



Hipercortisolismo de origen suprarrenal: síndrome de Cushing

J.M. Miralles García

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Salamanca.

Etiopatogenia

En 1912 H. Cushing describió por primera vez el caso de una paciente con manifestaciones típicas de hipercortisolismo por la existencia de un adenoma hipofisario, que intervino quirúrgicamente. Luego, en los años sucesivos, se han venido conociendo más casos de hipercortisolismo por diferentes etiologías (hipofisarias, corticosuprarrenales y por corticotropina [ACTH] ectópica), lo que ha dado lugar a una confusión terminológica de estos trastornos. Para aclarar el panorama nosológico, y dejando aparte todas aquellas situaciones iatrogénicas por administración de glucocorticoides a dosis farmacológicas, en la actualidad distinguimos dos grandes grupos patogenéticos de hipercortisolismo: ACTH-dependiente y ACTH-independiente.

Como indica el término, el primero se debe a un aumento patológico de la secreción de ACTH, sea cual sea su origen, en tanto que en el segundo el proceso se origina por una patología intrínseca suprarrenal y, por consiguiente, no depende de la secreción de ACTH por la adenohipófisis. Se estima que la incidencia del síndrome de Cushing es de 0,7-2,4 casos/millón de habitantes/año, aunque probablemente esta cifra sea mayor, en buena medida por el descubrimiento de síndromes de Cushing subclínicos en incidentalomas suprarrenales. La mayor parte de los hipercortisolismos son de origen ACTH-dependiente (80-85%); el resto son ACTH-independientes.

Dentro de las causas ACTH-dependientes distinguimos dos etiologías principales:

1. Por un adenoma hipofisario secretor de ACTH. Es lo que se conoce como enfermedad de Cushing hipofisaria. Es sin duda la etiología más frecuente de hipercortisolismo endógeno (80-85% de los pacientes), sobre todo en la infancia y adolescencia.

2. Por una secreción ectópica de hormona hipotalámica estimulante de la secreción de ACTH o de ACTH (carcino-

PUNTOS CLAVE

Etiología. La causa más frecuente de síndrome de Cushing corticotropina (ACTH)-independiente es el adenoma corticosuprarrenal • La mitad de los casos de hiperplasia micronodular pigmentada primaria tienen una mutación inactivadora del gen PKAR1A • Las hiperplasias macronodulares bilaterales presentan expresiones aberrantes de diversos receptores.

Fisiopatología. Las alteraciones fisiopatológicas más relevantes son metabólicas, cardiovasculares y osteomusculares.

Clínica. Las manifestaciones clínicas son variables, dependiendo de la intensidad y duración del hipercortisolismo y, probablemente, de las distintas sensibilidades tisulares al cortisol entre las personas.

Diagnóstico. Las determinaciones de las cortisolemias tras la administración oral de dexametasona son las pruebas más útiles para el diagnóstico sindrómico • Las exploraciones de imagen (ecografía, tomografía axial computarizada [TAC], resonancia magnética [RM], escintigrafía y, opcionalmente, tomografía por emisión de positrones [PET]) nos conducen al diagnóstico etiológico.

Tratamiento. El tratamiento curativo es la adenomectomía o la adrenalectomía bilateral, según la etiología, por vía laparoscópica si es posible, excepto para el carcinoma • El tratamiento médico es adyuvante para la preparación a la cirugía, para tratar el hipercortisolismo posquirúrgico sin curar o cuando la cirugía está contraindicada • Hay que tratar las complicaciones del hipercortisolismo, generalmente la hipertensión arterial y la osteoporosis.

mas bronquiales, digestivos, de próstata, medular de tiroides, tumor carcinoide, de islotes pancreáticos, etc.), genéricamente conocida como síndrome de ACTH ectópica.

En cuanto a las causas ACTH-independientes, encuadradas todas ellas bajo la denominación de síndrome de Cushing, diferenciamos las siguientes:

1. Adenoma corticosuprarrenal productor de cortisol.

TABLA 1

Etiología de los hipercortisolismos endógenos

Causas ACTH-dependientes:

Adenoma hipofisario secretor de ACTH

Secreción ectópica tumoral de ACTH o de CRH

Causas ACTH-independientes (excluida la iatrogénica):

Adenoma corticosuprarrenal

Hiperplasia micronodular pigmentada bilateral

Hiperplasia macronodular bilateral

Carcinoma corticosuprarrenal

Asociada al síndrome de McCune-Albright

ACTH: corticotropina; CRH: hormona hipotalámica estimulante de la secreción de ACTH.

2. Hiperplasias primarias bilaterales suprarrenales, que presentan dos variantes de etiología diferente: micronodular pigmentada y macronodular.

3. Carcinoma corticosuprarrenal.

4. Asociada al síndrome de McCune-Albright.

En la tabla 1 se relacionan esquemáticamente las distintas causas de hipercortisolismo, excluida la administración exógena de glucocorticoides.

Tanto los procesos ACTH-dependientes como los ACTH-independientes tienen en común la presencia de unos niveles patológicamente elevados y sostenidos (raro el que sea cíclico) en plasma (hipercortisolemia), que conducen a unas manifestaciones bioquímicas, metabólicas y clínicas derivadas de esa hipercortisolemia crónica (hipercortisolismo).

En el capítulo presente nos centraremos exclusivamente en los hipercortisolismos de origen suprarrenal.

Numerosos estudios están tratando de averiguar las causas que dan lugar a un adenoma, a una hiperplasia nodular bilateral o a un carcinoma¹. Hasta el momento conocemos los siguientes datos:

Adenoma

Es la etiología sin duda más común del síndrome de Cushing de origen adrenal. Está presente en el 10-15% de los pacientes con hipercortisolismo. Como neoplasia, aunque benigna y de origen monoclonal, ha de contener mutaciones genéticas, pero hasta ahora no se ha encontrado ninguna específica de este tumor.

Hiperplasia micronodular pigmentada primaria

Es una enfermedad rara y aparece sobre todo en adolescentes y personas jóvenes, con una prevalencia entre un 10 y un 15% de la patología adrenal a estas edades. Ambas glándulas presentan numerosos nódulos pequeños, cuyo diámetro es inferior a 1 cm, que apenas aumentan el volumen glandular. Los nódulos aparecen pigmentados de color oscuro por la presencia intracelular de lipofuscina, que representa residuos lisosomales por una oxidación defectuosa de material lipídico. En la mitad de los casos se ha descubierto una mutación inactivadora de la subunidad α de la proteína quinasa A

(PKAR1A)². En otros enfermos se han encontrado mutaciones inactivadoras del gen de la fosfodiesterasa 11A (PDE11A) y también defectos genéticos en el locus 2p16, sin haber identificado aún el gen afecto.

Aunque hay casos esporádicos y aislados por mutación somática, más del 90% de ellos aparecen dentro del complejo de Carney por mutación germinal y agregación familiar con herencia autosómica, dominante. Este complejo de Carney es una auténtica neoplasia endocrina múltiple en la que se asocian otros tumores endocrinos (hipofisarios y tiroideos) y no endocrinos (mixomas cardíacos, neuromas, etc.).

Hiperplasia macronodular bilateral

Se trata de un proceso igualmente raro, que no debe confundirse con la hiperplasia nodular secundaria a una exposición crónica a una hipersecreción de ACTH por una causa ACTH-dependiente sin curar. A diferencia del anterior, los nódulos son de mayor tamaño, superiores a 1 cm de diámetro. Su etiología es distinta de la forma micronodular pigmentada. Aunque no se han encontrado mutaciones genéticas específicas, en muchos casos aparecen expresiones aberrantes de diversos receptores, cuyo estímulo anómalo puede ser responsable de la hiperproducción de cortisol, de vasopresina, de catecolaminas, de serotonina, de angiotensina (AT₁), del péptido inhibidor gástrico, de leptina, de hormona luteinizante, etc. Se ha descrito un caso con mutación homocigótica del gen del receptor de la ACTH (MC2R).

En alguna situación muy aislada se ha encontrado una mutación activadora del gen GNAS1 de la subunidad α de la proteína de membrana GTP, activadora de la adenilciclasa, como en el síndrome de McCune-Albright³.

Carcinoma corticosuprarrenal

Como proceso maligno se han buscado mutaciones de protooncogenes. No se ha descubierto ninguna específica, aunque frecuentemente se han publicado mutaciones inactivadoras del gen supresor tumoral p53, pérdidas alélicas en 17p13 y en 11p15 y sobreexpresiones del IGF-II en las células tumorales.

Síndrome de McCune-Albright

Cuando la mutación activadora del gen GNAS1 de la subunidad α de la proteína GTP de membrana afecta a las células de la capa fascicular suprarrenal, hay una sobreproducción autónoma de cortisol por activación permanente celular ACTH-independiente. Esta mutación genética afecta predominantemente a otros tejidos, lo que da lugar a las conocidas manifestaciones clínicas de este trastorno: pubertad precoz, displasia ósea poliostótica, pigmentaciones cutáneas de color café con leche, etc. En un porcentaje menor de casos la mutación genética se expresa en varios tejidos endocrinos: hipófisis, tiroides y, lo ya comentado, corteza suprarrenal. Cuando se afecta ésta se desarrolla una hiperplasia bilateral, que

puede evolucionar macroscópicamente a una hiperplasia macronodular. No obstante, es infrecuente el desarrollo de hipercortisolismo en el síndrome de McCune-Albright: no más del 5% de los pacientes.

Fisiopatología

El cortisol ejerce numerosas acciones en el organismo, algunas de ellas esenciales para su supervivencia. Numerosos tejidos y sistemas celulares contienen un receptor de glucocorticoides en el citosol. Este receptor pertenece a la superfamilia de receptores hormonales nucleares, de la que forman parte los receptores de mineralocorticoides, de andrógenos, estrógenos, progestágenos, vitamina D, hormonas tiroideas, etc. Cuando este receptor es activado por los glucocorticoides se homodimeriza y es transportado al núcleo, donde actúa sobre elementos de respuesta de glucocorticoides presentes en la región promotora de diversos genes, activando o inhibiendo la expresión de éstos. A su vez en este proceso intervienen cofactores de transcripción, que controlan la respuesta génica. Algunas acciones del cortisol, como las de otras hormonas esteroideas, no son genómicas a nivel nuclear, sino citosólicas, siendo precoz la respuesta celular por esta vía.

Como consecuencia de las acciones genómicas y no genómicas del cortisol en los hipercortisolismos aparecen numerosas alteraciones bioquímicas y metabólicas en diferentes aparatos y sistemas, que explican los cambios analíticos y metabólicos y las manifestaciones clínicas en el síndrome de Cushing. Esquemáticamente aparecen los siguientes trastornos fisiopatológicos:

Metabolismo

Hidratos de carbono

Al ser el cortisol una hormona contrainsular favorece el desarrollo de una resistencia a la insulina y de una hiperglucemia, al inhibir la captación y oxidación de la glucosa, principalmente en tejido muscular y adiposo. En bastantes casos este efecto no tiene repercusión clínica al ser neutralizada por una producción aumentada de insulina, que contrarresta la acción del cortisol. Pero en varios enfermos la respuesta insulínica no es suficiente si hay un daño en la célula β del páncreas, presentando una intolerancia a la glucosa y, si es diabético, un empeoramiento de su control metabólico.

Lípidos

De sobra es conocida la obesidad central típica del síndrome de Cushing con un aumento dominante del tejido adiposo en la cara, el cuello y el tronco, respetando las extremidades. Esta mayor sensibilidad del tejido adiposo troncular puede estar motivada por dos mecanismos fisiopatológicos: una mayor densidad de receptores de glucocorticoides en el tejido adiposo visceral en comparación con el subcutáneo y una actividad mayor de la isoenzima 1 de la 11β -HSD, generándose en ese tejido más cortisol localmente a partir de la cortisona.

Por el efecto contrainsular del cortisol aumenta la actividad lipolítica del tejido adiposo y la liberación de ácidos grasos libres. Se estimula la síntesis hepática de lipoproteínas, por lo que pueden observarse elevaciones séricas de colesterol y de triglicéridos.

Proteínas

El cortisol favorece el catabolismo proteico, particularmente significativo en el tejido muscular y en el conectivo, rico en colágeno. La acción estimulante gluconeogénica del cortisol favorece este catabolismo proteico del músculo, que es la principal fuente del aminoácido alanina para la gluconeogénesis hepática. Aparece una hipotrofia muscular, menor fuerza muscular y menos tolerancia al ejercicio; esto se manifiesta sobre todo en la musculatura proximal de las extremidades. El efecto catabólico del colágeno es también particularmente significativo a nivel cutáneo y óseo.

Electrolitos

Por la presencia de cierto efecto mineralocorticoide del cortisol puede encontrarse una hipopotasemia con alcalosis metabólica (es más intensa en los cuadros de ACTH ectópica), que contribuye a las manifestaciones clínicas musculares, y una tendencia a niveles más altos de sodio en plasma. No obstante, muchos casos de síndrome de Cushing ACTH-independiente no presentan alteraciones analíticas en el ionograma.

Aparato cardiovascular

El aparato cardiovascular posee receptor de glucocorticoides, por lo que el exceso de cortisol va a producir alteraciones cardiovasculares, cuya prevalencia guarda relación con la duración del hipercortisolismo. La fisiopatología a nivel cardiovascular es bastante compleja, pues a ella se suman factores intrínsecos vasculares y extravasculares⁴. Fundamentalmente dominan el aumento del volumen plasmático, del gasto cardíaco y de las resistencias periféricas, lo que conduce a la frecuente hipertensión arterial. Distintos mecanismos están involucrados en estas alteraciones⁵:

1. Retención renal de sodio y, secundariamente, de agua, quizás debido a la presencia de una actividad mineralocorticoide del cortisol en el túbulo distal de la nefrona. Es probable que el exceso de esta hormona sobrepase la capacidad de la isoenzima 2 de la 11β -HSD, que inactiva el cortisol al convertirlo en cortisona, impidiendo la activación del receptor de mineralocorticoides por el primero.

2. Potenciación de la respuesta presora a la angiotensina II y a las catecolaminas sin que varíen los niveles circulantes de estas hormonas.

3. Estímulo de la producción de la endotelina-1 (vasoconstrictora) por el endotelio vascular e inhibición de la acción de factores vasodilatadores (prostaciclina, prostaglandina E_2 , kaliceína, actividad de la óxido nítrico sintetasa, etc.).

4. La propia hiperinsulinemia derivada de la resistencia a la insulina que, por mecanismos complejos cuya exposición se sale del cometido de este capítulo, contribuye a la hipertensión arterial.

5. La obesidad visceral propia del síndrome de Cushing.

El tejido adiposo libera adipocitoquinas en estrecha relación con la resistencia a la insulina que favorecen la disfunción endotelial.

6. Finalmente, el patrón lipídico aterogénico que representa también un factor de riesgo cardiovascular.

Hueso

Aparece una reducción marcada de la actividad osteoblástica, lo que da lugar a una disminución significativa y progresiva de la formación de hueso. Al comienzo de la enfermedad hay una resorción osteoclástica excesiva, pero lo que domina a la larga es la pérdida de masa ósea por el defecto osteoblástico. Hay un descenso del número de osteoblastos, una mayor apoptosis de éstos y una menor diferenciación a osteoblastos de las células del estroma de la médula ósea⁶. Consecuentemente desciende la producción y aumenta la degradación del colágeno en la matriz ósea. Disminuyen de este modo los niveles de osteocalcina y de actividad de la fosfatasa alcalina ósea, que son marcadores osteoblásticos.

Estos efectos nocivos del cortisol en exceso se llevan a cabo por activación de la expresión de varios receptores involucrados en la génesis y *turnover* óseos y en la producción local de citoquinas y de otros factores regulares con efecto osteoblástico. Sin embargo, varía sensiblemente la susceptibilidad individual al efecto del cortisol sobre el hueso, quizás por variaciones polimórficas individuales de la actividad de las isoformas de la 11 β -HSD.

Al efecto directo de la hipercortisolemia sobre el hueso se añaden otras acciones perjudiciales, que favorecen la osteopatía:

1. Disminución de la absorción intestinal del calcio, independientemente de la vitamina D.
2. El hipogonadismo que eventualmente pueda aparecer.
3. El freno de la secreción de la hormona del crecimiento (GH) a los estímulos, y secundariamente del IGF-1, por incremento de la actividad somatostatinérgica hipotalámica.
4. Mayor pérdida urinaria de calcio por inhibir su absorción tubular.
5. El balance cálcico negativo puede estimular secundariamente la secreción de hormona paratiroidea (PTH), que en teoría favorecería la osteopenia. Sin embargo, este posible y teórico efecto sobre la PTH no tiene relevancia: no hay niveles altos de PTH circulante y las pérdidas de hueso en el síndrome de Cushing se producen predominantemente en el tejido esponjoso, en tanto que en el hiperparatiroidismo son corticales, además de ser diferentes los patrones histomorfométricos de ambos trastornos.

Gónadas

Desciende la producción de gonadotrofinas por un efecto inhibitorio directo sobre el péptido hipotalámico GnRH y, por tanto, de esteroides sexuales. En la mujer son frecuentes los ciclos anovuladores con oligomenorrea y en el varón el descenso de la testosterona, aunque poco acusado.

Dependiendo de la causa del hipercortisolismo hay también aumentos de los andrógenos adrenales (dehidroepian-

drosterona [DHEA] y dehidroepianandrosterona sulfato [DHEAS] y, secundariamente, de otros andrógenos), de manera más intensa en el carcinoma suprarrenal y bastante más leve en las etiologías ACTH-dependientes, que en la mujer contribuyen a la anovulación y a la aparición de signos de hiperandrogenismo.

Inmunodepresión

Es conocida la acción inmunosupresora y antiinflamatoria de los glucocorticoides, que fundamenta su empleo en numerosas enfermedades, si bien estos efectos son relevantes solamente a dosis farmacológicas. En los estados de hipercortisolismo puede aparecer una disminución del número de linfocitos circulantes y de eosinófilos. La linfopenia afecta más a los linfocitos T que a los B. A nivel del sistema inmunocompetente se inhibe la producción de citoquinas por los linfocitos y la síntesis de inmunoglobulinas, así como la actividad fagocitaria, quimiotáctica y citotóxica de los polinucleares y macrófagos.

Clínica

Los síntomas y signos que aparecen en el síndrome de Cushing dependen sobre todo de la duración e intensidad del hipercortisolismo, aunque hay variaciones individuales, probablemente dependientes de las distintas sensibilidades tisulares al cortisol entre las personas. Se han descubierto polimorfismos del receptor de glucocorticoides, que condicionan una mayor resistencia o sensibilidad a éstos. Ello explica que no coincidan las manifestaciones clínicas, que varían desde trastornos altamente inespecíficos, como edemas periféricos recurrentes, hasta una sintomatología y semiología muy florida con los estigmas más característicos del síndrome de Cushing. A esto hay que añadir que ciertas manifestaciones están estrechamente relacionadas con la etiología del proceso, particularmente cuando se trata de un carcinoma. Hecha esta salvedad, no hay manifestaciones específicas en función de la causa, por lo que clínicamente no puede distinguirse un adenoma de una hiperplasia bilateral. Distinta situación se produce cuando el síndrome de Cushing aparece en el contexto de un síndrome de McCune-Albright. La presencia de las típicas manifestaciones cutáneas, óseas y sexuales de este síndrome, entre otras, permite distinguir con facilidad esta etiología de otras de hipercortisolismo.

Fenotipo externo (fig. 1)

En no menos del 90% de los enfermos es típica la obesidad progresiva por aumento del tejido adiposo, pero no armónica, sino que afecta predominantemente a la cara, al cuello y al tronco, sin un aumento paralelo en las extremidades. Característicamente la cara adopta un contorno redondeado en "luna llena", con aspecto pletórico e hiperémico; el cuello es ancho con una giba dorsal al comienzo del tronco (en "cuello de búfalo") y un tórax y abdomen más voluminosos. En



Fig. 1. Fenotipo externo de síndrome de Cushing.

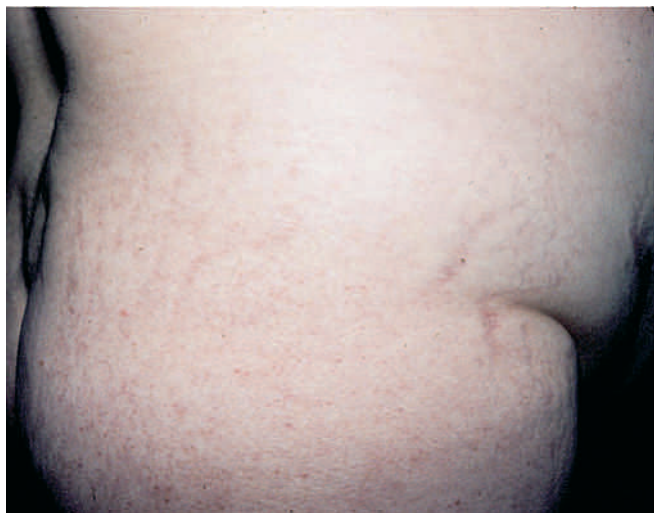


Fig. 2. Estrías rojovinosas en el flanco abdominal y en la raíz de la extremidad inferior.

algunos casos es manifiesto el aumento de grasa intraorbitaria, presentando sin más un mayor grosor periocular. Aunque se han descrito exoftalmos en el síndrome de Cushing, es ésta una manifestación muy rara en experiencia del autor.

A nivel cutáneo la piel es fina y presenta las típicas estrías de distensión de coloración rojovinosas, de localización en el flanco abdominal y las raíces de las extremidades inferiores (fig. 2). Se puede observar la red vascular superficial en varias zonas. Todo ello es expresión de un colágeno dérmico reducido. Este efecto es visible también en la pared vascular, provocando una diatesis hemorrágica angiopática. Pequeños traumatismos externos, o los producidos por venopunciones,

dan lugar a frecuentes equimosis y hematomas cutáneos de mayor o menor extensión. Por los mismos motivos se explica el retraso de la cicatrización de heridas.

Manifestaciones óseas

Por la osteopenia u osteoporosis los enfermos aquejan dolores óseos erráticos y, si hay osteoporosis, es alto el riesgo de fracturas óseas. Un 50-60% de los pacientes presenta pérdidas de masa ósea, más acusada en las vértebras. Un 20-30% de los casos padece fracturas y aplastamientos vertebrales. Aunque la necrosis aséptica de la cabeza femoral es una posible complicación conocida por el empleo de glucocorticoides a dosis farmacológicas, también está descrita en el hipercortisolismo endógeno.

Si el hipercortisolismo sucede en la infancia y adolescencia aparece un retraso del crecimiento. Los datos auxológicos muestran un percentil talla disminuido, inferior a -2 desviaciones estándar, un descenso de la velocidad de crecimiento por debajo del percentil 10 y un retraso variable de la edad ósea, al menos de dos años en la mayoría de los casos. Como, sin embargo, el enfermo muestra un aumento de peso, es característico a estas edades una discordancia en el índice de masa corporal entre el peso y la talla. La trascendencia, además, de esta osteopatía en las etapas de crecimiento es que se reduce el pico fisiológico de incremento de masa ósea, que a largo plazo en la edad adulta va a incrementar el riesgo de osteoporosis.

Manifestaciones cardiovasculares

A nivel cardiovascular es frecuente la hipertensión arterial, que presentan las tres cuartas partes de los enfermos. A este factor de riesgo cardiovascular se suman otros factores, como la dislipidemia y la resistencia a la insulina, que favorecen la ateromatosis. Por estudios eco-doppler los pacientes presentan un aumento del grosor de la pared carotídea y la presencia precoz de placas ateromatosas⁷. Todo ello contribuye a la morbimortalidad del síndrome de Cushing.

La retención renal de líquidos explica la presencia de edemas periféricos, que cuando aparecen contribuyen al aumento de peso. No obstante, sólo en raros casos domina esta semiología, en experiencia del autor.

Disfunciones gonadales

El fallo funcional gonadal en ambos sexos es clínicamente más acentuado en la mujer, en la que son muy frecuentes la oligomenorrea o la amenorrea (en el 80% de las mujeres en edad fértil). La sintomatología pasa más desapercibida en los varones, destacando, cuando aparece, una disminución de la libido asociada a una menor producción de testosterona, si bien no hay cambios en los caracteres sexuales.

Cuando el hipercortisolismo es ACTH-dependiente y, sobre todo, si es por carcinoma, pueden aparecer manifestaciones de hiperandrogenismo: hirsutismo, acné, etc., que

además contribuye a las alteraciones menstruales. Hay incluso carcinomas secretores de estrógenos responsables de ginecomastia y atrofia testicular en el varón. Excepto en esta etiología, en la que el hiperandrogenismo es marcado y rápidamente progresivo, la manifestaciones externas de éste son muy leves en las otras etiologías, en experiencia del autor.

Manifestaciones psiquiátricas

Los síntomas psiquiátricos son más comunes de lo que se piensa. Un estudio detallado revela su aparición en el 50-75% de los pacientes. Clínicamente domina la ansiedad y el proceso depresivo de intensidad variable. Es habitual el insomnio, que se ha querido poner en relación con la pérdida del ritmo biológico circadiano del cortisol.

Debilidad muscular

El efecto catabólico del cortisol a nivel de la fibra estriada se manifiesta por una disminución de la masa y fuerza musculares. La debilidad muscular es más acusada en la musculatura proximal, dando lugar a cansancio fácil y menor tolerancia al ejercicio. Un 60% de los enfermos aquejan síntomas musculares. La hipopotasemia, si aparece, acentúa la astenia. Esta debilidad muscular favorece a su vez la incidencia de fracturas óseas por caídas.

Litiasis cálcica urinaria

En la mitad de los enfermos se descubre una hipercalciuria, y como consecuencia de ésta existe el riesgo de la formación de cálculos urinarios de contenido cálcico con la sintomatología típica de este trastorno.

Procesos infecciosos

Son de sobra conocidas las acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras de los glucocorticoides. En los hipercortisolismos hay teóricamente un riesgo mayor de padecer infecciones. A nivel cutáneo, de mucosas o de faneras no son infrecuentes las infecciones micóticas o por estafilococos. Del mismo modo, es mayor la morbilidad por procesos infecciosos de cualquier etiología en estos enfermos, si bien no son las infecciones lo que predomina en la sintomatología clínica.

Diagnóstico

Ante la sospecha clínica de un hipercortisolismo caben dos estrategias: un diagnóstico sindrómico, que demuestra la existencia de una hipercortisolemia patológica, y un diagnóstico etiológico, que identifica la causa responsable y que en este capítulo se centrará en la que asienta en las glándulas suprarrenales (evidentemente es preciso descartar el origen hi-

poisario, o por ACTH ectópica, o iatrogénico, o el pseudo-Cushing por alcoholismo, obesidad o depresión severa con las exploraciones pertinentes, cuya descripción se sale del contenido de este capítulo).

Sindrómico

Hipercortisolemia

Descansa en el análisis de los niveles de cortisol en plasma, orina y/o saliva. Para el diagnóstico no es suficiente una determinación aislada de cortisol en plasma, pues cualquier situación de estrés eleva sus niveles por encima del rango de normalidad del laboratorio. Por ello, en la práctica clínica hay que repetir la cortisolemia a los 30 minutos, en posición de reposo y con inserción previa de un catéter intravenoso. A estas precauciones hay que añadir que en la depresión severa, alcoholismo, trastornos del comportamiento alimentario y en gestaciones avanzadas aparece asimismo una hipercortisolemia. Se sospechará con fundamento la existencia de hipercortisolismo cuando, bajo las medidas citadas, aparece una elevación suprafiológica del cortisol matutino en ayunas y, aún mejor, cuando se descubre una pérdida de su ritmo circadiano con elevaciones a medianoche siempre por encima de 5 µg/dl.

Cortisoluria en orina de 24 horas. Cortisol en saliva

La cortisoluria en orina de 24 horas, que refleja los niveles circulantes del cortisol libre en plasma, también ayuda a confirmar el diagnóstico, presentando resultados superiores a 150 µg, aunque algunos autores estiman el corte en 100 µg. Sin embargo, no es válida una valoración aislada de cortisoluria, pues la hipercortisolemia suele variar, por lo que se recomienda su repetición 2-3 veces. Carece de valor cuando hay insuficiencia renal. Puede ser también útil la determinación de cortisol en saliva, que refleja asimismo la concentración del cortisol libre circulante.

Prueba de supresión nocturna con dexametasona

Ante la presencia de una hipercortisolemia es muy útil la prueba de supresión nocturna con dexametasona como prueba de rastreo: 1 mg de este glucocorticoide de síntesis a las 23-23:30 horas del día y determinación de la cortisolemia al día siguiente, no después de las 9 horas. Valores por encima de 5 µg/dl indican falta de supresión y, por tanto, hipercortisolemia patológica. Esta prueba carece, no obstante, de valor etiológico y tampoco es definitiva, pues son conocidos los falsos positivos o negativos por empleo de fármacos anticonvulsivantes o antibióticos tipo rifampicina, que aceleran la degradación hepática de la dexametasona, por administración de estrógenos que elevan la transcortina y en obesidades mórbidas o estados depresivos severos.

Etiológico

Pruebas analíticas y funcionales

Una primera determinación de ACTH podría ayudar a separar una causa ACTH-dependiente de otra independiente.

Aunque en teoría en la primera deberíamos encontrar concentraciones elevadas de ACTH y abatidas en la segunda, su determinación tiene un alcance diagnóstico limitado. Si bien es cierto que en situaciones de ACTH ectópica los niveles circulantes de ésta son notoriamente altos, no sucede lo mismo cuando es una enfermedad de Cushing hipofisaria, en la que las concentraciones plasmáticas de ACTH son escasamente elevadas o, para hablar con más precisión diagnóstica, no están descendidas. Por otro lado, es importante conocer la metodología analítica empleada, que asegure una buena sensibilidad. En este sentido la inmunoradiometría es el procedimiento de elección. En general se puede admitir que niveles de ACTH por debajo de 10 pg/ml aparecen en el síndrome de Cushing ACTH-independiente. El diagnóstico es seguro si son inferiores a 5 pg/ml.

Aunque hay autores que conceden escasa importancia a la respuesta del cortisol a la supresión con dosis distintas de dexametasona, en opinión del autor esta prueba funcional sigue teniendo valor diagnóstico, concretamente con la administración de dosis altas de este glucocorticoide (2 mg cada 6 horas durante 48 horas o una sola dosis nocturna de 8 mg). Si el origen es hipofisario hay supresión de la cortisolemia (inferior a 5 µg/dl); no la hay cuando el origen es suprarrenal (tampoco cuando es por ACTH ectópica).

Exploraciones de imagen

Son tres las habitualmente empleadas: tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (RM) y escintigrafía suprarrenal. La RM no proporciona más sensibilidad diagnóstica que la TAC abdominal. Cuando hay un adenoma aparece una imagen redondeada, homogénea, de bordes definidos y aislada en una suprarrenal, generalmente de un diámetro que no supera los 4 cm (fig. 3). Hay casos raros de adenomas bilaterales que se confunden con hiperplasias macronodulares en la TAC. En la hiperplasia bilateral micronodular la imagen de ambas suprarrenales es normal. Cuando la hiperplasia es macronodular se visualizan varios nódulos de diferente tamaño en ambas glándulas. Los carcinomas aparecen, en cambio, como masas de tamaño superior, más de 5-6 cm, pudiéndose observar metástasis, si las hubiese (figs. 4 y 5). Aparte de lo expuesto hay que tomar en consideración que en ocasiones las imágenes radiológicas no son concluyentes. Lo que parece aparentemente una masa nodular aislada sugerente de adenoma, en realidad esconde una hiperplasia macronodular bilateral asimétrica. Por otro lado, no todas las imágenes son nódulos o adenomas suprarrenales: pueden corresponder a mielolipomas, metástasis de otros tumores, etc.

La escintigrafía suprarrenal es opcional cuando queremos asegurar que la imagen visualizada es de origen cortical y de naturaleza benigna. Con el empleo de radiotrazadores con colesterol marcado con ^{131}I los adenomas proporcionan imágenes captantes unilaterales por anulación funcional de la glándula contralateral (fig. 6) y las hiperplasias captaciones bilaterales, frecuentemente asimétricas y proporcionales al tamaño glandular. Característicamente los carcinomas no son captantes, apareciendo como zonas "frías" ⁸.

Finalmente, en los casos en los que no se puede asegurar el diagnóstico de carcinoma con las exploraciones

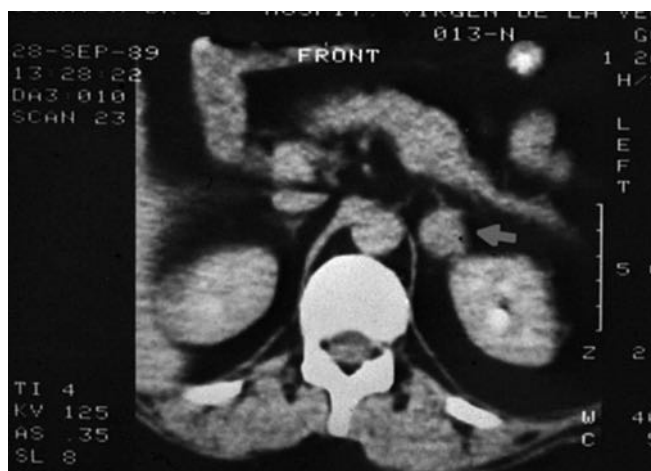


Fig. 3. Tomografía axial computarizada: adenoma corticosuprarrenal izquierdo de 2 cm de diámetro.

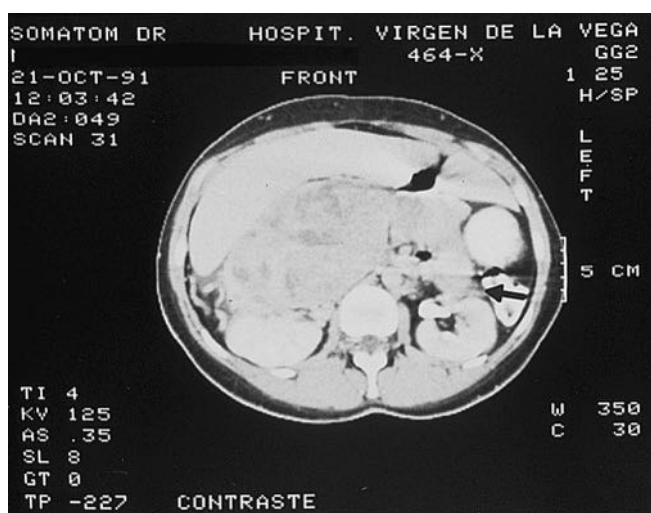


Fig. 4. Tomografía axial computarizada: carcinoma corticosuprarrenal izquierdo metastásico.



Fig. 5. Cavografía: suelta metastásica de carcinoma corticosuprarrenal.

mencionadas hay alternativas, como la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodeoxiglucosa o con ^{11}C -metomidato (esta última en ensayo) en pacientes seleccionados.

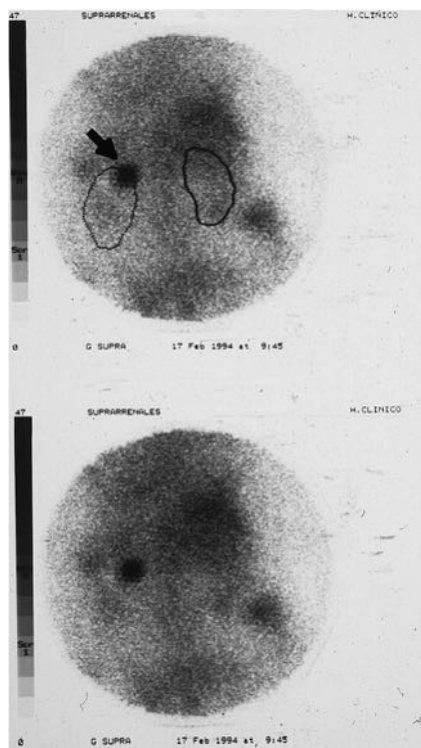


Fig. 6. Escintigrafía: adenoma corticosuprarrenal y anulación funcional adrenal contralateral.

Tratamiento

La terapia del síndrome de Cushing de origen adrenal ACTH-independiente tiene un doble objetivo: eliminar la causa y tratar las complicaciones derivadas del hipercortisolismo.

Quirúrgico

La cirugía es el tratamiento etiológico: adenomectomía si es por adenoma y adrenalectomía de ambas glándulas si es por hiperplasia bilateral, macro o micronodular. Actualmente el método quirúrgico de elección es por vía laparoscópica, que tiene menos morbilidad y estancia hospitalaria que la cirugía abierta⁹. Su complicación más frecuente es la hemorragia, cuya incidencia depende en gran medida de la experiencia del cirujano. Hay dos situaciones en las que no está indicada la cirugía laparoscópica y obligadamente ha de ser abierta: cuando la masa adrenal tiene un diámetro superior a 12 cm y cuando es un carcinoma.

Cuando la causa es un adenoma su exéresis consigue la curación del paciente. Debido a la atrofia de la glándula contralateral, y por inhibición de la producción de ACTH por la hipercortisolemia prolongada, tras la operación aparece una insuficiencia suprarrenal, que obliga a un tratamiento hormonal sustitutivo con hidrocortisona u otro glucocorticoide a dosis fisiológicas hasta la recuperación funcional de la glándula atrofiada y del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Este periodo de recuperación suele durar muchos meses, casi siempre más de 6¹⁰ y, frecuentemente, más de un año en experiencia del autor. Las determinaciones periódicas del cortisol en plasma y tras estímulo con ACTH nos in-

forman de cuándo se ha conseguido la recuperación funcional, en cuyo momento se retira la terapia hormonal sustitutiva.

Cuando la adrenalectomía es bilateral por hiperplasia es evidente que el paciente requiere tratamiento sustitutivo con hidrocortisona, y eventualmente con fludrocortisona si lo precisa de por vida, según las pautas señaladas en el capítulo de insuficiencia suprarrenal crónica.

En los casos de carcinoma el tratamiento quirúrgico suele ser paliativo, pues cuando esta neoplasia se descubre ya hay invasión local y/o metástasis. De hecho la supervivencia postquirúrgica de estos enfermos es muy baja a los 5 años; no supera el 30%. Además, el carcinoma es poco sensible a la radioterapia y a la quimioterapia. Aparte de la cirugía paliativa, que procurará extirpar la mayor masa posible neoplásica y sus metástasis –si esto es posible–, sólo cabe el tratamiento médico con mitotane¹¹. Éste es un fármaco adrenolítico que destruye el tejido adrenal, pero tiene importantes efectos secundarios neurológicos y particularmente digestivos (náuseas, diarreas, pérdida de apetito, etc.), que obliga a la monitorización de sus niveles plasmáticos, no sólo para conseguir una eficacia terapéutica, sino también por la fácil toxicidad debido a su escaso margen terapéutico. Las dosis administradas han de ser progresivas sin superar los 6 gramos diarios. Por sus efectos adrenolíticos es necesaria la administración sustitutiva de glucocorticoides por la insuficiencia suprarrenal inducida. También se han ensayado quimioterápicos, como etoposida, doxorubicina y cisplatino cuando la enfermedad carcinomatosa está avanzada y como tratamiento adyuvante postquirúrgico.

Médico

Aparte del mitotane comentado anteriormente, hay algunos fármacos que tienen efecto antiglucocorticoideo, pero que en ningún caso son curativos. Son eficaces en el 70% de los enfermos y sus principales indicaciones son:

1. Transitoriamente para la preparación a la cirugía.
2. Persistencia del hipercortisolismo después del tratamiento quirúrgico o recurrencias de aquél.
3. Cuando la cirugía está contraindicada.

Ketoconazol

El más utilizado es el ketoconazol, que es un conocido antifúngico, pero que inhibe la síntesis de glucocorticoides y de otros esteroides a través del sistema enzimático citocromo P450. Hay que administrarlo a dosis relativamente altas, del orden de 400-1.200 mg/día, por lo que hay que monitorizar, además de las cortisolemias, los niveles de enzimas hepáticas. En algunos casos aparecen intolerancias digestivas y prurito.

Mifepristona

La mifepristona es un fármaco abortivo antiprogesterónico, que además es antagonista del receptor de glucocorticoides. Aún no se comercializa en España ni tampoco está autorizada su administración en el síndrome de Cushing. En la actualidad se han iniciado algunos ensayos terapéuticos con este producto¹².

Aminoglutetimida. Metirapona

Otros dos fármacos con actividad antiglucocorticoidea son la aminoglutetimida y la metirapona. Esta última bloquea la 11-hidroxilasa de la biosíntesis del cortisol. Es frecuente que provoque náuseas y su efecto bloqueante suele ser transitorio e incompleto. Pueden administrarse hasta 4 gramos diarios. El bloqueo de la 11-hidroxilasa desvía la biosíntesis de esteroides adrenales a deoxicorticosterona (puede aparecer, por tanto, hipertensión arterial e hipopotasemia por su empleo) y a andrógenos adrenales, que potencian las manifestaciones de hiperandrogenismo en la mujer, si las hubiera. La aminoglutetimida bloquea el paso de colesterol a pregnenolona, afectándose no solamente la síntesis de cortisol, sino también la de mineralocorticoides y la de andrógenos. Las dosis administradas oscilan de 500 a 200 mg diarios. Tiene igualmente efectos adversos colaterales y es más tóxica que el ketoconazol y la metirapona. Aparte de provocar intolerancia gastrointestinal y efectos neurológicos, es frecuente el *rash* cutáneo por su uso.

De las complicaciones

Si la terapia es curativa revierten la mayoría de las manifestaciones clínicas y metabólicas, aunque no siempre del todo ni todas ellas. El fenotipo de Cushing mejora notablemente, la hipertensión desaparece –aunque no siempre–, sobre todo en niños y adolescentes, y la densidad mineral ósea aumenta, si bien lo hace muy lentamente y de manera gradual y no siempre alcanza los valores densitométricos de normalidad¹³.

Si la hipertensión arterial es fija es obligado el tratamiento antihipertensivo, que frecuentemente requiere el uso de más de un fármaco para su control. Inicialmente están indicados los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) o la eplerenona.

Si hay osteopenia, osteoporosis o antecedentes de fracturas óseas se aconseja un tratamiento a base de calcio oral (1.500 mg/día), vitamina D (800 IU/día) y un bifosfonato oral para facilitar la recuperación de la masa ósea, medida periódicamente con densitometrías, hasta la normalización de sus parámetros para la edad y sexo del paciente. Recientemente se está ensayando la teriparatida con buenos resulta-

dos: disminuye más la prevalencia de fracturas vertebrales que el alendronato¹⁴.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
 ✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
 ✓ Epidemiología

1. ● Stratakis C, Boilos S. Genetics of adrenal tumors associated with Cushing's syndrome: a new classification for bilateral adrenocortical hyperplasias. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3:748-57.
2. Groussin L, Horvath A, Jullian E, Boikos S, Rene-Corail F, Lefebvre H, et al. A PRKARIA mutation associated with primary nodular adrenocortical disease in 12 kindreds. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1943-9.
3. Fragoso M, Donenice B, Latronico A, Martin R, Pereira M, Zerbini M, et al. Cushing's syndrome secondary to adrenocorticotropin-independent macronodular adrenocortical hyperplasia due to activating mutations of GNAS1 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2147-51.
4. Walker B. Glucocorticoids and cardiovascular disease. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:545-59.
5. ●● Magiakou M, Smyraki P, Chrousos G. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract Rev Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:467-82.
6. ● Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian J, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab.* 2006; 17:144-9.
7. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino M, Filipella M, Di Somma C, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2527-33.
8. ● Rubello D, Bui C, Casara D, Gross M, Fig L, Shapiro B. Functional scintigraphy of the adrenal gland. *Eur J Endocrinol.* 2002;147:13-28.
9. Gumbs A, Gayner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:483-99.
10. Shen W, Lee J, Kebebew W, Clark O, Duh Q. Selective use of steroid replacement after adrenalectomy. Lessons from 331 consecutive cases. *Arch Surg.* 2006;141:771-6.
11. ●● Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton P, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:2372-80.
12. Johanssen S, Allolio B. Mifepristone (RU 486) in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:561-69.
13. Di Somma C, Pivonello R, Loche S, Faggiano A, Klain M, Salvatore M, et al. Effect of 2 years of cortisol normalization on the impaired bone mass and turnover in adolescent and adult patients with Cushing's disease: a prospective study. *Clin Endocrinol.* 2003;58:302-8.
14. Saag K, Shane E, Boonen S, Marin F, Donely D, Taylor K, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2028-39.

Páginas web

www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed