

Síndrome de Conn

RESUMEN

El aldosteronoma es un adenoma de la corteza suprarrenal secretor de aldosterona, que es la principal causa de hiperaldosteronismo primario; se diagnostica principalmente a la edad de 30 a 60 años, con predominio en mujeres en relación 1.5:1. Por lo general, se manifiesta de manera unilateral, pero en raras ocasiones puede ser bilateral (8%). La mayoría de los pacientes con hiperaldosteronismo primario tienen concentraciones de potasio sérico normales al diagnóstico, lo que no debe ser un criterio de exclusión para el diagnóstico. Debemos sospechar un aldosteronoma en pacientes con hipertensión, hipocalemia y alcalosis metabólica, así como en los pacientes con antecedente familiar de hiperaldosteronismo primario, incidentaloma e hipertensión, y en la evaluación de toda hipertensión secundaria. Comunicamos el caso de una paciente de 39 años de edad, estudiada por parálisis hipocalémica e hipertensión arterial. Se diagnosticó aldosteronoma o síndrome de Conn con base en las concentraciones incrementadas de aldosterona sérica y tomografía axial computada abdominal que evidenció un tumor suprarrenal derecho. La paciente fue tratada con adrenalectomía laparoscópica y el estudio de patología confirmó un adenoma suprarrenal. El aldosteronoma puede tener una manifestación clínica diversa, por lo que debe tomarse en cuenta como diagnóstico diferencial en el estudio de hipertensión secundaria. La adrenalectomía laparoscópica es el patrón de referencia de tratamiento en la actualidad.

Palabras clave: hipertensión, hipocalemia, aldosterona, síndrome de Conn.

Conn's syndrome

ABSTRACT

Aldosteronoma is a suprarrenal cortex tumor producer of aldosterone and it is the main cause of primary hyperaldosteronism, is diagnosed mainly among 30 and 60 years old, predominantly in women 1.5:1, usually unilateral but occasionally bilateral (8%). Most patients with hyperaldosteronism have normal serum potassium levels at diagnosis, which should not be an exclusion criterion for the diagnosis. We must suspect aldosteronoma in patients with hypertension, hypokalemia and metabolic alkalosis. Also we can search in patients with family history of primary hyperaldosteronism, incidentaloma, hypertension and previous study of secondary hypertension. This paper reports the case of a 39-year-old female patient, with hypertension and hypokalemia. The diagnosis has made with high aldosterone serum levels and abdominal computed axial tomography, which showed a right adrenal tumor without renal involvement. The laparoscopic adrenalectomy and pathology study confirmed aldosteronoma. Aldosteronoma has a diverse clinical presentation, this is why we need to establish it as a differential diagnosis in patients with secondary hypertension. Laparoscopic adrenalectomy is the gold standard treatment for the aldosteronoma.

Key words: hypertension, aldosteronism, Conn's syndrome.

Eileen Liberata Uresti-Flores¹
Luis Gerardo Saucedo-Treviño¹
Héctor Gámez-Barrera¹
Mario Melo-Gastón²
Everardo Valdés-Cruz³
Laura Elizabeth García-de León⁴

¹ Médicos internos de pregrado, Universidad del Valle de México, campus Saltillo.

² Coordinador de Medicina Interna.

³ Servicio de Patología.

⁴ Servicio de Endocrinología.

Centro Hospitalario la Concepción, Saltillo, Coahuila.

Recibido: 25 de julio 2014

Aceptado: 9 de diciembre 2014

Correspondencia: Dra. Laura Elizabeth García de León
lauraendocrinologia@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Uresti-Flores EL, Saucedo-Treviño LG, Gámez-Barrera H, Melo-Gastón M y col. Síndrome de Conn. Med Int Méx 2015;31:210-216.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 39 años de edad con obesidad (índice de masa corporal: 31.4 kg/m^2), hipertensión arterial e hipotiroidismo. Cursó con crisis hipocalémica con determinación de potasio sérico en 1.3 mEq/L , asociado con crisis hipertensiva. Recibió antihipertensivos y potasio parenteral. Se le realizó una resonancia magnética que evidenció un tumor suprarrenal derecho; se le ofreció a la paciente tratamiento quirúrgico, pero lo rechazó.

La paciente acudió a nuestro servicio donde se decidió terminar el protocolo de estudio y tratamiento, se determinaron las concentraciones séricas de aldosterona en $1,601 \text{ ng/dL}$ (límites normales: $2-9 \text{ ng/dL}$), por lo que se le realizó un tomografía axial computada abdominal (Figura 1) que evidenció un tumor en la glándula suprarrenal derecha de aproximadamente 1 cm ; en ese momento la paciente tenía hipertensión de difícil control. Se realizó adrenalectomía derecha por vía laparoscópica, logrando resección completa (Figura 2). El servicio de patología reportó una pieza con peso de 11 g , medidas de $4 \times 2.6 \times 1.6 \text{ cm}$, lisa, color amarillento pardusco, se apreció un tumor encapsulado, bien delimitado, de 1.5 cm de diámetro.



Figura 1.



Figura 2.

Reporte histológico: estaba constituido exclusivamente por células de tipo fascicular, con amplios citoplasmas microvacuolados, patrón de crecimiento acinar, profusa vascularización y ausencia de fibrosis. Había importante fibrosis y hialinización de la zona central, así como marcada congestión vascular. Llamaba la atención la existencia de múltiples inclusiones eosinófilas intracitoplasmáticas (Figura 3) en las células glomerulosas de ese nódulo. Eran estructuras redondeadas, PAS+ que se teñían de azul oscuro con el luxol. Posteriormente se realizó estudio ultraestructural (Figuras 4 y 5) que mostró la estructura lamelar concéntrica rodeada de un halo claro de estas inclusiones.

A las dos semanas posquirúrgicas la paciente mostró una evolución marcadamente favorable con cifras de presión arterial de $110/66 \text{ mmHg}$, potasio sérico de 5 mEq/L y concentraciones de aldosterona de 60.9 ng/dL .

DISCUSIÓN

El aldosteronoma es un tumor benigno de la glándula suprarrenal que se distingue por la

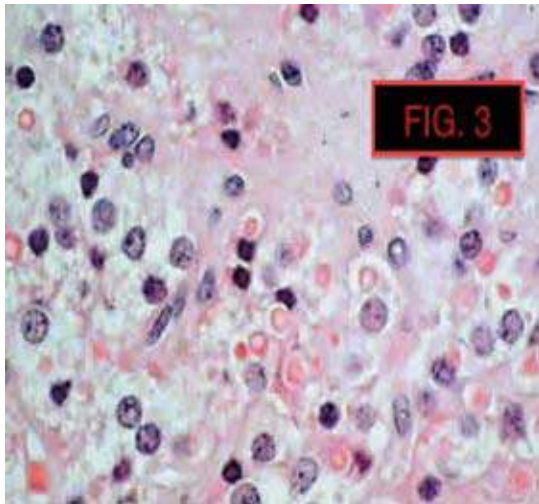


Figura 3.

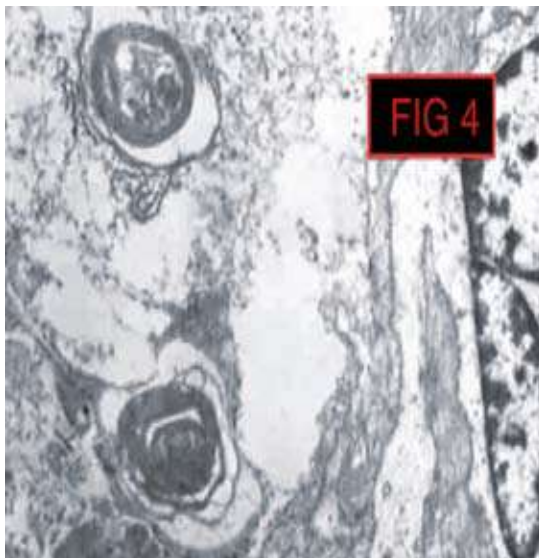


Figura 4.

producción excesiva de aldosterona. El hiperaldosteronismo primario lo describió en 1954 el Dr. Jerome Conn, al recibir a una paciente con debilidad muscular, espasmos musculares y parálisis, además de hipocalemia, hipernatremia y

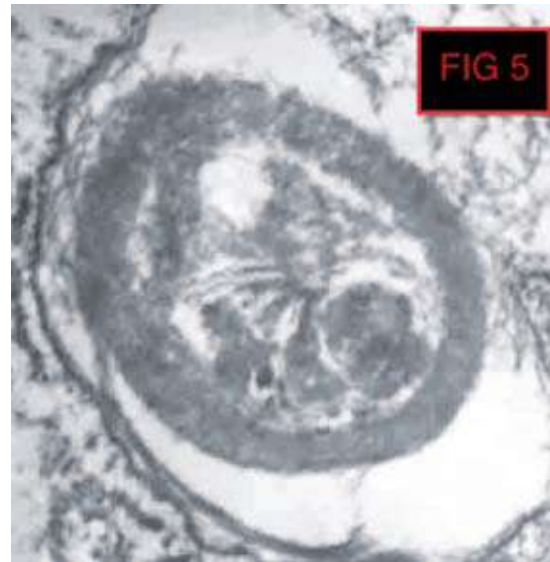


Figura 5.

alcalosis metabólica, a la exploración quirúrgica se encontró un tumor de 4 cm en la zona glomerular de la glándula suprarrenal.

El hiperaldosteronismo primario o síndrome de Conn es causa frecuente de hipertensión secundaria, en pacientes hipertensos la prevalencia de hiperaldosteronismo primario se consideraba de 1.5%; en el año 2003, gracias a la posibilidad de medir la relación entre la actividad plasmática de renina y la concentración plasmática de aldosterona, la prevalencia aumentó de 5 a 13%.

El hiperaldosteronismo se diagnostica con más frecuencia a la edad de 30 a 60 años, con predominio en el género femenino, con una relación 1.5:1; el hiperaldosteronismo suele ser unilateral, pero puede llegar a ser bilateral en 8%; suelen ser adenomas menores a 2 cm.

La secreción de aldosterona no responde a los efectos inhibitorios de la disminución de las concentraciones de potasio sérico, el aumento

de la volemia, ni a mayor ingestión de sodio. Este trastorno metabólico primario se asocia con supresión de la renina plasmática, es decir, hiperaldosteronismo hiporreninémico.

Las consecuencias del exceso de aldosterona son múltiples; en un inicio la hipertensión es secundaria a retención de sodio (sin edema), de manera crónica, el aumento de la resistencia periférica resulta en hipertensión severa resistente a tratamiento médico. Desde el punto de vista clínico, la hipertensión endocrina puede ser indistinguible de la hipertensión esencial. Los pacientes pueden cursar con hipocalcemia o concentraciones de potasio sérico en límites normales bajos, además de alcalosis metabólica. Asimismo, el paciente puede referir calambres, debilidad y cefalea.

Los criterios para el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario son:

1. Hipertensión asociada con hipocalcemia espontánea o asociada con tratamiento con diuréticos.
2. Hipertensión resistente a tratamiento (tratamiento triple y que incluya un diurético).
3. Incidentaloma adrenal.
4. Antecedente de hipertensión o enfermedad vascular cerebral en familiares inmediatos menores de 50 años.

El diagnóstico de hiperaldosteronismo se realiza mediante la medición de aldosterona sérica, de la actividad plasmática de renina y de la relación entre ésta y la concentración plasmática de aldosterona, en la que la proporción de aldosterona es mayor a 20 ng/dL y la concentración plasmática de aldosterona es mayor o igual a 15 ng/dL. La concentración plasmática de aldosterona (CPA) y la actividad plasmática de renina (APR) pareadas se toman por la mañana (8 y 10 am), la medición puede hacerse mientras el pa-

ciente está tomando casi todos los medicamentos antihipertensivos y sin estimulación con postura.

Los antagonistas del receptor de mineralocorticoide interfieren de manera absoluta con la interpretación de la relación CPA/APR y deben suspenderse al menos seis semanas antes de las pruebas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina aumentan falsamente la actividad plasmática de renina; por tanto, un punto clínico útil es que cuando la actividad plasmática de renina es indetectablemente baja en un paciente que toma este tipo de medicamentos se sospeche aldosteronismo primario; asimismo, la hipopotasemia no debe ser el único criterio usado para determinar en quién efectuar pruebas para aldosteronismo primario; en la Figura 6 se describe el uso de la proporción

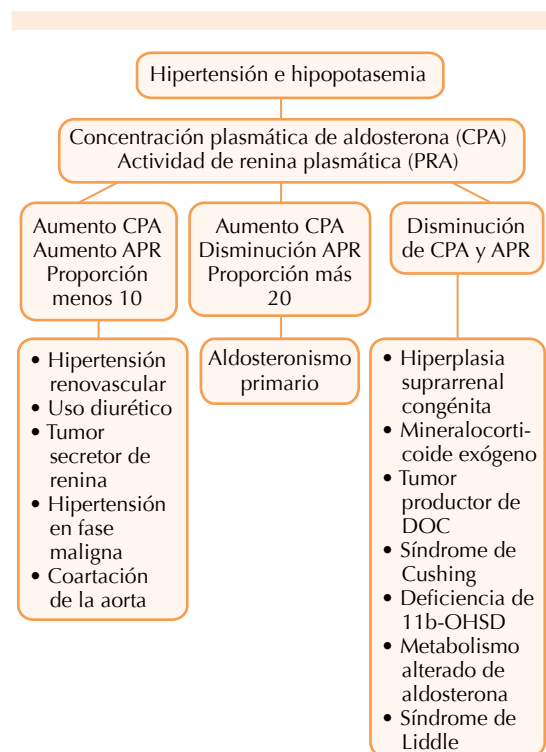


Figura 6.

CPA/APR para diferenciar entre las causas de hipertensión e hipopotasemia.

La elevación de la proporción CPA/APR es una prueba sensible pero no específica, por lo que las pruebas confirmatorias son necesarias en pacientes con una proporción CPA/APR positiva.

Las cuatro pruebas de supresión usan, cada una: carga de sodio oral, fludrocortisona oral, captopril oral e infusión salina para suprimir la secreción de aldosterona. A continuación se mencionan las dos pruebas más utilizadas: la prueba de carga de sodio oral y la infusión salina para suprimir la secreción de aldosterona; la primera se utiliza después de que se controlan la hipertensión y la hipopotasemia, se deben administrar 5,000 mg de sodio en tres días (equivalente a 12.8 g de cloruro de sodio o 218 mEq de sodio), al tercer día se recolecta orina de 24 horas para la medición de aldosterona, sodio y creatinina, la excreción de sodio debe exceder 200 mEq, la excreción urinaria de aldosterona de más de 12 µg/24 horas es congruente con secreción autónoma de aldosterona; esta prueba tiene sensibilidad y especificidad de 96 y 93%, respectivamente.

La prueba de administración de solución salina por vía intravenosa lenta se realiza después de ayuno durante toda la noche, se administran dos litros de solución de cloruro de sodio a 0.9% durante cuatro horas con el paciente acostado, se vigilan la presión arterial y la frecuencia cardíaca; cuando se completa la administración se extrae sangre para la medición de la concentración plasmática de aldosterona, que se espera sea mayor de 10 ng/dL en pacientes con aldosteronismo primario, a diferencia de sujetos sanos en los que la concentración plasmática de aldosterona disminuiría a menos de 5 ng/dL.

Por último, explicaremos en qué consiste el muestreo venoso suprarrenal, que se considera

la prueba patrón de referencia para distinguir entre enfermedad unilateral o bilateral en pacientes con aldosteronismo primario que desean tratamiento quirúrgico de su hipertensión; esta prueba es operador-dependiente y su éxito reside en: 1) la selección apropiada del paciente, 2) preparación cuidadosa del paciente, 3) experiencia técnica, 4) protocolo definido, 5) interpretación adecuada.

Las venas suprarrenales se cateterizan mediante acceso venoso femoral, se obtiene sangre de ambas venas suprarrenales y de la vena cava inferior por debajo de las venas renales y se analizan las concentraciones de aldosterona y cortisol; la proporción de cortisol entre la vena suprarrenal y la cava inferior es típicamente de 10:1.

En pacientes con aldosteronoma, la proporción media de aldosterona corregida para cortisol (CPA en el lado del aldosteronoma/cortisol: CPA en la suprarrenal normal/cortisol) es de 18:1, el punto de corte de la proporción de aldosterona corregida para cortisol es de más de 4:1 para indicar exceso de aldosterona unilateral y una proporción de menos de 3:1 sugiere secreción bilateral; esta prueba tiene sensibilidad de 95% y especificidad de 100%.

La tomografía axial computada es el método de imagen de mayor utilidad, aunque se deben realizar las pruebas mencionadas para la confirmación del diagnóstico porque las imágenes tomográficas pueden confundirse con áreas de hiperplasia o con un hiperaldosteronismo idiopático o, bien, tratarse de un macroadenoma no productor y cualquiera de estas variables diagnósticas lleva a un tratamiento diferente. Una imagen sumamente sugerente de aldosteronoma por tomografía es la existencia de un macroadenoma (> 1 cm) hipodenso, unilateral, solitario y morfología suprarrenal contralateral normal en una paciente joven (<40 años) con aldosteronismo primario (Figura 7), también se pueden



Figura 7.

realizar estudios de resonancia magnética nuclear y de medicina nuclear con gammagrama suprarrenal de yodo colesterol.

Hasta el año 2004 sólo se consideraba el tratamiento quirúrgico con adrenalectomía cuando el adenoma suprarrenal excedía 8 cm de diámetro, incluidos los aldosteronomas; desde ese año todos los adenomas suprarrenales se resecan de manera endoscópica retroperitoneal utilizando tres trocares, cirugía laparoscópica de una incisión y adrenalectomía retroperitoneoscópica simple. Por la mínima invasión de procedimiento y su capacidad para convertirse a otro tipo de cirugía endoscópica, el adrenalectomía retroperitoneoscópica simple debe ser la primera opción para la resección de aldosteronoma.

El tratamiento quirúrgico elimina la fuente del exceso de secreción de aldosterona, con lo que se alivian o incluso desaparecen los desequilibrios bioquímicos y se controla la presión arterial y los efectos a largo plazo de la exposición a estos cambios en la vasculatura, el corazón, el cerebro y el riñón se disminuyen o revierten con

la adrenalectomía, según lo muestran los grupos de Strauch, Roossi y Lin.

Además, con el tratamiento quirúrgico más de 90% de los pacientes tiene control de su presión arterial y 30 a 60% llega a la curación completa sin la necesidad de administrar medicamentos antihipertensivos.

CONCLUSIONES

El hiperaldosteronismo primario ocupa el segundo lugar de las causas secundarias de hipertensión arterial, tras la hipertensión renovascular, y es 10 veces más frecuente que el feocromocitoma. Sin embargo, esto incluye diversos cuadros que tienen en común aldosterona inapropiadamente alta y supresión de la actividad de la renina plasmática.

El síndrome de Conn tiene predilección por el género femenino, es más frecuente entre la tercera y cuarta décadas de la vida, lo que corresponde al caso comunicado.

El patrón histológico del adenoma suprarrenal es de crecimiento alveolar, en nidos o cordonal con uno o varios de los cuatro tipos de células diferentes existentes: células fasciculares, células glomerulosas, células reticulares e híbridas. Las más frecuentes y responsables del color del tumor son las fasciculares, con un amplio y pálido citoplasma cargado de lípidos; las que recuerdan a la capa glomerulosa tienen citoplasma escaso vacuolado con aumento de la relación núcleo/citoplasma; las reticulares son de aspecto oncocítico y las híbridas comparten aspectos morfológicos y bioquímicos con las fasciculares y de las glomerulosas, como la capacidad para elaborar las hormonas sintetizadas en ambas capas.

El aldosteronoma es de manifestación diversa, por lo que debe tomarse en cuenta como

diagnóstico diferencial en pacientes con hipertensión secundaria resistente a tratamiento e hipocalcemia y, como se observó en este caso y según la revisión realizada, la adrenalectomía laparoscópica es el patrón de referencia para el tratamiento del aldosteronoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Takeuchi T, Inoue T, Kanemoto K, et al. Possible origin of aldosteronoma from adrenohepatic fusion resulting in intrahepatic tumor. *Open J Urol* 2013;3:223-226.
2. Mackenzie TJ, Lilligard JB. Aldosteronomas-state of the art. *Surg Clin N Am* 2009;89:1241-1253.
3. Beinzie V, Auskas JB. Surgical treatment options for aldosteronomas. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne* 2012;7:260-267.
4. Kim SH, Ahn JH, Hong HC. Changes in the clinical manifestations of primary aldosteronism. *KJIM* 2014;29:217-225.
5. Gómez-Hernández K, Chih How Chen K. Hiperaldosteronismo primario: una nueva perspectiva. *AMC* 2007;49:389-396.
6. Funder JW, Carey RM. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM* 2008;3265-3281.
7. Young WF Jr. The incidentally discovered adrenal mass. *NEJM* 2006;601-609.
8. Schmiemann G, Gebhardt K, Hummers-Pradier E. Prevalence of hyperaldosteronism in primary care patients with resistant hypertension. *JABFP* 2012;1:98-103.
9. Díaz JC, Contreras Zúñiga E. Síndrome de Conn: descripción de un caso clínico. *Hipertens Riesgo Vasc (Madrid)* 2007;24:181-184.
10. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:607-618.
11. Vilar L, Canadas V. Adrenal incidentalomas diagnostic evaluation and long-term follow-up. *Endocr Prac* 2008;13:269-278.
12. Herrera MF, Correa-Rotter R. Síndrome de Conn: una experiencia quirúrgica. *Rev Invest Clin* 2003;55:484-488.
13. Adroge H. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *NEJM* 2007;365:1966-1978.
14. Moser M. Resistant or difficult-to-control hypertension. *NEJM* 2006;365:533-560.
15. Amat-Villegas I, Belouqui R. Pt-to-C doble adenoma cortico-suprarrenal más presencia de cuerpos de espinolactona. *Rev Esp Patol* 2005;38:188-191.
16. Aranova A, Fahey T. Management of hypertension in primary aldosteronism. *World J Cardiol* 2014;6:227-233.
17. Amar et al. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:9.
18. Indra T, Holaj R, Strauch B, Rosa J, et al. Long-term effects of adrenalectomy or spironolactone on blood pressure control and regression of left ventricle hypertrophy in patients with primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2014 Sep 30. pii; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25271250>
19. Rossi GP, Cesari M, Cuspidi C, Maiolino G, Ciccalà MV, Bisogni V, Mantero F, Pessina AC, et al. Response to effectiveness of adrenalectomy and aldosterone antagonists for long-term treatment of primary aldosteronism. *Hypertension* 2013;62(4):e14. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24156100>
20. Lin YH, Wu XM, Lee HH, Lee JK, et al, TAIPAI Study Group. Adrenalectomy reverses myocardial fibrosis in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens* 2012;30:1606-1613. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22688266>