

Hipercortisolismo subclínico

Subclinical hypercortisolism

Dra. Maité Cabrera Gámez, MSc. Silvia Elena Turcios Tristá

Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El hipercortisolismo subclínico se define como una alteración del eje hipotálamo hipofisis adrenal en ausencia de los síntomas y signos clásicos del exceso de cortisol. Es una enfermedad endocrina que se presenta hasta en 20 % de los pacientes a los cuales se les diagnostica un tumor adrenal. Las investigaciones realizadas, sugieren la hipótesis que puede estar asociado a complicaciones crónicas como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el sobrepeso/obesidad y la osteoporosis. El diagnóstico y tratamiento del hipercortisolismo subclínico se han convertido actualmente en un tema de creciente interés y debate, pero aún no existe consenso. Se necesitan estudios prospectivos y aleatorizados para confirmar la hipótesis propuesta, establecer la mejor forma de realizar el diagnóstico y de seleccionar los pacientes que se beneficien con el tratamiento quirúrgico.

Palabras clave: Cushing subclínico.

ABSTRACT

Subclinical hypercortisolism is an alteration of the hypothalamus-hypophysis-adrenal axis in absence of classical symptoms and signs of excessive cortisol. It is an endocrine disease that affects up to 20 % of patients diagnosed with an adrenal tumor. The research studies indicate the hypothesis that this entity could be associated to chronic complications such as blood hypertension, diabetes mellitus, overweight/obesity and osteoporosis. The diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism has turned into a topic of growing interest and discussion nowadays, but the consensus is still pending. It is then necessary to

perform prospective and randomized studies in order to confirm the suggested hypothesis, to determine the best way of making a diagnosis and to select the patients who are going to really benefit from a surgical treatment.

Keywords: subclinical Cushing.

INTRODUCCIÓN

Definición

El hipercortisolismo subclínico (HS) es una enfermedad endocrina bien definida, que se presenta en pacientes a los cuales se les diagnostica de forma incidental un adenoma adrenal.¹ Se utiliza para definir la hipersecreción de cortisol en ausencia de síntomas y/o signos específicos de hipercortisolismo endógeno.²

Se prefiere utilizar el término HS o secreción subclínica autónoma de glucocorticoides, y no el de síndrome de Cushing preclínico (SCPC) o síndrome de Cushing subclínico (SCS), aunque este último es uno de los más usados, porque la progresión hacia el hipercortisolismo clínico es poco frecuente.³⁻⁵ En este artículo, como en la literatura internacional revisada, utilizaremos todos los términos conocidos.

El SCS tiene una frecuencia de hasta 20 % en pacientes a los que se les ha descubierto de forma incidental un adenoma adrenal, y se puede encontrar aproximadamente en 4 % en las personas de mediana edad, y en más de 10 % en ancianos.^{1,5,6} Se estima que la prevalencia general en la población adulta se encuentra entre 0,2 y 2 %.³

DESARROLLO

Diagnóstico

Los criterios actuales para determinar un exceso de cortisol son controversiales. No existe consenso de cuáles son los elementos clínicos y bioquímicos más fieles para diagnosticar esta enfermedad.⁷ Se propone basar la búsqueda del SCS teniendo en cuenta 3 requisitos: la presencia de un incidentaloma adrenal, la ausencia de fenotipo "cushingoide" y la confirmación de la secreción autónoma de cortisol (independiente de corticotropina [ACTH]).⁸

Referente al primer criterio, el concepto de HS para algunos también puede aplicarse a pacientes que tienen incidentaloma hipofisario y a los que usan terapia de reemplazo esteroidea,⁸ pero esto es aún un punto que está en discusión.

En relación con el criterio clínico, para algunos profesionales puede ser un poco difícil en la práctica la identificación de signos sutiles de HS, teniendo en cuenta la

variabilidad fenotípica del síndrome de Cushing, que puede ir desde los signos clásicos (estrías violáceas, debilidad

proximal, aparición de hematomas y plétora facial),⁹ hasta otros menos evidentes, por lo que esto depende de la experticia del médico.¹⁰

El paciente con un verdadero SCS puede presentar algunas características menos específicas de exceso de cortisol, y es muy frecuente encontrarlo en el contexto de un síndrome metabólico (obesidad central, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2).¹

Terzolo y otros³ encontraron en su casuística, que la presencia de síntomas y signos de hipercortisolismo en pacientes con incidentaloma adrenal era extremadamente rara.

En el tercer punto, sobre la evaluación del eje hipotálamo hipófisis adrenal, es importante reconocer que no se cuenta con pruebas de laboratorio adecuadas para diagnosticar elevaciones mínimas de cortisol, teniendo en cuenta que en pacientes con incidentaloma adrenal, la secreción de cortisol es continua, y puede ir desde valores normales hasta niveles elevados, y variar en el mismo individuo.¹¹

La Guía Clínica Práctica de la de Sociedad de Endocrinología,⁹ recomienda usar 1 de estos 3 *test* para el diagnóstico del exceso de glucocorticoides: cortisol en orina (CO), cortisol en saliva nocturno (CSN) y de supresión con 1 mg de dexametasona (TSD). Como alternativa para esta última prueba puede usarse la supresión estandarizada con 2 mg de dexametasona.

Se recomiendan 2 medidas de cortisol en orina, por la inherente variabilidad de la secreción de este. Se ha encontrado que en el 5 al 10 % de los pacientes con síndrome de Cushing, esta prueba es negativa. El *test* más sensible para pacientes con incidentaloma adrenal es la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona,^{9,12,13} pero el problema aparece en el punto de corte, ¿qué nivel de corte debe usarse para diagnosticar el hipercortisolismo subclínico?

Es conocido y existen suficientes evidencias que muestran que valores de cortisol por debajo de 50 nmol/L (1,8 mcg/dL) refleja un eje hipotálamo hipófisis adrenal intacto, mientras que valores por encima de 138 nmo/L (5 mcg/dL) indican la presencia de hipercortisolismo; pero los valores de cortisol, entre estos dos puntos de corte, caen en un área grande que debe ser interpretada teniendo en cuenta el fenotipo del paciente.¹⁴

La presencia de características del síndrome metabólico o fracturas osteoporóticas conduce a confirmar la presencia de Cushing subclínico, porque estas entidades están asociadas con un exceso de cortisol.^{9,10,15} Por el contrario, no existen evidencias suficientes para sugerir un punto de corte entre estos 2 límites. Se ha propuesto 69 nmol/L (2,5 mcg/dL)¹⁶ y 83 nmol/L (3,0 mcg/dL)¹⁷⁻¹⁹ para categorizar el SCS. Estos autores alegan que tomando estos valores, la sensibilidad aumenta con el inconveniente del aumento de falsos positivos.² *Terzolo* y otros¹ consideran más lógico no definir valores entre estos 2 puntos.

El Instituto Nacional de Salud (NIH),²⁰ la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) y la Asociación Americana de Cirujanos Endocrinos²¹ recomiendan en sus guías el punto de corte de 138 nmo/L (5 mcg/dL) como valor normal de cortisol, después de la supresión con dexametasona en pacientes con sospecha de HS.

Otra prueba útil es la determinación del cortisol a media noche, conocido como cortisol *midnight*, la cual detecta alteraciones del ritmo de cortisol y es un marcador

temprano de secreción excesiva de cortisol de forma autónoma.^{9,15,22} Se ha encontrado que su elevación se correlaciona con un incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con clínica inaparente de adenoma adrenal.²³ Como esta determinación requiere de hospitalización, no se propone como parte de la rutina en la práctica clínica. *Chiodini* y otros¹⁰ también proponen usar el *test* de ACTH con el rango inferior a 10 pg/mL como valor normal (ver tabla 1 en la referencia bibliográfica 1).

Un estudio analizado por *Steward*² reveló que 19 de 41 pacientes diagnosticados con HS presentaron niveles normales de cortisol libre en orina, 5 de los 41 disminuyeron los niveles de cortisol aplicando el punto de corte de 83 nmol/L (3,0 mcg/dL), y solo 7 de los 41 tuvieron valores superiores a 138 nmol/L (5 mcg/dL). El uso aleatorizado de valores de ACTH en ese estudio para determinar el diagnóstico vs. el diagnóstico diferencial, es debatible, porque el hecho que 8 de los 41 pacientes hayan tenido niveles de ACTH por encima de 10 pg/mL, y el tiempo de duración de la terapia corticoidea de reemplazo posoperatoria fuera igual en el grupo tratado con HS que en el grupo tratado sin HS, discrepa de la autonomía adrenal.

Tratamiento

El dilema terapéutico consiste en seleccionar entre el tratamiento quirúrgico y el conservador, y la adrenalectomía laparoscópica es considerada la técnica quirúrgica más segura, porque tiene menor riesgo de complicaciones mayores.²¹

El exceso mínimo de cortisol que se ha observado en pacientes con HS puede contribuir al desarrollo de un estado de resistencia a la insulina, y conducir a un fenotipo de síndrome metabólico. Esto puede afectar la calidad ósea, y aumentar la susceptibilidad para padecer de osteoporosis e incrementar el riesgo de fracturas óseas. Esta hipótesis de riesgo en pacientes con HS es sustentada por diferentes estudios que refieren *Terzolo* y otros,¹ pero por sus diseños (transversales y retrospectivos) no pueden probar una relación causa efecto entre el exceso del cortisol y la presencia de enfermedades metabólicas, cardiovasculares y óseas.

Otros estudios^{5,18} confirman el concepto sobre el dinamismo de las alteraciones del eje hipotálamo hipófisis adrenal que pueden aparecer, progresar o desaparecer en el tiempo. Sin embargo, la mayor parte de estas anomalías endocrinas recién detectadas no tienen relevancia clínica y pueden ser transitorias. De mantenerse el exceso de la secreción de cortisol, la aparición del síndrome de Cushing definitivo casi nunca ha sido observada.⁸

Existen estudios que reportan que la adrenalectomía puede curar o mejorar el control de las enfermedades que potencialmente se asocian con el SCS, tales como, la hipertensión, la diabetes mellitus y la obesidad; pero estos estudios tienen algunas limitaciones (definición heterogénea del SCS, mal diseño metodológico, tiempo variable de seguimiento, y definición inadecuada de los resultados de la cirugía).¹

De acuerdo con el criterio de investigadores dedicados a este tema, se concluye que no existen evidencias suficientes para concluir que la cirugía es el tratamiento de elección, y proponen mantener a los pacientes con un control adecuado de la presión arterial y de los parámetros metabólicos, siguiendo las guías publicadas para el tratamiento de la hipertensión arterial, la diabetes y las disliproteinemias.¹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Terzolo M, Pia A, Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management. *Clin Endocrinol*. 2012;76:12-8.
2. Stewart PM. Is subclinical Cushing's Syndrome an Entity or a Statistical Fallout from Diagnostic Testing? Consensus Surrounding the Diagnosis Is Required before Optimal Treatment Can Be Defined. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2618-20.
3. Young Jr WF. Management approaches to adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000;9:159-85.
4. 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;84:520-6.
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. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Grumbach, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ('incidentaloma'). *Ann Int Med*. 2003;138:424-9.
7. Terzolo M, Bovios S, Pia A, Osella G, Borretta G, Angelia A, et al. Subclinical Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(8):1272-9.
8. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, Pia A, Osella G, Borretta G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metabol Clin North Am*. 2005;34:423-39.
9. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1526-40.
10. Chiodini I. Diagnosis and Treatment of Subclinical Hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1223-36.
11. Terzolo M, Bovio S, Pia A, Conton PA, Reimondo G, Dall'Asta C, et al. Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma. *Eur J Endocrino*. 2005;153:307-15.
12. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Thalassinou N. Endogenous subclinical hypercortisolism: diagnostic uncertainties and clinical implications. *J Endocrinol Invest*. 2006;29:471-82.
13. Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, De Martin M, Fatti LM, Scacchi M, Cavagnini F. Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4123-9.
14. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I. AME Position Statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endoc*. 2011;164:852-70.

15. 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.
16. Tsagarakis S, Roboti C, Kokkoris P, Vasiliou V, Alevizaki C, Thalassinos N. Elevated postdexamethasone suppression cortisol concentrations correlate with hormonal alterations of the hypothalamo-pituitary adrenal axis in patients with adrenal incidentalomas. *Clin Endocrinol (Oxford).* 1998;49:165-71.
17. Tanabe A, Naruse M, Nishikawa T, Yoshimoto T, Shimizu T, Seki T, et al. Autonomy of cortisol secretion in clinically silent adrenal incidentaloma. *Hormone and Metabolic Research.* 2001;33:444-50.
18. Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term followup study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endoc.* 2002;147:489-94.
19. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Torlontano M, Coletti F, et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2736-45.
20. NIH State-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH Consensus and State-of-the-Science Statements. 2002;19:1-23.
21. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. *Endocr Pract.* 2009;15(Suppl 1):1-20.
22. Reimondo G, Pia A, Bovio S, Allasino B, Daffara F, Paccotti P. et al. Laboratory differentiation of Cushing's syndrome. *Clin Chim Acta.* 2008;388:5-14.
23. Terzolo M, Bovio S, Pia A, Conton P A, Reimondo G, Dall'Asta C. et al. Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:307-15.

Recibido: 13 de septiembre de 2013.

Aprobado: 10 de enero de 2014.

Maité Cabrera Gámez . Instituto Nacional de Endocrinología. Calle Zapata y D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba.
Correos electrónicos: maite@inend.sld.cu maite.gamez@infomed.sld.cu