

**Título: ENFERMEDADES ADRENALES: SINDROME DE CUSHING Y TUMORES
ADRENALES.**

AUTORES:

Dra. Olga Martínez Colete.

Especialista 2do. Grado en Endocrinología. Profesora Auxiliar.

Dr. Pedro Pablo González.

Especialista 2do. Grado en Imagenología. Profesor Auxiliar

Servicio de Endocrinología

Email: endoc@hha.sld.cu

Introducción

Las enfermedades de las glándulas suprarrenales son poco frecuentes, pero tienen un impacto severo y generalizado en todos los órganos y sistemas de la economía. Para su manejo se requiere de un grupo multidisciplinario capacitado, pruebas diagnósticas especiales, medios diagnósticos, reactivos y medicamentos muy específicos, así como personal entrenado en la cirugía adrenal, además de rutas diagnósticas y terapéuticas que deben ser claras y precisas, con el fin de ofrecer al paciente la mejor alternativa terapéutica posible. En nuestro entorno, las entidades que se presentan con más frecuencia son los tumores suprarrenales y el Síndrome de Cushing por hipercortisolismo endógeno. Ambas entidades requieren de protocolos asistenciales y algoritmos diagnósticos que deben quedar bien establecidos a fin de ganar en calidad de la atención y de la salud de los pacientes afectados.

Objetivos

1. Establecer los criterios clínicos, bioquímicos e imagenológicos necesarios para el diagnóstico de los tumores adrenales y el hipercortisolismo endógeno.
2. Diseñar los algoritmos diagnósticos
3. Recomendar la alternativa terapéutica más adecuada.
4. Unificar la conducta médica entre las especialidades involucradas en el manejo de estos pacientes
5. Propiciar el desarrollo de investigaciones relacionadas.

Desarrollo

SINDROME DE CUSHING

DEFINICION

El Síndrome de Cushing por hipercortisolismo endógeno es la consecuencia clínica de la presencia de concentraciones circulantes anormalmente elevadas y mantenidas de esteroides adrenales, fundamentalmente glucocorticoides, de producción endógena.

CLASIFICACIÓN

Dependiente de ACTH:

- Enfermedad de Cushing (adenoma hipofisario productor de ACTH (70-80%)

- Síndrome de secreción ectópica de ACTH (10-15%)
- Síndrome de CRH ectópico (raro)

Independiente de ACTH (10-15%)

- Adenoma cortical funcionante
- Carcinoma adrenal
- Hiperplasia macronodular suprarrenal independiente de ACTH
- Enfermedad micronodular suprarrenal bilateral primaria pigmentada (Complejo de Carney, Síndrome de MacCune-Albright)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Diagnóstico clínico

No hay elementos clínicos de certeza, sino de sospecha. Los elementos de sospecha con mayor capacidad de discriminación son: plétora sanguínea, debilidad muscular, estrías purpúricas y equimosis a mínimos traumas. La comparación del aspecto externo actual con fotos previas también es muy sugestiva. Otros elementos clínicos que son frecuentes son: HTA, obesidad fasciotroncular, giba dorsal, facies de una llena, osteoporosis, hiperglucemia y en la mujer, se presentan trastornos menstruales, hirsutismo y acné.

Diagnóstico hormonal

- Pesquizaje ante sospecha: inhibición nocturna con 1 mg de dexametasona (normal cortisol < 140 nmol/L).
- Confirmación del hipercortisolismo:
 - Cortisol plasmático 11pm ≥ 200 nmol/L.
 - Cortisol post-inhibición con 2 mg de dexametasona: ≥ 140 nmol/L.

- Otros: cortisol libre orina 24 (normal 55-276 nmol/día) tres veces mayor que el valor de referencia; cortisol en saliva 11pm (normal \leq 145nmol/L (no disponibles por el momento).

No se recomienda usar el cortisol plasmático basal como elemento de confirmación de hipercortisolismo endógeno por su poca eficacia. Valores mayores a 650 nmol/L en pacientes con cuadro clínico sugestivo orientan al diagnóstico, pero valores normales se pueden encontrar y no niegan el problema.

Una vez confirmado el hipercortisolismo endógeno, se debe realizar el diagnóstico etiológico, a través de la determinación de los niveles de ACTH y de los niveles de cortisol post-inhibición con dosis elevadas de dexametasona (cuadro 1)

Cuadro 1. Diagnóstico hormonal etiológico del hipercortisolismo

	ACTH plasmática (VR: 2-11 pmol/L)	Cortisol post. inhibición DXM* 8 mg (normal: < 50 % cortisol basal)
Enfermedad de		
Cushing	Elevada	Inhibido
Síndrome de Secreción	Elevada	No inhibido

ectópica de ACTH

Causa	Suprimida	No inhibido
independiente de ACTH		

*DXM: dexametasona

La prueba de estimulación con CRH midiendo ACTH se usa para ayudar a diferenciar la enfermedad de Cushing del síndrome de ACTH ectópico, si aun así no se alcanza diferenciación se debe analizar la realización de cateterización de senos petrosos inferiores midiendo gradiente de ACTH.

La prueba de inhibición con 16 mg de dexametasona se recomienda en algunos casos de pacientes que no inhiben la secreción de cortisol con 8mg de DXM, en los que no hay lesiones tumorales adrenales evidentes, y en los que se sospecha una Enfermedad de Cushing, que además es la causa más frecuente de hipercortisolismo endógeno. En la misma, la inhibición con 8 mg tiene un porcentaje de falsos positivos superior a 20 %. Esta prueba ayuda en el diagnóstico, y se hace solamente porque no se dispone de reactivo para medir ACTH. La secreción de cortisol se considera inhibida con el mismo criterio que con 8 mg.

Diagnóstico imagenológico

- Enfermedad de Cushing: Tomografía axial computarizada contrastada y resonancia magnética nuclear con gadolinio para diagnóstico de tumor hipofisario
- Causas adrenales: Ultrasonido y tomografía axial computarizada contrastada de abdomen

- Síndrome de secreción ectópica de ACTH: Rayos X de tórax, ultrasonido y tomografía axial computarizada de abdomen o pulmón. Gammagrafía con MIBI, DMSA u octreótide, o PET-CT con galio en caso de no poderse detectar la fuente productora de ACTH con las pruebas anteriores.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

Enfermedad de Cushing

- Primera línea: adenomectomía hipofisaria transepto esfenoidal.
- Segunda línea: en pacientes en los que la cirugía hipofisaria no fue curativa o en los que la cirugía no es posible, se recomienda: radioterapia externa convencional o con acelerador lineal de partículas, precedida y acompañada de inhibidores de la síntesis de esteroides (ketoconazol: 600-800mg/d por un máximo de tres a seis meses y vigilando estrictamente la función hepática) y/o inhibidores de la síntesis de ACTH (cabergolina 4-6mg/semanales por al menos 1 año)
- La adrenalectomía bilateral se debe indicar si no se logra control del hipercortisolismo con las medidas anteriores, si no se pueden realizar o cumplir esas indicaciones o si los efectos del hipercortisolismo son muy severos e

-Síndrome de secreción ectópica de ACTH

- Primera línea: exéresis quirúrgica del tumor extra hipofisario y los nódulos linfáticos locorregionales.

- Segunda línea: adrenalectomía bilateral: en pacientes con tumor oculto, lesiones metastásicas o aquellos en que la severidad del cuadro clínico pone en peligro la vida del paciente. Se puede usar como terapia paralela los inhibidores de la síntesis de cortisol (ketoconazol)
- Se debe usar terapia específica para tratar el tumor como terapia complementaria de la cirugía o en pacientes con tumores recurrentes o irresecables: octreotide 20-30mg IM cada 28 días

Lesiones adrenales primarias

- Primera línea: exéresis quirúrgica, de preferencia por vía laparoscópica.
- El ketoconazol se puede usar para disminuir los niveles de cortisol cuando no es posible efectuar la cirugía adrenal de forma inmediata, de 600 a 800mg/ día por no más de seis meses.
- En el carcinoma adrenal irresecable o en la recurrencia se pueden usar varios medicamentos adrenalínicos, como el mitotane, aminoglutetimida, orto para DDD y etomidato.

TUMORES ADRENALES

DEFINICIÓN

Son masas suprarrenales que pueden acompañarse o no de estados de hiperfunción hormonal, que se detectan bien en el curso del estudio de un síndrome de hiperfunción o como hallazgo imagenológico fortuito (incidentalomas o masas suprarrenales asintomáticas).

CLASIFICACIÓN

- Según estado funcional:
 - Funcionantes (productores de cortisol, feocromocitoma, aldosteronoma, tumor adrenal virilizante).
 - No funcionantes.
- Según características histológicas:
 - Benignos: adenoma, mielolipoma, leiomioma, quiste y angioma.
 - Malignos: carcinoma adrenal, feocromocitoma maligno, sarcoma, tumor metastático (pulmón, mama y linfoma).

Aspectos clínicos más importantes

- El cuadro clínico dependerá, en primer lugar, de la actividad biológica del tumor. Un tumor productor de glucocorticoides provocará un síndrome de Cushing. Los tumores productores de catecolaminas provocan un cuadro de feocromocitoma. El tumor productor de aldosterona provoca el cuadro clásico de hipertensión arterial con hipopotasemia. El tumor productor de andrógenos produce un cuadro de virilización en la mujer.
- Los tumores no funcionantes generalmente no causan manifestaciones clínicas, aunque la secreción subclínica de cortisol se puede expresar clínicamente como un Síndrome Metabólico. También pueden provocar manifestaciones compresivas, que originan un cuadro doloroso lumbar.
- Los tumores malignos generalmente ocasionan un cuadro clínico que está en dependencia de la producción hormonal, y de manera general son de

crecimiento rápido, altamente invasivos, tanto localmente como a distancia, con una alta mortalidad dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico.

- Lo más frecuente es el hallazgo fortuito de un tumor asintomático en el curso de una investigación sin sospecha de enfermedad suprarrenal, lo que se conoce como incidentaloma suprarrenal, y se debe decidir si hay que realizar intervención quirúrgica o no, para lo que existen criterios bien definidos (ver algoritmo)

Diagnóstico hormonal

En los tumores funcionantes, se deben realizar los estudios necesarios según la hiperfunción de la que se trate:

1. Feocromocitoma:

a) Catecolaminas urinarias. Valores normales:

- Catecolaminas libres < 590 nmol/día.
- Metanefrinas urinarias < 7 µmol/día.
- Epinefrina < 275 nmol/día.
- Norepinefrina 89-473 nmol/día.
- Ácido vanililmandélico < 40 µmol/día.

Las catecolaminas y sus metabolitos se encontrarán elevados.

- b) Respecto a las pruebas dinámicas, no se recomiendan las pruebas de estimulación (frío y glucagón), por ser imprevisible el nivel de respuesta presora y no ser útiles para el diagnóstico (solo en 30 % de los casos).
- c) La prueba dinámica que se recomienda es la prueba de clonidina. Se realiza con el paciente acostado y con una vena canalizada. Se toma muestra para dosificación de normetanefrinas. Se administra por vía oral

300 µg de clonidina por cada 70kg de peso. Se debe monitorear TA y FC, y suspender o contraindicar la prueba si TA basal es inferior a 110/60 mmHg. Se considera sugestivo de feocromocitoma cuando los niveles de metanefrinas a las 3 horas se elevan, o no caen más de 40% con respecto al basal. Sólo se hará si las pruebas basales iniciales son dudosas.

2. Aldosteronoma: se determina la relación entre la actividad de renina plasmática (medida ng/mL/h) y aldosterona (medida en ng/100 mL) sugestiva si es mayor que 30.
3. Adenoma productor de cortisol (ver hipercortisolismo endógeno).
4. Tumor adrenal virilizante: DHEA-S > 380 nmol/L.

En los incidentalomas se debe indicar la pesquisa del estado funcional:

- Secreción de cortisol: prueba de inhibición nocturna con dexametasona 1 mg. Normal: < 140 nmol/L.
- Secreción de catecolaminas: Catecolaminas y normetanefrinas en orina de 24 horas (normetanefrinas ≥ 900 µg; metanefrinas ≥ 400 µg; catecolaminas 2 veces por encima del valor superior normal).
- Secreción de andrógenos: DHEA-S. Normal: 1,3-6,8 µmol/L.
- Secreción de aldosterona: ionograma. Si se encuentra hipopotasemia se debe realizar relación renina/aldosterona.

Diagnóstico imagenológico

- Ultrasonido suprarrenal.
- Tomografía axial computarizada suprarrenal simple y contrastada con vista precoz (1 min) y tardía (10 min), posteriores a la administración del

contraste: permite distinguir con alta sensibilidad un adenoma de una lesión no adenomatosa (feocromocitoma y carcinomas).

Criterios de sospecha de malignidad:

- Densidad mayor de 30 UH.
- Contornos irregulares, densidad heterogénea, necrosis, calcificaciones gruesas.
- En TAC contrastada: % lavado absoluto menor de 60%; % lavado relativo menor de 40%

Diagnóstico citológico

La citología con aguja fina bajo guía ultrasonográfica se indica solamente si hay sospecha de lesión adrenal metastásica o infecciosa. No es indicación de rutina.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

- Los tumores adrenales funcionantes siempre tienen indicación quirúrgica, excepto el carcinoma adrenal funcionante, si su tamaño e invasión local no lo permiten, para lo cual se utiliza la terapéutica de segunda línea.
- Los tumores adrenales sólidos o quísticos mayores de 6 cm tienen indicación quirúrgica, al igual que los menores que tengan criterios imagenológicos de malignidad.
- Los tumores no funcionantes benignos, que no tengan criterio quirúrgico deben ser evaluados por ultrasonido o tomografía axial computadorizada cada 6-12 meses.
- El tratamiento preoperatorio del feocromocitoma debe realizarse con medicación alfa bloqueante (prazosina, terazosina, doxazosina) al menos 15

días antes y durante el acto operatorio, con medidas adicionales establecidas por anestesiología. El bloqueo alfa debe realizarse también en los pacientes que tengan un incidentaloma que requiera cirugía, en los que no se haya excluido secreción elevada de catecolaminas al no disponerse de los medios necesarios para ello.

- Debe realizarse la adrenalectomía por la técnica de video-laparoscopia, siempre que sea posible, a juicio del cirujano.

INDICADORES

<u>Indicadores de estructura</u>	<u>Estándar</u>
<u>Recursos humanos</u>	% de completamiento de la plantilla necesaria para aplicar el PA <u>> 95%</u>
<u>Recursos materiales</u>	% de aseguramiento equipos y material desechable según PA <u>> 95%</u>
	% de disponibilidad de equipos y reactivos para realizar investigaciones según el PA <u>> 95%</u>
	% de disponibilidad medicamentos expuestos en el PA <u>>95%</u>
<u>Recursos organizativos</u>	% de disponibilidad de la organización fundamental para aplicar el PA <u>> 95%</u>
	% de planillas para la recolección de datos <u>100%</u>

% de plantillas integradas a la base de datos	100%
Indicadores de procesos	Estándar
<u>% de pacientes que cumplen el criterio de admisión por sospecha clínica</u>	<u>> 90%</u>
<u>% de pacientes que se realizan estudios hormonales indicados para diagnóstico</u>	<u>> 90%</u>
<u>% de pacientes que se realizan los estudios imagenológicos indicados</u>	<u>> 90%</u>
<u>% de pacientes con requerimiento de tratamiento quirúrgico que se intervienen antes de 30 días posteriores al diagnóstico</u>	<u>> 90%</u>
<u>% de pacientes con preparación preoperatoria adecuada realizada</u>	<u>100%</u>
<u>% de pacientes que se siguen en la consulta externa mientras lo requieran</u>	<u>> 70%</u>
Indicadores de resultados	Estándar
<u>% de pacientes con coincidencia entre el diagnóstico presuntivo y el de certeza</u>	<u>> 90%</u>
<u>% de pacientes con concordancia clínico-imagenológica e histológica</u>	<u>> 90%</u>
<u>% de la aplicación correcta del proceder quirúrgico de elección</u>	<u>> 90%</u>
<u>% de aparición de complicaciones postquirúrgicas</u>	<u>< 10%</u>
<u>% de pacientes con recidiva del hipercortisolismo</u>	<u>< 15%</u>
<u>% de pacientes con recidiva de tumores adrenales</u>	<u>< 10%</u>
<u>% de tasa de fallecidos</u>	<u>< 10%</u>

Bibliografía

Alsadat, F., Majdzadeh, R, Davani, B, Heidari, K, Soltani, A. (2016) Likelihood ratio of computed tomography characteristics for diagnosis of malignancy in adrenal incidentaloma: systematic review and meta-analysis. J DiabMetabDisord, 15:12, DOI 10.1186/s40200-016-0224-z

Arnold, D. T., J. B. Reed, K. Burt (2007). Evaluation and management of the incidental adrenal mass. BUMC Proceedings, 16(1), pp. 7-12.

Athyros, G., .Mikhailidis, D P (2009). Adrenal incidentaloma: a diagnostic challenge. Hormones, 8(3), pp. 163-184.

Babińska, A., Siekierska-Hellmann, M, Błaut, K, Lewczuk, A, Wiśniewski, P, Gnacińska, M, Obołończyk, L, Świątkowska-Stodulska, R, Sworczak, K.. (2012). Hormonal activity in clinically silent adrenal incidentama, Arch Med Sci, 8 (1), pp. 97-103. DOI: 10.5114/aoms.2012.27288

Bovio, S., A. Cataldi , G. Reimondo , P. Sperone , S. Novello, A. Berruti, P. Borasio, C. Fava, L. Dogliotti, G. V. Scagliotti, A. Angeli, M. Terzo (2006). Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series, J Endocrinol Invest, 29(4), pp. 298-300.

Hamrahian, A. H., A. G. Ioachimescu, E. M. Remer, G. Motta-Ramirez, H. Bogabathina, H. S. Levin, S. Reddy, I. S. Gill, A. Siperstein, E. Bravo (2006). Clinical Utility of Noncontrast Computed Tomography Attenuation Value (Hounsfield Units) to Differentiate Adrenal Adenomas/Hyperplasias from Nonadenomas: Cleveland Clin Experience. J ClinEndocrinolMetab, 90(2), pp. 871-877.

Isidori., A, Sbardella, E, Zatelli, M, Boschetti, M, Vitale, G, Colao, A, Pivonello, R. (2015) Conventional and nuclear medicine imaging in ectopic Cushing's syndrome: a systematic review. J ClinEndocrinolMetab, 100, pp. 3231-324

Lenders., Duh, Q, Eisenhofer, G, Gimenez-Roqueplo, A, Grebe, S, Hassan, M, Naruse, M, Pacak, K, Young, W. (2014). Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline, J ClinEndocrinolMetab, 99, pp. 1915-1942

Martínez., O. (2008). Enfermedades de la glándula suprarrenal. En: H. Rodríguez Silva, J. A. Negrín Villavicencio. Manual de prácticas médicas del Hospital Hermanos Ameijeiras. 2da ed. Editorial Ciencias Médicas. La Habana, Cuba.

Nieman, L ., Beverly M, Biller, K, Findlings, J, Newell-Price, J, Savage, M. (2008). The diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrinology Society Clinical practice guideline. J ClinEndocrinolMetab, 93, pp. 1526-1540

Nieman, L., Beverly M, Biller, K, Findlings, J, Newell-Price, J, Hassan M, Savage, M, Tabarin, A. (2015): Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrinology Society Clinical practice guideline. J ClinEndocrinolMetab, 100 pp. 2807-2831

Pourian, M., Mostafazadeh, D, Soltani, A. (2016). Does this patient has pheochromocytoma? Asystematic review of clinical signs and symptoms. J Diab Metabolic Disord, 15:11. DOI 10.1186/s40200-016-0230-1

Sharma, S., Nieman, L, Felders, R. (2015). Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management, ClinEpidemiol, 5 (7), pp. 281-293

Seiger., M, Siegelman, S, Hamharian, M. (2011). Medical and surgical evaluation and treatment of adrenal incidentaloma. J ClinEndocrinolMetab, 94(7), pp. 2004-2015.

Stewart, P., Krone, M. (2012). The adrenal cortex. En: ShlomoMelmed et al (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia, W.B Saunders co, pp. 479-534.

Terzolo., M, Stigliano, A, Chiodini, I, Loli, P, Furlani, L, Arnaldi, G, Reimondo, G, Pia, A, Toscano, V, Zini, M, Borretta, G, Papini, E, Garofalo, P, Allolio, B, Dupas, B, Mantero, F, Tabarin, A- (2011). AME position statement on adrenal incidentaloma. J ClinEndocrinolMetab, 164, pp. 851-870

Willat, J., Chong, S, Ruma, J, Kuriakose, J. (2015). Incidental and nodule adrenal masses. An imaging approach, Int J Endocrinol 410185.

<http://dx.doi.org/10.1155/2015/410185>

Young., W. (2007): The incidentally discovery adrenal mass. N Eng J Med, 356, pp. 601-610

