

Editorial

Adrenalectomía unilateral como tratamiento de la hiperplasia suprarrenal macronodular ACTH-independiente

J. ESTRADA GARCÍA

Servicio de Endocrinología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid. España.

La hiperplasia suprarrenal macronodular ACTH-independiente (AIMAH) es una enfermedad rara, responsable de menos del 1% de los casos de síndrome de Cushing endógeno¹. El síndrome clínico aparece durante la quinta o sexta décadas de la vida y no tiene predominio sexual, a diferencia de la enfermedad de Cushing y de los tumores suprarrenales unilaterales, más frecuentes en mujeres. La mayor parte de los casos son esporádicos, aunque se han descrito algunos con asociación familiar. Su etiología es desconocida. El tamaño de ambas suprarrenales está muy aumentado, con un peso de 10 a 100 veces el normal. Histológicamente se observan nódulos de tamaño variable—desde microscópicos hasta de varios centímetros de diámetro— y sin atrofia del tejido internodular. Existen dos poblaciones celulares: células grandes con citoplasma claro, vacuolas y núcleos densos, y células pequeñas con citoplasma eosinófilo.

El tratamiento de elección es la adrenalectomía bilateral^{1,2}, que resuelve completamente el síndrome de Cushing, aunque el paciente depende del tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y mineralcorticoides y está expuesto a episodios de insuficiencia suprarrenal aguda.

En los últimos años diversos estudios han demostrado en algunos casos la expresión de receptores ectópicos de membrana en el tejido suprarrenal patológico, para el péptido inhibitorio gástrico (GIP), catecolaminas, vasopresina, serotonina y hormona luteinizante (LH), entre otros, probablemente como consecuencia de la desdiferenciación de las células suprarrenales. La posibilidad de que estas hormonas estimulen el crecimiento y la proliferación celular y sean responsables de la progresión de la hiperplasia suprarrenal no ha sido claramente demostrada. En cambio sí parece

clara su participación en la estimulación de la síntesis de cortisol^{3,4}. Así, en estos pacientes con AIMAH el hipercortisolismo no es “autónomo” sino que depende de estímulos que no están sometidos al *feed back* negativo del cortisol.

La identificación de estos receptores ectópicos ha permitido el uso de terapias farmacológicas específicas que en algunos casos pueden ser una alternativa a la adrenalectomía bilateral. Mediante el tratamiento con octreótido se han obtenido mejorías a corto plazo en los niveles de cortisol en pacientes con receptores para GIP^{5,6,7}. El control a largo plazo del hipercortisolismo se ha conseguido con propranolol en un paciente con receptores β -adrenérgicos⁸ y con leuprolide en otro con receptores para LH⁹. A pesar de estos resultados esperanzadores, la adrenalectomía bilateral sigue siendo considerada el tratamiento de elección.

En los pacientes con AIMAH la esteroidogénesis es relativamente ineficaz. Las suprarrenales están muy aumentadas de tamaño, con un peso combinado que suele superar los 100 g, aunque los niveles de cortisol libre urinario están moderadamente elevados y el síndrome clínico es discreto y, en general, de larga evolución. Algún estudio ha demostrado que el contenido de cortisol en el tejido suprarrenal de pacientes con AIMAH es más bajo que en los adenomas productores de cortisol y que en glándulas suprarrenales normales¹⁰. Otros estudios ponen de manifiesto que las enzimas de la esteroidogénesis se localizan de manera diferente en los dos tipos celulares que se encuentran en las suprarrenales en casos de AIMAH^{11,12}. Esta esteroidogénesis ineficaz ha hecho considerar la posibilidad de que una resección parcial del tejido patológico (adrenalectomía unilateral) pueda ser suficiente para corregir el hipercortisolismo.

La experiencia con adrenalectomía unilateral previamente publicada se limita a dos casos con escaso seguimiento^{8,13}. Nosotros hemos tratado mediante adrenalectomía unilateral, con extirpación de la glándula de mayor tamaño, a cuatro pacientes con síndrome de Cushing secundario a AIMAH¹⁴. El peso de las glándulas extirpadas osciló entre 26 y 210 g. En los cuatro casos los niveles de cortisol se normalizaron

Correspondencia: Dr. J. Estrada García.
 Servicio de Endocrinología. Clínica Puerta de Hierro.
 C/ San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.
 Correo electrónico: tlucasm@eresmas.com

Manuscrito recibido el 16-7-2002; aceptado para su publicación el 24-1-2003.

(en dos pacientes en el postoperatorio inmediato y en los otros dos después de varios meses de insuficiencia suprarrenal). Tras un seguimiento medio de 78,8 (30-137) meses, todos los pacientes tienen niveles de cortisol plasmático y urinario normales, aunque persisten sin ritmo circadiano y no supresibles con dexametasona, como consecuencia del carácter "ACTH-independiente" de la función de la glándula contralateral. Estas anomalías funcionales cualitativas son similares a las observadas en los casos de síndrome de Cushing subclínico de algunos pacientes con incidentalomas suprarrenales. Aunque se ha considerado la posibilidad de que estas alteraciones puedan incrementar el riesgo de hipertensión, obesidad y osteopenia, los pocos estudios realizados no han demostrado un incremento de la morbilidad a largo plazo¹⁵.

Aunque es posible que después de la adrenalectomía unilateral se produzca un crecimiento progresivo de la glándula contralateral con reaparición del hipercortisolismo que obligue a completar la adrenalectomía, nuestra experiencia demuestra que no es una eventualidad esperable. En la tomografía computarizada (TC) realizada entre 5 y 10 años después de la cirugía no observamos crecimiento de la suprarrenal contralateral. Además, el hipercortisolismo no reapareció en ningún caso después de un seguimiento medio de 6 (2,5-11,4) años.

En nuestra experiencia la adrenalectomía unilateral es un tratamiento seguro y efectivo para el síndrome de Cushing secundario a AIMAH. Mantiene la corrección del hipercortisolismo a largo plazo y no obliga a un tratamiento sustitutivo permanente.

BIBLIOGRAFÍA

- Lieberman SA, Eccleshall TR, Feldman D. ACTH-independent massive bilateral adrenal disease (AIMBAD): a subtype of Cushing's syndrome with major diagnostic and therapeutic implications. *Eur J Endocrinol* 1994;131:67-73.
- Stratakis CA, Kirschner LS. Clinical and genetic analysis of primary bilateral adrenal diseases (micro and macronodular disease) leading to Cushing's syndrome. *Horm Metab Res* 1998;30:456-63.
- Mircescu H, Jilwan J, N'Diaye N, Bourdeau I, Tremblay J, Hamet P, et al. Are ectopic membrane hormone receptors frequently present in adrenal Cushing's syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3531-6.
- Lacroix A, N'Diaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 2001;22:75-110.
- Reznik Y, Allali-Zerah V, Chayvialle JA, Leroyer R, Leymarie P, Travert G, et al. Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *N Engl J Med* 1992;327:981-6.
- Croughs RJ, Zelissen PM, Van Vroonhoven ThJ, Hofland LJ, N'Diaye N, Lacroix A, et al. GIP-dependent adrenal Cushing's syndrome with incomplete suppression of ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:235-40.
- De Herder W, Hofland LJ, Usdin TB, de Jong FH, Uitterlinden P, van Koetsveld P, et al. Food-dependent Cushing's syndrome resulting from abundant expression of gastric inhibitory polypeptide receptors in adrenal adenoma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3168-72.
- Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G, Bouvier M, Hamet P. Brief report: propranolol therapy for ectopic β -adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:1429-34.
- Lacroix A, Hamet P, Boutin JM. Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1999;341:1577-81.
- Morioka M, Ohashi Y, Komatsu F, Jin TX, Suyama B, Tanaka H. ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH): report of two cases and the analysis of steroidogenic activity in adrenal nodules. *Endocr J* 1997;44:65-72.
- Sasano H, Suzuki T, Nagura H. ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia: immunohistochemical and in situ hybridization studies of steroidogenic enzymes. *Mod Pathol* 1994;7:215-9.
- Wada N, Kubo M, Kijima H, Ishizuka T, Saeki T, Koike T, et al. Adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia: immunohistochemical studies of steroidogenic enzymes and post-operative course in two men. *Eur J Endocrinol* 1996;134:583-7.
- N'Diaye N, Hamet P, Tremblay J, Boutin JM, Gaboury L, Lacroix A. Asynchronous development of bilateral nodular adrenal hyperplasia in gastric inhibitory polypeptide-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2616-22.
- Lamas C, Alfaro J, Lucas T, Lecumberri B, Barceló B, Estrada J. Is unilateral adrenalectomy an alternative treatment for ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia?: long-term follow-up of four cases. *Eur J Endocrinol* 2002;146:237-40.
- Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:43-56.