endocrinol Insights*. 2025;20:67-74.
- Adrenalectomy improves cardiovascular profile in MACS: extension of a multicenter RCT to 12 months. *J Endocrinol Invest*. 2026.
- Can M, et al. Long-Term Follow-Up of Adrenal Incidentalomas: Size and Hormones. 2025/2026.