

Revisión

CUSHING'S SYNDROME CAUSED BY ABERRANT ADRENAL RECEPTORS

Recent studies have shown that cortisol production in some cases of adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-independent Cushing's syndrome (previously suspected as being "autonomous") is actually regulated by aberrant membrane receptors. These receptors produce a chronic stimulus on adrenal cells unregulated by the usual glucocorticoid negative feedback, thus increasing chronic steroidogenesis and possibly stimulating cellular hyperplasia. Receptors of this type have been described in cases of Cushing's syndrome caused by a several hormones: gastric inhibitor peptide (GIP), arginine-vasopressin (AVP), catecholamines, LH/hCG, serotonin (5-HT) and others.

The molecular mechanisms leading to expression of this type of receptors in the adrenal cortex are still unknown. This new etiological variant of ACTH-independent Cushing's syndrome will lead (as is already happening) to the use of new pharmacological alternatives to adrenalectomy. Potentially, further studies will identify other aberrant receptors that induce steroidogenesis leading to Cushing's syndrome, as well as the presence of aberrant receptors in other endocrine and non-endocrine organs.

Key words: Cushing's syndrome. Aberrant receptors. Adrenocorticotrophic hormone.

Síndrome de Cushing por receptores corticosuprarrenales aberrantes

ELENA OUTEIRIÑO^a, MANUEL PENÍN^a
Y FERNANDO CORDIDO^{a,b}

^a*Servicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.*

^b*Departamento de Medicina. Universidade Da Coruña. A Coruña. España.*

En investigaciones recientes se ha demostrado que la producción de cortisol en algunos casos de síndrome de Cushing no dependiente de la corticotropina (previamente descritos como "autónomos") está regulada por la existencia de receptores de membrana aberrantes que producen un estímulo crónico de las células corticosuprarrenales, no regulado de forma negativa por glucocorticoides, y que conduce a un incremento crónico de la esteroidogénesis y (posiblemente) a la proliferación celular en la glándula. Se han descrito receptores de este tipo en casos de síndrome de Cushing para varias hormonas, entre ellas el péptido inhibidor gástrico (GIP), la arginina vasopresina (AVP), las catecolaminas, la lutropina/gonadotropina coriónica humana, la serotonina y otras. Los mecanismos moleculares que conducen a la aparición de este tipo de receptores en la corteza suprarrenal todavía son desconocidos. Esta nueva variante etiológica del síndrome de Cushing no dependiente de la corticotropina dará lugar (como así está ocurriendo) a la utilización de tratamientos farmacológicos alternativos a la adrenalectomía. Son probables la identificación futura de nuevos receptores aberrantes capaces de inducir la esteroidogénesis que causa el síndrome de Cushing y la descripción de receptores aberrantes en otros órganos endocrinos y no endocrinos.

Palabras clave: Síndrome de Cushing. Receptores aberrantes. Corticotropina.

INTRODUCCIÓN

Llamamos síndrome de Cushing (SC) al conjunto de manifestaciones clínicas consecuencia de un exceso crónico de glucocorticoides. Dicho exceso tiene 2 fuentes posibles: frecuentemente, su origen es ajeno al organismo que lo sufre (SC exógeno); menos habitualmente, esos corticoides que producen el SC se forman en la corteza suprarrenal (SC endógeno)¹.

El SC endógeno, a su vez, puede dividirse, según su origen, en 2 tipos: el SC dependiente de la corticotropina (en el que hay una hiperproducción de corticotropina, ya sea hipofisaria o extrahipofisaria) y el SC no dependiente de la corticotropina (causado por un tumor, benigno o maligno, o una hiperplasia en la corteza supra-

Correspondencia: Dr. F. Cordido.
Servicio de Endocrinología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: fernando_cordido@canalejo.org

Manuscrito recibido el 17-8-2006 y aceptado para su publicación el 11-12-2006.

TABLA 1. Etiología del síndrome de Cushing

Causas exógenas
Causas endógenas
Exceso de producción de corticotropina
Hipofisaria
Disfunción hipotalámico-hipofisaria
Adenoma hipofisario productor de corticotropina
Extrahipofisaria: tumores productores de corticoliberina o corticotropina
Exceso de producción glucocorticoidea no dependiente de la corticotropina
Neoplasia suprarrenal
Adenoma
Carcinoma
Hiperplasia suprarrenal
Macronodular
Micronodular

TABLA 2. Causas de síndrome de Cushing no dependiente de la corticotropina con lesiones bilaterales

Neoplasias bilaterales
Adenoma
Carcinoma
Hiperplasia suprarrenal
Macronodular (HAMAI)
Micronodular
SC y nódulos suprarrenales bilaterales en síndrome de McCune Albright
SC por mutación del receptor de corticotropina

HAMAI: hiperplasia adrenal macronodular no dependiente de la corticotropina; SC: síndrome de Cushing.

renal)²⁻⁶ (tabla 1). Es muy infrecuente pero posible la producción ectópica de glucocorticoides por tumores ováricos⁷.

Tanto las neoplasias como las distintas variantes de la hiperplasia suprarrenal son posibles causas de SC no dependiente de la corticotropina con afección suprarrenal bilateral (tabla 2). La hiperplasia suprarrenal (macronodular o micronodular) es una causa infrecuente de SC. Su variante macronodular (identificada con el acrónimo HAMAI: hiperplasia adrenal macronodular no dependiente de la corticotropina) es un cuadro mayoritariamente esporádico (aunque se han descrito casos que indican una herencia autosómica dominante), que suele aparecer en la quinta o la sexta década de la vida y representa un reto diagnóstico y terapéutico⁸⁻¹⁰. La variante micronodular es frecuentemente familiar; en un 20% de los casos tiene relación con una enfermedad de herencia dominante llamada complejo de Carney (mixomas cardíacos, manchas cutáneas centofaciales, schwannomas y varios tipos de tumores endocrinos, como los adenomas hipofisarios secretores de somatotropina, tumores testiculares y tiroideos) y no endocrinos (típicamente mamarrios y cutáneos)^{11,12}. El SC asociado al síndrome de McCune Albright y el SC por mutación del receptor de corticotropina son extraordinariamente infrecuentes.

La demostración de que existen receptores ectópicos o de funcionamiento inadecuado en el seno de al-

gunos casos de tumores o (especialmente) hiperplasias suprarrenales ha puesto en duda la "autonomía" en la producción glucocorticoidea en dichas entidades¹³⁻¹⁵. En la presente revisión realizamos una actualización del SC por receptores suprarrenales aberrantes.

REGULACIÓN HORMONAL DE LA CORTEZA SUPRARRENAL NORMAL

El sistema regulador fundamental de la esteroidogénesis es el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Sus hormonas hipotalámicas principales son la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la arginina vasopresina (AVP) (ambas sintetizadas en neuronas de la porción medial del núcleo paraventricular). Las 2 hormonas estimulan la síntesis y la maduración de la proopiomelanocortina (POMC) en las células corticotropas de la hipófisis e inducen así la síntesis y la secreción hipofisaria de corticotropina que, por su unión a receptores de membrana acoplados a proteína G de la superficie de las células adrenocorticales, estimula (mediante una respuesta bifásica, con una fase aguda y una fase crónica) la esteroidogénesis^{16,17}.

Sin embargo, hay datos que implican a hormonas distintas de la corticotropina en la regulación de la esteroidogénesis en la corteza suprarrenal normal. Algunas de ellas han demostrado sólo su efecto en animales (como ocurre con las catecolaminas)¹⁸⁻²⁰ y otras (AVP, péptido intestinal vasoactivo [VIP], péptido pituitario activador de adenilato ciclasa [PACAP] y, por supuesto, la angiotensina II [AT-II]) han mostrado un efecto también en células corticosuprarrenales humanas^{21,22}. Algunas hormonas (como los péptidos natriuréticos y la leptina) tienen un efecto no estimulador, sino inhibidor de la esteroidogénesis²³⁻²⁵.

EVIDENCIA DE QUE EXISTEN RECEPTORES CORTICOSUPRARRENALES ECTÓPICOS O ANORMALES

Varios tipos distintos de moléculas (polipéptido inhibidor gástrico [GIP], vasopresina, catecolaminas, lutropina, serotonina y otras)²⁶ han demostrado su capacidad para inducir la síntesis de glucocorticoides con una intensidad suficiente para producir un SC en diferentes circunstancias. El texto que sigue describe las características particulares de cada una de las variantes descritas del síndrome.

SC producido por polipéptido inhibidor gástrico

El GIP es una hormona gastrointestinal cuya producción se estimula mediante la administración oral de hidratos de carbono o lípidos y, menos frecuentemente, tras la administración oral de proteínas. No existen receptores para este péptido en las glándulas suprarrenales sanas; sin embargo, se ha demostrado su existencia en varios casos de hiperplasia suprarrenal

macronodular, hiperplasia micronodular y adenoma suprarrenal²⁷ (de las tres, la alteración más frecuentemente asociada al SC dependiente de GIP es la hiperplasia macronodular, seguida del adenoma unilateral).

El primer caso de SC dependiente de GIP se describió en 1987²⁸. Desde entonces se ha descrito varios casos más, que convierten esta variante en la forma más prevalente de SC por receptores aberrantes. Su característica principal es la elevación de la concentración plasmática de cortisol exclusivamente tras las comidas (consecuencia del estímulo de su síntesis por el GIP). Son pacientes con una clínica clásica de SC, con cortisolemias en ayunas repetidamente bajas (ocasionalmente, quizá debido a la participación de algún otro receptor aberrante, la cortisolemia es normal o elevada), con concentraciones plasmáticas de corticotropina suprimidas, en los que, sin embargo, se demuestra una elevación del cortisol en momentos puntuales del día (después de las comidas).

La secuencia diagnóstica habitualmente utilizada en el SC clásico no es útil en este tipo de enfermedad, porque la dexametasona no suprimirá los incrementos de cortisol posprandial (incrementos que se deben no al estímulo habitual del cortisol –corticotropina, que sí es suprimible por la dexametasona–, sino a un estímulo diferente, el GIP, no suprimible con dexametasona). El diagnóstico de un SC secundario a GIP exige, por lo tanto, métodos diagnósticos distintos, que incluyen la demostración de hipercortisolemia posprandial (pero no tras glucosa intravenosa), la hipercortisolemia tras la administración intravenosa de GIP y la supresión de la respuesta a los estímulos citados con la administración previa de octreotida.

SC producido por vasopresina

El incremento de la osmolaridad plasmática y la disminución de la volemia son los dos estímulos fundamentales de la síntesis y la liberación de vasopresina. Existen 3 tipos distintos de receptores a los que se une dicha hormona (AVPR), llamados V1, V2 y V3. Aunque la vasopresina no estimula la producción de cortisol en la corteza suprarrenal sana, V1-AVPR es abundante en sus células, en las que asimismo hay pequeñas cantidades de V2-AVPR. No se ha demostrado la existencia de V3-AVPR en la corteza suprarrenal²⁹. El adenoma suprarrenal y la hiperplasia macronodular son las alteraciones anatómicas habituales en los pacientes con SC dependiente de vasopresina. Aunque se ha descrito un número notable de casos con SC en los que la administración exógena de vasopresina aumenta la concentración de cortisol plasmático sin incremento alguno en la concentración de corticotropina³⁰⁻³², son menos abundantes los pacientes en los que con los estímulos habituales de liberación de vasopresina (ortostatismo y administración de suero hipertónico) se haya demostrado aumento de la concentración de cortisol^{33,34}.

Igual que ocurre con el SC por GIP, la secuencia diagnóstica utilizada habitualmente en el SC no es útil

en este tipo de trastorno. El diagnóstico de un SC por vasopresina exige la demostración de un incremento de la concentración de cortisol tras administración de vasopresina y tras la infusión de una solución salina. Igualmente se puede demostrar su existencia mediante la supresión de esa respuesta con la administración de soluciones hipotónicas.

SC producido por catecolaminas

No existen receptores para catecolaminas en la corteza suprarrenal normal. No es de extrañar, por tanto, que la secreción de cortisol no se modifique en función de la concentración de las catecolaminas, tanto in vivo como in vitro. Sí se ha demostrado, sin embargo, la existencia del receptor de catecolaminas en varios casos de tumores adrenales causantes de SC³⁵⁻³⁷.

Se ha descrito 2 casos^{34,38} de SC secundarios a la elevación de la concentración plasmática de catecolaminas (que se produce con la bipedestación, la hipoglucemia y la prueba de esfuerzo). La anatomía glandular en ambos casos era de HAMAI. En los 2 pacientes se quiso descartar la participación de la vasopresina y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (Rh-AT-Ad) bloqueando su actividad con, respectivamente, un antagonista de los receptores V1-AVPR y un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) (en uno de ellos, además del estímulo por catecolaminas, se confirmó una respuesta anómala del córtex suprarrenal a AVP). La infusión del agonista beta isoproterenol produjo un aumento de la cortisolemia, y la administración del antagonista beta propranolol dio lugar a un bloqueo de la respuesta descrita a los distintos estímulos.

Sólo se realizó estudio inmunohistoquímico de la suprarrenal de 1 de los 2 pacientes descritos, y se confirmó la presencia de receptores betaadrenérgicos (que no existen, como ya se ha dicho, en el tejido corticosuprarrenal normal).

El diagnóstico de un SC producido por catecolaminas exige demostrar una respuesta del cortisol a una hipoglucemia y por la infusión de isoproterenol, respuestas que se bloquean mediante el uso de fármacos bloqueadores beta.

SC producido por LH

El receptor de lutropina (LH) y gonadotropina coriónica humana (hCG) se encarga de la inducción de la esteroidogénesis gonadal. Este receptor existe, asimismo, en la zona reticular de la corteza suprarrenal humana (en células adrenales fetales, la hCG estimula la producción de DHEA-S). Sin embargo, dicho receptor no estimula, en la glándula suprarrenal normal, la producción de cortisol, cuyas concentraciones plasmáticas en las personas sanas no dependen de la concentración de LH/hCG.

Se ha descrito varios casos de SC en los que las manifestaciones típicas del síndrome sólo se manifestaron durante las gestaciones de las pacientes afectadas,

con hipercortisolemia no suprimible con la dexametasona y resolución parcial o completa de la clínica y las alteraciones de laboratorio al final del embarazo. La alteración anatómica corticosuprarrenal más frecuente en estos casos fue la HAMAI³⁹⁻⁴⁵. El SC dependiente de LH, sin embargo, no es exclusivo de las gestaciones; se ha descrito elevación de la cortisolemia en respuesta a hCG o gonadolibarina (Gn-RH) en varios casos de incidentalomas suprarrenales⁴⁶.

El caso más ampliamente documentado de esta entidad es el de una paciente con clínica de SC en cada uno de sus 4 embarazos, que cedía tras los partos. Las manifestaciones crónicas del hipercortisolismo se pusieron de manifiesto a los 10 años de su menopausia. En esta paciente, la administración de Gn-RH, LH recombinante o hCG provocaba un incremento de la concentración plasmática de cortisol; la administración de leuprolida (análogo de la Gn-RH de acción prolongada) provocó un incremento inicial de cortisol (paralelo al incremento inicial de LH y folitropina [FSH] que esta hormona provoca), seguido de la normalización de la cortisolemia 10 días más tarde (asociado a la supresión de LH y FSH, efecto posterior de la Gn-RH).

Estudios posteriores *in vitro* han demostrado la existencia del receptor de LH/hCG en células adrenales en pacientes con SC dependiente de LH⁴⁷. Asimismo se ha demostrado, mediante la transducción del gen del receptor LH/hCG en células adrenocorticales bovinas, que la presencia de este receptor induce la hiperplasia del tejido adrenal y que ese tejido transgénico es capaz de producir un SC, incluso con concentraciones normales de LH⁴⁸.

El diagnóstico de SC dependiente de LH incluye una respuesta positiva al estímulo con LH o hCG, junto con falta de respuesta al estímulo con FSH, y una inhibición del estímulo a largo plazo cuando se administra previamente un agonista de la Gn-RH.

SC producido por serotonina

La 5-HT, una hormona sintetizada por los mastocitos, actúa a través de una variedad de receptores (todos ellos receptores transmembrana acoplados a proteínas G). De las variantes citadas, el receptor tipo 4 (5-HT_{4R}) está presente en la corteza adrenal normal (especialmente en la zona glomerular, pero también, en menor medida, en la zona fascicular)^{49,50}. Los agonistas de 5-HT (metoclopramida, zacoprida, cisaprida) estimulan de forma notable la producción de aldosterona en humanos y más débilmente, pero sólo *in vitro*, la producción de cortisol, efecto que no se produce *in vivo* en sujetos normales⁵¹.

La alteración anatómica más prevalente en los casos de SC dependientes de serotonina es la HAMAI y no es infrecuente la presencia de otros receptores aberrantes asociados al 5-HT_{4R}. El análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa de muestras de tejido corticosuprarrenal de estos pacientes ha demostrado una sobreexpresión del receptor normal 5-HT_{4R} en la mayoría de los casos (en algunos casos de SC producido por

5-HT, sin embargo, la densidad de expresión del receptor en la superficie de la célula corticosuprarrenal es idéntica a la habitual en la célula normal)^{52,53}.

El diagnóstico del SC producido por 5-HT se realiza evaluando la respuesta de la cortisolemia a la administración de un agonista serotoninérgico.

Otras respuestas anormales en SC

Aunque de forma menos constante que con los estímulos citados, existen casos de SC en los que se sospecha la participación de hormonas que habitualmente no incrementan la cortisolemia. Las siguientes son algunas de ellas.

Glucocorticoides

Se ha descrito varios casos de SC en los que la administración de dexametasona provocaba un incremento paradójico en la cortisolemia^{54,55}. En aquellos pacientes en los que fue posible realizar un estudio inmunohistoquímico de las células corticosuprarrenales, se demostró un incremento de la expresión de los receptores glucocorticoides, comparados con células corticosuprarrenales normales⁵⁶.

Leptina

El receptor de la leptina se expresa en la corteza suprarrenal normal. De forma habitual, esta hormona inhibe la secreción de cortisol (tanto por acción directa sobre su receptor corticosuprarrenal como suprimiendo la CRH en el hipotálamo). Se ha descrito un caso de SC en el que la administración de leptina incrementaba de forma paradójica la cortisolemia. En el paciente citado no se evaluó la intensidad de la expresión del receptor de leptina en la corteza suprarrenal⁵⁷.

Insulina

Existen dos casos de SC en los que se demostró un incremento de la cortisolemia durante una hipoglucemia inducida con insulina, mientras que la corticotropina permaneció indetectable durante toda la prueba^{58,59}. Sólo a uno de los pacientes se le realizó estudios *in vitro*, en los que no se demostró una respuesta de la célula corticosuprarrenal a la infusión de insulina, catecolaminas, vasopresina o AT-II. No está claro si es la propia insulina o algún otro factor no identificado inducido por la hipoglucemia la causa de la hipercortisolemia en estos casos.

MECANISMOS MOLECULARES SUBYACENTES A LA EXISTENCIA DE RECEPTORES ABERRANTES

Expresión y regulación de receptores hormonales de membrana

La regulación del desarrollo anatómico y funcional de la corteza suprarrenal exige la expresión de varios

receptores hormonales en dicho tejido. Dicha expresión de receptores está regulada por factores promotores y factores supresores.

Son factores reguladores reconocidos de las regiones promotora y supresora del receptor betaadrenérgico las hormonas tiroideas (in vivo, la hiperfunción y la hipofunción tiroideas modifican la expresión del receptor β_1)^{60,61}, los glucocorticoides (que incrementan la expresión del receptor β_2 y reducen la del receptor β_1 de catecolaminas)⁶²⁻⁶⁴ y las propias catecolaminas (capaces de reducir la expresión de los receptores β_1 , β_2 y β_3)^{65,66}.

Hay 3 tipos distintos de receptores de vasopresina (llamados V1, V2 y V3). El receptor V1 es el responsable de la contracción de los vasos sanguíneos y de la glucogenólisis hepática^{67,68}. El V2 regula la permeabilidad al agua en el tubo distal y el tubo colector de la nefrona^{69,70}. La dexametasona incrementa la densidad de receptores V1 en el hígado y el cerebro mediante la inducción de la transcripción del gen de la proteína correspondiente. Paradójicamente, los glucocorticoides han demostrado un efecto bifásico en la densidad de receptores de vasopresina (un efecto inicial inhibitorio, seguido de un incremento de dichos receptores).

Mecanismos potenciales de aparición de receptores aberrantes

El mecanismo molecular subyacente a la aparición de receptores aberrantes en la corteza suprarrenal no se ha identificado todavía. Existen, no obstante, 2 tipos de teorías que intentan explicar la aparición de este tipo de receptores⁷¹⁻⁷⁴:

1. Teorías mutacionales: proponen que es una mutación genética en alguna de las regiones promotoras asociadas a genes codificadores de receptores corticosuprarrenales lo que conduce a la aparición aberrante de este tipo de receptores.

2. Teorías no mutacionales: este tipo de hipótesis propone que no es necesario que haya una mutación genética para la expresión suprarrenal de receptores aberrantes, y es suficiente la hiperestimulación de un gen habitualmente inactivo.

DIAGNÓSTICO DEL SC POR RECEPTORES ABERRANTES

Como se ha ido comentando a lo largo de este texto, la secuencia diagnóstica utilizada en el SC clásico no es útil en los casos del síndrome por receptores aberrantes. Y no lo es por varios motivos. Aunque éstos son pacientes con la clínica habitual típica del SC, su elevación de la cortisolemia (al contrario de lo habitual en el SC clásico) no es permanente, sino intermitente (como intermitente es el estímulo que la causa: GIP tras las comidas, vasopresina con el ortostatismo, las catecolaminas con la hipoglucemia, etc.). Dentro de la secuencia diagnóstica habitual del SC, un pa-

ciente con una afección como la descrita en esta revisión presentará una elevación (intermitente) de la cortisolemia, no suprimible con dexametasona, y con una concentración de corticotropina indetectable o por debajo de los límites de la normalidad. Una tomografía computarizada de abdomen mostrará, en la mayoría de los casos, una hiperplasia adrenal macronodular bilateral (las lesiones suprarrenales únicas son mucho más infrecuentes). Éstas son las condiciones en las que es recomendable aplicar un protocolo (como el que se describirá a continuación) para el diagnóstico de SC por receptores aberrantes.

El diagnóstico del SC por receptores aberrantes exige, pues, protocolos distintos de los habituales. Dichos protocolos se basan en la medición de la concentración plasmática de esteroides suprarrenales en circunstancias que modifiquen transitoriamente la concentración de los distintos estímulos conocidos de dichos receptores⁵⁷. A continuación describimos uno de ellos, en el que se realiza la medición seriada (en intervalos de 30 min, durante 120 o 150 min, según la prueba realizada; tabla 3) de cortisol, corticotropina y otras hormonas.

En cada una de las pruebas que se citará se interpreta como falta de respuesta al estímulo una modificación de la cortisolemia inferior al 25%; se interpreta como respuesta parcial una modificación de la cortisolemia entre el 25 y el 49%, y se interpreta como respuesta positiva una modificación de la cortisolemia del 50% o superior. La secuencia con la que se realizan las pruebas es la siguiente:

1. El primer paso diagnóstico incluye los siguientes estímulos: prueba postural, comida mixta, corticotropina, Gn-RH, TRH, glucagón, AVP y metoclopramida. Este primer paso se hace en 3 días diferentes, de la siguiente manera (fig. 1):

TABLA 3. Descripción de las pruebas más habituales que se realizan en el diagnóstico de síndrome de Cushing por receptores aberrantes

Prueba postural: 2 h en posición supina, seguidas de 2 h en bipedestación ambulatoria
Extracciones: basal y a los 30, 60, 90 y 120 min
Comida mixta: 40% carbohidratos, 35% lípidos, 25% proteínas.
Paciente sentado durante toda la prueba
Extracciones: -30 min, basal y a los 30, 60, 90, 120 y 150 min
Estímulo corto con corticotropina: 250 µg de corticotropina intravenosa
Extracciones: -30 min, basal y a los 30 y 60 min
Estímulo con Gn-RH: 100 µg Gn-RH intravenosa y paciente en decúbito durante toda la prueba
Extracciones: basal y a los 30, 60, 90 y 120 min
Estímulo con TRH: 200 µg TRH intravenosa y paciente en decúbito durante toda la prueba
Extracciones: basal y a los 30, 60, 90, 120 y 150 min
Estímulo con glucagón: 1 mg de glucagón intravenoso
Extracciones: basal y a los 30, 60, 90 y 120 min
Estímulo con vasopresina: 10 UI de arginina-vasopresina intramuscular
Extracciones: basal y a los 30, 60, 90 y 120 min
Estímulo con metoclopramida: 10 mg de metoclopramida oral
Extracciones: basal y a los 30, 60, 90 y 120 min

G-nRH: gonadolibarina; TRH: tiroliberina.

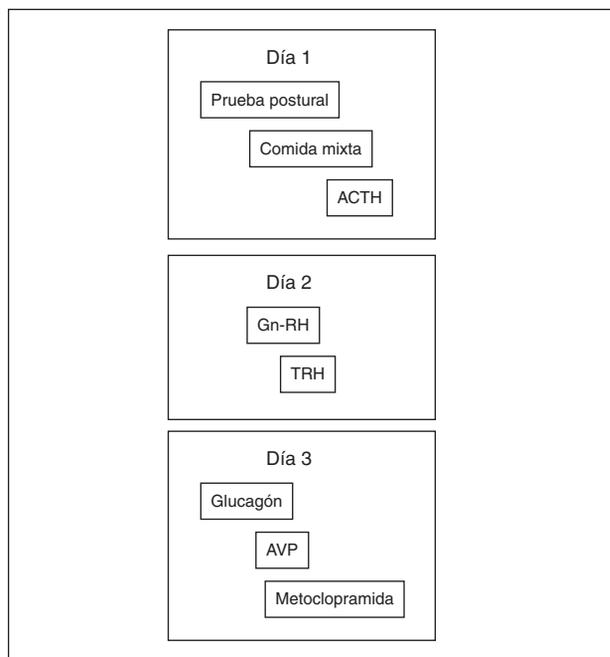


Fig.1. Protocolo para la identificación de receptores corticosuprarrenales aberrantes, paso inicial. ACTH: corticotropina; AVP: arginina vasopresina; Gn-RH: gonadolibarina; TRH: tiroliberina.

Día 1. Se realizarán 3 pruebas, en la secuencia siguiente:

- Prueba postural: el paciente permanecerá durante 2 h en posición supina. Tras ese tiempo estará otras 2 h en bipedestación ambulatoria. Una respuesta positiva de la cortisolemia tras esta prueba indica la existencia en la corteza suprarrenal del receptor aberrante de alguna molécula que responde a los cambios de postura, lo que reduce a 3 los posibles estímulos: AVP, catecolaminas y AT-II.

- Comida mixta: el paciente toma una comida con hidratos de carbono, lípidos y proteínas. Una respuesta positiva del cortisol indica la existencia de receptores corticosuprarrenales de una hormona que responde a la comida: GIP o GLP-I.

- Estímulo corto con corticotropina: se administrará al paciente 250 µg de corticotropina 1-24 intravenosa. Este estímulo se utiliza como prueba de referencia. La respuesta de la cortisolemia ha de ser, necesariamente, positiva.

Día 2. En la mañana del segundo día se harán 2 pruebas más:

- Estímulo con Gn-RH 100 µg intravenosa. Una respuesta positiva del cortisol indica la existencia de receptores para LH, FSH o Gn-RH.

- Estímulo con TRH 200 µg intravenosa. La respuesta positiva indica la presencia de receptores para TRH, TSH o prolactina.

Día 3. En la mañana del tercer día se harán los estímulos restantes, con la secuencia siguiente:

- Glucagón: 1 mg intravenoso.
- AVP: 10 UI intramuscular.
- Metoclopramida: 10 mg oral.

La interpretación de los resultados de este paso inicial, realizado durante 3 días, ha de servir para dirigir las posibilidades diagnósticas. Una respuesta positiva a alguno de los estímulos realizados reduce las opciones de forma notable, pero no de forma completa (p. ej., una respuesta positiva a Gn-RH es compatible con 3 posibles diagnósticos: un SC por Gn-RH, por LH o por FSH).

2. El segundo paso en el diagnóstico de la enfermedad que estamos tratando está encaminado a determinar cuál de las entidades posibles es la realmente presente; incluye pruebas más concretas para establecer de forma definitiva qué hormona concreta está implicada en el caso de SC por receptores aberrantes que se está estudiando. Este paso incluye una o varias pruebas de estímulo y/o supresión, que se interpretará de la forma descrita previamente como negativas, respuesta parcial o positivas y se realizará de la forma siguiente (fig. 2):

A. En caso de una respuesta positiva tras el estímulo postural, las posibilidades diagnósticas de estímulo aberrante son 3 como se ha dicho previamente: AVP, catecolaminas y AT-II. Las pruebas que confirman/ descartan cada una de las 3 opciones son las siguientes:

- AVP: pruebas de estímulo, a) administración exógena de AVP 10 UI intramuscular, y b) sobrecarga salina: perfusión de suero salino 3% a 50 µl/kg/min durante 120 min; y prueba de supresión, sobrecarga hídrica: administración oral de agua en una cantidad de 20 ml/kg. El estímulo con AVP se realiza el tercer día del primer paso diagnóstico. Así, las pruebas dinámicas para caracterizar un estímulo aberrante por AVP en este segundo paso se reducen a 2: la sobrecarga salina (estímulo) y la sobrecarga hídrica (supresión). Una forma de simplificar la realización de ambas pruebas consiste en hacerlas de forma secuencial el mismo día: en primer lugar se hace la sobrecarga hídrica y, tras obtener las muestras necesarias para su interpretación, se hace la sobrecarga salina. Esta secuencia causará una supresión inicial de AVP y cortisol, seguida de un incremento de AVP y cortisol. El uso de desmopresina (un agonista del receptor V2 de AVP) permite incluso aventurar el tipo de receptor AVP aberrante presente en la corteza suprarrenal (la falta de respuesta a desmopresina indica que el receptor presente es del tipo V1 o V3; una respuesta positiva a desmopresina apunta a un receptor aberrante tipo V2).

- Catecolaminas: prueba de estímulo, a) hipoglucemia inducida con insulina, y b) isoproterenol intravenoso; y prueba de supresión, propranolol oral 80 mg/6 h durante 36 h. AT₁

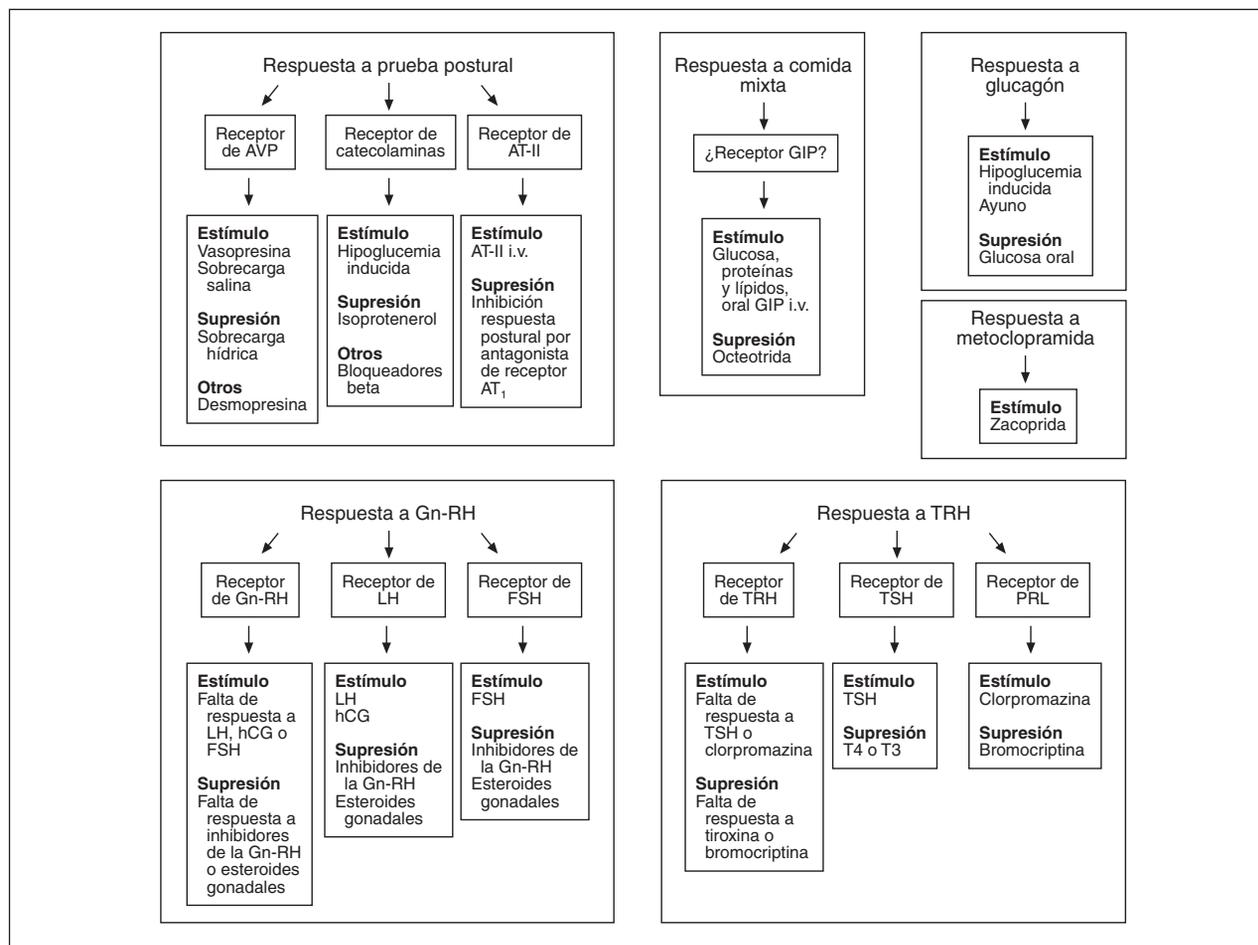


Fig. 2. Protocolo para la identificación de receptores corticosuprarrenales aberrantes, continuación. AT₁: antitrombina -1; AT-II: angiotensina II; AVP: arginina vasopresina; FSH: folitropina; GIP: péptido inhibidor gástrico; Gn-RH: gonadolibarina; hCG: gonadotropina humana; LH: lutropina; PRL: prolactina; T3: triyodotironina; T4: tiroxina; TRH: tiroliberina; TSH: tirotropina. Adaptado de Lacroix et al².

–AT-II: prueba de estímulo, AT-II intravenosa; prueba de supresión, repetición del test postural previa administración de un antagonista del receptor tipo 1 de angiotensina.

B. En caso de una respuesta positiva tras la comida mixta, el estímulo aberrante probable es una hormona gastrointestinal (muy probablemente el GIP, menos frecuentemente GLP-1). Las pruebas dinámicas de estímulo y supresión están dirigidas a confirmar esa posibilidad:

– GIP. Pruebas de estímulo, a) administración de GIP, 0,6 µg/kg/min intravenosa, y b) administración de GLP-I, 0,75 pmol/kg/min. Cada una de las pruebas de estímulo citadas (GIP y GLP-I) han de realizarse con la administración concomitante de suero glucosado al 10% (150 ml/h); la respuesta positiva del cortisol a una de ellas permite identificar una hormona gastrointestinal determinada (GIP o GLP-I) como causa del SC que se está estudiando. Prueba de supresión, octeotrida 100 µg subcutánea (1 h antes de repetir la

administración de 75 g de glucosa oral). La respuesta negativa del cortisol a este estímulo (una respuesta que previamente sin octeotrida fue positiva) confirma la participación de una hormona gastrointestinal en el SC estudiado.

C. Si la respuesta es positiva tras el estímulo con Gn-RH, las posibilidades de estímulo corticosuprarrenal aberrante son 3: la propia Gn-Rh, la LH y la FSH. Las pruebas dinámicas que hay que realizar en este caso son las siguientes:

– Gn-RH, LH y FSH. Pruebas de estímulo, a) hCG 10.000 UI intramuscular; b) LH 300 UI intravenosa, y c) FSH 150-300 UI intramuscular. Las 3 pruebas de estímulo citadas se interpretarán de la forma siguiente: la ausencia de respuesta a alguna de las 3 indica que el estímulo aberrante que causa el SC estudiado es la propia Gn-RH; la respuesta positiva tras el estímulo con hCG o con LH pero no al estímulo con FSH indica que el estímulo aberrante es hCG o LH; la respuesta positiva tras FSH pero negativa tras hCG y LH indica que el estímulo aberrante es la FSH. Pruebas de

supresión, *a*) administración de esteroides gonadales (testosterona o estradiol), y *b*) administración de análogos de la Gn-RH de acción prolongada. Cualquiera de estas 2 pruebas suprimirá la respuesta positiva a Gn-RH en caso de que el estímulo aberrante sea LH o FSH. La respuesta no se suprimirá en si el estímulo aberrante es la Gn-RH.

D. En la práctica, nunca se ha descrito la estimulación de cortisol tras la administración de TRH; sin embargo, sí se ha comprobado *in vitro*⁷⁵. En caso de obtener una respuesta positiva tras TRH, existen 3 posibilidades de estímulo aberrante: TRH, TSH y prolactina. Las pruebas dinámicas necesarias en este paciente serían las siguientes:

- Prolactina. Prueba de estímulo, administración de clorpromacina. Prueba de supresión, administración de bromocriptina.

- TSH. Prueba de estímulo, administración de TSH purificada. Prueba de supresión, administración de T4 exógena.

La escasez de publicaciones de pacientes con este tipo de alteración condiciona la ausencia de datos sobre la forma de realizar las pruebas dinámicas pertinentes. La evaluación de la participación de la prolactina habrá de hacerse, sin embargo, con clorpromacina y bromocriptina y la participación de TSH, con TSH purificada y levotiroxina. La ausencia de respuesta del cortisol a alguna de las 4 pruebas citadas indica que la hormona implicada en el SC estudiado es la TRH.

E. No se han descrito casos de pacientes con SC por estímulo con glucagón (sí hay, sin embargo, datos de respuesta del cortisol tras glucagón *in vitro*)⁷⁵. En caso de que se encuentre una respuesta positiva del cortisol tras la administración de glucagón, las pruebas dinámicas podrán incluir la hipoglucemia inducida o el ayuno como pruebas de estímulo, y la administración oral de glucosa como prueba de supresión.

F. En caso de una respuesta positiva a metoclopramida, las pruebas de estímulo han de incluir la administración de agonistas del receptor 4 de 5-HT (como zacoprida). Existen varios antagonistas de dicho receptor que podrían ser útiles para la realización de pruebas de supresión, pero su disponibilidad es escasa.

TRATAMIENTO DEL SC POR RECEPTORES ABERRANTES

Habitualmente, la adrenalectomía (unilateral o bilateral) es el tratamiento de elección en los casos de SC no dependiente de la corticotropina. Hay estudios clínicos que describen una curación del SC tras la extirpación de la glándula suprarrenal de mayor tamaño⁷⁶. Sin embargo, la identificación de receptores aberrantes como los descritos abre la puerta a terapias farmacológicas alternativas. A continuación se describen al-

TABLA 4. Tratamiento farmacológico del síndrome de Cushing por receptores aberrantes

Receptor anormal	Tratamiento
Péptido inhibidor gástrico	Octreotida
Arginina vasopresina	Antagonistas de la vasopresina (OPC-21268)
Catecolaminas	Bloqueadores beta (propranolol)
Lutropina/gonadotropina coriónica humana	Análogos de gonadoliberina (leuprolida)
Serotonina	Antagonistas del receptor de serotonina 4
Tirotropina	Levotiroxina
Angiotensina II	Antagonistas del receptor de angiotensina

gunos de los casos en los que se han utilizado estas nuevas terapias y su resultado (tabla 4).

En varios pacientes con SC dependiente de GIP se ha utilizado octreotida (subcutánea, antes de cada comida) para bloquear el incremento posprandial en la concentración de la hormona intestinal⁷⁷⁻⁷⁹. Inicialmente se demostró una mejoría clínica y analítica, pero a largo plazo el tratamiento fue ineficaz. La adrenalectomía sigue siendo el tratamiento de elección de estos pacientes, a la espera de antagonistas efectivos del receptor de GIP.

En un paciente con HAMAI dependiente de vasopresina se utilizó, a corto plazo (8 días), el antagonista oral del receptor V1 OPC-21268. Su administración produjo un descenso de la concentración de cortisol libre urinario³³.

En un paciente con SC (HAMAI) dependiente de catecolaminas, la administración de propranolol (320 mg/día) redujo la secreción de cortisol, aunque sin alcanzar valores normales. En ese paciente se realizó adrenalectomía unilateral, y la administración de propranolol tras la cirugía permitió normalizar de forma crónica la producción de cortisol⁴⁰.

Un paciente con SC dependiente de LH recibió tratamiento crónico con leuprolida (un agonista de Gn-RH de larga duración). Este tratamiento produjo, inicialmente, un incremento de la producción de cortisol (paralelo al incremento de LH), seguido de una supresión de LH (y de cortisol). A pesar de la supresión completa de la concentración de LH, el paciente no sufrió insuficiencia corticosuprarrenal (era un paciente con 2 tipos de receptores aberrantes; el de LH y el de 5-HT. Los autores justifican la actividad corticosuprarrenal por el estímulo de 5-HT no suprimido)⁸⁰.

CONCLUSIONES

La regulación de la secreción de cortisol y el trofismo de la corteza suprarrenal normal dependen de la acción de la corticotropina a través de la unión a su receptor (del tipo acoplado a proteína G), que estimula la adenilato ciclasa, la proteincinasa dependiente del adenosinmonofostato cíclico y la transcripción de varios genes dependientes del adenosinmonofostato cí-

clico. Esta vía también puede ser activada por otros receptores acoplados a proteína G en algunos adenomas adrenocorticales o en HAMAI que expresan receptores de membrana anormales (ya sea receptores ectópicos o receptores eutópicos de funcionamiento anormal). La existencia de estos receptores aberrantes somete a la célula suprarrenal a un estímulo trófico que no responde al efecto retroalimentador negativo de los glucocorticoides y produce una hiperactividad glandular crónica y la tendencia a la hiperplasia. Los mecanismos moleculares subyacentes a la expresión de este tipo de receptores son todavía, en gran medida, desconocidos. La profundización en el conocimiento de este tipo de entidades podría suponer un cambio notable en las terapias clásicas del SC.

BIBLIOGRAFÍA

- Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing's syndrome. *Ann Intern Med.* 2003;138:980-91.
- 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.
- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5593-602.
- Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332:791-803.
- Lacroix A, Bourdeau I. Bilateral adrenal Cushing's syndrome: macronodular adrenal hyperplasia and primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:441-58.
- Álvarez P, Isidro L, González-Martín M, Loidi L, Arnal F, Cordido F. Ectopic adrenocorticotrophic hormone production by a non catecholamine secreting pheochromocytoma. *J Urol.* 2002;167:2514-5.
- Marieb NJ, Spangler S, Kashgarian M, Heinmann A, Schwartz ML, Schwartz PE. Cushing's syndrome secondary to ectopic cortisol production by an ovarian carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:737-40.
- Findling JW, Raff H. Cushing's syndrome: Important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3746-53.
- Orth DN, Kovacs WJ. The adrenal cortex. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editores. *Williams' Textbook of Endocrinology.* Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 517-664.
- Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev.* 1998;19:647-72.
- Carney JA, Gordon H, Carpenter PC. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:270-83.
- Carney JA, Hruska LS, Beauchamp GD. Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation and endocrine overactivity. *Mayo Clinic Proc.* 1986;61:165-72.
- Schorr I, Ney RL. Abnormal hormone responses of an adrenocortical cancer adenyl cyclase. *J Clin Invest.* 1971;50:1295-300.
- Hihgshaw HT, Ney RL. Abnormal control in the neoplastic adrenal cortex. En: McKerns KW, editor. *Hormones and cancer.* New York: Academic Press; 1971. p. 309-27.
- N'Diaye N, Tremblay J, Hamet P, Lacroix A. Hormone receptor abnormalities in adrenal Cushing syndrome. *Horm Metab Res.* 1988;30:440-6.
- Simpson ER, Waterman MR. Regulation of the synthesis of steroidogenic enzymes in adrenal cortical cells by ACTH. *Annu Rev Physiol.* 1988;50:427-40.
- Lehoux JG, Fleury A, Ducharme L. The acute and chronic effects of adrenocorticotropin on the levels of messenger ribonucleic acid and protein of steroidogenic enzymes in rat adrenal in vivo. *Endocrinology.* 1998;139:3913-22.
- Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP. Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Rev.* 1998;19:101-43.
- Walker SW, Lightly ER, Clyne C, Williams BC, Bird IM. Adrenergic and cholinergic regulation of cortisol secretion from the zona fasciculata/reticularis of bovine adrenal cortex. *Endocr Rev.* 1991;17:237-65.
- Mazzocchi G, Gottardo G, Nussdorfer GC. Catecholamines stimulate steroid secretion of dispersed fowl adrenocortical cells, acting through the beta receptor subtype. *Horm Metab Res.* 1997;29:190-92.
- Nussdorfer GC, Malendowicz LK. Role of VIP, PACAP, and related peptides in the regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Peptides.* 1998;19:1443-67.
- Yanovski JA, Cutler Jr GB. Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994;23:487-509.
- Bodart V, Rainey WE, Fournier A, Ong H, De Lean A. The H295R human adrenocortical cell line contains functional atrial natriuretic peptide receptors that inhibit aldosterone biosynthesis. *Mol Cell Endocrinol.* 1996;118:137-44.
- Kawai M, Naruse M, Yoshimoto T, Naruse K, Shionoya K, Tanaka M, et al. C-type natriuretic peptide as a possible local modulator of aldosterone secretion in bovine adrenal zona glomerulosa. *Endocrinology.* 1996;137:42-6.
- Flier JS. Clinical review 94: What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1407-13.
- Christopoulos S, Bourdeau I, Lacroix A. Aberrant expression of hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Pituitary.* 2004;7:225-35.
- Swords FM, Aylwin S, Perry L, Arola J, Grossman AB, Monson JP, et al. The aberrant expression of the gastric inhibitory polypeptide (GIP) receptor in adrenal hyperplasia: Does chronic adrenocorticotropin exposure stimulate up-regulation of GIP receptors in Cushing's disease. *J Clin Endocr Metab.* 2005;90:3009-16.
- Hamet P, Larochelle P, Franks DJ, Cartier P, Bolte E. Cushing syndrome with food-dependent periodic hormonogenesis. *Clin Invest Med.* 1987;10:530-33.
- Arnaldi G, Gasc JM, De Keyzer Y, Raffin-Sanson ML, Perraudin V, Kuhn JM, et al. Variable expression of the V1 vasopressin receptor modulates the phenotypic response of the steroid-secreting adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2029-35.
- Makino S, Hashimoto K, Sugiyama M, Hirasawa R, Takao T, Ota Z, et al. Cushing's syndrome due to huge nodular adrenocortical hyperplasia with fluctuation of urinary 17-OHCS excretion. *Endocrinol Jpn.* 1989;36:655-63.
- Horiba N, Suda T, Aiba M, Naruse M, Nomura K, Imamura M, et al. Lysine vasopressin stimulation of cortisol secretion in patients with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2336-41.
- Lacroix A, Tremblay J, Touyz RM, Deng LY, Lariviere R, Cusson JR, et al. Abnormal adrenal and vascular responses to vasopressin mediated by a V1-vasopressin receptor in a patient with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia, Cushing's syndrome, and orthostatic hypotension. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2414-22.
- Daidoh H, Morita H, Hanafusa J, Mune T, Murase H, Sato M, et al. In vivo and in vitro effects of AVP and V1a receptor an-

- tagonist on Cushing's syndrome due to ACTH-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49:403-9.
34. Mircescu H, Jilwan J, N'Diaye N, Bourdeau I, Tremblay J, Hamet P, et al. Are ectopic or abnormal membrane hormone receptors frequently present in adrenal Cushing's syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3531-6.
 35. Matsukura S, Kakita T, Sueoka S, Yoshimi H, Hirata Y, Yokota M, et al. Multiple hormone receptors in the adenylate cyclase of human adrenocortical tumors. *Cancer Res*. 1980;40:3768-71.
 36. Hirata Y, Uchiashi M, Sueoka S, Matsukura S, Fujita T. Presence of ectopic beta adrenergic receptors on human adrenocortical cortisol-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;53:953-7.
 37. Katz MS, Kelly TM, Dax EM, Pineyro MA, Partilla JS, Gregerman RI. Ectopic beta adrenergic receptors coupled to adenylate cyclase in human adrenocortical carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60:900-9.
 38. Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G, Bouvier M, Hamet P. Propranolol therapy for ectopic beta-adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 1997;337:1429-34.
 39. Keegan GT, Grabarits F, Roland AS. Pregnancy complicated by Cushing's syndrome. *South Med J*. 1976;69:1207-9.
 40. Parra A, Cruz-Krohn J. Intercurrent Cushing's syndrome and pregnancy. *Am J Med*. 1966;40:961-6.
 41. Reschini E, Giustina G, Crosignani PG, D'Alberon A. Spontaneous remission of Cushing's syndrome after termination of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1978;51:598-602.
 42. Calodney L, Eaton RP, Black W, Cohn F. Exacerbation of Cushing's syndrome during pregnancy: report of a case. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973;36:81-6.
 43. Kreines K, Perrin E, Salzer R. Pregnancy in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1964;24:75-9.
 44. Wallace C, Toth EL, Lewanczuk RZ, Siminoski K. Pregnancy-induced Cushing's syndrome in multiple pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:15-21.
 45. Close CF, Mann MC, Watts JF, Taylor KG. ACTH-independent Cushing's syndrome in pregnancy with spontaneous resolution after delivery: control of the hypercortisolism with metyrapone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;39:375-9.
 46. Kero J, Poutanen M, Zhang FP, Rahman N, McNicol AM, Nilsson JH, et al. Elevated luteinizing hormone induces expression of its receptor and promotes steroidogenesis in the adrenal cortex. *J Clin Invest*. 2000;105:633-41.
 47. Feelders RA, Lamberts SW, Hofland LJ, Van Koetsveld PM, Verhoef-Post M, Themmen AP, et al. Luteinizing hormone (LH)-responsive Cushing's syndrome: the demonstration of LH receptor messenger ribonucleic acid in hyperplastic adrenal cells, which respond to chorionic gonadotropin and serotonin agonists in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:73-7.
 48. Mazzuco Tania L, Chabre O, Feige JJ, Thomas M. Aberrant expression of human luteinizing hormone receptor by adrenocortical cells is sufficient to provoke both hyperplasia and Cushing's syndrome features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:196-203.
 49. Lefevre H, Contesse V, Derarue C, Feuilloley M, Hery F, Grise P, et al. Serotonin-induced stimulation of cortisol secretion from human adrenocortical tissue is mediated through activation of a serotonin 4 receptor subtype. *Neuroscience*. 1992;47:999-1007.
 50. Lefevre H, Contesse V, Delarue C, Soubrane C, Legrand A, Kuhn JM, et al. Effect of the serotonin-4 receptor agonist zacopride on aldosterone secretion from the human adrenal cortex: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:1662-6.
 51. Lefevre, Contesse V, Delarue C, Legrand A, Kuhn JM, Vaudry H, et al. The serotonin-4 receptor agonist cisapride and angiotensin II exert additive effects on aldosterone secretion in normal man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:504-7.
 52. Cartier D, Lihmann I, Parmentier F, Bastard C, Bertherat J, Caron P, et al. Overexpression of serotonin-4 receptors in cisapride-responsive adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular hyperplasia causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:248-54.
 53. Bonnin C, Monsaingeon M, Bex V, Duclos M, Tortigues D, Lefevre H, et al. Hypercorticism by bilateral adrenal hyperplasia with several paradoxical responses [resumen]. Program and abstracts of the 82nd annual meeting of the Endocrine Society. Toronto, Ontario: Endocrine Society; 2000. p. 467.
 54. Caticha O, Oddell WD, Wilson DE, Dowdell LA, Noth RH, Swislocki AL, et al. Estradiol stimulates cortisol production by adrenal cells in estrogen-dependent primary adrenocortical nodular dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:494-7.
 55. Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS, Carney JA, Doppman JL, Nieman LK, et al. Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Ann Intern Med*. 1999;131:585-91.
 56. Bourdeau I, Caron P, Schürch W, N'Diaye N, Antakly T, Lacroix A. Paradoxical response to dexamethasone correlates with high expression of glucocorticoid receptors in primary pigmented nodular adrenocortical disease [resumen]. Program and abstracts of the 82nd annual meeting of the Endocrine Society. Toronto, Ontario: Endocrine Society; 2000. p. 467.
 57. Pralong FP, Gomez F, Guillou L, Mosimann F, Franscella S, Gaillard RC. Food-dependent Cushing's syndrome: possible involvement of leptin in cortisol hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3817-22.
 58. Hashimoto K, Kawada Y, Murakami K, Hattori T, Suemaru S, Kageyama J, et al. Cortisol responsiveness to insulin-induced hypoglycemia in Cushing's syndrome with huge nodular adrenocortical hyperplasia. *Endocrinol Jpn*. 1986;33:479-87.
 59. Lacroix A, Mircescu H, Hamet P. Clinical evaluation of the presence of abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocrinologist*. 1999;9:9-15.
 60. Williams LT, Lefkowitz RJ, Watanabe AM, Hathaway DR, Besch HRJ. Thyroid hormone regulation of b-adrenergic receptor number. *J Biol Chem*. 1977;252:2787-9.
 61. Malbon CC, Moreno FJ, Cabelli RJ, Fain JN. Fat cell adenylate cyclase and β -adrenergic receptors in altered thyroid states. *J Biol Chem*. 1978;253:671-8.
 62. Hadcock JR, Malbon CC. Down-regulation of β -adrenergic receptors: agonist-induced reduction in receptor mRNA levels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85:5021-5.
 63. Mak JC, Nishikawa M, Barnes PJ. Glucocorticosteroids increase β -2 adrenergic receptor transcription in human lung. *Am J Physiol*. 1995;268:L41-L46.
 64. Malbon CC, Hadcock JR. Evidence that glucocorticoid response elements in the 5'-noncoding region of the hamster beta 2-adrenergic receptor gene are obligate for glucocorticoid regulation of receptor mRNA levels. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988;154:676-81.
 65. Zhou XM, Fishman PH. Desensitization of the human beta1-adrenergic receptor. Involvement of the cyclic AMP-dependent but not a receptor-specific protein kinase. *J Biol Chem*. 1991;266:7462-8.
 66. Nantel F, Marullo S, Krief S, Strosberg AD, Bouvier M. Cell-specific down-regulation of the β -3 adrenergic receptor. *J Biol Chem*. 1994;269:13148-55.
 67. Guillon G. Vasopressin, oxytocin and angiotensin receptors in mammals. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1989;50:425-33.
 68. Keppens S, De Wulf H. The activation of liver glycogen phosphorylase by vasopressin. *FEBS Lett*. 1975;51:29-32.
 69. Elalouf JM, Di Stefano A, De Rouffignac C. Sensitivities of rat kidney thick ascending limbs and collecting ducts to vasopressin in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83:2276-80.
 70. Scorecki KL, Aussiello DA. Vasopressin receptor adenylate cyclase interactions: a model for cAMP metabolism in the kid-

- ney. En: Cowley AWJ, Liard J-F, Ausiello DA, editores. Vasopressin cellular and integrative functions. Vol. 7. New York: Raven Press; 1998. p. 55-73.
71. Lacroix A, Bolte E, Tremblay J, Dupre J, Poitras P, Fournier H, et al. Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion –a new cause of Cushing’s syndrome. *N Engl J Med.* 1992;327:974-80.
 72. Gicquel C, Bertagna X, Le Bouc Y. Recent advances in the pathogenesis of adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol.* 1995; 133:133-44.
 73. Latronico AC, Chrousos GP. Extensive personal experience: Adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1317-24.
 74. Kero J, Poutanen M, Zhang FP, Rahman N, McNicol AM, Nilsson JH, et al. Elevated luteinizing hormone induces expression of its receptor and promotes steroidogenesis in the adrenal cortex. *J Clin Invest.* 2000;105:633-41.
 75. Millington DS, Golder MP, Cowley T, London D, Roberts H, Butt WR, et al. In vitro synthesis of steroids by a feminizing adrenocortical carcinoma: effect of prolactin and other protein hormones. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1976;82:561-71.
 76. Lamas C, Alfaro JJ, 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 Endocr.* 2002;146: 237-40.
 77. 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 Eng J Med.* 1992;327:981-6.
 78. 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.
 79. 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;83:3134-43.
 80. Lacroix A, Hamet P, Boutin JM. Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone-dependent Cushing’s syndrome. *N Engl J Med.* 1999;341:1577-81.