

ORIENTACIÓN MIR

Tema de gran importancia en el MIR. Destacan, sobre todo, los apartados de presentación clínica, diagnóstico y etiología del síndrome de Cushing, el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal, el tratamiento del feocromocitoma y el manejo de los incidentalomas suprarrenales. Para los apartados de hiperaldosteronismo e hiperandrogenismo suprarrenal, los casos clínicos seleccionados son un buen ejemplo de cara al MIR.

cualquier otra localización (en este caso los niveles de ACTH son similares a los encontrados en la enfermedad de Cushing), los feocromocitomas y paragangliomas, tumores de timo, páncreas, carcinoma de pulmón de célula no pequeña y los carcinomas medulares de tiroides (**Tabla 1**).

Tumores productores de secreción ectópica de ACTH

- Carcinoma microcítico de pulmón (hasta en el 50% de casos)
- Tumores carcinoides:
 - Pulmón
 - Timo
 - Intestino
 - Páncreas
 - Ovario
- Tumores de los islotes pancreáticos
- Carcinoma medular de tiroides
- Feocromocitoma y tumores relacionados

Tabla 1. Tumores que producen secreción ectópica de ACTH (por orden de frecuencia)

Recuerda

La enfermedad de Cushing, al igual que los prolactinomas en las mujeres en edad fértil, suele estar causada por microadenomas hipofisarios al diagnóstico inicial, debido a que en ambos la clínica es muy llamativa, y eso hace que se detecten precozmente.

Manifestaciones clínicas (Figura 1)

Las características habituales del SC incluyen:

- **Síntomas:** ganancia de peso (90%), irregularidad menstrual (85%), hirsutismo (80%), alteraciones psiquiátricas (60%), debilidad muscular (30%).
- **Signos:** obesidad (97%), plétora facial (95%), facies de luna llena (90%), hipertensión (75%), estrías rojo-vinosas (60%) (**Figura 2**), miopatía proximal (60%), edemas en miembros inferiores (50%), hematomas (**Figura 3**), fragilidad capilar (40%) e hiperpigmentación (5%) (**MIR 16-17, 14**).
- **Otras:** alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono (**DM e intolerancia a los hidratos de carbono**) (50%), osteoporosis (50%), nefrolitiasis (15%).

De todas ellas, las características clínicas que presentan una mayor especificidad para el diagnóstico del SC son la plétora facial, la fragilidad capilar, la debilidad muscular o miopatía proximal, las estrías rojo-vinosas (> 1 cm) y, en los niños, la ganancia de peso con retraso en la velocidad de crecimiento.

4.1. Síndrome de Cushing

Se denomina síndrome de Cushing (SC) al conjunto de síntomas y signos que aparecen como consecuencia de una exposición excesiva de los tejidos a los glucocorticoides. Esta exposición excesiva puede deberse a un exceso de producción de glucocorticoides por la corteza suprarrenal (Cushing endógeno) o a la administración mantenida de glucocorticoides (Cushing exógeno).

Etiología

A. Síndrome de Cushing exógeno (o iatrógeno)

La causa más frecuente del SC es la administración exógena (iatrógena) de esteroides. Los pacientes presentan fenotipo Cushing (cara de luna llena, obesidad troncular, estrías, equimosis), los niveles de ACTH están suprimidos y su diagnóstico se realiza con una anamnesis detallada, confirmando la supresión del cortisol plasmático o urinario, salvo en el caso de ingesta de preparados de hidrocortisona o cortisona, que darán concentraciones elevadas.

B. Síndrome de Cushing endógeno

Comprende tres trastornos patogénicos distintos:

- **SC hipofisario o enfermedad de Cushing** (65-70%). Causado por un tumor hipofisario (un microadenoma, en el 90% de los casos) que produce una cantidad elevada de ACTH. Los tumores son demostrables en aproximadamente el 70% de los pacientes; en algunos casos, la secreción excesiva puede ser hipotalámica (disregulación de la secreción de CRH).
- **SC suprarrenal** (15-20%). Causado por un tumor suprarrenal (adenoma [75%], carcinoma [25%]) o por hiperplasia nodular suprarrenal, se asocia característicamente con niveles de ACTH suprimidos. En la infancia, el origen suprarrenal es la causa más frecuente del síndrome de Cushing (65% de los casos) y, dentro de éste, los carcinomas suprarrenales constituyen la etiología más frecuente.
- **SC ectópico** (15%). Surge de la producción autónoma de ACTH o CRH a partir de enfermedades tumorales extrahipofisarias, con niveles plasmáticos de ACTH elevados. Los más frecuentes son los carcinomas bronquiales de célula pequeña (50%) (en este caso los niveles de ACTH y de sus precursores suelen estar llamativamente elevados), seguidos de los tumores carcinoides de pulmón o de

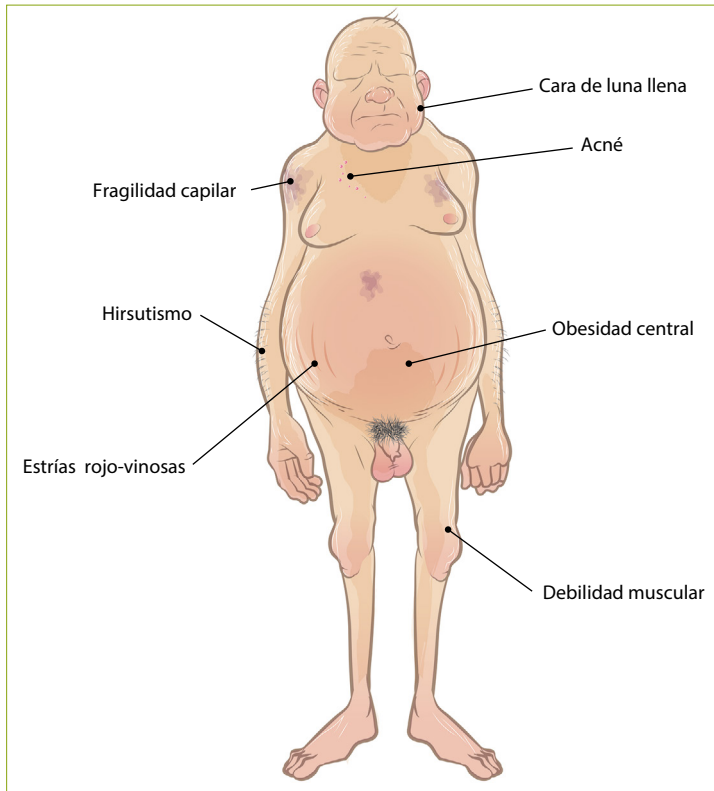


Figura 1. Clínica del síndrome de Cushing



Figura 2. Estrías abdominales en el síndrome de Cushing

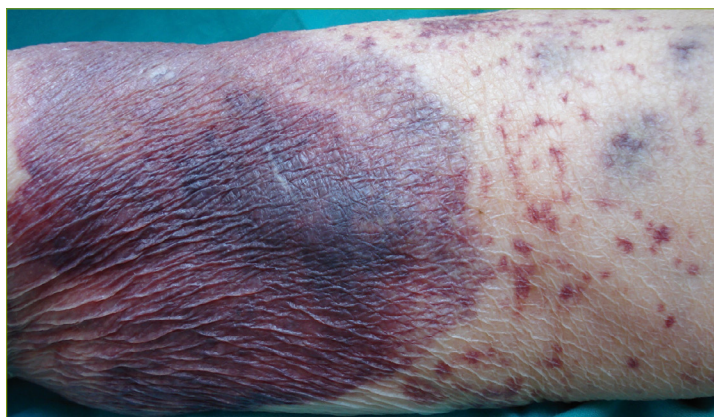


Figura 3. Hematomas espontáneos y ante mínimos traumatismos en paciente con síndrome de Cushing secundario a carcinoma suprarrenal

En los casos de SC ectópico por un tumor agresivo (microcítico de pulmón) los síntomas y signos típicos del SC no están presentes y las manifestaciones cardinales consisten en intolerancia a la glucosa, alcalosis hipopotasémica, miopatía proximal e hiperpigmentación cutánea (**Tabla 2**).

Tumores agresivos	Tumores no agresivos
Ejemplo: microcítico de pulmón	Ejemplo: carcinoide
<ul style="list-style-type: none"> Hiperpigmentación Alteraciones metabólicas: <ul style="list-style-type: none"> Hiperglucemia Alcalosis metabólica Hipopotasemia 	Fenotipo cushingoide (parecido a la clínica del Cushing hipofisario)

Tabla 2. Clínica del síndrome de Cushing ectópico

La evidencia de virilización (hirsutismo, clitoromegalia, alopecia) es más habitual en el carcinoma suprarrenal (existe producción de andrógenos concomitantemente).

Recuerda

El síndrome de Cushing debido a una liberación ectópica de ACTH por un tumor agresivo no suele presentar las manifestaciones típicas del síndrome y, en cambio, suele reconocerse principalmente por las manifestaciones metabólicas del exceso de glucocorticoides (hiperglucemia, hipopotasemia, alcalosis metabólica), además de miopatía proximal e hiperpigmentación en un paciente que impresiona de patología neoplásica (fumador, astenia, pérdida de peso).

Datos de laboratorio

En el SC endógeno los niveles de cortisol aumentan de forma variable en plasma y orina, mientras en el SC exógeno los niveles de cortisol se encuentran suprimidos con la excepción del paciente en tratamiento con hidrocortisona o cortisona (el laboratorio los detectará como cortisol). En el carcinoma suprarrenal es frecuente la elevación de andrógenos, fundamentalmente el sulfato de DHEA (DHEA-S) y de otros precursores de la esteroidogénesis en plasma.

Es frecuente la leucocitosis con neutrofilia y eosinopenia; también la hiperglucemia o diabetes franca. Puede haber hipopotasemia y alcalosis metabólica con hipocloremia debido a que los glucocorticoides en dosis suprafiológicas estimulan el receptor de los mineralocorticoides. La presencia de hipopotasemia es muy frecuente en el SC de origen ectópico agresivo (90%) y en el SC asociado a carcinoma suprarrenal (en ambos casos los niveles de cortisol están mucho más elevados que en el resto de causas) y es poco habitual (10%) en la enfermedad de Cushing.

Diagnóstico

El proceso diagnóstico está dividido en dos etapas:

1. Diagnóstico bioquímico del SC. Confirmación de la existencia del hiper cortisolismo patológico.
2. Diagnóstico etiológico y de localización.

A. Diagnóstico bioquímico (Figura 4)

Sea cual fuere la causa del exceso de producción de cortisol, siempre se encontrará una **excreción aumentada de cortisol**, la **abolición de su ritmo circadiano** y una **ausencia de la inhibición de la secreción de cortisol con**

dosis bajas de glucocorticoides. Se precisa dos pruebas positivas diferentes, de entre las siguientes, para establecer el diagnóstico de SC:

- **Cortisoluria 24 horas** (excreción de cortisol libre en orina de 24 horas) (MIR 12-13, 67; MIR 11-12, 84). Se debe obtener dos muestras en días diferentes. Se considera claramente positiva cuando los niveles exceden **tres veces los rangos de normalidad**, que varían, según los laboratorios, entre **100-140 µg/día**. Resultados fuera de los rangos **normales** pero que no llegan a triplicar los valores normales pueden verse en situaciones fisiológicas o en el pseudocushing (Tabla 3). Esta prueba no se debe emplear en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min).

Condiciones asociadas a hipercortisolemia en ausencia de síndrome de Cushing (pseudocushing)
Con síntomas superponibles al síndrome de Cushing: <ul style="list-style-type: none">• Embarazo• Depresión• Alcoholismo• Obesidad mórbida• Diabetes mal controlada
Sin ningún síntoma superponible al síndrome de Cushing: <ul style="list-style-type: none">• Estrés (hospitalización, cirugía, etc.)• Malnutrición, anorexia• Ejercicio intenso

Tabla 3. Condiciones asociadas a pseudocushing

- **Pruebas de supresión con dosis bajas de dexametasona (DXM): supresión nocturna con 1 mg DXM o test de Nugent, y prueba larga de supresión débil o test clásico de 2 mg DXM de Liddle débil.** En el primer caso se administra 1 mg de DXM entre las 23 y 24 horas del día anterior y se realiza una determinación del cortisol plasmático a la mañana siguiente en ayunas (entre las 08:00 y 09:00 am). La falta

de supresión por debajo de un límite (< 1,8 µg/dl) hace esta prueba positiva. Esta prueba es de elección en el estudio inicial de los incidentalomas suprarrenales y en caso de insuficiencia renal. La prueba larga consiste en la administración de 0,5 mg de DXM cada 6 horas durante 2 días con la determinación de cortisol entre las 2 y 6 horas de la última administración de DXM. Se utiliza el mismo punto de corte que en el test de Nugent.

- **Cortisol en saliva nocturno.** Consiste en la determinación del cortisol libre en saliva entre las 23 y 24 horas y se debe determinar al menos en 2 días diferentes. Las cifras elevadas de cortisol reflejan la pérdida del ritmo circadiano en los pacientes con SC.

En pacientes con baja probabilidad de SC y dos pruebas diferentes negativas es innecesario continuar el estudio. En los pacientes con pruebas negativas y alta posibilidad de SC (clínica sugerente e incidentaloma suprarrenal) se recurre a la realización de pruebas de segunda línea. También se recurre a ellas cuando existen resultados equívocos con las anteriores:

- **Cortisol sérico nocturno.** Fisiológicamente el cortisol plasmático entre las 23 y 24 horas se encuentra suprimido. La comprobación de este hecho descarta el SC y la falta de supresión lo diagnosticaría. Útil en pacientes con pruebas de supresión con DXM positivas y resultados normales en las determinaciones de cortisol libre urinario.
- **Prueba combinada de supresión con 2 mg DXM + estímulo con CRH.** Determinación de cortisol tras la administración de CRH a las 2 horas del test de Liddle clásico. Los pacientes con pseudocushing mantienen niveles de cortisol suprimidos mientras que aquéllos con SC experimentan una elevación de la concentración plasmática de cortisol y ACTH tras la administración de CRH. Se trata de una prueba de segunda línea a la que recurriremos en caso de resultados equívocos en las pruebas de primera línea.

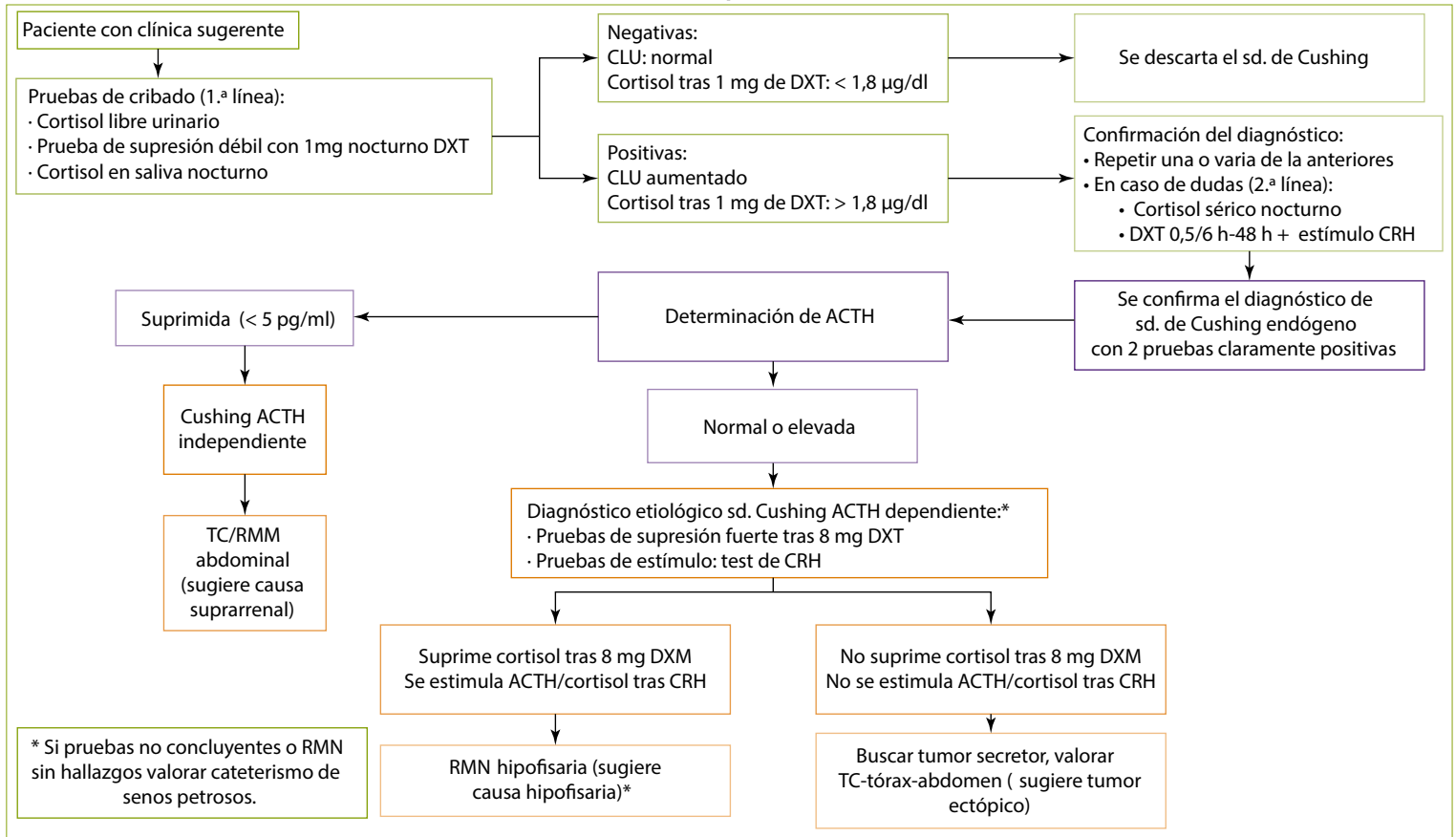


Figura 4. Diagnóstico bioquímico del síndrome de Cushing

B. Diagnóstico etiológico

Es un proceso complicado por la falta de especificidad de las pruebas utilizadas y por los cambios espontáneos de la secreción hormonal (hormonogénesis periódica).

Medición de ACTH

La **medición de ACTH debe ser el primer paso en todos los casos**, para proceder a la separación entre el SC ACTH-dependiente (central o ectópico) y el SC ACTH-independiente (suprarrenal). Si la ACTH es < 5 pg/ml, es ACTH-independiente y, directamente, se procede a realizar una prueba de imagen suprarrenal; si es > 20 pg/ml, es ACTH-dependiente. Ante resultados intermedios (5-20 pg/ml) lo más probable es que se trate de un SC ACTH-dependiente, por lo que se debe realizar, debe proceder a la realización de las pruebas que se citan a continuación.

Test de 8 DXM de Liddle fuerte (test largo de supresión fuerte)

Útil en el estudio del paciente con SC ACTH-dependiente. Se realiza con 2 mg/6 h durante 48 h (8 mg/día durante 2 días). También es posible realizar esta prueba con monodosis intravenosa de 8 mg nocturno de DXM. El cortisol en orina o plasma se reduce más de un 90% respecto al valor basal en los pacientes con microadenoma hipofisario productor de ACTH. En los macroadenomas hipofisarios productores de ACTH, los niveles suprimen sin llegar a los niveles objetivos en el microadenoma. Los tumores productores de ACTH ectópica no suprimen, aunque existen excepciones, como es el caso de algunos carcinoides bronquiales.

Test de CRH

También útil en el estudio del paciente con SC ACTH-dependiente o cuando los niveles de ACTH no son concluyentes (valores entre 5 y 20 pg/ml). Se realiza administrando CRH intravenosa y determinando la ACTH y el cortisol posteriormente. Una respuesta positiva a CRH (aumento de ACTH y cortisol sobre el valor basal) ocurre en la mayoría de los pacientes con tumor hipofisario productor de ACTH (enfermedad de Cushing por macroadenoma o microadenoma). Un 10% de los pacientes con enfermedad de Cushing no responden al test y algunos tumores carcinoides también tienen una respuesta positiva.

Pruebas de imagen

Si se sospecha de síndrome Cushing ACTH-independiente:

- **TC de corte fino.** De elección en caso de Cushing ACTH-independiente para la valoración de las glándulas suprarrenales (**MIR 10-11, 77**).
- **RM abdominal.** En casos de Cushing adrenal puede aportar información adicional en caso de sospecha de malignidad.

Si se sospecha de síndrome Cushing hipofisario:

- **RM selar con gadolinio.** De elección para la detección de tumores hipofisarios. De todas formas, es preciso recordar que hasta un 10% de personas sanas tienen incidentalomas hipofisarios, es decir, tumores no funcionantes que no son responsables de patología alguna. Precisamente por ello el diagnóstico bioquímico y diferencial funcional debe realizarse siempre previamente a las pruebas de imagen.

Si se sospecha de síndrome Cushing ectópico:

- **TC toracoabdominal.**
- **OctreoScan.** Se realiza mediante imagen gammagráfica tras la inyección de pentetreótida marcada con un radiotrazador (In-111) y se

basa en que muchos tumores ectópicos que producen ACTH expresan receptores para somatostatina.

- **PET.**

Recuerda

Algunos tumores carcinoides causantes de síndrome de Cushing dependiente de ACTH responden a las pruebas de supresión y de estimulación igual que los microadenomas hipofisarios. Por ello, si no existe una clara imagen hipofisaria en un Cushing ACTH-dependiente que sea ≥ 6 mm, las pruebas de supresión y estímulo con CRH no son definitivas, y se debe realizar un cateterismo de los senos petrosos.

Cateterismo de los senos petrosos inferiores (Figura 5)

Si los resultados son discordantes (pruebas bioquímicas sugerentes de enfermedad hipofisaria y RM selar sin hallazgos o tumor < 6 mm [posibilidad de incidentaloma hipofisario]) o en caso de RM hipofisaria positiva con pruebas bioquímicas sugerentes de tumor ectópico, se debe realizar el CSPI. La **demonstración de un gradiente petroso-periférico de ACTH (mayor nivel en seno petroso que en vena periférica) permite localizar el lugar de hipersecreción de ACTH en la hipófisis**. Si no hay gradiente, se orienta el SC como de origen ectópico productor de ACTH. El gradiente se debe estimular mediante la administración de CRH.

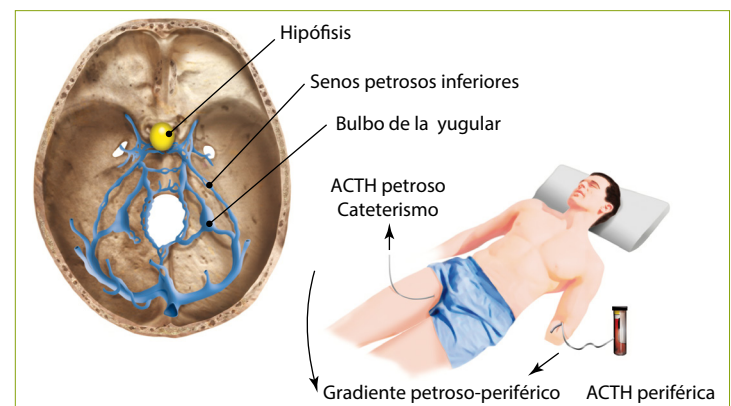


Figura 5. Cateterismo de los senos petrosos inferiores

Tratamiento

El tratamiento de elección del SC, en la mayor parte de los casos, es la **cirugía**. Si el paciente **no es operable**, se puede emplear otros tratamientos de segunda línea. El **papel fundamental del tratamiento médico es el control del hipercortisolismo**, bien preoperatorio, bien tras la cirugía fallida, hasta que otros tratamientos (como la radioterapia) sean eficaces.

A. Tratamiento quirúrgico

La **cirugía transesfenoidal** es el procedimiento de elección en la enfermedad de Cushing (**MIR 17-18, 88**). Si no se puede identificar el tumor, se hará una hemihipofisectomía del lado de la hipófisis donde hubiera demostrado gradiente el CSPI. En el **SC ACTH-dependiente, cuando no se puede realizar una cirugía específica, ésta ha fallado o se desarrollan efectos secundarios a los fármacos** que controlan el hipercortisolismo, se puede plantear la realización de una **suprarrenalectomía bilateral**. En estos casos existe **riesgo de aparición del síndrome de Nelson**, que consiste en la aparición de un tumor hipofisario con comportamiento clínico agresivo, junto con niveles altos de ACTH, que

curso con hiperpigmentación progresiva y que aparece varios meses e incluso años tras la suprarrenalectomía bilateral. La radioterapia hipofisaria profiláctica parece reducir el riesgo de aparición de este síndrome.

La **resección de la suprarrenal** afectada es el procedimiento de elección del SC ACTH-independiente.

En los **tumores ectópicos** secretores de ACTH, la **cirugía** es el tratamiento de elección. Si existe enfermedad metastásica significativa o no se puede localizar el origen del tumor tras 6 meses de intensa investigación, será de elección el tratamiento médico o la suprarrenalectomía bilateral.

B. Radioterapia hipofisaria

El papel fundamental de la radioterapia hipofisaria en la enfermedad de Cushing es **adyuvante a la cirugía cuando ésta no ha sido curativa**, aunque también puede ser una buena opción en pacientes no operables y en aquéllos que se van a someter a suprarrenalectomía bilateral con alto riesgo de síndrome de Nelson. Puede emplearse la **radioterapia convencional**, la **radiocirugía (gamma-knife)** o la **radioterapia fraccionada estereotáctica (puede combinar beneficios de ambas)**. El efecto secundario más frecuente es el hipopituitarismo.

C. Tratamiento médico

Está indicado en los casos graves antes de la cirugía (para controlar la secreción excesiva de cortisol y las alteraciones metabólicas secundarias), así como tras la persistencia de la enfermedad después de cirugía en espera de resolución de la misma con un tratamiento curativo (radioterapia o suprarrenalectomía quirúrgica). Se utiliza principalmente **inhibidores de la síntesis de cortisol (ketoconazol, aminoglutetimida o metopirona)**. El **más utilizado es ketoconazol** y su **efecto secundario más importante es la hepatotoxicidad (MIR 13-14, 98)**. En el **carcinoma suprarrenal** se suele utilizar **mitotano** que produce una suprarrenalectomía médica.

Otros tratamientos que pueden ser de utilidad son **mifepristona** (antagonista del receptor glucocorticoide) y en el SC hipofisario los agentes que modulan la liberación de ACTH como bromocriptina (agonistas dopaminérgico) o **pasireótida** (análogo de somatostatina).

4.2. Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal (IS) puede estar causada por:

- **Enfermedad suprarrenal que destruya más del 90% de la corteza (enfermedad de Addison).**
 - **Enfermedad hipotalámica o hipofisaria que ocasione un déficit de ACTH o CRH (aislado o dentro de un hipopituitarismo, véase el Capítulo 02).**
 - **Supresión prolongada del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por la administración exógena de esteroides o por la producción endógena de esteroides.**
- La IS se manifestaría en caso de suspensión brusca del tratamiento con corticoides o tras la resolución quirúrgica del hiper cortisolismo endógeno.

Etiología (Tabla 4)

Actualmente, la **causa más frecuente** de IS primaria en nuestro medio es la **adrenalitis autoinmunitaria** (> 70% de los casos). Estos pacientes presentan anticuerpos antipararrenales (anti-21-hidroxilasa) hasta en el 75% de los casos y también pueden tener anticuerpos antitiroideos y antigonadales, entre otros (MIR 09-10, 72). Puede aparecer sola o asociada a otras endo-

crinopatías, en el llamado síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 2 o síndrome de Schmidt; o a candidiasis mucocutánea e hipoparatiroidismo en el síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1 (Figura 6). La presencia de calcificaciones en las glándulas suprarrenales sugiere tuberculosis (causa más frecuente a nivel mundial). En los pacientes con sida, puede existir IS primaria crónica por afectación glandular por citomegalovirus, *Mycobacterium avium intracellulare*, criptococo y sarcoma de Kaposi.

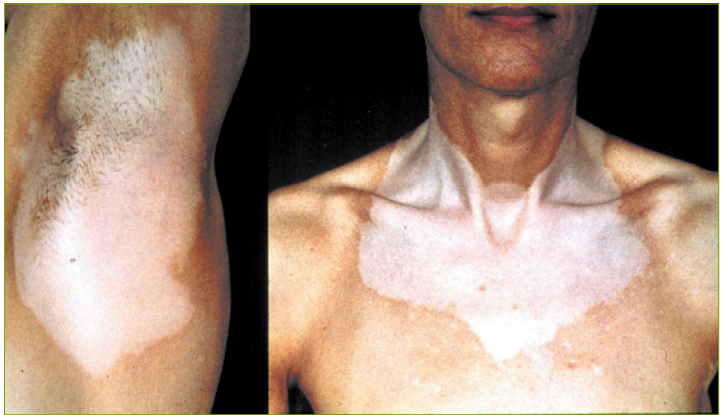


Figura 6. Adrenalitis autoinmunitaria asociada a vitiligo

Primaria	Adrenalitis autoinmunitaria	<ul style="list-style-type: none">• Insuficiencia suprarrenal aislada• Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1• Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 2
	Adrenalitis infecciosa	<ul style="list-style-type: none">• Tuberculosis• Infección fúngica diseminada: histoplasmosis y paracoccidioidomicosis• VIH/sida• Sífilis• Tripanosomiasis
Central	<ul style="list-style-type: none">• Enfermedad metastásica: pulmón, mama, melanoma, estómago, colon o linfoma• Infarto o hemorragia adrenal bilateral (anticoagulantes, síndrome antifosfolípido, síndrome Waterhouse-Friderichsen)• Fármacos: ketoconazol, rifampicina, fenitoína, barbitúricos, acetato de megestrol, aminoglutetimida, etomidato, metopirona, suramina, mitotano• Otras: adrenoleucodistrofia/adrenomieloneuropatía, hipoplasia adrenal congénita, déficit familiar de glucocorticoides, resistencia familiar a los glucocorticoides, defectos del metabolismo del colesterol	
	Secundaria	<ul style="list-style-type: none">• Panhipopituitarismo: tumores hipotálamo-hipofisarios y su tratamiento (cirugía/radioterapia), enfermedades infiltrativas e infecciosas, apoplejía hipofisaria, síndrome de Sheehan, metástasis hipofisarias, traumatismos craneales• Déficits congénitos de varias hormonas hipofisarias: mutaciones en PROP-1 y otros factores de transcripción• Déficits aislados de ACTH: autoinmunitarios, mutaciones en el gen POMC y TPIT• Fármacos: acetato de megestrol, opiodes
	Terciaria	<ul style="list-style-type: none">• Suspensión brusca de la administración crónica de glucocorticoides• Curación del síndrome de Cushing• Afectación hipotalámica por tumores, infecciones, enfermedades infiltrativas, radioterapia• Síndrome de Prader-Willi (raramente)

Tabla 4. Etiología de la insuficiencia suprarrenal

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas (Figura 7) aparecen de forma gradual e insidiosa.

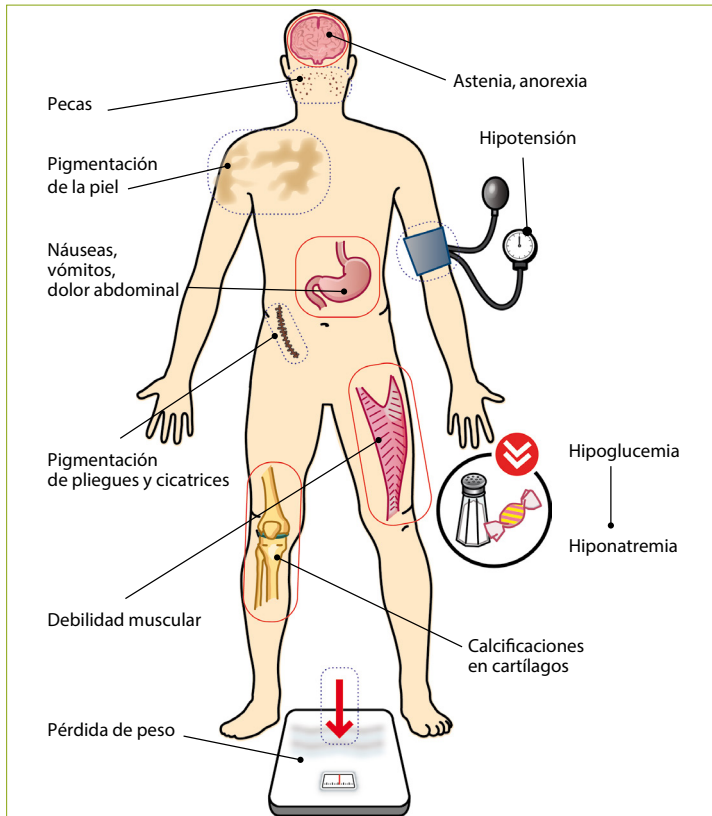


Figura 7. Clínica de la insuficiencia suprarrenal

Los síntomas “comunes” de la IS primaria y secundaria incluyen astenia y debilidad progresiva, hipoglucemia, pérdida de peso y molestias gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y vómitos).

Es **característico de la enfermedad primaria y no ocurre en la secundaria (MIR 09-10, 134):**

- La pérdida del tejido secretor de mineralocorticoides ocasiona **hipoaldosteronismo con hiperpotasemia, avidez por la sal, hipotensión ortostática y acidosis metabólica leve**.
- Aumento compensatorio de la síntesis de ACTH y sus péptidos, dando lugar a la hiperpigmentación mucocutánea característica.
- Puede existir pérdida del vello axilar y pubiano en la mujer por disminución de la secreción de andrógenos suprarrenales.

Manifestaciones clínicas de insuficiencia suprarrenal (primaria y central)	
Astenia y debilidad progresiva	
Tendencia a la hipoglucemia	
Pérdida de peso e hiporexia	
Molestias digestivas (náuseas, vómitos y dolor abdominal)	
Insuficiencia suprarrenal primaria (fallan las glándulas suprarrenales)	Insuficiencia suprarrenal central (falla la hipófisis)
Hiperpotasemia y acidosis metabólica (déficit mineralocorticoideo)	Ausencia de hiperpotasemia y acidosis metabólica (aldosterona normal)
Hiperpigmentación	Ausencia de hiperpigmentación
Patologías autoinmunes asociadas (diabetes tipo 1, patología tiroidea autoinmune, vitiligo, anemia perniciosa, etc.).	Pueden asociar déficits hormonales de otros ejes hipofisarios dependiendo de la etiología de la misma
Prueba más sensible para el diagnóstico: Test de estímulo con ACTH i.v.	Prueba más sensible para el diagnóstico: hipoglucemia insulínica

Tabla 5. Resumen de diferencias y similitudes entre la insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria

Insuficiencia suprarrenal aguda. Crisis suprarrenal

La causa más frecuente de crisis adrenal es la suspensión brusca de un tratamiento con corticoides prolongado. Cualquiera de las formas de IS crónica puede evolucionar hacia una crisis adrenal en una situación de estrés (enfermedad grave, cirugía, sepsis, traumatismo). En otras ocasiones, está producida por la destrucción hemorrágica de las glándulas suprarrenales (en los niños, septicemia por *Pseudomonas* y meningococemia [síndrome de Waterhouse-Friderichsen]; en adultos, tratamiento anticoagulante).

La manifestación clínica predominante es el *shock*, aunque pueden existir síntomas inespecíficos como anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, debilidad, letargia, fiebre, confusión o coma. Los pacientes con IS de larga evolución pueden estar hiperpigmentados (en aquellos con IS primaria) y presentar pérdida de peso, alteraciones hidroelectrolíticas y otras manifestaciones de la IS crónica.

Datos de laboratorio

Hiponatremia y, en el caso de ser primaria, también hiperpotasemia y acidosis metabólica. El 10-20% presentan hipercalcemia de causa poco clara. Es frecuente la hipoglucemia, sobre todo en la IS secundaria (coexiste déficit de cortisol y GH). Se observan anemia normocítica, linfocitosis y eosinofilia.

Recuerda

La presencia de hiponatremia no permite orientar el diagnóstico hacia una causa primaria o central, a diferencia de lo que ocurre con la hiperpotasemia y la acidosis metabólica, que siempre orientan hacia la insuficiencia suprarrenal primaria (déficit de cortisol y aldosterona).

Diagnóstico

Valores de cortisol plasmático basal < 3,5 µg/dl son diagnósticos. Sin embargo, los valores de cortisol basal pueden solaparse con los valores normales (no tiene una adecuada sensibilidad diagnóstica). Por ello, puede ser necesario realizar una prueba de estimulación para el diagnóstico (**Figura 8**) (MIR 14-15, 95).

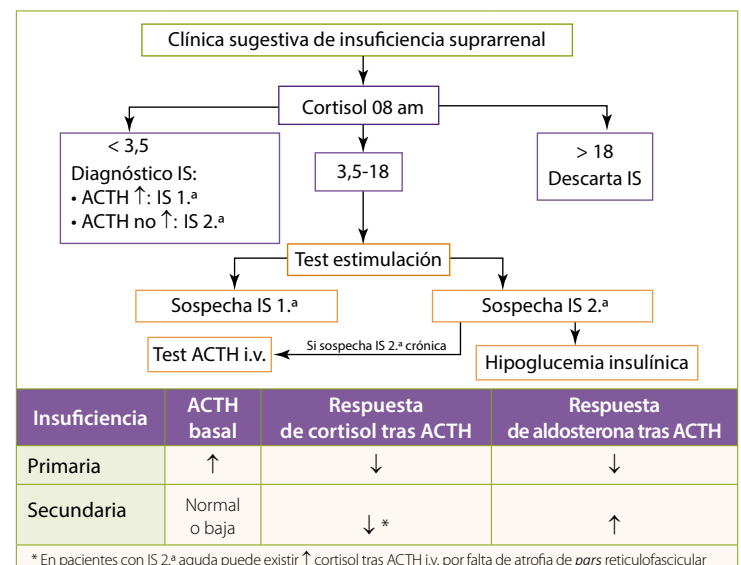


Figura 8. Diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal

Es importante conocer que la aproximación diagnóstica puede ser distinta según se hable de IS primaria o secundaria. Además del contexto clínico, los niveles de ACTH pueden indicar si la IS es primaria (muy elevados) o central.

A. Diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal primaria

En la enfermedad de Addison existe una destrucción de todas las zonas de la corteza suprarrenal. Los test diagnósticos son:

- **Cortisol plasmático basal.** Se procede a la medición del cortisol plasmático basal entre las 08:00 y las 09:00 horas en 2 días diferentes. Si es $< 3,5 \mu\text{g/dl}$, se procede al diagnóstico de IS. Si es $> 18 \mu\text{g/dl}$, se excluye la IS. Con valores intermedios, es preciso realizar un test de estimulación.
- **Prueba de estimulación con 250 μg de ACTH.** La respuesta es normal cuando el cortisol plasmático, a los 30-60 minutos, se eleva por encima de $18 \mu\text{g/dl}$. Es la prueba de referencia o *gold standard* en la IS primaria. Puede diagnosticar aquellas IS primarias con niveles de cortisol basal no diagnósticos, por lo que es más sensible. También hay una ausencia de elevación de la aldosterona en los pacientes con IS primaria.

B. Diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal secundaria

Las pruebas diagnósticas son:

- **Cortisol plasmático basal.** Igual interpretación que en la IS primaria.
- **Hipoglucemia insulínica.** Es la prueba de referencia para valorar la IS secundaria. Se administra insulina para conseguir una glucemia de 35 mg/dl o menos. Un cortisol $> 20 \mu\text{g/dl}$ descarta IS secundaria. Esta prueba estaría contraindicada en sujetos con cardiopatía isquémica, epilepsia o enfermedad cerebrovascular.
- **Prueba de estimulación con ACTH.** No tiene utilidad realizarla antes de 4 meses tras una cirugía hipofisaria o 9 meses tras radioterapia hipofisaria para valorar una posible IS central, ya que la ausencia de atrofia total de la *pars* reticulofascicular suprarrenal por la falta de estímulo por ACTH puede dar lugar a falsos negativos (la respuesta de cortisol sería normal aunque exista déficit de ACTH). En la IS secundaria el cortisol no responde, pero la aldosterona muestra una respuesta normal (elevación $> 5 \text{ ng/dl}$ tras la ACTH), ya que la *pars* glomerular de la suprarrenal no está atrofiada.

Recuerda

Aquellos pacientes que han recibido dosis suprafisiológicas de esteroides durante un tiempo prolongado precisan administración de esteroides de manera profiláctica en caso de patología aguda, debido a la posibilidad de un mal funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Para valorar si el eje está recuperado tras un tratamiento prolongado con corticoides, se debe realizar una prueba de estímulo con ACTH; aun siendo ésta normal y aunque en este momento se pueden suspender los glucocorticoides, dichos pacientes pueden volver a precisar dosis suplementarias de los mismos hasta 1 año después ante un estrés importante.

Tratamiento

A. Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal primaria

Los pacientes con enfermedad de Addison requieren tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y mineralocorticoides. El tratamiento sustitutivo con glucocorticoides se realiza con corticoides de vida media corta (hidrocortisona),

que deben administrarse 2-3 veces al día en diferentes dosis que intentan imitar el ritmo normal del cortisol. También se puede utilizar glucocorticoides de vida media prolongada (prednisona) en dosis única. Los ajustes de dosis se realizan por la clínica del paciente; se debe dar la menor dosis posible de glucocorticoides que mejore los síntomas evitando la sobredosificación.

Las dosis de sustitución de glucocorticoides no tienen efecto mineralocorticoide, por lo que se requieren suplementos hormonales que se administran en forma de fludrocortisona, en dosis diaria única. El tratamiento de sustitución mineralocorticoide se controla midiendo la presión arterial (no debe existir hipotensión ortostática) y los electrolitos, así como la actividad de la renina plasmática (ARP), que debe encontrarse en el límite superior de la normalidad.

No existe suficiente evidencia para recomendar el tratamiento con andrógenos suprarrenales (DHEA-S) en los pacientes con IS primaria.

Las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son raras, a excepción de la gastritis y, al empezar el tratamiento, insomnio e irritabilidad. Las complicaciones del tratamiento mineralocorticoide son más frecuentes (hipopotasemia, edema, HTA, cardiomegalia e incluso insuficiencia cardíaca congestiva).

Todos los pacientes han de recibir educación acerca de la enfermedad (aprender a ajustar/aumentar por 2 o 3 la dosificación de glucocorticoides en las enfermedades intercurrentes) y tienen que llevar una tarjeta de identificación. Deben recibir dosis suplementarias de glucocorticoides antes de la cirugía y de las extracciones dentales (estrés). Si existen náuseas o vómitos y no se puede administrar por vía oral, es necesaria la hospitalización y la administración por vía parenteral. En situaciones de estrés mayor (cirugía, traumatismo), es necesario elevar la administración de glucocorticoides hasta 10 veces la dosis habitual. Los mineralocorticoides, en esta situación, no son necesarios, pues la hidrocortisona en dosis tan elevadas ($\geq 100 \text{ mg/día}$) tiene suficiente actividad mineralocorticoidea. En situaciones de ejercicio intenso con mucha sudoración, épocas de calor o tras problemas gastrointestinales, puede ser necesario tomar suplementos de sal y aumentar la dosis de fludrocortisona.

B. Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal secundaria

Los pacientes con IS secundaria no requieren mineralocorticoides. El tratamiento glucocorticoide no se diferencia del anterior. Los pacientes tratados con corticoides en dosis suprafisiológicas de forma prolongada pueden desarrollar IS, a pesar de mostrar signos físicos de síndrome de Cushing, si el tratamiento se retira de una manera inadecuada. Esto se debe a que la supresión mantenida de CRH y ACTH por la administración exógena de corticoides da lugar a una atrofia progresiva de la capa reticulofascicular. Para evitar la aparición de IS, cuando sea necesaria la retirada del tratamiento, ésta debe hacerse de manera programada y lenta.

C. Tratamiento de la crisis suprarrenal

La crisis suprarrenal es una emergencia médica que requiere tratamiento inmediato, que consiste, básicamente, en la reposición de los niveles circulantes de glucocorticoides y del déficit de sodio y agua:

- Se inicia el tratamiento con la infusión de una **embolización de hidrocortisona intravenosa de 100 mg**, seguida de una perfusión continua de **hidrocortisona a 10 mg/h** o bolos de **100 mg/6-8 h i.m. o i.v.** Salvo complicación, la dosis de corticoides se puede ir disminuyendo durante 1-3 días, pasando a una dosis de mantenimiento oral de forma gradual en 3-4 días.

- **Repleción agresiva del déficit de sodio y agua con la administración de 1-3 l de suero salino isotónico al 0,9% o suero glucosado al 5% junto con suero salino durante las primeras 12 horas, en función del grado de deshidratación.**
- En la fase aguda de una IS primaria, no se precisa el empleo de fludrocortisona, debido a que la hidrocortisona a dosis altas ya tiene efectos mineralocorticoides.

Debe buscarse la causa desencadenante y tratarla.

Recuerda

Cuando se administran corticoides en dosis de estrés, éstos ya cuentan con actividad mineralocorticoidea y no es necesario administrar fludrocortisona (mineralocorticoide sintético).

4.3. Hiperaldosteronismo

El hiperaldosteronismo primario (HAP) se produce por un exceso de secreción autónoma de aldosterona por la glándula suprarrenal. Según las últimas series, su prevalencia es superior al 10% en los pacientes con hipertensión arterial. En el hiperaldosteronismo secundario, el estímulo para la secreción de aldosterona es extrasuprarrenal (aumento de renina). Existen otros estados de hipermineralocorticismo con los que es preciso realizar el diagnóstico diferencial.

Etiología

A. Hiperaldosteronismo primario

El HAP puede deberse a:

- **Adenoma suprarrenal productor de aldosterona (síndrome de Conn).** Era la forma más prevalente cuando los criterios para detectar pacientes en riesgo eran muy exigentes (hipopotasemia), ya que sólo se detectaban los casos más graves. Afecta con más frecuencia a la mujer que al varón, en la edad media de la vida.
- **Hiperaldosteronismo idiopático por hiperplasia micronodular o macronodular unilateral o bilateral.** El HAP por hiperplasia micronodular bilateral es más frecuente que el aldosteronoma con los criterios de selección de pacientes en riesgo actuales.
- **HAP reparable con glucocorticoides (hiperaldosteronismo familiar tipo I) o síndrome de Sutherland.** Enfermedad autosómica dominante que se debe a una translocación por la que el promotor de la aldosterona sintetasa se altera y pasa a estar regulada principalmente por la ACTH y sintetizarse en la capa fasciculorreticular. Suele producir HTA en la infancia y se ha asociado con HTA grave y accidentes cerebrovasculares en esta edad. Los corticoides en dosis bajas, al suprimir la ACTH corrigen el problema.
- **Carcinoma suprarrenal productor de aldosterona.** Muy raro pero con muy mal pronóstico.

B. Hiperaldosteronismo secundario

El hiperaldosteronismo secundario (HAS) es **consecuencia de una producción aumentada de renina por el riñón**. Este aumento de renina puede ocurrir en respuesta a la pérdida de sodio, depleción de volumen, disminución

del flujo sanguíneo renal o, en ocasiones, a hipersecreción de renina por tumores productores de renina (reninismo primario) o en el síndrome de Bartter (véase la sección de *Nefrología*).

C. Otros hipermineralocorticismos

El paciente tiene características clínicas de hiperaldosteronismo, pero los niveles de aldosterona están disminuidos. Los motivos pueden ser una alteración a nivel del receptor (Liddle) o la presencia de otras hormonas con efecto mineralocorticoide (desoxicorticosterona [DOCA] o cortisol). En el síndrome de Liddle la bomba del túbulo distal sensible a aldosterona está constitutivamente activada. Otras causas serán los tumores productores de DOCA (muy raros), las formas de déficit de 11 y 17-hidroxilasa dentro de la hiperplasia suprarrenal congénita (está aumentada DOCA), el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides (hereditario o adquirido por la ingesta de regaliz o carbenoxolona, en el que se produce una deficiencia o alteración de la actividad de la 11-β-HSD-2, con lo que se impide el paso de cortisol a cortisona y el cortisol actúa en el receptor de mineralocorticoides), y el Cushing (por exceso de cortisol que, en cantidades elevadas, ejerce efecto mineralocorticoide).

Manifestaciones clínicas

La **HTA es el hallazgo predominante y universal**. La reabsorción aumentada de sodio a nivel tubular y la expansión de volumen son la causa de la HTA. Existe excreción renal aumentada de potasio; si la hipopotasemia es significativa, aparece debilidad muscular, fatiga, calambres y, en casos graves, parálisis muscular. La depleción de potasio produce un defecto de concentración renal que puede causar poliuria y polidipsia (diabetes insípida nefrogénica). La hipopotasemia mantenida produce cambios electrocardiográficos con ondas U prominentes, prolongación de QT y arritmias cardíacas. No existe edema (fenómeno de escape). La prevalencia de afectación de órganos diana (retinopatía hipertensiva, cardiomiopatía hipertensiva, nefropatía hipertensiva) es mayor en los pacientes con HAP que en aquéllos con HTA esencial.

Datos de laboratorio

La hipopotasemia es la alteración analítica más típica, aunque aproximadamente el 60% de los pacientes presenta cifras de potasio plasmático normal. También puede existir tendencia a la hipernatremia (retención de sodio, pérdida de agua) y alcalosis metabólica (pérdidas urinarias de H⁺). La hipopotasemia puede producir intolerancia oral a la glucosa.

Diagnóstico

Dentro del diagnóstico del hiperaldosteronismo (**Figura 9**), el primer paso es determinar a quién realizar el cribado mediante el cociente aldosterona plasmática/actividad de renina plasmática y, posteriormente, realizar una prueba de confirmación. Por último, es preciso llegar al diagnóstico etiológico del hiperaldosteronismo en cuestión para su mejor tratamiento.

A. Diagnóstico bioquímico del HAP

- Antes de hacer ninguna determinación hormonal se debe recordar que los niveles de ALD y ARP se alteran con distintas situaciones y fármacos.

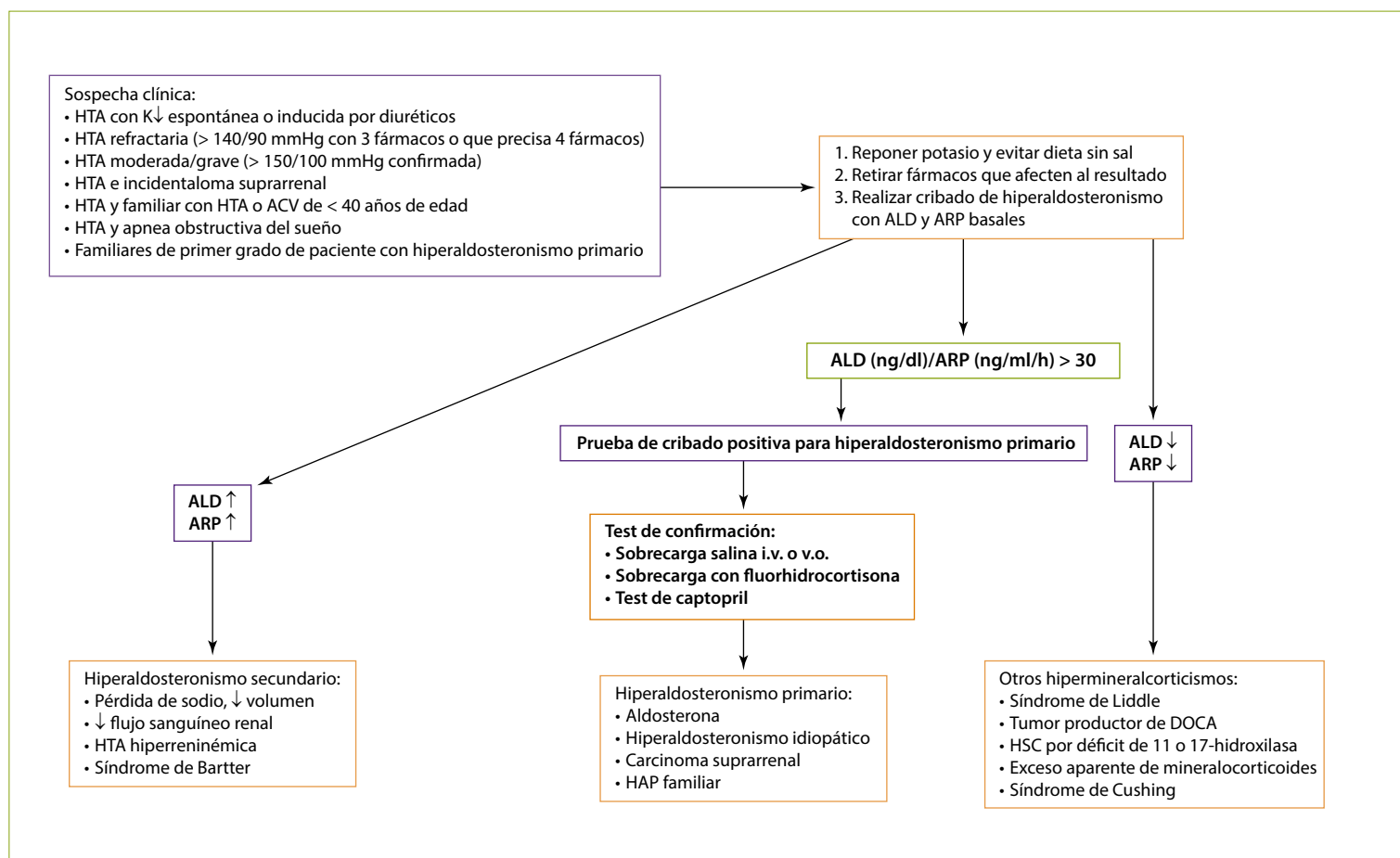


Figura 9. Esquema diagnóstico de los posibles estados de exceso de mineralocorticoides (ALD: aldosterona; ARP: actividad de la renina plasmática) (MIR 18-19, 94)

- Hay que **replecionar al paciente de potasio** e indicarle que no haga una dieta hiposódica (para evitar falsos negativos).
- Se debe **suspender aquellos fármacos que invalidan el estudio durante 4 semanas** (espironolactona, eplerenona, diuréticos ahorradores de potasio). Los fármacos que no tienen ningún efecto en el estudio del hiperaldosteronismo son los α -bloqueantes, hidralazina y verapamilo de liberación retardada.
- La **relación aldosterona plasmática (ng/dl)/ARP (ng/ml/h) > 30** constituye un cribado positivo y la necesidad de confirmar bioquímicamente el hiperaldosteronismo. Estas determinaciones deben obtenerse por la mañana, en sedestación y tras al menos 2 horas después de haberse despertado.

Diagnóstico bioquímico de confirmación, con cualquiera de las siguientes cuatro pruebas:

- **Infusión de suero salino fisiológico.** La supresión correcta de aldosterona excluye el diagnóstico. No se debe emplear este test en pacientes con HTA grave no controlada, insuficiencia renal, hipopotasemia grave, arritmias o insuficiencia cardíaca.
- **Test de captopril.** La inhibición de la ECA produce, en personas sanas, una disminución de la aldosterona, hecho que no sucede en el HAP. Se utiliza en vez de la infusión de salino en pacientes con riesgo de sobrecarga de volumen.
- **Prueba de supresión con fludrocortisona.**
- **Prueba de sobrecarga oral de sodio.** No se debe realizar en pacientes con hipertensión grave no controlada, insuficiencia renal o cardíaca, arritmias cardíacas o hipopotasemia grave.

Recuerda

Más del 50% de los pacientes con hiperaldosteronismo primario cursan sin hipopotasemia. Para su diagnóstico bioquímico, que siempre se debe realizar antes de solicitar una prueba de imagen, es preciso una prueba de cribado positiva (cociente aldosterona/renina) y una prueba de confirmación (infusión de suero salino, prueba de captopril, supresión con fludrocortisona o prueba de sobrecarga oral de sodio).

B. Diagnóstico etiológico del HAP

- **TC abdominal (Figura 10).** Debe realizarse tras la confirmación bioquímica **para descartar un carcinoma suprarrenal (muy raro pero muy grave)**. Los adenomas unilaterales secretores de aldosterona (síndrome de Conn) suelen ser de pequeño tamaño (< 2 cm) y a veces no se visualizan en la TC. Además, es muy frecuente la presencia de adenomas no funcionantes en la suprarrenal (sobre todo en mayores de 40 años). Por todo lo anterior, a veces, es necesaria la realización del cateterismo de venas suprarrenales.
- **Cateterismo de venas suprarrenales.** Se trata del **mejor test, pero es invasivo**. Algunos autores recomiendan siempre su realización si el paciente es candidato a cirugía, con el objeto de no intervenir a pacientes con enfermedad bilateral no visible en la TC cuyo tratamiento de elección es farmacológico. Otros, sin embargo, dado que es invasiva, reservan el cateterismo para lesiones < 1 cm (o con TC negativa) y para sujetos mayores de 40 años, en los que la prevalencia de adenomas suprarrenales no funcionantes es muy elevada.

- En los pacientes con **HAP diagnosticado antes** de los 20 años o con **historia familiar de HAP** o accidentes cerebrovasculares a edades tempranas se recomienda la realización de **estudio genético** para descartar el hiperaldosteronismo remediable por glucocorticoides o hiperaldosteronismo familiar tipo I.

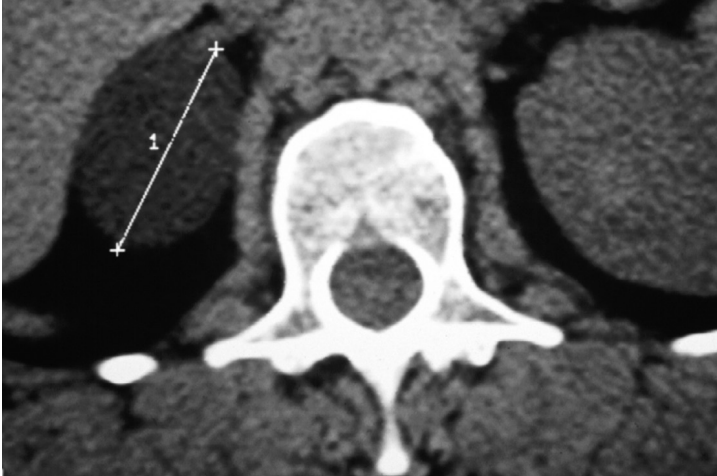


Figura 10. TC abdominal que muestra un aldosteronoma o síndrome de Conn

Tratamiento

El **HAP por adenoma** se trata mediante la **extirpación quirúrgica** del mismo por vía laparoscópica. En los pacientes en los que la cirugía está contraindicada o que se niegan a ella, la restricción de sodio y la administración de espironolactona o eplerenona suelen controlar la hipopotasemia y la HTA.

En el **HAP por hiperplasia bilateral** el tratamiento de elección es farmacológico (espironolactona, eplerenona, u otros **ahorradores de potasio** como triamtereno o amilorida). En estos casos, la cirugía sólo está indicada cuando la hipopotasemia no se logra controlar con tratamiento médico. Los casos de HAP sensible a glucocorticoides se pueden tratar con pequeñas dosis de esteroides o con diuréticos ahorradores de potasio.

4.4. Incidentalomas suprarrenales

La utilización cada vez más frecuente de técnicas de imagen abdominal (ecografía, TC, RM) detecta de forma incidental muchas masas suprarrenales (4-5% de todas las TC abdominales) siendo más frecuentes cuanto mayor sea la edad del paciente. Una lesión suprarrenal detectada incidentalmente plantea dos retos médicos (posibilidad de hipersecreción hormonal y posibilidad de malignidad).

Lo primero que hay que hacer es **descartar la presencia de hipersecreción hormonal**. Aunque no hay un acuerdo generalizado, un protocolo de estudio debería incluir como mínimo cribado de síndrome de Cushing con supresión con 1 mg de DXM nocturno; catecolaminas o

metanefrinas en orina para descartar feocromocitoma (metanefrinas plasmáticas si la imagen radiológica es muy sugerente de feocromocitoma); y si el paciente es hipertenso, además se solicitarán iones, ARP y aldosterona para descartar un síndrome de Conn. En pacientes con masas sugerentes de malignidad o sintomatología por exceso de esteroides sexuales, se solicitará también DHEA-S (**Figura 11**). El 90% de las masas suprarrenales encontradas accidentalmente no son funcionantes.



El segundo reto consiste en **descartar malignidad**. La presencia de una neoplasia extrasuprarrenal conocida en el paciente haría posible que se trate de una metástasis y una PAAF guiada con control radiológico permitiría confirmar este diagnóstico. Si el paciente no presenta una neoplasia extrasuprarrenal, debe tenerse en cuenta que la PAAF no permite distinguir entre adenoma suprarrenal y carcinoma suprarrenal y, por tanto, no estaría indicada su realización. Para estudiar el riesgo de malignidad en este último caso se tendrá en cuenta el tamaño de la lesión y las características morfológicas en la TC sin contraste (una lesión de < 4 cm, con bajo índice de atenuación en la TC sin contraste [< 10 unidades Hounsfield], con bordes bien delimitados, ovalada o redondeada es muy sugerente de un adenoma benigno).

La cirugía está indicada en los tumores funcionantes y en las masas con características radiológicas de malignidad (> 6 cm, bordes irregulares, dishomogénea, calcificaciones, elevado índice de atenuación en la TC sin contraste > 20 UH). En las masas pequeñas (< 4 cm), claramente no funcionantes y con características radiológicas de benignidad tampoco se

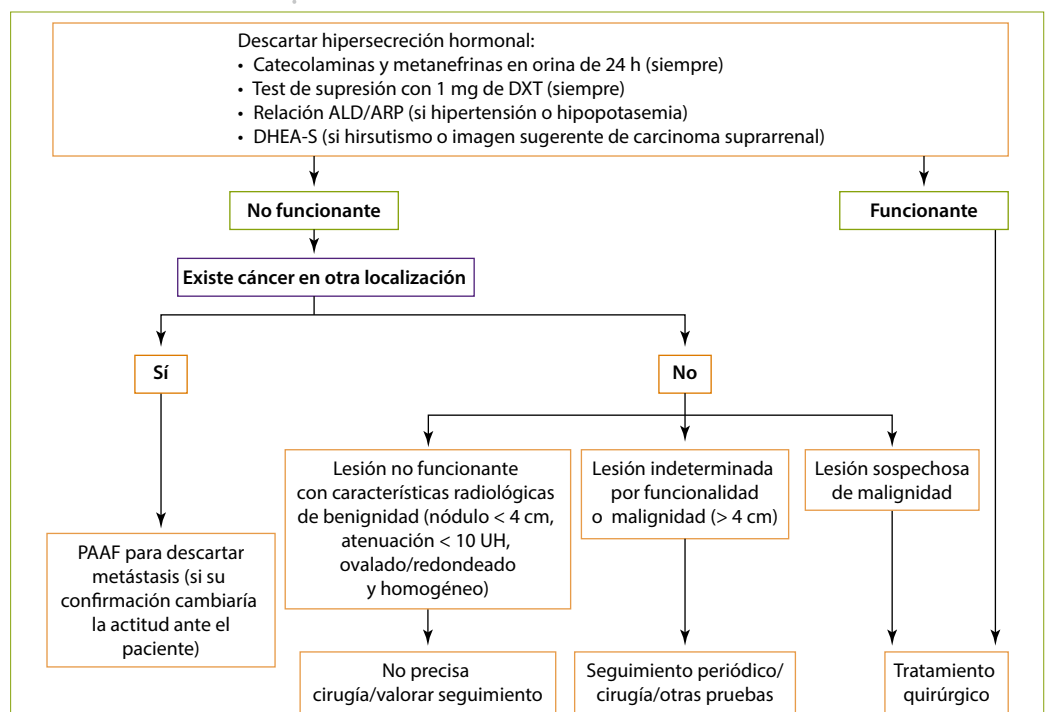


Figura 11. Actitud ante un incidentaloma suprarrenal

	Morfología	Tamaño	HU	Crecimiento
Adenoma (más frec.)	Redondo, borde definido y suave, homogénea. Unilateral	< 3 cm	< 10 (lípidos)	Estable o < 1 cm/año
Carcinoma	Irregular, heterogéneo (necrosis), calcificaciones. Suele vascular. Unilateral	> 4 cm	> 20	> 2 cm/año
Metástasis	Irregular, heterogénea, suele vascular. Suele ser bilateral	Varía, suele < 3 cm	> 20	Variable
Feocromocitoma	Borde claro, heterogéneo (quiste o hemorragia), hipervascular. Puede ser bilateral	Varía, suele > 3 cm	> 20	0,5-1 cm/año

Tabla 6. Características radiológicas de los incidentalomas adrenales

recomienda cirugía e incluso las guías más recientes no recomiendan seguimiento. En lesiones en las que la ausencia de hiperfunción o las características radiológicas de benignidad no puedan definirse con seguridad el manejo deberá individualizarse, pudiendo optar por un seguimiento radiológico y con pruebas bioquímicas, ampliar el estudio con otras pruebas de imagen (TC con contraste, RM, PET-TC) o valorar cirugía (MIR 17-18, 7).

4.5. Hiperandrogenismo

Etiología

El hiperandrogenismo puede ser de causa ovárica o suprarrenal. La causa más común de hiperandrogenismo, en general, es la de origen ovárico en el contexto del síndrome del ovario poliquístico. Los tumores ováricos productores de andrógenos son muy raros, siendo la causa más frecuente en este contexto el arrenoblastoma. El exceso de producción de andrógenos suprarrenales se puede producir por hiperplasia, adenoma o carcinoma productor de andrógenos. La hiperproducción de andrógenos por la glándula suprarrenal está causada a veces por defectos enzimáticos de la biosíntesis de los esteroides (hiperplasia suprarrenal congénita [HSC]).

El hirsutismo idiopático se define por el incremento patológico del pelo terminal sin alteraciones menstruales, hiperandrogenemia ni poliquistosis ovárica, siendo un diagnóstico de exclusión.

Recuerda

La causa más frecuente de hiperandrogenismo en la mujer es el síndrome del ovario poliquístico, que se caracteriza por una excesiva producción de andrógenos, fundamentalmente de origen ovárico, cuya principal manifestación clínica es el hirsutismo y oligomenorrea, y alteraciones metabólicas como consecuencia de su frecuente asociación con resistencia a la insulina.

Manifestaciones clínicas

El exceso de andrógenos produce hirsutismo (aparición de pelo terminal en la mujer en zonas dependientes de andrógenos), que debe diferenciarse de la hipertrichosis (aumento de la cantidad de vello en zonas normales en la mujer). Se cuantifica clínicamente por la escala de Ferriman-Gallwey, que evalúa 9 zonas y asigna puntos (de 0-4) según su gravedad. Se considera hirsutismo cuando la puntuación total es superior a 7 (Figura 12).

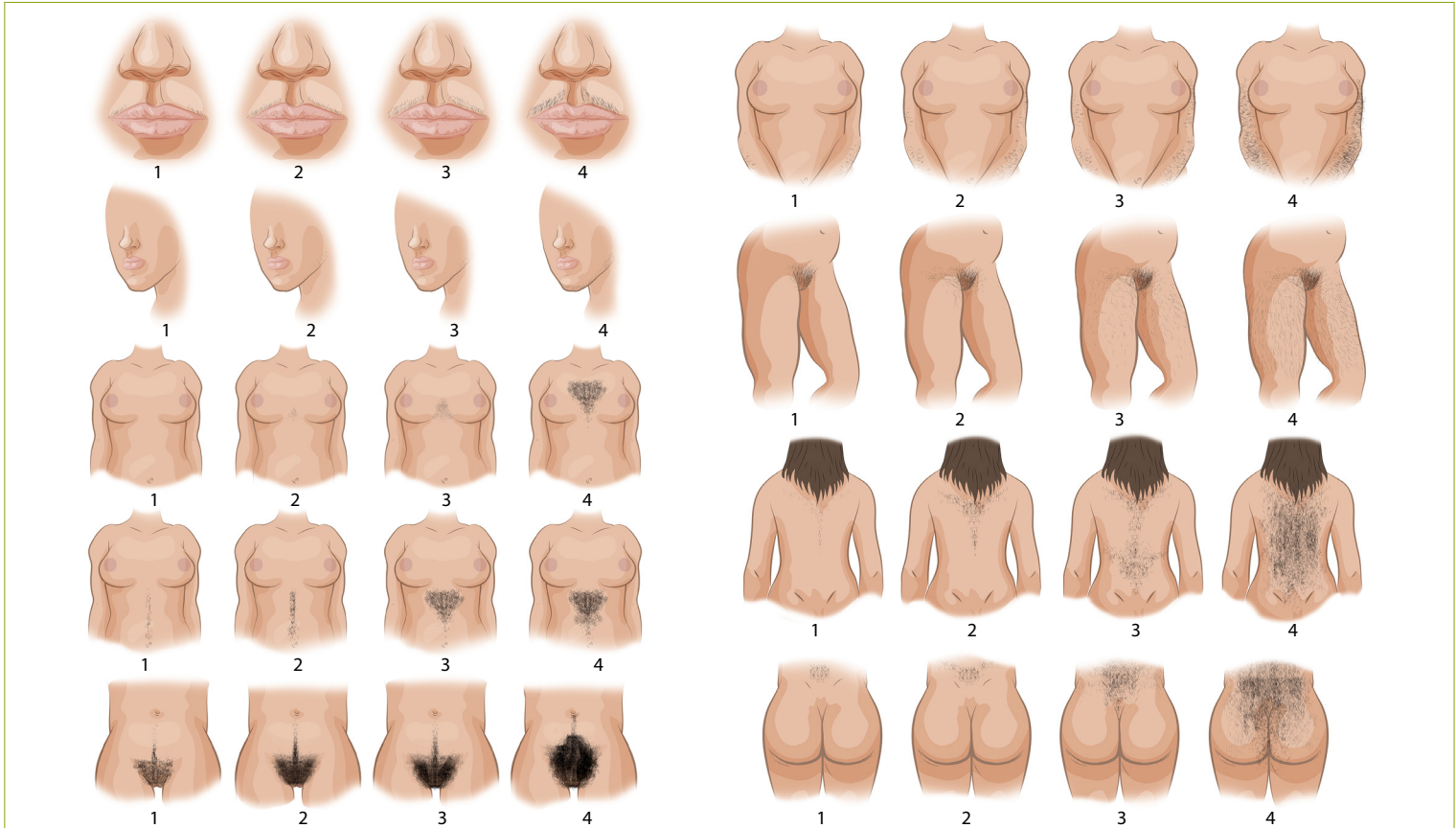


Figura 12. Escala de valoración del hirsutismo (Ferriman-Gallwey, modificada)

Otras manifestaciones son los **trastornos menstruales** (oligoamenorrea/amenorrea), **subfertilidad** secundaria a anovulación, **acné** y **virilización** (clitoromegalia, alopecia, agravamiento de la voz, hábito masculino). La presencia de virilización y oligoamenorrea se asocia, generalmente, a elevaciones más importantes de la secreción de andrógenos.

Recuerda

La clínica de un recién nacido con un déficit absoluto de 21-hidroxilasa (hiperplasia suprarrenal clásica forma pierde-sal) es la misma que se encuentra en una crisis suprarrenal por el déficit de cortisol y aldosterona (hipotensión, hipoglucemia, hiperpotasemia, acidosis metabólica), además de la presencia de genitales ambiguos en caso de ser una niña, por el exceso de andrógenos de origen suprarrenal (DHEA-S).

Diagnóstico diferencial

Una vez descartados los **fármacos** (sobre todo, esteroides, andrógenos, minoxidil, fenotiacinas, difenilhidantoína), el diagnóstico se debe establecer entre la producción excesiva de andrógenos por el ovario o la glándula suprarrenal (**Tabla 7**).

	Ovario poliquístico	Tumor ovárico	HSC	Tumor suprarrenal	Cushing	Idiopático
DHEA-S y precursores esteroideogénicos	N, ↑	N	N, ↑	↑↑	N, ↑	N
Testosterona	N, ↑	↑↑	N, ↑	N, ↑	N, ↑	N
Precursores de la biosíntesis de cortisol tras ACTH	N	N	↑↑	N, ↑	N	N
Cortisol tras DXM	N	N	N	↑	↑	N

Tabla 7. Diagnóstico diferencial de las causas de hirsutismo y virilización (HSC: hiperplasia suprarrenal congénita)

La causa más frecuente de hiperandrogenismo es el **síndrome de ovario poliquístico**. A diferencia de los tumores, la virilización es poco frecuente, mientras que la aparición de hirsutismo es común. Su diagnóstico requiere la existencia de hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné, alopecia) o bioquímico (elevación de testosterona, androstendiona, más raramente DHEA-S) y la existencia de oligoamenorrea o anovulación. La realización de ecografía transvaginal para el diagnóstico de poliquistosis ovárica no es obligatoria, aunque sí recomendable. Característicamente, las pacientes presentan resistencia a la insulina con las alteraciones metabólicas y cutáneas asociadas a la misma (obesidad, acantosis *nigricans*, HTA, dislipidemia, alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono). Los adultos con **hiperplasia suprarrenal congénita no clásica** que presentan aparición tardía (déficit de 21-hidroxilasa) se caracterizan por la elevación de andrógenos suprarrenales (DHEA-S) (**MIR 15-16, 89**) (véase el *Capítulo 11*). El inicio súbito de hirsutismo y virilización progresivas, así como los niveles muy elevados de andrógenos sugieren la presencia de una causa grave subyacente (neoplasia suprarrenal u ovárica).

Tratamiento

El tratamiento de los tumores adrenales (carcinoma, adenoma) productores de andrógenos es **quirúrgico**. En pacientes con hiperplasia suprarrenal de aparición tardía, el tratamiento consiste en la administración de corticoides para suprimir la secreción aumentada de ACTH (DXM, prednisona) o anticonceptivos orales.

El tratamiento del síndrome del ovario poliquístico depende del motivo de consulta de la paciente (**Tabla 8**).

Sintomatología	Actuación
Hirsutismo, acné o alopecia	ACO ± antiandrógenos
Oligoamenorrea/amenorrea	ACO
Subfertilidad	Pérdida de peso, metformina, acetato de clomifeno, estimulación ovárica con gonadotrofinas
Alteraciones metabólicas	Medidas generales higienicodietéticas (pérdida de peso, actividad física, abstinencia tabáquica) y tratamiento específico según alteración (hipolipemiantes, antihipertensivos)

Tabla 8. Tratamiento del síndrome del ovario poliquístico

4.6. Feocromocitoma

Los feocromocitomas son tumores poco frecuentes (2-5 casos/millón de habitantes y año), derivados de las células cromafines del sistema nervioso simpático (médula suprarrenal y ganglios simpáticos-parasimpáticos), que se caracterizan por sintetizar y liberar catecolaminas. Suponen el 0,2 a 0,6% de nuevos casos de HTA, pero también suponen una causa tratable de HTA. La mayor parte se diagnostican en la cuarta y quinta décadas de la vida. Los localizados fuera de la glándula suprarrenal se denominan paragangliomas.

El 10% son bilaterales, el 10% aparece fuera de las glándulas suprarrenales (7% en tejidos cromafines dentro del abdomen, 1% en vejiga, 2% situados fuera del abdomen, en cuello y tórax) y el 10% siguen un curso evolutivo maligno (en los adultos, es el “tumor del 10%”).

La malignidad tumoral de los feocromocitomas no depende del aspecto histológico, sino de la invasión local y de la presencia de metástasis. Aproximadamente un 10% aparece en niños y, en ese caso, el 25% son bilaterales y el 25% son extrasuprarrenales.

Los feocromocitomas pueden aparecer como un trastorno hereditario hasta en el 25% de los casos, aumentando en ese caso la incidencia de bilateralidad (**Figura 13**).

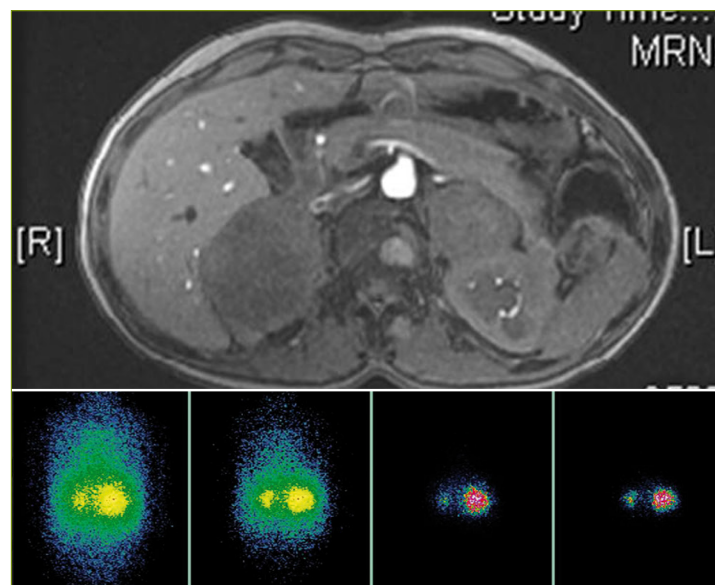


Figura 13. RM y MIBG con feocromocitoma bilateral en MEN-2A

La mayor parte de los feocromocitomas **contiene y secreta tanto noradrenalina (NA) como adrenalina (A)**. La **mayoría** de los feocromocitomas extrasuprarrenales **secreta sólo NA**. Cuando aparecen **asociados a MEN**, producen, a veces, exclusivamente **adrenalina**. El aumento de producción de dopamina y su metabolito, el ácido homovalínico, puede presentarse en el feocromocitoma maligno. Los paragangliomas cervicales no suelen ser secretores.

Manifestaciones clínicas

La **hipertensión paroxística o mantenida es la manifestación más frecuente** (90%); el 30% presenta HTA mantenida, el 30% crisis hipertensivas y el 30% HTA y crisis hipertensivas. Un 10%, por tanto, será totalmente asintomático aunque podría desencadenar una crisis hipertensiva en el contexto de una cirugía. La HTA suele ser grave, a veces maligna, y casi siempre resistente al tratamiento convencional. Los paroxismos o crisis hipertensivas pueden ser frecuentes o esporádicos, los síntomas suelen ser similares en cada crisis y, con el tiempo, aumentan en intensidad, haciéndose más frecuentes y duraderos. Durante las crisis aparecen de manera típica: **cefalea, sudoración profusa, palpitaciones (tríada típica)**, angustia, sensación inminente de muerte, palidez, dolor torácico y abdominal, acompañado de náuseas y vómitos (**Figura 14**).

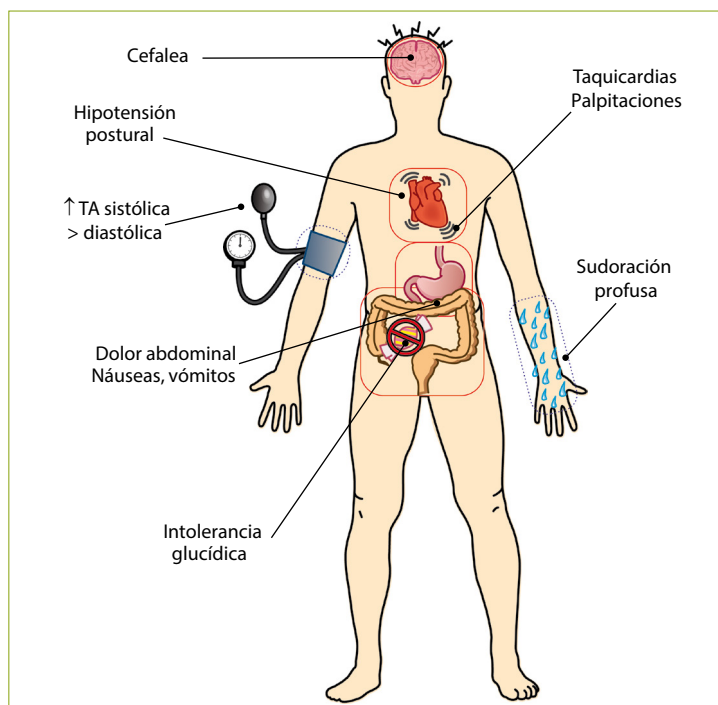


Figura 14. Clínica del feocromocitoma

Las crisis suelen estar desencadenadas por actividades que desplazan el contenido abdominal, estrés psicológico, ejercicio físico, cambios posturales, estornudos, maniobras de Valsalva, algunos alimentos (queso), bebidas alcohólicas, anestesia, angiografías, cirugía y fármacos. Puede existir, en ciertas ocasiones, hipotensión ortostática. Más del 50% de los pacientes presenta intolerancia glucídica secundaria al efecto contraínsular de las catecolaminas. Puede existir taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, arritmias supraventriculares y extrasístoles ventriculares. Como consecuencia del aumento del consumo de oxígeno por el miocardio inducido por las catecolaminas, puede aparecer angina e infarto con coronariografía normal. En el ECG aparecen alteraciones inespecíficas del ST y de la onda T, ondas U prominentes, crecimiento ventricular izquierdo y bloqueos de rama.

Otros datos que pueden aparecer son hemoconcentración, hipercalcemia (por metástasis óseas o producción de PTHrp), fiebre, velocidad de sedimentación elevada, coleditiasis (15-20%), poliuria, rabdomiólisis con insuficiencia renal mioglobínica (isquemia muscular por vasoconstricción extrema).

A. Enfermedades asociadas

Más del 25% de los feocromocitomas asocian mutaciones genéticas en línea germinal que pueden ser heredadas por su descendencia, asociarse con otras manifestaciones clínicas y/o modificar el pronóstico (riesgo de metástasis), por lo que el diagnóstico de feocromocitoma/paraganglioma obliga a valorar la posibilidad de realizar estudios genéticos en todos los pacientes. El feocromocitoma se asocia a carcinoma medular de tiroides e hiperparatiroidismo en el **MEN tipo 2A (gen RET)** y a carcinoma medular de tiroides, ganglioneuromatosis mucocutánea y hábito marfanoide en el **MEN tipo 2B (gen RET)**. La asociación del feocromocitoma con la **neurofibromatosis tipo 1** o enfermedad de Von Recklinghausen (gen *NF*) es **conocida, pero poco frecuente** (descartarlo en presencia de “manchas café con leche” y anomalías vertebrales, si se asocia HTA). En la **enfermedad de Von Hippel-Lindau** (gen *VHL*) la incidencia de feocromocitoma se eleva hasta el 10-25% (hemangioblastomas retinianos y cerebrosplinales, quistes pancreáticos, tumores neuroendocrinos pancreáticos, etc.). Estos síndromes tienen herencia autosómica dominante. Las mutaciones en el gen de la enzima succinato deshidrogenasa (SDH) dan lugar al síndrome de **paraganglioma familiar** y las mutaciones en SDH-B se han relacionado con la enfermedad metastásica.

Aunque no está claramente definido y debe valorarse individualmente, se aconsejaría realizar **estudio genético** cuando se dé alguna de las siguientes circunstancias: rasgos clínicos sugerentes de un síndrome complejo descrito anteriormente (MEN-2A, MEN-2B, VHL, etc.), paragangliomas, feocromocitoma bilateral, presencia de metástasis, feocromocitoma unilateral en pacientes con antecedentes familiares de feocromocitoma/paraganglioma o diagnóstico con menos de 45 años de edad.

Recuerda

Siempre que se esté ante patologías que puedan asociar un feocromocitoma (p. ej., carcinoma medular de tiroides), se debe descartar la presencia de éste antes de tomar ninguna actitud terapéutica o diagnóstica invasiva.

Diagnóstico

Para el diagnóstico bioquímico de feocromocitoma se utiliza (**Figura 15**):

- **Catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) y metanefrinas (metanefrina y normetanefrina) en orina de 24 horas.** Se considera positivo cuando las catecolaminas o metanefrinas presentan una elevación dos veces por encima del límite superior de la normalidad. Se trata del test con mayor sensibilidad y especificidad. El rendimiento diagnóstico aumenta si la recogida de orina se realiza durante las crisis.
- **Metanefrinas libres fraccionadas en plasma.** Si las anteriores son negativas, pero la sospecha es alta (historia familiar, síndrome genético, masa sugestiva, afectación previa de feocromocitoma o paraganglioma), habría que determinar también metanefrinas fraccionadas en plasma.

Localización

Las técnicas de imagen más utilizadas son la **TC abdominal** (aparece como masa heterogénea, hipervascularizada y existencia de un retraso en el lavado de contraste) y la **RM abdominal** (produce una señal característica hiperintensa en T2), que suelen detectar las lesiones abdominales y se prefiere para el diagnóstico de paragangliomas.

Otra técnica de imagen empleada para el diagnóstico del feocromocitoma es la **gammagrafía con meta-yodobenzilguanidina (MIBG)**, que es captada selectivamente por el tumor. Éste es el método más eficaz para detectar feocromocitoma extrasuprarrenal (bien primario o metástasis). Se debe realizar si la TC o la RM abdominal son negativas en presencia de evidencia clínica de feocromocitoma. También está indicada la gammagrafía-MIBG cuando hay sospecha de malignidad al diagnóstico (tumores de más de 10 cm, paragangliomas, etcétera).

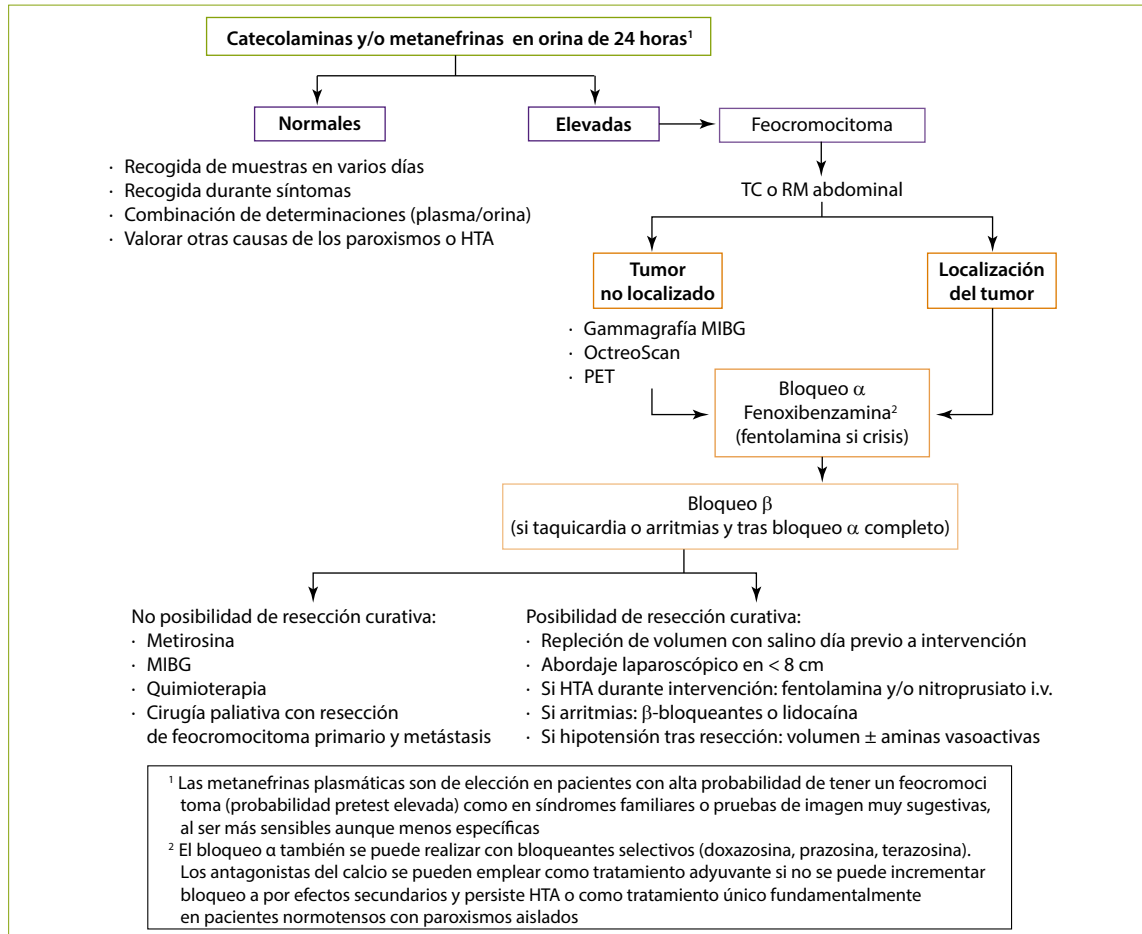


Figura 15. Diagnóstico y tratamiento del feocromocitoma

La **prueba con supresión de clonidina** puede ser de utilidad para diferenciar entre feocromocitoma y falsas elevaciones en la determinación de catecolaminas y metanefrinas. Existen falsas elevaciones de catecolaminas con fármacos como la metildopa, levodopa, labetalol y aminos simpaticomiméticas. También en la hipoglucemia y el ejercicio intenso. Las concentraciones de catecolaminas en sujetos sanos y con HTA esencial disminuyen después del test, mientras que no lo hacen en pacientes con feocromocitoma.

A. Diagnóstico diferencial

Debe realizarse determinación de catecolaminas en orina de 24 horas en pacientes con HTA esencial y rasgos hiperadrenérgicos y en pacientes con ataques de ansiedad asociados a elevación de la presión arterial, para diferenciarlos del feocromocitoma (Tabla 9).

Feocromocitoma: indicaciones de cribado
<ul style="list-style-type: none"> Triada clásica de cefalea, sudoración y palpitaciones con o sin HTA asociada Paroxismos hiperadrenérgicos (episodios autolimitados de palpitaciones en reposo, sudoración, cefalea, temblor o palidez) HTA o síntomas desencadenados por inducción anestésica, cirugía o angiografía Síndrome familiar asociado con feocromocitoma-paraganglioma Historia familiar de feocromocitoma Incidentaloma suprarrenal con o sin HTA Inicio de HTA en < 20 años, HTA resistente o que aparece asociada a DM tipo 2 en una persona delgada Miocardopatía dilatada idiopática Triada de Carney (tumor del estroma gastrointestinal o condroma pulmonar)

Tabla 9. Indicaciones de cribado de feocromocitoma

La **gammagrafía con pentetreotida-In-111 (OctreoScan)** es útil para el diagnóstico de metástasis y paragangliomas de cabeza o cuello (quemodectomas). Otras pruebas de utilidad son la PET con 18-FDG y la ecografía.

Tratamiento

A. Tratamiento preoperatorio

El objetivo del tratamiento médico es controlar la HTA (incluyendo la prevención de crisis hipertensivas durante la cirugía) y la expansión de volumen (Figura 16):

- Bloqueo α-adrenérgico.** Se inicia 10-14 días antes de la intervención. El objetivo de PA es < 120/80 mmHg con PA sistólica > 90 mmHg. Para ello se utiliza el bloqueante de los receptores α no competitivo fenoxibenzamina (MIR 10-11, 129). Los efectos secundarios que pueden aparecer son ortostatismo, congestión nasal y astenia. Prazosina y doxazosina (antagonistas α-1 selectivos) pueden resultar útiles para el control de la PA durante el estudio diagnóstico o en aquellos pacientes que precisan un tratamiento prequirúrgico más prolongado por sus menores efectos secundarios. A partir del segundo o tercer día del bloqueo α-adrenérgico se recomienda comenzar con una dieta rica en sal (> 5 g/día) para expansión de volumen (contraindicado en insuficiencia cardíaca o renal).
- Bloqueo β-adrenérgico.** Sólo puede utilizarse cuando se ha conseguido un bloqueo α completo (la utilización aislada de los bloqueantes β puede producir un aumento paradójico de la PA, por antagonismo de

la vasodilatación mediada por los receptores β). El bloqueo β se inicia cuando aparece taquicardia tras el tratamiento con fenoxibenzamina.

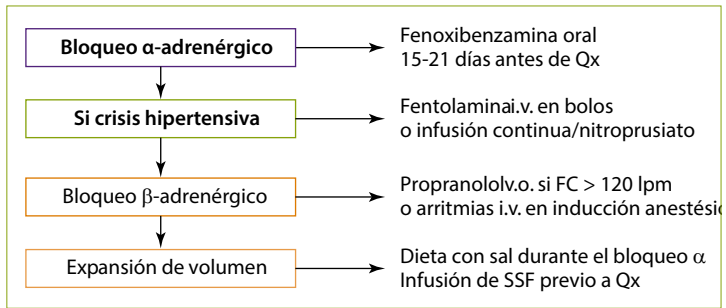


Figura 16. Tratamiento preoperatorio del feocromocitoma (Qx: cirugía)

Recuerda

Manejo preoperatorio del feocromocitoma: 1) bloqueo α ; 2) bloqueo β , si es preciso (taquiarritmias); 3) carga de volumen preoperatoria. Es muy importante recordar que nunca se debe administrar β -bloqueantes antes de haber realizado el bloqueo α , puesto que se desencadenaría una crisis hipertensiva.

B. Tratamiento quirúrgico

El procedimiento de elección es la laparoscopia en pacientes con feocromocitoma suprarrenal único < 8 cm sin signos de malignidad. La cirugía anterior abierta es el procedimiento de elección para los paragangliomas abdominales, aunque también puede intentarse la laparoscopia. Inmediatamente antes de la resección, se retira la medicación antihipertensiva y, justo después, ha de iniciarse perfusión de suero glucosado al 5% para evitar la hipoglucemia. El tratamiento preoperatorio con sueroterapia reduce la hipotensión posterior, aunque a veces es necesaria la administración de noradrenalina intravenosa. La ausencia de bache hipotensor indica la persistencia del tumor.

Si se diagnostica un feocromocitoma durante el embarazo, cuando ocurre durante el primer y segundo trimestre, es necesario tratar a la paciente

Ideas

Clave

- ✓ Ante la sospecha de hiper cortisolismo clínico (obesidad, estrías abdominales, fragilidad capilar, HTA, intolerancia a los hidratos de carbono), se debe solicitar alguna de las pruebas de cribado de síndrome de Cushing: cortisol libre urinario, supresión con 1 mg de dexametasona (prueba de Nugent) o cortisol salival nocturno.
 - ✓ El diagnóstico bioquímico de síndrome de Cushing se confirma por la presencia de dos pruebas diagnósticas diferentes positivas.
 - ✓ La causa más frecuente de síndrome de Cushing es la administración exógena de esteroides, que cursa con clínica de Cushing, pero con ACTH, cortisol libre urinario y cortisol suprimidos basalmente. La causa más frecuente del síndrome de Cushing endógeno es la causada por un tumor hipofisario
- productor de ACTH (habitualmente microadenoma) y se denomina enfermedad de Cushing, siendo más frecuente en mujeres en edad fértil.

 - ✓ La presencia de ACTH suprimida en un paciente con síndrome de Cushing endógeno debe sugerir una causa suprarrenal (tumor o hiperplasia) y se debe realizar TC abdominal/suprarrenal.
 - ✓ La supresión del cortisol cuando se utilizan dosis altas de DXM (2 mg de DXM/6 h durante 48 horas) debe sugerir una causa hipofisaria y se debe realizar una RM hipotálamo-hipofisaria. En caso de no localizar el adenoma hipofisario con esta técnica, estaría indicada la realización de un cateterismo de los senos petrosos que orientará a una causa hipofisaria o ectópica.

con fenoxibenzamina y extirpar el tumor una vez localizado (no hace falta esperar al término de la gestación). Si el diagnóstico es durante el tercer trimestre, se efectuará un tratamiento con bloqueantes adrenérgicos y se realizará cesárea, extirpándose inmediatamente el tumor durante el mismo acto quirúrgico.

Cuando el feocromocitoma es maligno e irreseccable, se puede utilizar la radioterapia, aunque tiene un valor limitado. La administración de quimioterapia con empleo de ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina se ha mostrado de utilidad. Se recomienda la resección del máximo tejido tumoral posible con el objeto de mejorar el control de la sintomatología, aunque no existen datos sobre la influencia en términos de supervivencia. La supervivencia a los 5 años, tras la cirugía, es del 95% en benignos y < 50% en malignos. La recidiva ocurre en el 10%. La extirpación completa cura la hipertensión en el 75% de los casos. El seguimiento a largo plazo es obligado, incluso en pacientes aparentemente curados.

Preguntas

MIR

MIR 18-19, 94
MIR 17-18, 7, 88
MIR 16-17, 14
MIR 15-16, 89
MIR 14-15, 95
MIR 13-14, 98
MIR 12-13, 67
MIR 11-12, 84
MIR 10-11, 77, 129
MIR 09-10, 72, 134



- ✓ Los tumores agresivos que producen ACTH ectópica (p. ej., cáncer microcítico de pulmón) pueden no mostrar los síntomas y signos típicos del síndrome de Cushing, siendo en estos casos las manifestaciones cardinales hiperglucemia, alcalosis metabólica, hipopotasemia, miopatía proximal e hiperpigmentación.
- ✓ Características comunes de la insuficiencia suprarrenal primaria y central son astenia, anorexia, malestar general, artromialgias, alteraciones psiquiátricas e hiponatremia. Diferencias clínicas que orientan hacia una forma central son ausencia de hiperpigmentación y ausencia de hipopotasemia. Las formas centrales no presentan tampoco deshidratación y las manifestaciones gastrointestinales son menos frecuentes. La hipoglucemia es más frecuente en las formas centrales.
- ✓ La prueba de estimulación con 250 µg de ACTH es la prueba con mayor sensibilidad para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria. Puede ser útil en la insuficiencia suprarrenal secundaria, siempre y cuando sea crónica.
- ✓ La hipoglucemia insulínica es la prueba con la mejor sensibilidad para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal central (secundaria o terciaria).
- ✓ La HTA es la manifestación más frecuente del feocromocitoma, siendo las crisis hipertensivas acompañadas de cefalea pulsátil, sudoración y palpitaciones la clínica típica. Otras manifestaciones son la HTA desencadenada tras la toma de β-bloqueantes, la hipotensión ortostática y la miocardiopatía dilatada idiopática.
- ✓ El diagnóstico bioquímico del feocromocitoma se establece con la determinación de catecolaminas y/o metanefrinas en orina de 24 horas o plasma, y tras ello, se realiza el diagnóstico de localización con TC abdominal/suprarrenal y con MIBG, en casos especiales.
- ✓ El tratamiento de elección del feocromocitoma es quirúrgico, pero se precisa preparación preoperatoria con fenoxibenzamida durante 10-14 días (para evitar crisis hipertensivas en la cirugía), β-bloqueantes (sólo si aparece taquicardia o arritmias) tras el bloqueo α con fenoxibenzamina, dieta con sal y aporte de suero salino previo a la intervención.
- ✓ Ante un incidentaloma suprarrenal, la PAAF no permite diferenciar la enfermedad primaria benigna (adenoma suprarrenal) de la maligna (carcinoma suprarrenal). La PAAF sería útil para confirmar que se trata de una metástasis.
- ✓ Los incidentalomas suprarrenales claramente no funcionantes y con características radiológicas de benignidad (< 4 cm, redondeado u ovalado, con bordes bien definidos, homogéneo y con bajo índice de atenuación en la TC) no precisan cirugía.
- ✓ La presencia de HTA e hipopotasemia debe hacer sospechar un hiperaldosteronismo primario que cursará con aldosterona elevada y renina baja (prueba de cribado de elección: cociente aldosterona/renina > 30). El diagnóstico se debe confirmar con una sobrecarga con suero salino que en estos pacientes no suprime la secreción de aldosterona. Otras pruebas equivalentes son la prueba de captopril, la sobrecarga oral de sodio y la prueba de supresión con fludrocortisona.
- ✓ La hiperplasia suprarrenal congénita se debe a una alteración de la esteroidogénesis suprarrenal, siendo la alteración más frecuente el déficit de 21-hidroxilasa.
- ✓ El déficit de 21-hidroxilasa se manifiesta en mujeres adultas con hirsutismo y alteraciones menstruales, y en el recién nacido, con ambigüedad genital y/o síndrome pierde-sal (hipotensión arterial, deshidratación, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica), y su diagnóstico se establece determinando la concentración de 17-hidroxiprogesterona en suero.

Casos Clínicos

Mujer de 73 años con antecedentes personales de hipertensión arterial y DM tipo 2 bien controlada con terapia oral que acude al Servicio de Urgencias por clínica progresiva de 2 meses de evolución consistente en astenia y debilidad progresiva con incapacidad para la deambulación en los días previos, hirsutismo facial progresivo, aparición de hematomas generalizados (Imagen 1), sangrado vaginal de 1 mes de evolución y deterioro de las cifras de presión arterial y cifras de glucemia. En el Servicio de Urgencias se objetivan cifras de presión arterial de 190/100 mmHg y los siguientes resultados analíticos: glucemia venosa, 384 mg/dl; creatinina plasmática, 1,6 mg/dl; Na plasmático, 145 mEq/l; K plasmático, 2,9 mEq/l; recuento leucocitaria total, 12.320/mm³ (N: 90%); pH venoso, 7,6; HCO₃⁻, 36 mmol/l. ¿Cuál es el diagnóstico sindrómico más probable de la paciente?

- 1) Hiperaldosteronismo primario.
- 2) Feocromocitoma.



- 3) Síndrome de Cushing.
- 4) Insuficiencia suprarrenal primaria.

RC: 3

La presencia en esta paciente de hirsutismo, debilidad muscular de predominio proximal, fragilidad capilar, hipertensión arterial y deterioro del control glucémico, junto con hipopotasemia con alcalosis metabólica debe conducir inmediatamente a la sospecha clínica de un síndrome de Cushing. De las características clínicas que acontecen en el síndrome de Cushing del adulto la plétora facial, la aparición de estrías rojo-vinosas, la fragilidad capilar y la debilidad muscular o miopatía proximal son las que presentan una mayor especificidad para el diagnóstico, aunque no son muy sensibles. Por otro lado, la aparición brusca de la clínica junto con las alteraciones iónicas y del equilibrio ácido-base (hipopotasemia con alcalosis metabólica) son típicas de un síndrome de Cushing agresivo bien de origen ectópico (carcinoma de células pequeñas) o adrenal (carcinoma adrenal).

Se procede al ingreso en planta de la paciente para confirmación diagnóstica. ¿Cuál sería el proceder diagnóstico más adecuado en este momento?

- 1) Realización de TC torácica.
- 2) Confirmación bioquímica del síndrome de Cushing.
- 3) Realización de TC abdominal.
- 4) OctreoScan.

RC: 2

Ante la sospecha clínica de síndrome de Cushing se debe proceder siempre, antes de la realización de ninguna prueba de imagen, a la confirmación bioquímica del mismo. Para ello se utiliza como pruebas de primera línea la determinación de cortisol urinario, las pruebas de supresión con dosis bajas de dexametasona (test de Nugent o Liddle) o la determinación de cortisol salival nocturno. El diagnóstico se confirma con la positividad de dos de estas pruebas. En casos con resultados no definitivos se utilizan pruebas de segunda línea como el cortisol sérico nocturno o la administración de CRH tras supresión débil de Liddle. Una vez establecido el diagnóstico bioquímico, se procede al diagnóstico etiológico, inicialmente mediante la determinación de ACTH que permite establecer la causa del Cushing como ACTH-independiente (origen adrenal) o ACTH-dependiente (origen central o ectópico).

Los resultados del estudio bioquímico de la paciente son los siguientes: cortisol urinario en dos muestras de 24 horas > 800 µg (límite superior de la normalidad, 140 µg/24 h); cortisol plasmático tras supresión con 1 mg de dexametasona nocturno, 25 µg/dl; DHEA-S, 920 µg/dl (límite superior, 450 µg/dl); testosterona total, 6 ng/ml (límite superior, 0,65 ng/ml); androstendiona, 8 ng/ml (límite superior, 4,5 ng/ml); 17-OH-progesterona, 6 ng/ml (límite superior, 3 ng/ml); 17-β-estradiol, 415 µg/ml (límite superior, 400 µg/ml) y ACTH < 1 pg/ml. ¿Cuál sería la prueba de imagen a realizar a continuación para confirmar el diagnóstico etiológico de sospecha?

- 1) TC abdominal de corte fino ante la sospecha de carcinoma adrenal.
- 2) TC torácica ante la sospecha de carcinoma pulmonar de célula pequeña.
- 3) OctreoScan ante la sospecha de tumor carcinoide productor de CRH.
- 4) RM hipofisaria ante la sospecha de macroadenoma hipofisario productor de ACTH.

RC: 1

La paciente presenta dos pruebas bioquímicas inequívocamente positivas (cortisol urinario más de 3 veces por encima del rango superior de la normalidad y ausencia de supresión tras la administración de 1 mg de DXM nocturno), que confirma el diagnóstico de presunción junto con un nivel de

ACTH plasmático < 5 pg/ml, que establece la etiología adrenal del síndrome de Cushing. La presencia de niveles de DHEA-S y precursores de la esteroidogénesis elevados, junto con la clínica comentada previamente, orienta hacia la presencia de un carcinoma suprarrenal siendo la prueba de imagen de elección la TC abdominal de corte fino.

Se procede a realización de TC abdominal (Imagen 2) que muestra una masa de contornos lobulados dependiente de glándula suprarrenal derecha de 14 cm de diámetro mayor con zonas hipodensas sugestivas de necrosis y calcificaciones heterogéneas y que contacta con estructuras adyacentes. Se observa una LOE hepática de 2 cm en lóbulo hepático izquierdo compatible con metástasis. Se completa estudio con TC torácica en la que no se objetivan lesiones compatibles con metástasis. ¿Cuál sería el proceder terapéutico inicial de elección en este momento?

Imagen 2



- 1) Adrenalectomía bioquímica como tratamiento exclusivo.
- 2) Radioterapia local paliativa.
- 3) Tratamiento combinando quimioterapia y radioterapia con intención curativa.
- 4) Adrenalectomía unilateral y escisión de lesión metastásica previa normalización de cortisolemia farmacológicamente.

RC: 4

El carcinoma adrenal presenta muy mal pronóstico, con supervivencias inferiores al 30% a los 5 años, en estadios avanzados (invasión local o metástasis ganglionares o a distancia). No obstante, la resección completa del tejido tumoral en aquellos pacientes en los que ésta es posible, como el caso presentado, puede incrementar la supervivencia de los pacientes y disminuye la morbilidad relacionada con la hipersecreción hormonal. La preparación prequirúrgica con inhibidores de la síntesis de cortisol (ketoconazol, aminoglutetimida, metopirona o etomidato) o adrenolíticos (mitotano) disminuye las complicaciones relacionadas con el hipercortisolismo en el periodo perioperatorio. Mitotano presenta un efecto citotóxico directo añadido al control de la hipercortisolemia y es el fármaco de elección en el carcinoma suprarrenal. Su administración (± quimioterapia) estaría indicada en aquellos pacientes con elevado riesgo de recurrencia (tamaño mayor de 12 cm o alta tasa mitótica) pese a resección completa del tejido tumoral y en los pacientes en los que no se ha realizado resección del tumor o ésta no ha sido completa.