

J. SALVADOR, F. GÓMEZ Y E. SANTOS

 Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica
 Universitaria de Navarra. Pamplona. España.

La aplicación de técnicas de imagen de alta definición como la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética ha hecho posible que la identificación de masas adrenales incidentales sea cada vez más frecuente. El estudio funcional de los incidentalomas adrenales permite comprobar que un porcentaje significativo de ellos se comporta de forma autónoma en lo que respecta a la secreción de cortisol, que se muestra independiente del control de las concentraciones de corticotropina. La aplicación de diferentes protocolos diagnósticos está permitiendo caracterizar mejor los incidentalomas adrenales desde el punto de vista funcional, lo que favorece la tipificación de situaciones de autonomía adrenocortical o síndrome de Cushing subclínico. Aun cuando son necesarios más estudios para establecer el impacto del hipercortisolismo subclínico sobre la esperanza de vida, existen evidencias de que se asocia con factores de riesgo cardiovascular y con el desarrollo de osteoporosis, lo que recalca la importancia de su detección, valoración y tratamiento. El desarrollo de la vía laparoscópica en el abordaje quirúrgico de las masas adrenales ofrece una opción terapéutica factible para el tratamiento de las masas adrenales hiperfuncionantes. Establecer qué casos de síndrome de Cushing subclínico son susceptibles de intervención terapéutica es uno de los retos actuales en la patología de la glándula suprarrenal.

SUBCLINICAL CUSHING'S SYNDROME

The use of high resolution imaging procedures has increased the identification of incidentally adrenal masses. When properly studied, adrenal incidentalomas show some biochemical features of adrenocortical autonomy in a significant number of cases, setting the basis for the diagnosis of subclinical Cushing syndrome. Recent evidences suggest that subtle glucocorticoid hypersecretion may be associated with metabolic syndrome, high cardiovascular risk and osteoporosis development. In fact, some patients with subclinical hypercortisolism due to adrenal incidentaloma get an improvement of hypertension and metabolic abnormalities following surgical treatment. These data raise several questions related to the need of evaluating and treating subclinical Cushing syndrome, specially when surgery can be performed by the less-aggressive laparoscopic approach. At present, the uniformity of diagnostic criteria, results of spontaneous follow-up and the effects of treatment of subclinical Cushing syndrome represent one of the most interesting challenges in adrenal pathology.

Key words: Adrenal incidentaloma. Subclinical Cushing. Adrenocortical autonomy. Adrenal mass.

DEFINICIÓN, CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y PREVALENCIA

El síndrome de Cushing subclínico (SCS) se define como la situación derivada de la producción glucocorticoidea autónoma que no cursa con síntomas o signos específicos de síndrome de Cushing¹. Entre los rasgos específicos destacan “la cara de luna llena”, acumulación grasa retrocervical, atrofia dérmica, miopatía proximal y estrías rojo-vinosas, que son estigmas propios de la repercusión clínica del hipercortisolismo franco. No son por tanto específicos, y en consecuencia pueden encontrarse englobados en el SCS la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipemia y la osteoporosis. Se considera que la función adrenocortical en el SCS no se encuentra sujeta al control por los mecanismos normales de retroalimentación, pero la producción de cortisol no es de la magnitud suficiente para provocar la expresión florida propia del síndrome de Cushing². La enfermedad es similar a la disfunción tiroidea subclínica, que se diagnostica basándose en alteraciones analíticas mínimas de la función tiroidea sin que se

Correspondencia: Dr. J. Salvador.
 Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universitaria de Navarra.
 Avda. Pío XII, 36. 31080 Pamplona. España.
 Correo electrónico: jsalvador@unav.es

Manuscrito recibido el 9-2-2004; aceptado para su publicación el 23-2-2004.

Palabras clave: Incidentaloma adrenal. Cushing subclínico. Autonomía adrenocortical. Masa adrenal.

acompañen de un cuadro clínico florido, lo cual no indica que sean situaciones necesariamente inocuas.

Algunos autores emplean indistintamente el término subclínico y preclínico o pre-Cushing¹. No obstante, existe consenso general en emplear el calificativo subclínico, dado que es la falta de traducción sintomática lo que caracteriza la enfermedad y no su progresión al síndrome de Cushing clásico, circunstancia que tiene lugar con poca frecuencia a corto plazo, tal y como se deduce de la diferente prevalencia de ambas entidades². Otros autores mantienen ambos términos, otorgando la condición preclínica cuando se asocia a comorbilidad como hipertensión o diabetes mellitus, y manteniendo el nombre subclínico cuando sólo existe la disfunción analítica³.

Debido a su aparentemente escasa o ausente sintomatología clínica, son las técnicas de imagen las que, al descubrir la existencia de una masa adrenal uni o bilateral, llevan a la realización de un estudio funcional que definirá el SCS⁴. Así pues, son los incidentalomas adrenales los que albergarán la causa y darán origen al diagnóstico de SCS en la mayoría de los casos.

La prevalencia media de incidentalomas adrenales como hallazgos de una tomografía axial computarizada es del 0,64%, mientras que en series de autopsias es del 2,3%⁵ y alcanza como máximo el 8,7%⁶. Es probable que conforme aumente la definición de las técnicas de imagen ambas cifras se acerquen más.

La prevalencia de SCS depende de los criterios que se apliquen para su diagnóstico, que son muy variables según los autores. En general, la prueba que con más frecuencia se incluye en el diagnóstico es la falta de supresión de cortisol tras la administración de dexametasona (ya sean 1 mg, 2 mg/día en 2 días o 8 mg/día en 2 días), que pone de manifiesto la independencia de la concentración de cortisol de la secreción de corticotropina (ACTH) hipofisaria que debiera resultar frenada por la toma de dexametasona⁷⁻¹⁰. Otras pruebas son la falta de ritmo circadiano, la disminución de la concentración basal de ACTH o su falta de elevación tras la administración de hormona liberadora de ACTH y la elevación de cortisol libre urinario. Algunos autores añaden también la captación unilateral de la masa en estudio gammagráfico con yodo-colesterol^{11,12}. Algunos estudios exigen la demostración de 3 de cualquiera de estas anomalías para establecer el diagnóstico de SCS¹², y otros, sólo la existencia de incidentaloma y falta de supresión con dexametasona¹³. La mayoría proponen la falta de supresión con dexametasona y al menos 2 alteraciones más de la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal^{11,14,15}. Algunos autores clasifican la situación por la eliminación de cortisol urinario¹⁶. En ocasiones se establecen los grados definitivo, probable y posible según exista aumento de cortisol urinario, no supresibilidad tras dexametasona o falten alguna de estas condiciones⁷.

Asumiendo que la autonomía adrenal ya presupone en sí misma la pérdida de mecanismos reguladores y un cierto grado de hiperfunción, probablemente la fal-

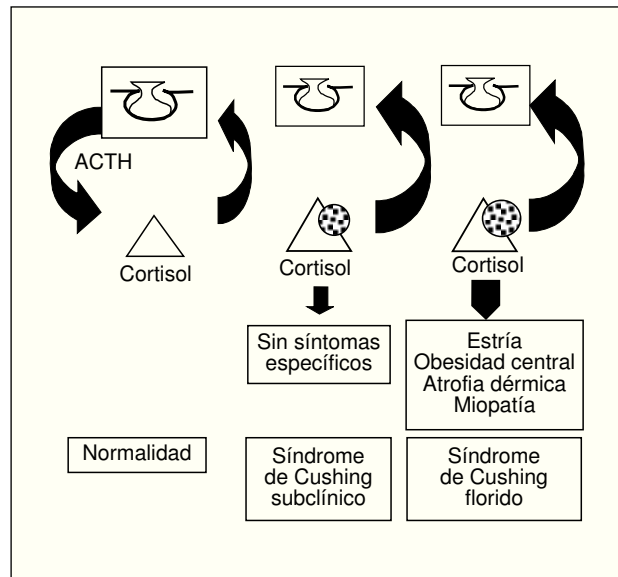


Fig. 1. Características clinicofuncionales del síndrome de Cushing subclínico y síndrome de Cushing florido con respecto a la normalidad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. ACTH: corticotropina.

ta de supresión tras la administración de dexametasona debe ocupar un lugar preferente para separar el diagnóstico de SCS del incidentaloma no funcionante. Tal como muestran los estudios en los que se comparan los incidentalomas no funcionantes con los que dan lugar a SCS y a síndrome de Cushing, parece que el SCS es una situación intermedia entre las otras 2 entidades^{1,8,17}. La microscopia electrónica proporciona más fundamento a este concepto, dado que es el desarrollo de mitocondrias, lisosomas y polisomas la diferencia más importante entre el SCS y el síndrome de Cushing¹⁸. Habida cuenta de que se observan casos en los que la autonomía adrenal no cursa con elevación de cortisol urinario, es razonable pensar que el SCS constituye una etapa en un espectro continuo de alteraciones que se inicia en el crecimiento de una masa normofuncionante que posteriormente se hace autónoma y, por último, genera una situación hiperfuncionante con repercusión subclínica o florida (fig. 1). En este esquema, el parámetro bioquímico que mejor diferenciaría el SCS del síndrome de Cushing sería la elevación mantenida de cortisol urinario¹⁹, que representa la medida integrada de la producción diaria de cortisol, cuyo aumento por encima de la normalidad durante un tiempo prolongado debe asociarse a traducción clínica específica (figs. 1 y 2). Dado que los síntomas clínicos específicos de hipercortisolismo pueden no expresarse obligatoriamente de forma completa, tiene interés caracterizar bioquímicamente cada enfermedad para así diferenciar la hiperfunción marginal de las formas oligosintomáticas de síndrome de Cushing.

La disparidad de criterios diagnósticos es en parte responsable de las discrepancias en los datos de prevalencia, repercusión clínica y evolución del SCS. Como

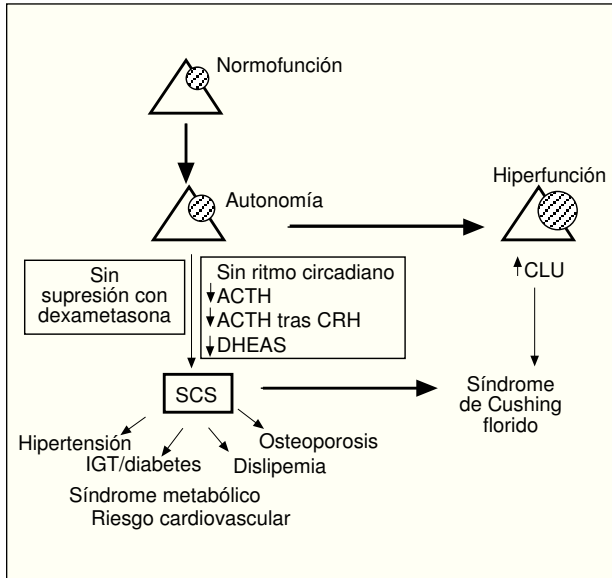


Fig. 2. Patrón analítico y curso evolutivo del síndrome de Cushing subclínico (SCS) y síndrome de Cushing florido. ACTH: corticotropina; CRH: hormona liberadora de ACTH; DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato; IGT: tolerancia alterada a la glucosa.

estimación media puede decirse que el SCS tiene lugar en torno al 10% de los incidentalomas adrenales, aunque en algunas series alcanza el 60%¹⁰. La posible mayor prevalencia en el sexo femenino proviene probablemente de la mayor frecuencia de exploraciones radiológicas abdominales que se llevan a cabo en mujeres. La prevalencia de incidentalomas aumenta con la edad²⁰.

Siempre que se habla de SCS se hace referencia al desarrollo de hipercortisolismo silente de origen adrenal. No obstante, se han apuntado criterios para la caracterización de la enfermedad de Cushing subclínica²¹.

ELEMENTOS ETIOLÓGICOS IMPLICADOS

Las causas de SCS se relacionan con las de los adenomas corticales y las de las hiperplasias macronodulares independientes de la secreción de ACTH. Otras masas adrenales como mielolipomas, hemorragias o lesiones metastásicas no son productoras de cortisol²⁰. Así pues, tanto las masas unilaterales como las bilaterales pueden dar lugar a SCS. La relación entre deficiencia de 21-hidroxilasa y génesis de adenomas corticales está aún por esclarecer, pues los incidentalomas adrenales son frecuentes en esta situación²², y a su vez es frecuente encontrar una respuesta exagerada de 17-hidroxiprogesterona en pacientes con incidentalomas²³.

Además de los estudios de genética molecular relacionados con el desarrollo de adenomas e hiperplasias funcionantes¹⁹, la identificación de receptores aberrantes y la sobreexpresión de receptores eutópicos en los adenomas corticales e hiperplasias macronodulares

suprarrenales independientes de la ACTH^{24,25} han abierto nuevas posibilidades fisiopatológicas, diagnósticas y terapéuticas²⁶. Al igual que estos mecanismos se encuentran implicados en casos de síndrome de Cushing por adenoma o hiperplasia macronodular independientes de ACTH, también se han observado en el SCS²⁷. Así pues, la participación de receptores para el péptido inhibitor gástrico, vasopresina, catecolaminas, gonadotropinas, interleucina 1 y serotonina puede tener un papel etiopatogénico en el SCS.

La identificación de SCS en pacientes con síndrome metabólico ha propiciado la hipótesis de que la hiperinsulinemia podría desempeñar un papel en la fisiopatología de los incidentalomas adrenales²⁸. No existen suficientes evidencias para confirmar esta posibilidad.

Los estudios epidemiológicos indican que cuanto mayor es el tamaño del incidentaloma más probable es su condición hipersecretora, como si existiera una relación entre volumen tisular y capacidad de producción de cortisol^{1,5,8}.

REPERCUSIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE CUSHING SUBCLÍNICO

La trascendencia del hallazgo del SCS viene dada por su posible repercusión clínica y por su capacidad de progresar hacia el desarrollo de síndrome de Cushing florido. Si asumimos que la autonomía adrenal del SCS comporta un mínimo grado de hiperfunción, no es descartable que pueda traducirse en alteraciones inespecíficas, pero no inocuas. Las alteraciones mejor estudiadas en este campo son las cardiovasculares, metabólicas y óseas (fig. 2).

Son numerosas las series de SCS que muestran la asociación de esta entidad con una prevalencia aumentada de hipertensión arterial^{1,9,17,20,28,29}. Esta observación se extiende también a incidentalomas aparentemente no funcionantes, que, no obstante, muestran tasas inferiores a los catalogados como SCS^{9,30}. Las cifras medias de presión arterial en pacientes con SCS ocupan generalmente una posición intermedia entre la normalidad y el síndrome de Cushing^{17,29}, lo cual recalca la idea de que el SCS no es más que un estadio intermedio en un espectro continuo que se extiende desde la normalidad y el incidentaloma no funcionante hasta el síndrome de Cushing.

Además de la hipertensión, también se ha observado que los pacientes con SCS poseen un grosor de la capa íntima-media arterial—un indicador directo de arteriosclerosis— superior a la de los sujetos sanos³¹ en el marco de un cúmulo de alteraciones propias del síndrome metabólico (fig. 2). Este fenómeno se halla presente también en el hipercortisolismo florido³². Los mecanismos implicados en el efecto hipertensivo de la hiperfunción glucocorticoidea son probablemente diversos. Tanto la retención hídrica como la inhibición de las isoformas de óxido nítrico sintasa y el aumento de la concentración de eritropoyetina pueden partici-

par en la elevación de las cifras de presión arterial que genera la hipercortisolemia³³.

Desde el punto de vista metabólico, numerosas series han descrito un aumento de la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y observado menores tasas de insulinosensibilidad en incidentalomas y SCS que en sujetos controles^{28,34}. Es frecuente que los puntos tardíos de glucemia e insulinemia tras sobrecarga oral de glucosa muestren diferencias respecto a individuos sanos²⁹. De hecho, se aconseja realizar una sobrecarga oral de glucosa para el estudio de la tolerancia hidrocabonada en pacientes con SCS, dado que con frecuencia su glucemia basal es normal²⁸.

Además de la superior prevalencia de obesidad respecto a sujetos sanos que se observa en la mayoría de los estudios^{9,17,30}, la distribución adiposa, que se presenta más centrípeta en los incidentalomas adrenales y adopta un patrón más próximo al síndrome de Cushing que a la normalidad²⁹, puede ejercer un papel etiopatogénico en la superior prevalencia tanto de hipertensión como de diabetes o intolerancia hidrocabonada mediante la generación de un flujo aumentado de ácidos grasos libres al hígado y la consiguiente resistencia insulínica. La asociación de hipertensión arterial, hiperglucemia posprandial, hipertrigliceridemia, hiperfibrinogenemia y reducción de sensibilidad insulínica ha relacionado el SCS y en general el incidentaloma adrenal con el síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular aumentado^{31,34}, lo que ofrece una nueva perspectiva de la trascendencia del SCS en la calidad y esperanza de vida que habrá que confirmar en estudios longitudinales a largo plazo.

Se ha descrito que hasta un 2% de los pacientes con diabetes tipo 2 descompensada pueden presentar diferentes grados de hipercortisolismo clínicamente enmascarado que puede ser, al menos en parte, responsable de la descompensación hiperglucémica crónica³⁵.

Los efectos sobre la masa ósea son más controvertidos. En general se observa una disminución de los marcadores de aposición ósea, especialmente osteocalcina^{13,36}, con variabilidad en los indicadores de resorción como piridinolina, deoxipiridinolina o telopéptido carboxiterminal del colágeno, lo que constituye un sustrato para el desarrollo de osteoporosis. También es frecuente encontrar aumento de parathormona en relación con malabsorción cálcica e hiper calciuria inducida por efecto glucocorticoideo^{13,16}. Algunos estudios han objetivado disminución de masa ósea respecto a controles o entre pacientes con incidentalomas adrenales separados por la eliminación de cortisol libre urinario¹⁶. El esqueleto axial, con predominio en el tejido óseo trabecular, es el más afectado. Por norma general, la mayor actividad adrenal se relaciona con mayor afectación ósea especialmente en mujeres posmenopáusicas^{13,16,37,38}, aunque también se ha confirmado en varones eugonadales con SCS³⁹. El hipercortisolismo reduce la función osteoblástica y favorece la apoptosis de osteoblastos y osteocitos, además de promover la resorción ósea en las etapas iniciales³⁶.

Al igual que en otras comorbilidades asociadas, las alteraciones de los parámetros de aposición ósea muestran un grado de intensidad progresivo entre controles, incidentalomas adrenales, SCS y síndrome de Cushing⁴⁰.

En contraste con estos hallazgos, otros estudios observan pequeñas desviaciones de los parámetros metabólicos óseos, especialmente osteocalcina y telopéptido carboxiterminal del colágeno en incidentalomas adrenales⁴¹, sin encontrar variaciones en la densidad mineral ósea vertebral entre controles, pacientes con incidentalomas adrenales e individuos con SCS⁴². Es posible que no sólo los criterios diagnósticos, sino también las características de las poblaciones estudiadas (sexo, menopausia, condiciones nutricionales, raciales, etc.) y el propio tiempo de evolución del SCS puedan ser responsables de estas discrepancias.

La identificación de la disminución de marcadores de aposición y aumento de los de resorción puede constituir un precursor del desarrollo de osteoporosis, y ayudar así a seleccionar a los pacientes que deben ser seguidos evolutivamente de forma más exhaustiva.

Además de las alteraciones hormonales propias de la autonomía de la función adrenocortical, se ha descrito una reducción de la respuesta de la hormona del crecimiento a la hormona liberadora de hormona de crecimiento que se normaliza con pretratamiento con arginina, lo que indica que los incidentalomas adrenales cursan con un tono somatostatínérgico elevado⁴³, cuya utilidad diagnóstica y repercusiones deben evaluarse en posteriores estudios.

La existencia de otras alteraciones como trastornos psiquiátricos, de la coagulación o la presencia de excesiva fragilidad capilar⁴⁴ debe estudiarse en profundidad.

En consecuencia, el llamado SCS no es tan asintomático como inicialmente se pensó, dado que se asocia con frecuencia a hipertensión arterial, diabetes tipo 2, dislipemia, síndrome metabólico y alteraciones del metabolismo y de la masa ósea.

Además de los estudios que evalúan comparativamente la comorbilidad de pacientes con SCS y controles, la respuesta clínica al tratamiento quirúrgico orienta a la posible dependencia de las enfermedades asociadas del adenoma o hiperplasia cortical intervenidos.

En las series en que se valora la evolución de la tasa de enfermedades asociadas tras la cirugía del incidentaloma, se pone de manifiesto una reducción en la prevalencia de obesidad, hipertensión arterial y diabetes tipo 2, hiperfibrinogenemia y riesgo cardiovascular^{9,15,17,30,31,45}. Los estudios llevados a cabo para valorar el metabolismo óseo revelan una elevación de la densidad ósea en la región lumbar⁴⁶.

Estos datos confirman la relación etiológica entre incidentaloma productor de SCS y comorbilidad asociada, a la vez que demuestran la eficacia del tratamiento quirúrgico en su control evolutivo.

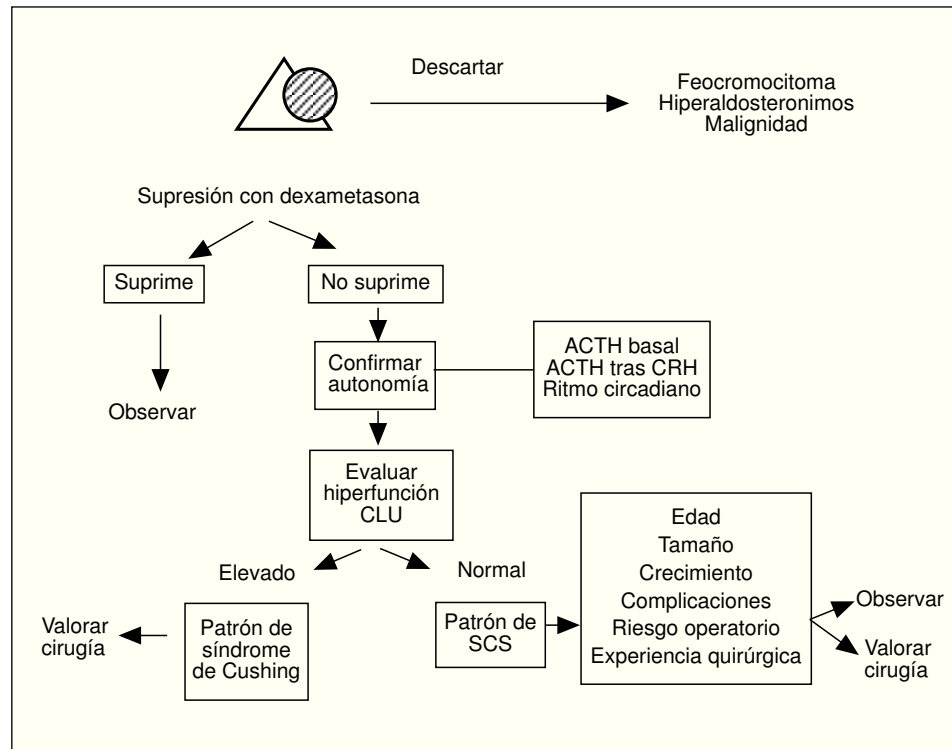


Fig. 3. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del incidentaloma adrenal y del síndrome de Cushing subclínico (SCS). CLU: cortisol libre urinario; ACTH: corticotropina; CRH: hormona liberadora de ACTH.

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

La valoración diagnóstica de los incidentalomas adrenales, además de orientarse hacia el estudio de un posible feocromocitoma, hiperaldosteronismo, tumoración secretora de andrógenos o la discriminación de su benignidad o malignidad²⁰, debe plantearse con el fin de descartar una situación de autonomía adrenocortical. La elevada frecuencia de SCS entre las series de incidentalomas exige un abordaje diagnóstico específico.

La necesidad de su identificación proviene de la conveniencia de prevenir el desarrollo de síndrome de Cushing, disponer de una ventana terapéutica adicional si la situación clínica así lo aconseja y evitar el desarrollo de insuficiencia suprarrenal posquirúrgica tras la extirpación del incidentaloma.

El esfuerzo diagnóstico debe ser mayor cuanto más probable es el planteamiento de una opción terapéutica directa, como es la cirugía del incidentaloma. La supresión con dexametasona a dosis bajas representa el procedimiento más sensible para diagnosticar autonomía adrenal (fig. 3). Aunque la supresión con 1 mg nocturno es la pauta más sencilla, la supresión con 2 mg diarios durante 2 días posiblemente ofrece mayor especificidad y menor número de falsos resultados⁸, especialmente si se evitan tratamientos previos con inductores del metabolismo hepático que pudieran falsear los resultados de la prueba generando falsos positivos. Alternativamente se ha propuesto administrar una dosis nocturna única de 3 mg¹⁷. El empleo de dosis bajas de dexametasona, no obstante, puede ofrecer la posibilidad de detectar grados incipientes de auto-

mía adrenal más tempranamente. En cualquier caso, deben revisarse los criterios de normalidad de la respuesta del cortisol plasmático y urinario, que en muchos estudios se indica deben ser más bajos que los considerados clásicamente.

La supresión de la concentración basal de ACTH y de su respuesta a la hormona liberadora de ACTH son otras manifestaciones de la autonomía de la secreción cortisólica y en general muestran buena correlación con las pruebas de supresión con dexametasona⁴⁷. Idéntica consideración cabe realizar acerca de la pérdida del ritmo circadiano de cortisol, dado que esta característica depende de la variación de las concentraciones de ACTH.

La estimación de cortisol libre urinario basal debe llevarse a cabo para descartar hipercortisolismo franco, aun cuando sea clínicamente silente (fig. 3). Sin embargo, la supresión con dexametasona se presenta como una prueba más sensible porque puede alterarse antes de que la eliminación diaria de cortisol alcance un rango patológico (fig. 2)¹⁹. La determinación de cortisol en orina deberá realizarse siempre que la prueba de supresión con dexametasona sea patológica.

Con frecuencia se observa supresión de la concentración de dehidroepiandrosterona sulfato, lo que se relaciona con la inhibición de la secreción de ACTH o con alteraciones biosintéticas propias del incidentaloma⁴⁸. Este hallazgo, que no es universal⁴⁹, podría contribuir a la fisiopatología y expresión clínica del SCS. Tanto la determinación de la respuesta de ACTH a la hormona liberadora de ACTH como la de la concentración de dehidroepiandrosterona sulfato

pueden contemplarse como pruebas de confirmación.

Otros trastornos biosintéticos, como el que refleja una respuesta exagerada de la 17-hidroxiprogesterona a la ACTH indicativa de deficiencia de 21-hidroxilasa, aparecen con frecuencia en los incidentalomas, si bien pueden atenuarse tras su tratamiento quirúrgico²³.

La gammagrafía suprarrenal con iodometil-colesterol informa acerca de la unilateralidad o bilateralidad de la captación. Los pacientes con autonomía adrenal e incidentaloma único muestran captación unilateral. La supresión de la captación de la glándula contralateral aumenta el riesgo de insuficiencia adrenal posquirúrgica tras extirpación del incidentaloma captante⁵⁰. Sin embargo, la gammagrafía es un procedimiento largo, caro y con efecto radiante. Se ha descrito que la captación unilateral, que sucede en el 46-61% de los incidentalomas^{10,51}, se relaciona con los resultados de la supresión con dexametasona y con la supresión de ACTH en plasma⁵², por lo que algunos autores plantean emplear la prueba bioquímica en lugar de la isotópica¹⁰, lo que obligaría a administrar cobertura con hidrocortisona si la prueba de supresión con dexametasona es anormal.

El uso de la tomografía computarizada por emisión de fotón único se ha descrito como potenciador de la capacidad diagnóstica de la gammagrafía suprarrenal en el estudio del SCS, y muestra correlaciones entre el porcentaje de captación, el tamaño de la masa y la concentración de ACTH³.

No debe olvidarse que los pacientes con hiperplasia macronodular independiente de la ACTH cursan habitualmente con captación bilateral. En los casos de autonomía adrenal con masas suprarrenales bilaterales en las técnicas de imagen, la gammagrafía es indispensable para establecer si la hiperfunción es compartida por ambas glándulas, lo que tiene evidentes implicaciones terapéuticas.

La valoración de la expresión de receptores aberrantes puede ser útil si se demuestra que las implicaciones terapéuticas derivadas son eficaces a largo plazo. Las pruebas a realizar son complejas y costosas dependiendo de los receptores que se desee evaluar²⁶.

En el marco del protocolo diagnóstico debe incluirse la valoración de posible comorbilidad asociada, como son las alteraciones de la tolerancia hidrocarbonada, hipertensión arterial, dislipemia y osteoporosis, cuya identificación puede afectar a la indicación terapéutica.

En la figura 3 se muestra un algoritmo diagnóstico aplicable a los incidentalomas adrenales y SCS.

EVOLUCIÓN NATURAL

Existen pocos estudios acerca de la evolución natural de los incidentalomas adrenales. En principio, entre el 0 y el 11% de los casos experimentan transición hacia un síndrome de Cushing florido⁵. El tamaño constituye un factor de riesgo del desarrollo de altera-

ciones hormonales. En un estudio reciente la probabilidad de aparición de alteraciones hormonales es superior si el tamaño es mayor de 3 cm⁵³. El riesgo que un incidentaloma no funcionante tiene de evolucionar hacia SCS es del 3,8% en el primer año y del 6,6% a los 5 años¹⁵. Con el paso del tiempo el porcentaje de pruebas funcionales que demuestran autonomía adrenocortical aumenta⁵³. Además, el riesgo de que exista transición entre SCS y síndrome de Cushing es del 12,5% después de un año¹⁵. Por tanto, la probabilidad de desarrollo o progresión de la hiperfunción cortisólica no es insignificante, lo que obliga a mantener un programa de seguimiento en todos los pacientes, en especial en aquéllos con comorbilidad que potencialmente pueda relacionarse etiológicamente con la autonomía adrenocortical. Además, de todos los incidentalomas, los que presentan alteraciones hormonales son los que muestran mayor riesgo de crecimiento^{53,54}. El riesgo de malignidad en las masas inicialmente benignas se encuentra en torno a 1 por 1.000.

Son necesarios más estudios longitudinales que partan de una identificación correcta de pacientes con SCS para conocer mejor su historia natural. Sin embargo, hoy por hoy es imprescindible realizar un seguimiento tanto funcional como morfológico de los pacientes con SCS, especialmente si se encuentran en grupos de riesgo de progresión de tamaño, de desarrollo de síndrome de Cushing o muestran patología potencialmente relacionada con hipercortisolemia.

INTERROGANTES EN EL TRATAMIENTO

Una vez conocidas las características, el efecto patógeno y la evolución del SCS, se plantean como interrogantes cuándo y a quién tratar.

A falta de estudios evolutivos más completos, en principio son susceptibles de tratamiento los pacientes con incidentalomas de tamaño grande o con signos evidentes de hipercortisolismo bioquímico (cortisol libre urinario elevado), aunque no presenten repercusión clínica específica o propia de síndrome de Cushing. En casos unilaterales, la adrenalectomía laparoscópica con cobertura esteroidea intraoperatoria es resolutive. En casos de afectación bilateral, la gammagrafía adrenal debe indicar si se debe actuar sobre una o sobre las 2 suprarrenales.

Las dudas surgen cuando existen signos iniciales de autonomía adrenocortical, como es la falta de supresibilidad tras dexametasona como única alteración funcional. En estos casos la matización de la indicación debe incluir la existencia de comorbilidad asociada con mal control, la edad, el riesgo quirúrgico y la colaboración de un cirujano laparoscópico experimentado que minimice la agresión quirúrgica. Cuanto más evidencias existan de la relación entre la alteración funcional suprarrenal y la morbilidad asociada, mayores serán las probabilidades de éxito. La experiencia vertida en la bibliografía favorece la actitud interven-

cionista cuando se ha establecido claramente el SCS. En estos casos está justificado profundizar en el estudio funcional, si bien el riesgo vital derivado de un control inadecuado de la hipertensión arterial o la diabetes mellitus es el que puede decidir la necesidad de tratar.

Aún no existen normas de actuación claras en esa encrucijada, que esperamos sea resuelta con una mayor profusión de estudios longitudinales que, además, permitirán esclarecer si se deben realizar programas de detección de SCS en pacientes con síndrome metabólico o en casos de osteoporosis resistente al tratamiento.

La aplicación de tratamiento con análogos de somatostatina, propanolol o análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas en casos en los que se demuestre funcionalmente la expresión de receptores aberrantes²⁶ requiere de la adquisición de más experiencia en su eficacia.

Recientemente se han publicado los efectos del tratamiento de adenomas suprarrenales mediante inyección percutánea, con control mediante tomografía computarizada, de ácido acético⁵⁵. Son necesarios más estudios con esta técnica antes de incorporar al protocolo de tratamiento este procedimiento, que inicialmente se muestra eficaz y poco agresivo, aunque no permite obtener la confirmación histológica de la masa.

CONCLUSIONES

Como conclusiones se pueden establecer las siguientes:

- El SCS se desarrolla en un porcentaje significativo de incidentalomas adrenales.
- Funcionalmente representa un estadio intermedio entre la normalidad y el síndrome de Cushing florido.
- El SCS se asocia con comorbilidad cardiovascular, metabólica y ósea.
- La identificación del SCS es importante tanto para valorar su papel en el desarrollo de enfermedades asociadas como para prevenir la insuficiencia suprarrenal que puede producirse tras su tratamiento quirúrgico.
- El tratamiento quirúrgico de los incidentalomas productores de SCS conduce a la reducción del riesgo cardiovascular y a la normalización de las alteraciones hormonales iniciales.
- Es necesario realizar un seguimiento evolutivo de los casos de incidentaloma adrenal. Se prestará especial atención a los de gran tamaño y a aquéllos con alteraciones hormonales iniciales.
- Tanto el establecimiento de protocolos diagnósticos uniformes como el seguimiento a largo plazo de los incidentalomas adrenales, ya sea en evolución espontánea como tras tratamiento, proporcionarán las claves definitivas de su prevalencia y de su impacto sobre la calidad y esperanza de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:43-56.
2. Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:539-46.
3. La Cava G, Imperiale A, Olianti C, Gheri GR, Ladu C, Manelli M, et al. SPECT semiquantitative analysis of adrenocortical ¹³¹I-6β-iodomethyl-norcholesterol uptake to discriminate subclinical and preclinical functioning adrenal incidentaloma. *J Nucl Med* 2003;44:1057-64.
4. Cook DM, Lynn Loriaux D. The incidental adrenal mass. *The Endocrinologist* 1996;6:4-9.
5. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2003;149:273-85.
6. Hedeland H, Ostberg C, Hokfelt B. On the prevalence of adrenocortical adenomas in autopsy material in relation to hypertension and diabetes. *Acta Med Scand* 1968;184:211-4.
7. Terzolo M, Osella G, Ali A, Boorretta G, Cesario F, Paccotti P, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol* 1998;48:89-97.
8. Tsagarakis S, Kokkoris P, Roboi C, Malagari C, Kaskarelis J, Vlassopoulou V, et al. The low-dose dexamethasone suppression test in patients with adrenal incidentalomas: comparisons with clinical eadrenal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1998;48:627-33.
9. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L, et al. Subclinical Cushing' syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1440-8.
10. Valli N, Catargi B, Ronci N, Vergnot V, Leccia F, Ferriere JM, et al. Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2001;144:401-8.
11. Morioka M, Fujii T, Matsuki T, Jo Y, Kobayashi T, Tanaka H, et al. Preclinical Cushing's syndrome: report on seven cases and review of the literature. *Int J Urol* 2000;7:126-32.
12. Grossrubatscher E, Vignati F, Possa M, Loli P. The natural history of incidentally discovered adrenocortical adenomas: a retrospective evaluation. *J Endocrinol Invest* 2001;24:846-55.
13. Hadjidakis D, Tsagarakis S, Roboti C, Sfakianakis M, Iconomidou V, Raptis SA, et al. Does subclinical hypercortisolism adversely affect the bone mineral density of patients with adrenal incidentalomas? *Clin Endocrinol* 2003;58:72-7.
14. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:637-44.
15. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 2002;146:61-6.
16. Torlontano M, Chiodini I, Pileri M, Guglielmi G, Cammisa M, Modoni S, et al. Altered bone mass and turnover in female patients with adrenal incidentaloma: the effect of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2381-5.
17. Reincke M, Nieke J, Krestin G, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:826-32.
18. Hirano D, Okada Y, Ishida H, Okada K. Electron microscopic study to compare preclinical Cushing's syndrome with overt Cushing's syndrome. *Int J Urol* 2002;9:193.
19. Bertherat J, Mosnier-Pudar H, Bertagna X. Adrenal incidentalomas. *Curr Opin Oncol* 2002;14:58-63.
20. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev* 1995;16: 460-84.
21. Takao T, Mimoto T, Yamamoto M, Hashimoto K. Preclinical Cushing disease. *Arch Intern Med* 2001;161:892-3.

22. Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:685-9.
23. Bondanelli M, Campo M, Trasforini G, et al. Evaluation of hormonal function in a series of incidentally discovered adrenal masses. *Metabolism* 1997;46:107-13.
24. Groussin L, Perlemoine K, Contesse V, Lefebvre H, Tabarin A, Thieblot P, et al. The ectopic expression of the gastric inhibitory polypeptide receptor is frequent in adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia, but rare in unilateral tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1980-5.
25. Tsagarakis S, Tsigos C, Vassiliou V, Tsiotra P, Pratsinis H, Kletsas D, et al. Food-dependent androgen and cortisol secretion by a gastric inhibitory polypeptide-receptor expressive adrenocortical adenoma leading to hirsutism and subclinical Cushing's syndrome: *in vivo* and *in vitro* studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:583-9.
26. 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.
27. Bourdeau I, D'Amour P, Hamet P, Boutin JM, Lacroix A. Aberrant membrane hormone receptors in incidentally discovered bilateral macronodular adrenal hyperplasia with subclinical Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5534-40.
28. Fernández Real JM, Ricart Engel W, Simó R, Salinas I, Webb SM, and the study group of Incidental Adrenal Adenoma. Study of glucose tolerance in consecutive patients harbouring incidental adrenal tumours. *Clin Endocrinol* 1998;49:53-61.
29. Garrapa GGM, Pantanetti P, Arnaldi G, Mantero F, Faloia E. Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5301-6.
30. Bernini G, Moretti A, Iacconi P, Miccoli P, Nami R, Lucani B, et al. Anthropometric, hemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *Eur J Endocrinol* 2003;148:213-9.
31. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4872-8.
32. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S, De Martino MC, Filipella M, Di Somma C, et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2527-33.
33. Whitworth JA, Mangos GJ, Kelly JJ. Cushing, cortisol and cardiovascular disease. *Hypertension* 2000;36:912-6.
34. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:998-1003.
35. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5808-13.
36. Francucci CM, Pantanetti P, Garrapa GG, Massi F, Arnaldi G, Mantero F. Bone metabolism and mass in women with Cushing's syndrome and adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol* 2002;57:587-93.
37. Chiodini I, Torlontano M, Carnevale V, Guglielmi G, Cammisa M, Trischitta V, et al. Bone loss rate in adrenal incidentalomas: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5337-41.
38. Tauchmanova L, Rossi R, Nuzzo V, et al. Bone loss determined by quantitative ultrasonometry correlates inversely with disease activity in patients with endogenous glucocorticoid excess due to adrenal mass. *Eur J Endocrinol* 2001;145:241-7.
39. Chiodini I, Tauchmanova L, Torlontano M, Battista C, Guglielmi G, Cammisa M, et al. Bone involvement in eugonadal male patients with adrenal incidentaloma and subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5491-4.
40. Sartorio A, Conti A, Ferrero S, Giambona S, Re T, Passini E, et al. Evaluation of markers of bone and collagen turnover in patients with active and preclinical Cushing's syndrome and in patients with adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 1998;1388:146-52.
41. Osella G, Terzolo M, Reimondo G, Piovesan A, Pia A, Termine A, et al. Serum markers of bone and collagen turnover in patients with Cushing's syndrome and in subjects with adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3303-7.
42. Osella G, Reimondo G, Peretti P, Ali A, Paccotti P, Angeli A, et al. The patients with incidentally discovered adrenal adenoma (incidentaloma) are not at increased risk of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:604-7.
43. Terzolo M, Bosoni S, Ali A, Doga M, Reimondo G, Milani G, et al. Growth hormone (GH) responses to GH-releasing hormone alone or combined with arginine in patients with adrenal incidentaloma: evidence for enhanced somatostatinergic tone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1310-5.
44. Ozmen S, Yavuzer R, Yazici I, Laftoglu O. Adrenal incidentaloma as a cause of postoperative exaggerated ecchymosis. *Ann Plast Surg* 2001;46:82-3.
45. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clin Endocrinol* 2001;54:797-804.
46. Luisetto G, Zangari M, Camozzi V, Boscaro M, Sonino N, Fallo F. Recovery of bone mineral density after surgical cure, but not by ketoconazole treatment in Cushing's syndrome. *Osteoporos Int* 2001;12:956-60.
47. Tsagarakis S, Roboti C, Kokkoris P, Vasilou V, Alevizaki C, Thalassinou N. Elevated post-dexamethasone suppression cortisol concentrations correlate with hormonal alterations of the hypothalamo-pituitary adrenal axis in patients with adrenal incidentalomas. *Clin Endocrinol* 1998;49:165-71.
48. Terzolo M, Osella G, Ali A, Borretta G, Magro GP, Termine A, et al. Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:740-4.
49. Bencsik Z, Szabolcs I, Kovacs Z, Ferencz A, Voros A, Kaszas I, et al. Low dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) level is not a good predictor of hormonal activity in nonselected patients with incidentally detected adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1726-9.
50. Gross MD, Shapiro B, Francis IR, Glazer GM, Bree RL, Arcomano MA, et al. Scintigraphic evaluation of clinically silent adrenal masses. *J Nucl Med* 1994;35:1145-52.
51. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregorian M, Macri C, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:55-62.
52. Bardet S, Rohmer V, Murat A, Guillemot C, Marechaud R, Chupin M, et al. ¹³¹I-6 β -iodomethylnorcholesterol scintigraphy: an assessment of its role in the investigation of adrenocortical incidentalomas. *Clin Endocrinol* 1996;44:587-96.
53. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2002;147:489-94.
54. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:5220-6.
55. Minowada S, Fujimura T, Takahashi N, Kishi H, Hasuo K, Minami M. Computed tomography-guided percutaneous acetic acid injection therapy for functioning adrenocortical adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5814-7.