

REMISSION OF HYPERCORTISOLISM AFTER UNILATERAL ADRENALECTOMY IN A PATIENT WITH PERSISTENT CUSHING'S DISEASE AND MACRONODULAR ADRENAL HYPERPLASIA

A 22 years old female patient was initially referred to our department in January 1997 with symptoms and signs consistent with hypercortisolism. The basal hormonal study and functional testing and imaging oriented towards a pituitary origin. An inferior sinus petrosus venous sampling after CRH stimulus confirmed the pituitary origin of ACTH hypersecretion. After transsphenoidal resection of a pituitary microadenoma, analytical and clinical remission was achieved, with relapse three years later, so a new transsphenoidal surgery was performed and stereotactic fractionated radiation therapy was administered. In subsequent years, cortisol hypersecretion persisted, requiring continued medical treatment with increasing doses of adrenolytic drugs. In its evolution, ACTH levels showed a downward trend and abdominal CT scan showed a hypodense mass of 21×41 mm in the left adrenal. Iodocholesterol scan also showed increased uptake at this level. Based on these findings and given the persistence of hypercortisolism, left adrenalectomy was ultimately carried out by laparoscopic surgery in May 2008. After this new surgery, signs and symptoms of hypercortisolism improved markedly, and glucocorticoid replacement was needed. Although in this case the functional autonomy of the nodule is not firmly established, the efficacy of unilateral adrenalectomy is clear.

Key words: Cushing's disease. Macronodular adrenal hyperplasia. Laparoscopic adrenalectomy.

Remisión del hipercortisolismo tras suprarrenalectomía unilateral en paciente con enfermedad de Cushing persistente e hiperplasia adrenal macronodular

MARÍA DE LA O CABANILLAS, CARLOS GUZMÁN, PILAR RODRÍGUEZ, FRANCISCO MORALES, PILAR BEATO Y RAFAEL HERNÁNDEZ

Hospital Infanta Cristina. Badajoz. España.

Mujer de 22 años remitida en enero de 1997 a nuestro servicio con síntomas y signos de hipercortisolismo. El estudio hormonal y las pruebas funcionales y de imagen orientan a un origen hipofisario. Se realizó un cateterismo de senos petrosos inferiores que confirmó el diagnóstico de enfermedad de Cushing. Tras cirugía transesfenoidal se produjo remisión del cuadro, con recidiva a los 3 años, por lo que se realizó nueva cirugía hipofisaria y se remitió a la paciente para radioterapia. En años sucesivos persistió la hipersecreción de cortisol, lo que obligó al tratamiento adrenolítico continuado. En su evolución, las concentraciones de corticotropina mostraban tendencia a reducirse y una tomografía computarizada de abdomen mostró una masa hipodensa de 21×41 mm en la suprarrenal izquierda. La gammagrafía con yodocolesterol presentaba también una mayor captación a ese nivel. Basándonos en estos hallazgos y dada la persistencia del hipercortisolismo clínico y analítico, se decidió realizar una suprarrenalectomía izquierda vía laparoscópica. Tras esta nueva intervención, se hizo evidente una progresiva mejoría clínica y analítica, e incluso fue necesario el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides. Aunque en el presente caso la autonomía funcional del nódulo no queda sólidamente demostrada, la eficacia de la suprarrenalectomía unilateral plantea con más firmeza esa hipótesis.

Palabras clave: Enfermedad de Cushing. Hiperplasia adrenal macronodular. Suprarrenalectomía laparoscópica.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing con frecuencia entraña dificultad para establecer el origen de la hipersecreción endógena de cortisol y la fuente de secreción en los casos dependientes de corticotropina (ACTH).

El presente caso ilustra cómo la estimulación continua de ACTH podría derivar en una hipersecreción adrenal autónoma de cortisol, con lo que se dificultan aún más el diagnóstico y la posibilidad de plantear otras opciones terapéuticas.

Correspondencia: Dra. M.O. Cabanillas.
Correo electrónico: mariolacabanillas@hotmail.com

Manuscrito recibido el 15-3-2009 y aceptado para su publicación el 20-7-2009.

CASO CLÍNICO

Mujer de 34 años remitida por primera vez a nuestras consultas a la edad de 22 años. Mostraba entonces síntomas y signos compatibles con hipercortisolismo. En la exploración física presentaba estrías violáceas abdominales y axilares, almohadilla grasa occipital y supraclavicular, hirsutismo facial y alopecia de distribución androgénica.

El estudio hormonal basal detectó una marcada elevación del cortisol libre urinario (CLU) ($476 \mu\text{g}/24 \text{ h}$) y falta de supresión nocturna del cortisol (cortisol a las 23.00 de $8,5 \mu\text{g}/\text{dl}$).

Las concentraciones de ACTH no se encontraban frenadas (basal de $34 \text{ pg}/\text{ml}$ y $39,2 \text{ pg}/\text{ml}$ a las 23.00), y otras hormonas suprarrenales estaban también elevadas (DHEA, $551 \mu\text{g}/\text{dl}$; androstendiona, $6,91 \mu\text{g}/\text{dl}$), lo que indicaba el diagnóstico de hipercortisolismo dependiente de ACTH.

La prueba de supresión con dosis altas de dexametasona ($2 \text{ mg}/6 \text{ h}/48 \text{ h}$) produjo un descenso significativo en las concentraciones de cortisol (CLU, $17 \mu\text{g}/24 \text{ h}$), muy superior al 50% del valor basal ($419 \mu\text{g}/24 \text{ h}$). Tras la administración de metopirona ($30 \text{ mg}/\text{kg}$ a las 23.00) se apreciaba un incremento en la ACTH (basal, $34 \text{ pg}/\text{ml}$; $54 \text{ pg}/\text{ml}$ tras estímulo), ambos hallazgos compatibles con enfermedad de Cushing.

Una tomografía computarizada toracoabdominal no mostró alteraciones significativas, mientras que en la resonancia magnética (RM) hipofisaria había una imagen de 5 mm localizada en la hemihipófisis derecha que podría corresponder a un microadenoma.

No obstante, dada la falta de especificidad de la RM y que el hallazgo radiológico no era concluyente, se decidió practicar un cateterismo de senos petrosos inferiores, que confirmó el diagnóstico de hipercortisolismo dependiente de ACTH de origen hipofisario.

Tras la cirugía transesfenoidal, se produjo la remisión de la enfermedad, aunque a los 3 años reapareció la clínica de hipercortisolismo. El estudio hormonal basal, las pruebas funcionales y de imagen realizadas en ese momento confirmaban la recidiva del hipercortisolismo endógeno dependiente de ACTH, de probable origen hipofisario.

En 2003 se realizó nueva cirugía hipofisaria, sin mejoría posterior, por lo que se remitió a la paciente a un centro de referencia para radioterapia. En años sucesivos persistió la hipersecreción de cortisol, y fue preciso mantener el tratamiento médico adrenolítico a dosis crecientes.

En controles posteriores se objetivó una tendencia a la disminución en las concentraciones de ACTH (mínima basal, $10,3 \text{ pg}/\text{ml}$), aunque persistían las concentraciones elevadas de CLU y la falta de supresión con dosis bajas de dexametasona: CLU, $140,8 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ (con $400 \text{ mg}/\text{día}$ de ketoconazol) y cortisol, $21 \mu\text{g}/\text{dl}$ tras administración de 1 mg de dexametasona.

Una tomografía computarizada abdominal con contraste intravenoso mostró entonces una masa de $21 \times 41 \text{ mm}$ localizada a nivel de la glándula suprarrenal izquierda, hipodensa (-3 UH), compatible con hiperplasia macronodular, sin otros hallazgos patológicos. La gammagrafía con yodocolesterol marcado mostró también un incremento de la captación a ese nivel. Dada la persistencia del hipercortisolismo clínico, aunque no se realizaron en ese momento pruebas funcionales que confirmaran la autonomía del nódulo adrenal, se decidió indicar adrenalectomía izquierda vía laparoscópica.

El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica confirmó el diagnóstico de adenoma suprarrenal. En la analítica de control realizada tras la cirugía, ya sin tratamiento adre-



Fig. 1. Tomografía computarizada con contraste que muestra una masa de $21 \times 41 \text{ mm}$ en la glándula suprarrenal izquierda.

nolítico y con dosis sustitutivas de 30 mg de hidrocortisona, se objetivó una reducción evidente de las concentraciones plasmáticas de cortisol ($5,15 \mu\text{g}/\text{dl}$) y CLU ($24 \mu\text{g}/24 \text{ h}$). Asimismo se evidencia una importante mejoría clínica, con pérdida de peso significativa (12 kg en 6 meses), reducción de cifras tensionales y desaparición de los signos cushingoides.

DISCUSIÓN

La hiperfunción adrenal autónoma que acompaña a una hiperplasia macronodular en la enfermedad de Cushing persistente de larga evolución no es una complicación frecuente, aunque puede representar el estadio final de una hiperplasia difusa micronodular¹. En estos casos, la evolución de la hiperplasia macronodular puede ser hacia la desaparición tras la cirugía hipofisaria² o, como en nuestra paciente, resultar en una hiperproducción autónoma de cortisol.

El origen de la hipersecreción de cortisol por la formación macronodular adrenal podría explicarse por diferentes mecanismos, desconocidos e independientes del estímulo de la ACTH o como resultado de la recuperación en la secreción de ACTH por el tejido hipofisario remanente tras la cirugía³.

En este sentido, algunos autores abogan por realizar una suprarrenalectomía unilateral y radioterapia hipofisarias como alternativa a la suprarrenalectomía bilateral en los casos de enfermedad de Cushing persistente tras cirugía hipofisaria. Incluso se podría plantear en ciertos casos como primera opción terapéutica, especialmente cuando las pruebas de imagen no son concluyentes o en pacientes en edad fértil.

La principal ventaja respecto a la cirugía hipofisaria es un retraso en la aparición de complicaciones, especialmente hipogonadismo, y respecto a la adrenalectomía bilateral para evitar la insuficiencia adrenal inicial o un síndrome de Nelson a más largo plazo⁴.

En nuestra paciente, aunque la hipótesis planteada (transformación del hipercortisolismo dependiente de ACTH en Cushing de origen adrenal) no queda sólidamente demostrada, la remisión del hipercortisolismo queda patente sobre todo por la necesidad de tratamiento sustitutivo glucocorticoideo tras la cirugía adrenal y la mejoría clínica, así como por la normalización de las cifras de cortisol libre y plasmático.

No obstante, como ocurre con no poca frecuencia, la posibilidad de una nueva recidiva en los próximos años hace especialmente necesario un seguimiento a más largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smals AG, Pieters GF, Van Haelst UJ, Kloppenborg PW. Macronodular adrenocortical hyperplasia in long-standing Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;58:25-31.
2. Aaron DC, Findling JW, Fitzgerald PA, Brooks RH, Fisher FE, Forsham L, et al. Pituitary ACTH dependency of nodular adrenal hyperplasia in Cushing's syndrome. Report of two cases and review of the literature. *Am J Med.* 1981;71:302-6.
3. Timmers HJLM, Van Ginneken EM, Wesseling P, Sweep CGJ. A patient with recurrent hypercortisolism after removal of an ACTH-secreting pituitary adenoma due to an adrenal macronodule. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:934-9.
4. Nagesser SK, Van Seters AP, Kievit J, Hermans J, Van Dulken H, Krans HMJ, et al. Treatment of pituitary-dependent Cushing's syndrome: long-term results of unilateral adrenalectomy followed by external pituitary irradiation compared to transsphenoidal pituitary surgery. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52:427-35.
5. Hermus R, Gerlach F, Pieters P, Smals AG, Gerard J, Pesman R, et al. Transition from pituitary-dependent to adrenal-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1988;318:966-70.
6. Chirag GP, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorner MO, Katznelson L, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:358-62.
7. Hammer GD, Tyrrel JB, Lambord KR, Applebury CB, Hannegan ET, Bell S, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: Initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:6348-57.
8. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallón R, Millán I, Díez S, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 1997;16:172-7.