

## ORIGINAL

## Adenoma adrenal como etiología de síndrome de Cushing: veinte años de experiencia en un centro mexicano de tercer nivel

José de Jesús Garduno-García\*, Alfredo Reza-Albarrán, Marco Antonio Escamilla Márquez y Francisco Javier Gómez Pérez

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zurbirán, México Distrito Federal, México

Recibido el 3 de marzo de 2010; aceptado el 3 de junio de 2010  
Disponible en Internet el 21 de septiembre de 2010

### PALABRAS CLAVE

Adenoma adrenal;  
Síndrome de Cushing;  
Corticotropina

### Resumen

**Introducción:** El síndrome de Cushing (SC) incluye una amplia gama de manifestaciones clínicas y de laboratorio resultado final de la exposición crónica a glucocorticoides. Los adenomas adrenales son una causa infrecuente de SC en adultos.

**Objetivo:** Describir las características y la evolución de los pacientes con SC causados por adenomas adrenales en un hospital de tercer nivel.

**Métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, observacional. Se estudiaron individuos con el diagnóstico de SC causado por adenomas adrenales, en 20 años. Se describió la experiencia clínica en el diagnóstico y tratamiento.

**Resultados:** Se encontró un total de 20 pacientes, 19 mujeres y un hombre. Edad promedio 25,9 años (14 a 52). Los datos clínicos que se documentaron con mayor frecuencia fueron hirsutismo y cara de luna llena. La concentración promedio de cortisol basal fue de  $2,9 \pm 10,7$  mcg/dl; del cortisol por la tarde  $24,4 \pm 8,5$  mcg/dl y de corticotropina (ACTH)  $24 \pm 19,4$  pg/ml. Sólo 4 pacientes (20%) tenían concentraciones de ACTH por debajo de 5 pg/ml. Los resultados en las pruebas dinámicas con dexametasona sugirieron adenoma adrenal en el 100% de los casos. El 70% de los adenomas se encontraron en la glándula izquierda. El tamaño promedio de las lesiones fue de  $2,8 \pm 0,47$  cm.

**Conclusiones:** En las pruebas dinámicas los criterios de no supresión con dosis altas de dexametasona estuvieron presentes en prácticamente todos los pacientes. La medición de ACTH en nuestro centro no resulta confiable para discriminar como causa de hipercortisolismo a los adenomas adrenales.

© 2010 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jjgg1977@hotmail.com (J.J. Garduno-García).

**KEYWORDS**

Adrenal adenoma;  
Cushing syndrome;  
Corticotropin

## Adrenal adenoma as a cause of Cushing's syndrome: twenty years' experience in a referral center in Mexico

**Abstract**

**Introduction:** Cushing's syndrome (CS) includes a wide range of clinical and laboratory abnormalities and is the final outcome of chronic glucocorticoid exposure. Adrenal adenomas are an uncommon cause of adult CS.

**Objective:** To describe the characteristics and outcome of patients with CS caused by adrenal adenomas in a referral center.

**Methods:** We performed a retrospective cross-sectional observational study of patients with a diagnosis of CS caused by adrenal adenomas managed in our center over a 20-year period. Our clinical experience in the diagnosis and treatment of this entity was analyzed.

**Results:** There were a total of 20 patients, 19 women and one man. The mean age was 25.9 years (14 to 52). The most frequently recorded clinical data were hirsutism and moon face. The mean morning cortisol level was  $26.9 \pm 10.7$  mcg/dl, the mean afternoon level was  $24.4 \pm 8.5$  mcg/dl and the mean corticotropin (ACTH) concentration was  $24 \pm 19.4$  pg/ml. Only four patients (20%) had ACTH levels below 5 pg/ml. The results of dynamic testing with dexamethasone suggested adrenal adenoma in 100% of the patients. Seventy percent of adenomas were found in the left gland. The mean size of the lesion was  $2.8 \pm 0.47$  cm.

**Conclusions:** In dynamic testing, the criteria of non-suppression with high doses of dexamethasone were evident in almost all patients. ACTH measurement in our center was not reliable in identifying adrenal adenoma as a cause of CS.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

El síndrome de Cushing (SC) representa uno de los más grandes retos clínicos para la consulta de endocrinología. El SC es el resultado final de la exposición del organismo de manera prolongada a los efectos del cortisol o alguno de sus derivados sintéticos. La mayoría de los casos son secundarios a la administración de esteroides. La producción endógena de cortisol puede deberse tanto a autonomía de la glándula adrenal como al estímulo de corticotropina (ACTH)<sup>1</sup>.

Los tumores hipofisarios productores de ACTH son la causa más frecuente de SC endógeno, aproximadamente el 70% de los casos. La segunda causa más frecuente es la secreción ectópica de ACTH. Los adenomas adrenales son una causa relativamente rara en pacientes adultos, representan la tercera causa y ocurren aproximadamente el 10% de los casos de SC endógeno<sup>2,3</sup>. No existen características clínicas que sean patognomónicas de los adenomas adrenales causantes de SC. Una vez confirmado el hipercortisolismo, el diagnóstico de los adenomas se basa en pruebas de localización mediante el uso de estudios de laboratorio como medición de ACTH y pruebas dinámicas con dexametasona, las cuales deben ser confirmadas con estudios de imagen<sup>4,5</sup>.

El siguiente trabajo tiene por objetivo describir la experiencia de 20 años en un hospital de tercer nivel en pacientes con SC causados por adenomas adrenales.

**Metodología****Diseño**

Se trata de una serie de casos retrospectiva, observacional. Se analizaron individuos con el diagnóstico de SC en donde

se corroborara por histopatología como causa adenomas adrenales, que hayan sido atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de la ciudad de México desde diciembre de 1987 hasta mayo de 2009.

Se realizó la búsqueda de todos los pacientes con el diagnóstico de SC en la base de altas hospitalarias e ingresos a consulta externa del archivo clínico. Se revisaron todos los expedientes clínicos y se consideraron para el estudio a aquellos en los que se pudiera concluir que la causa de la enfermedad fue un adenoma adrenal.

Se recabó la información directamente de los registros del expediente clínico mediante el uso de una hoja de recolección de datos en la que se recolectó la siguiente información: edad, sexo, medidas antropométricas, características clínicas al ingreso, estudios de laboratorio, resultados de los pruebas dinámicas, interpretación de estudios de imagen, tratamientos previos a la cirugía, tipo de cirugía, complicaciones intrahospitalarias, tiempo de estancia hospitalaria y seguimiento posquirúrgico hasta la última visita.

En el abordaje habitual de los pacientes con SC en nuestro hospital se realizó la confirmación de hipercortisolismo con el uso de cortisol urinario. Los pacientes fueron sometidos a pruebas dinámicas de supresión con dexametasona para confirmar de hipercortisolismo y orientar localización del tumor. A su vez se realizó determinación de ACTH y pruebas de imagen para confirmar la sospecha diagnóstica de localización. En la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona, se administró 1 mg de dexametasona vía oral a las 23.00 horas y el nivel de cortisol plasmático se midió al día siguiente, a las 8.00 horas. Se consideró hipercortisolismo a niveles mayores de 5 mcg/dl, 9 horas después de la administración. La prueba de 8 mg se realizó una medición basal el día uno, se administró 1 mg de dexametasona vía oral a las 23.00 horas y el nivel de cortisol plasmático se

midió al día siguiente, a las 8.00 horas. Se consideró etiología adrenal la no inhibición mayor a 68 o 50% según el año de ingresó.

La prueba de infusión con dexametasona se realizó de las 9.00 a las 16.00 horas. El promedio de 3 muestras basales (8.30, 8.45 y 9.00 horas), 3 muestras en la tarde (15.45, 16.00, 16.15 horas) y de 3 muestras al día siguiente (8.45, 9.00 y 9.15 horas) se utilizaron para la evaluación. Para considerar hipercortisolismo endógeno se tomó el promedio de los valores de las muestras del día siguiente de la infusión. Un valor mayor de 10 mcg/dl fue considerado como diagnóstico de hipercortisolismo endógeno. Para el diagnóstico diferencial, se tomó el promedio de los valores de cortisol de la tarde (las muestras de las 15.45, 16.00, 16.15 horas). Una delta menor de 6.84 mcg/dl o la inhibición menor del 50% de los niveles basales, el hipercortisolismo se consideró como de origen suprarrenal.

En la prueba de dosis bajas y dosis altas de dexametasona, que hemos denominado como prueba de 2 y 8 mg. En los 2 primeros días de la prueba se tomaron muestras basales de cortisol plasmático a las 8.00 y 16.00 horas y recolección de orina de 24 horas. Los días 3 y 4 se administró dexametasona 0,5 mg cada 6 horas y se tomó muestras en el mismo horario. Los días 5 y 6 de la prueba, se administró dexametasona 2 mg cada 6 horas, se recolectó orina de 24 horas y muestras plasmática para cortisol. El día 7 se tomó muestra de cortisol a las 8.00 am y se concluyó la prueba. Se diagnosticó hipercortisolismo si en el valor AM del día 5 el cortisol plasmático es mayor de 5 mcg/dl o si el cortisol urinario en el 4 día es mayor de 30 mcg en 24 horas. Para determinar la localización se evaluó el cortisol plasmático obtenido a las 16.00 horas y el cortisol urinario del día 6, si estos son 50% menores que el promedio de los valores de cortisol basales tanto plasmático como urinario, se consideró compatible con enfermedad de Cushing, si no cumplió este criterio; se consideró como probable un origen suprarrenal. Estas pruebas no son 100% sensibles o específicas. Es importante mencionar que los tumores ectópicos pueden comportarse como enfermedad de Cushing o como adenomas adrenales.

### Análisis estadístico

Debido a la muestra pequeña al ser una enfermedad infrecuente, se utilizó únicamente estadística descriptiva mediante el cálculo de media y desviaciones estándar para las variables continuas. Las variables cualitativas fueron expresadas como porcentajes. Los datos fueron procesados con el programa SPSS versión 12 (Chicago, IL).

### Consideraciones éticas

Al ser un estudio solo descriptivo, no se llevó a cabo ninguna intervención sobre los pacientes, lo que no implica ningún riesgo para su salud. La información obtenida fue manejada de manera estrictamente confidencial, según los lineamientos de la declaración de ética de Helsinki.

## Resultados

Se encontró un total de 20 pacientes con adenomas adrenales productores de cortisol. Del sexo femenino fueron 19 casos (95%). El promedio de edad al inicio de los síntomas fue de 25,9 años (de 14 a 52).

### Manifestaciones clínicas

El síntoma que se presentó con mayor frecuencia fue el aumento de peso referido por el 95% de los individuos. El índice de masa corporal promedio fue de  $29 \pm 5,7$  kg/m<sup>2</sup>. A la exploración física los signos que se documentaron con mayor frecuencia fueron la cara de luna llena y el hirsutismo, presentes en los 20 individuos (100%) (tabla 1). En cuanto a los parámetros metabólicos, se detectó diabetes mellitus en 14 sujetos (70%), intolerancia a los carbohidratos en 3 (15%) y dislipidemia en 14 (70%) de los individuos.

### Parámetros bioquímicos y pruebas dinámicas

El nivel plasmático promedio de cortisol por la mañana fue de  $26,9 \pm 10,7$  mcg/dl y del pm de  $24,4 \pm 8,5$  mcg/dl. El cortisol urinario fue de  $460 \pm 128$  mcg/día. En la medición de ACTH la mediana fue de 25 (4–59) pg/ml. Es importante mencionar que solo 4 pacientes (20%) tenían concentraciones por debajo de 5 pg/ml (fig. 1).

Se realizaron 3 tipos diferentes de pruebas dinámicas de supresión con dexametasona: 1 y 8 mg vía oral, infusión intravenosa, y prueba de supresión de 2 y 8 mg (prueba de 7 días). En todos los casos y en las distintas pruebas se mostraron los criterios de no inhibición después de la administración de dexametasona sugerentes de causa adrenal. En todos los casos los criterios de no inhibición en la prueba de 8 mg vía oral estuvieron presentes para el punto de corte 50 y 68%.

### Estudios de imagen

La tomografía fue el estudio que más se utilizó; fue obtenida en 17 individuos (85%). De los pacientes sometidos a tomografía computarizada, en un paciente existió duda diagnóstica y fue sometido a adrenalectomía bilateral. El tamaño promedio de las lesiones fue de  $2,8 \pm 0,47$  cm. El más pequeño fue de 1,8 cm y el más grande de 3,5 cm.

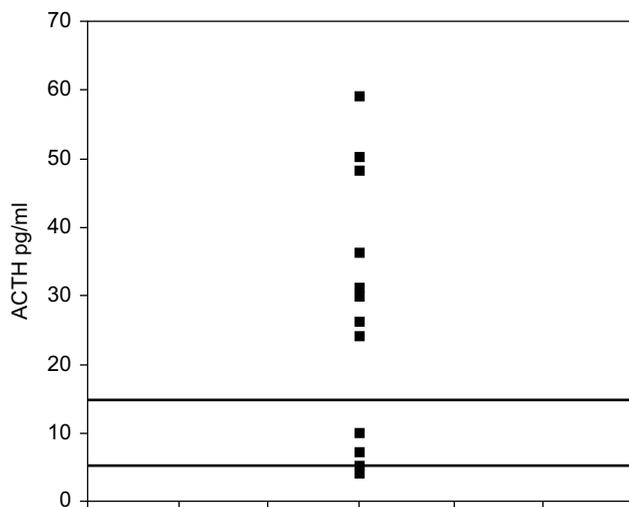
### Tratamiento

Recibieron bloqueo adrenal con algún tipo de fármaco antes de ser sometidos a tratamiento quirúrgico 16 pacientes (80%). De ellos; el 68% uso ketaconazol y el 31% aminoglutetimida. El tiempo promedio de administración fue de  $4,7 \pm 1,6$  semanas.

El procedimiento quirúrgico se realizó mediante laparoscopia en el 65% de los casos (13 individuos); el resto de los procedimientos fue mediante cirugía abierta. Desde 1994 el tratamiento de elección fue la laparoscopia, la cual se ha llevado a cabo en todos los pacientes desde ese año. La mediana de la estancia hospitalaria osciló entre 4 y 81 días. El 70% (14 casos) de los adenomas se encontraron en la glándula izquierda.

**Tabla 1** Características clínicas reportadas

Características clínicas	Número de casos	Características clínicas	Número de casos
Cara de luna llena	20 (100%)	Miopatía	13 (65%)
Hirsutismo	20 (100%)	Hipertensión arterial	12 (60%)
Aumento de peso	19 (95%)	Amenorrea	11 (57%)
Fatiga	18 (90%)	Cefalea	11 (55%)
Estrías	17 (85%)	Acné	11 (55%)
Alteraciones en la glucosa	17 (85%)	Depresión	11 (55%)
Cojinetes supraclaviculares	15 (75%)	Alteraciones psicológicas	10 (50%)
Dislipidemia	14 (70%)	Litiasis urinaria	3 (15%)

**Figura 1** Valores individuales de las concentraciones de corticotropina (ACTH) de los sujetos del estudio.

### Complicaciones

Se documentaron 4 procesos infecciosos en el periodo posquirúrgico: 2 abscesos retroperitoneales, una infección de catéter por estafilococo y una neumonía intrahospitalaria. Una paciente desarrolló tromboembolia pulmonar secundaria a trombosis venosa profunda. Los 3 primeros eventos se presentaron en pacientes que fueron tratados con cirugía abierta. La neumonía y la tromboembolia ocurrieron en pacientes sometidos a laparoscopia. Por el tamaño de muestra no se puede establecer algún beneficio de la administración de terapia farmacológica antes de la cirugía; de los 4 procesos infecciosos presentes uno recibió terapia con ketaconazol, dos con aminoglutetimida y el cuarto no tenía manejo farmacológico, al igual que el paciente que desarrolló tromboembolia pulmonar. Solo se reportó una muerte. La mortalidad fue del 5%. La causa aparente de muerte fue un cuadro de insuficiencia suprarrenal aguda 8 días después de su alta hospitalaria.

### Seguimiento

La mediana del tiempo seguimiento fue de 48 (1–240) meses. La mediana de uso de glucocorticoides después de la cirugía fue de 210 (30–360) días.

### Discusión

El presente estudio describe la experiencia de 20 años de un centro de referencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con SC causado por adenomas adrenales, causa que es relativamente infrecuente en individuos de edad adulta.

Estudios previos en nuestro instituto han descrito las características de los pacientes con SC y ACTH dependientes que desarrollan síndrome de Nelson después de ser sometidos a adrenalectomía bilateral<sup>6</sup>; en ese trabajo como en nuestra serie, hubo un franco predominio del sexo femenino, lo que es similar a lo reportado en la literatura mundial, en la que se describe en la mayoría de los estudios un predominio en mujeres que representan aproximadamente el 90% de los casos. La edad promedio de aparición es similar a lo descrito previamente, teniendo un pico de presentación entre la tercera y cuarta década de la vida<sup>7</sup>.

La frecuencia de los signos y síntomas clásicos del SC son similares a lo publicado de forma previa en la literatura<sup>8</sup>. No obstante de ser nuestro hospital un centro de referencia en donde se realizan un número considerable de estudios de imagen de abdomen, todos los pacientes evaluados fueron referidos por el cuadro clínico sugerente de SC; ninguno fue diagnosticado mediante abordaje de incidentaloma adrenal.

El estudio dinámico más utilizado en nuestra institución fue la prueba larga de supresión con dexametasona; este estudio se realizó en la mayoría de los casos, dado que tiene la ventaja teórica de contar con cortisol urinario y sérico para una mejor interpretación de la misma<sup>9</sup>. En esta serie se cumplieron los criterios de inhibición esperados para el diagnóstico de adenoma adrenal en las determinaciones séricas. Solo un paciente no cumplió criterios urinarios para el diagnóstico; sin embargo, esto podría estar en relación con una recolección inadecuada de orina, dado que en este individuo se realizó prueba de 1 y 8 mg así como infusión i.v. de dexametasona y en ambas pruebas cumplía criterios de no supresión sugerentes de adenoma adrenal. En las pruebas de infusión con dexametasona intravenosa y vía oral de 1 y 8 mg se cumplieron los criterios de no inhibición en el 100% de los pacientes<sup>10,11</sup>; lo anterior comprueba lo sugerido en la literatura, dado que los adenomas adrenales tienen autonomía en la producción de cortisol, lo que lleva a la no inhibición con dosis altas de glucocorticoides. En el presente estudio no se pretende establecer la utilidad de las pruebas debido a que solo describe los casos de SC cuya causa confirmada fue adenomas adrenales.

En individuos con secreción de cortisol independiente de ACTH se espera que las concentraciones de esta hormona se encuentren suprimidas por retroalimentación negativa. Se ha sugerido que concentraciones menores de 5 pg/ml de ACTH son suficientes para justificar la búsqueda de causa adrenal y mayores de 15 pg/ml hacen sospechar un origen ectópico o enfermedad de Cushing. En nuestra serie solo en 4 pacientes las concentraciones de ACTH eran sugerentes de origen adrenal, en 8 sugería enfermedad de Cushing o un origen ectópico, con límites entre 24 y 59 pg/ml; en el resto de los pacientes se encontró ACTH con concentraciones intermedias (ACTH 5–15 pg/ml). En un estudio multicéntrico italiano se encontró que de los pacientes con tumores no dependientes de ACTH, el 28% tenían las concentraciones de ACTH en valores mayores a 9 pg/ml<sup>12</sup>; el resultado parecería contradictorio; no obstante, se consideró que no era posible excluir problemas técnicos con la toma y procesamiento de la muestra, dado que esto ya había sido reportado por otros autores. En nuestro estudio se deberá tener la misma consideración.

En los estudios de imagen se utilizó la TC en la mayoría de los enfermos, en base a su mayor disponibilidad y menor costo que la resonancia magnética. Llama la atención que existe una tendencia a localizarse del lado izquierdo, fenómeno que ya se describió por Daitch et al en Cleveland<sup>13</sup>.

En el presente estudio no fue factible establecer alguna asociación estadística entre el manejo farmacológico previo a la cirugía con la presencia de complicaciones infecciosas por el número reducido de eventos y pacientes.

Desde la introducción de la cirugía laparoscópica, ésta ha sido utilizada como técnica quirúrgica para realizar la adrenalectomía. Al igual que lo comentado para los fármacos, no se puede realizar alguna conclusión para establecer la superioridad de un método comparado con otros estudios como el de Hallfeldt et al quienes describieron menor proporción de complicaciones postoperatorias en pacientes operados con laparoscopia<sup>14</sup>.

En pacientes con adenomas adrenales existe inhibición de la glándula contralateral por lo que es necesaria la sustitución hormonal después del procedimiento quirúrgico. La única muerte reportada ocurrió en una mujer que acudió al servicio de urgencias después de su alta con un cuadro sugerente de crisis adrenal.

En el registro de seguimiento de los pacientes se demostró mejoría tanto clínica como de laboratorio en los datos de SC. No se realizaron pruebas dinámicas para corroborar criterios de curación. En ningún paciente se encontraron datos clínicos o bioquímicos de recurrencia de enfermedad en el seguimiento en la consulta externa, como es esperado en los adenomas adrenales<sup>15</sup>.

En conclusión se documentó en el SC un predominio en el sexo femenino y una tendencia a ser afectada con mayor frecuencia la glándula suprarrenal izquierda. En los estudios de laboratorio los criterios de no supresión estuvieron presentes en todos los pacientes en las diversas pruebas dinámicas con dexametasona. En nuestro hospital la medición de ACTH no resultó confiable para discriminar como causa de SC a los adenomas adrenales; no se puede

excluir un error en toma y/o procesamiento de la muestra. En este estudio no fue posible evaluar la utilidad del tratamiento farmacológico ni la superioridad de un fármaco sobre el otro para manejo preoperatorio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Orth DN. Cushing syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332:791–803.
2. Espinosa de los Monteros AL, Valdivia-López J, Mendoza-Zubieta V, Mercado-Atri M, Gómez Pérez FJ, Vergara-López A, et al. Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing. *Rev Endocrinol Nutr.* 2007;15:53–12.
3. Raff H, Findling JW. A Physiologic. Approach to diagnosis of Cushing syndrome. *Ann Intern Med.* 2003;138:980–91.
4. Findling JW, Raff H. Cushing's syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3746–53.
5. Makras P, Tolomiris G, Papadogias D, Kaltsas GA, Besser M. The diagnosis and differential diagnosis of endogenous Cushing syndrome. *Hormones (Athens).* 2006;5:231–50.
6. Gil-Cárdenas A, Herrera MF, Díaz-Polanco A, Rios JM, Pantoja JP. Nelsons syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery.* 2007;141:147–52.
7. Imai T, Funahashi H, Tanaka Y, Tobinaga J, Wada M, Morita-Matsuyama T, et al. Adrenalectomy for treatment of Cushing syndrome: results in 122 patients and long-term follow-up studies. *World J Surg.* 1996;20:781–6.
8. Mishra AK, Agarwal A, Gupta S, Agarwal G, Verma AK, Mishra SK. Outcome of adrenalectomy for Cushing's syndrome: experience from a tertiary care center. *World J Surg.* 2007;31:1425–32.
9. Ashcraft MW, Van Herte AJ, Vener SL, Geffner DL. Serum cortisol levels in Cushing's syndrome after low- and high-dose dexamethasone suppression. *Ann Intern Med.* 1982;97:21–6.
10. Tyrrell JB, Findling JW, Aron DC, Fitzgerald PA, Forsham PH. An overnight high-dose dexamethasone suppression test for rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med.* 1986;104:180–6.
11. Biemond P, de Jong FH, Lamberts SW. Continuous dexamethasone infusion for seven hours in patients with the Cushing syndrome. A superior differential diagnostic test. *Ann Intern Med.* 1990;112:738–42.
12. Invitti C, Pecori Giralaldi F, de Martin M, Cavagnini F; Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:440–8.
13. Daitch JA, Goldfarb DA, Novick AC. Cleveland Clinic experience with adrenal Cushing's syndrome. *J Urol.* 1997;158:2051–5.
14. Hallfeldt KK, Mussack T, Trupka A, Hohenbleicher F, Schmidbauer S. Laparoscopic lateral adrenalectomy versus open posterior adrenalectomy for the treatment of benign adrenal tumors. *Surg Endosc.* 2003;17:264–7.
15. Porterfield JR, Thompson GB, Young Jr WF, Chow JT, Fryrear RS, Van Heerden JA, et al. Surgery for Cushing's syndrome: an historical review and recent ten-year experience. *World J Surg.* 2008;32:659–77.