

## ORIGINAL

## Estudio de receptor anómalo suprarrenal en sujetos con síndrome de Cushing ACTH-independiente e hiperplasia nodular suprarrenal



Jordi Ferri<sup>a</sup>, Eva Perelló<sup>a</sup>, Rosario I. Lorente<sup>a</sup>, Carlos Argente<sup>b</sup>, Paolo Rossetti<sup>c</sup>, Teresa Pedro<sup>d</sup>, Sergio Martínez-Hervas<sup>a,e,f,\*</sup> y José T. Real<sup>a,e,f</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Valencia, España

<sup>b</sup> Endocrinología y Nutrición, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa (Alicante), España

<sup>c</sup> Endocrinología y Nutrición, Hospital de Gandía, Gandía (Valencia), España

<sup>d</sup> Endocrinología y Nutrición, Hospital de Dénia, Dénia (Alicante)

<sup>e</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

<sup>f</sup> CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM)

Recibido el 4 de abril de 2019; aceptado el 10 de julio de 2019

Disponible en Internet el 28 de octubre de 2019

### PALABRAS CLAVE

Receptor anómalo;  
Síndrome de Cushing;  
Hiperplasia  
suprarrenal nodular

### Resumen

**Introducción:** El síndrome de Cushing ACTH-independiente (SCAI) supone el 15-20% de los casos de síndrome de Cushing, de los cuales <1% son debidos a receptor anómalo. Nuestro objetivo es estudiar la presencia de receptor anómalo en los sujetos diagnosticados de SCAI con hiperplasia nodular suprarrenal en un período de 14 años (2002-2016), así como sus características clínico-biológicas y evolutivas.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo multicéntrico de una serie de 15 casos de SCAI con hiperplasia nodular suprarrenal (período de estudio: 2002-2016). En ellos se hizo el despistaje de receptor anómalo, mediante pruebas de estimulación, considerando patológico un aumento de cortisol plasmático  $\geq$  del 25% respecto al valor basal.

**Resultados:** De los 15 casos, 13 fueron mujeres, con una edad media al diagnóstico de 56,8 años. En 12 de los 15 casos estudiados se detectó positividad de las pruebas de estimulación. De ellos, fueron positivos para comida de prueba el 25%, para test postural de deambulación el 58,3%, para desmopresina el 33,3%, para terlipresina el 25%, para GnRH el 33,3%, para LH el 25% y para metoclopramida el 50%. En cuanto al tratamiento, se llevó a cabo suprarrenalectomía bilateral en el 16,7% y unilateral en el 41,7%. El resto continúan en observación con revisiones periódicas (41,7%).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sergio.martinez@uv.es](mailto:sergio.martinez@uv.es) (S. Martínez-Hervas).

**KEYWORDS**

Abnormal receptors;  
Cushing's syndrome;  
Nodular adrenal  
hyperplasia

**Conclusiones:** En la mayor parte de los casos estudiados con SCAI e hiperplasia nodular suprarrenal (80%) se detecta una respuesta de cortisol anormal debida a la presencia de receptor anómalo. La prueba con mayor porcentaje de positividad fue el test postural de deambulaci3n (58,3%).

© 2019 SEEN y SED. Publicado por Elsevier Espa1a, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Study of abnormal adrenal receptors in subjects with ACTH-independent Cushing's syndrome and nodular adrenal hyperplasia

**Abstract**

**Introduction:** ACTH-independent Cushing's Syndrome (AICS) accounts for 15-20% of cases of Cushing's syndrome, with <1% due to abnormal receptors. Our aim is to study the presence of abnormal receptors in subjects diagnosed with AICS with nodular adrenal hyperplasia in a 14-year period (2002-2016), as well as its clinical-biological and evolutive characteristics.

**Material and methods:** A multicentre descriptive study of a 15-case series of AICS with nodular adrenal hyperplasia (study period: 2002-2016). In these cases, abnormal receptor screening was performed by means of stimulation tests, with a plasma cortisol increase of  $\geq 25\%$  from baseline being considered pathologic.

**Results:** Of the 15 cases, 13 were female, with a mean age at diagnosis of 56.8 years. In 12 of the 15 cases studied, positivity was detected with stimulation tests, and, of them, 25% were positive for the meal test, 58.3% for posture walking test, 33.3% for desmopressin; 25% for terlipressin; 33.3% for GnRH; 25% for LH and 50% for metoclopramide. Regarding treatment, bilateral adrenalectomy was performed in 16.7% and unilateral adrenalectomy in 41.7%.

The rest continue under observation with periodic follow-up (41.7%).

**Conclusions:** In most of the cases studied with AICS and nodular adrenal hyperplasia (80%), an abnormal cortisol response is detected due to the presence of abnormal receptors. The test with the highest percentage of positivity was the postural walking test (58.3%).

© 2019 SEEN y SED. Published by Elsevier Espa1a, S.L.U. All rights reserved.

**Introducci3n**

El s3ndrome de Cushing ACTH-independiente (SCAI) supone el 15-20% de los casos totales de s3ndrome de Cushing. La mayor3a de estos casos son debidos a un tumor adrenal unilateral ( $\geq 90\%$ ) y el resto se deben a lesiones adrenales bilaterales. Dentro de las causas de SCAI por lesiones adrenales bilaterales encontramos la hiperplasia suprarrenal micronodular pigmentada y la hiperplasia suprarrenal macronodular (BMAH) de causa desconocida o secundaria a la expresi3n de receptores aberrantes.

La hiperplasia micronodular pigmentada es una causa muy rara de s3ndrome de Cushing. El tama1o de las gl3ndulas suprarrenales suele ser normal o discretamente aumentado y est3n ocupadas por n3dulos pigmentados de 2-4 mm con c3rtex internodular atr3fico. Aproximadamente el 50% de los casos son espor3dicos y el resto, familiares, que pueden asociarse al complejo de Carney con herencia autos3mica dominante. Los s3ntomas de hipercortisolismo aparecen siempre antes de los 30 a1os de edad y por debajo de los 15 a1os en la mitad de los casos.

La BMAH, antes conocida como hiperplasia suprarrenal macronodular ACTH-independiente, es la causa de menos del 1-2% de los casos de s3ndrome de Cushing<sup>1,2</sup>. No obstante, su prevalencia puede estar infraestimada por la escasa sintomatolog3a que produce en muchos casos y por las dificultades

que conlleva su diagn3stico<sup>3</sup>. Esta entidad aparece con m3s frecuencia en la 5.<sup>a</sup> o 6.<sup>a</sup> d3cadas de la vida y se caracteriza por presentar gl3ndulas adrenales de tama1o aumentado que contienen n3dulos no pigmentados mayores de 10 mm de di3metro con el tejido internodular hipertr3fico<sup>4</sup>. Suele cursar con elevaci3n moderada de cortisol urinario como consecuencia de una esteroidog3nesis ineficiente y con el s3ndrome cl3nico discreto y de larga evoluci3n.

La BMAH constituye una entidad heterog3nea cuyo diagn3stico se ve retrasado usualmente por su variedad cl3nica y lenta evoluci3n. La forma de presentaci3n m3s habitual es el diagn3stico en el contexto del estudio de incidentalomas suprarrenales bilaterales, para los que en ocasiones es necesario realizar el diagn3stico diferencial con lesiones malignas debido a los hallazgos radiol3gicos<sup>5</sup>. Los procesos fisiopatol3gicos que conducen a la BMAH no son conocidos por completo. Recientemente se han descrito mutaciones en l3nea germinal en *armadillo repeat containing 5* (ARMC5) en aproximadamente la mitad de los casos y se sabe que la esteroidog3nesis en la BMAH est3 regulada por factores circulantes no dependientes de ACTH, resultado de la expresi3n an3mala de receptores de varias hormonas en la membrana de las c3lulas adrenocorticales<sup>6,7</sup>.

La presencia de receptores an3malos en el tejido adrenal la describi3 por primera vez en 1971 Schorr y Ney<sup>8</sup>, pero no fue hasta 1987 cuando se pudo evidenciar la funcionalidad

de estos receptores en los trabajos de Hamet et al.<sup>9</sup>. En estos casos, la excesiva producción de cortisol puede atribuirse a la expresión anormal de receptores hormonales, particularmente en BMAH.

Se diferencian 2 tipos de receptores:

- Receptores ectópicos que habitualmente no se expresan en la corteza suprarrenal. Entre ellos se encuentran los receptores para:

- Péptido inhibidor gástrico (GIP): se estimula con la ingesta oral, sobre todo de hidratos de carbono y lípidos.
- Catecolaminas: estos receptores se estimulan con diversos factores como la bipedestación o la hipoglucemia.
- Vasopresina: hay 3 tipos de receptores distintos para vasopresina. De ellos, V1 puede encontrarse en las células sanas de la corteza suprarrenal, pero V2 y V3 son receptores ectópicos. Pueden estimularse con los estímulos habituales de liberación de vasopresina, como el ortostatismo.
- Serotonina (receptor 5-HT<sub>7</sub>).
- Glucagón.

- Receptores eutópicos con función anormal por una expresión incrementada de receptores que sí son habituales de la corteza suprarrenal, como los siguientes:

- Vasopresina: como ya se ha comentado, V1 puede encontrarse en las células de la corteza suprarrenal sana.
- Hormona luteinizante (LH): el receptor de LH se sobrestimula en casos de elevación marcada de LH, como ocurre en el hipogonadismo primario (sobre todo en varones) o en mujeres tras la menopausia.
- Gonadotropina coriónica humana (hCG) en mujeres gestantes<sup>10</sup>.
- Serotonina (receptor 5-HT<sub>4</sub>).
- Angiotensina II.

Todo esto producirá elevación de cortisol con un patrón característico, según las circunstancias que eleven la expresión del factor correspondiente<sup>11</sup>.

La mayoría de los receptores anómalos forman parte de la familia de receptores acoplados a la proteína G que, a través de la estimulación de la adenilato ciclasa, activan la esteroidogénesis, de la manera en que en condiciones normales lo haría el receptor de ACTH<sup>4</sup>. Lacroix ha desarrollado un protocolo diagnóstico de la presencia de receptores anómalos en el tejido adrenal que es utilizado como referencia en los trabajos realizados en este campo<sup>11</sup>. Según este protocolo, el estudio se inicia con unas pruebas de cribado seguidas, en el caso de que sean positivas, de otras pruebas dirigidas a ligandos específicos.

Nuestro objetivo en este trabajo ha sido estudiar la presencia de receptores anómalos en los sujetos diagnosticados de SCAI con hiperplasia nodular suprarrenal en un período de 14 años (de 2002 a 2016) y además explicar nuestra experiencia en el manejo y seguimiento de estos casos.

## Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo de una serie de casos de SCAI con hiperplasia nodular suprarrenal, seleccionados por

muestreo consecutivo durante el período de 2002 a 2016 en las Consultas Externas de Endocrinología y Nutrición de varios centros de la Comunidad Valenciana: Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital Francesc de Borja (Gandía), Hospital de Dénia y Hospital Marina Baixa (Villajoyosa). Se diagnosticaron un total de 15 casos.

Para el diagnóstico de SCAI usamos los siguientes criterios:

- Síndrome de Cushing: 2 de las siguientes 3 pruebas anormales:

- Cortisol libre en orina de 24 h > 450 µg/24 h en al menos 2 determinaciones.
- Cortisol salivar a las 23 h > 145 ng/dL.
- Cortisol plasmático tras supresión nocturna con 1 mg de dexametasona a las 23 h (o prueba de Nugent) ≥ 2 µg/dL.
- Cortisol plasmático tras supresión débil con 0,5 mg de dexametasona cada 6 h durante 2 días ≥ 2 µg/dL.

- ACTH independiente: ACTH < 10 pg/mL. Se hicieron, al menos, 3 determinaciones para establecer la independencia.

El diagnóstico de hiperplasia nodular suprarrenal se hizo mediante técnicas de imagen (TAC o RMN), incluyendo aquellos en los que se objetivaron lesiones múltiples en las glándulas suprarrenales.

En los 15 pacientes que cumplían estos criterios se realizó el despistaje de receptor anómalo. Se siguieron los protocolos de estudios basados en las recomendaciones de Lacroix et al. para determinar estos receptores<sup>1,11</sup>. El estudio se efectuó en cada paciente en la Unidad de Pruebas Funcionales del Hospital Clínico Universitario de Valencia en 3 días alternos de una misma semana, y consistió en la aplicación secuencial de diferentes pruebas de estímulo. La secuencia, la dosis, la vía de administración del estímulo utilizado y los tiempos de cada una de ellos fueron los recomendadas por Outeirino et al.<sup>12</sup>. Respecto a la comida de prueba, el paciente ingirió a las 8:00 h, tras ayuno nocturno: 100 g de pan, 250 ml de café con leche, 20 g de mantequilla y 20 g de mermelada. La duración de las pruebas fue de 2 h y se extrajeron 5 determinaciones de cortisol, en el tiempo 0, y cada 30 min hasta finalizar la prueba. Consideramos patológico un incremento del cortisol plasmático ≥ 25% respecto al valor basal.

Las pruebas que se realizaron en nuestro estudio fueron las siguientes:

- Primer paso diagnóstico: incluyó algunas pruebas de cribado, cuya positividad podría corresponder a la presencia de receptores diferentes.

- Test de comida de prueba, que evalúa GIP o GLP-1.
- Test postural, que evalúa receptores para angiotensina II, vasopresina, catecolaminas y péptido auricular natriurético.
- Test de GnRH, que evalúa receptores para LH, FSH o GnRH.
- Test de TRH, que evalúa receptores para TRH, TSH o prolactina.
- Test de glucagón.

**Tabla 1** Características basales

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad al diagnóstico	26	74	56,8	12,9
Cortisol basal ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	9,9	26,5	17,4	5,3
ACTH ( $\text{pg}/\text{mL}$ )	1	8,5	3,7	2,1
Cortisol tras frenación con 1 mg de dexametasona ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	1,8	19,4	9,7	6,9
Cortisol tras frenación débil ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	2	18,1	10,2	4,1
Cortisoluria ( $\mu\text{g}/24\text{ h}$ )	18,4	1.210,0	285,5	335,3

- Test de metoclopramida, que evalúa el receptor 5-HT<sub>4</sub> de serotonina.
- En caso de positividad para alguna de las pruebas anteriores, se procedió a hacer pruebas de confirmación para establecer qué receptor era el implicado:
  - Test de desmopresina, que evalúa receptores V2.
  - Test de terlipresina, que evalúa receptores V1.
  - Test de LH.
  - Test de FSH.

En algunos casos las pruebas variaron por las características y limitaciones del paciente (como la movilidad limitada para hacer el test postural) o por modificaciones en los protocolos del servicio a lo largo del tiempo, dado que se fueron adaptando a lo largo de los años a partir de los resultados previos (los test que no fueron positivos en ningún caso se eliminaron). Así, a los 15 pacientes se les hizo el test de comida de prueba y el de metoclopramida, a 13 pacientes el test postural, a 11 el test de GnRH, a 7 el de desmopresina, a 5 el de TRH y el de glucagón, a 4 el de terlipresina, a 3 el de LH y a 2 el test de FSH.

## Resultados

En todos los pacientes incluidos se inició el estudio tras el hallazgo incidental de masas suprarrenales bilaterales (excepto en el paciente 6, que tenía una lesión unilateral) al realizar pruebas de imagen, todas ellas sugestivas de benignidad, con supresión incompleta tras la administración de 1 mg de dexametasona. De los 15 casos, 13 fueron mujeres, con una edad media al diagnóstico de  $56,8 \pm 12,9$  años. Los valores medios de cortisol basal al diagnóstico fueron de  $17,4 \pm 5,3 \mu\text{g}/\text{dL}$ , de ACTH  $3,7 \pm 2,1 \text{ pg}/\text{mL}$ , de cortisol tras frenación con 1 mg de dexametasona  $9,7 \pm 6,9 \mu\text{g}/\text{dL}$ , de cortisol tras frenación débil  $10,2 \pm 4,1 \mu\text{g}/\text{dL}$  y de cortisoluria en orina de 24 h  $285,5 \pm 335,3 \mu\text{g}/24\text{ h}$  (tabla 1).

En 12 de los 15 casos estudiados (80%) se detectó positividad de las pruebas de receptores anómalos. De ellos, fueron positivos para comida de prueba los casos 3, 7 y 12 (25%); para test postural de deambulación los casos 2, 3, 4, 5, 7, 12 y 15 (58,3%); para desmopresina los casos 2, 3, 7 y 8 (33,3%); para terlipresina los casos 2, 4 y 5 (25%); para GnRH los casos 1, 7, 12 y 15 (33,3%); para LH los casos 1, 3 y 5 (25%) y para metoclopramida los casos 3, 10, 11, 12, 14 y 15 (50%). Por tanto, la prueba que dio positivo con más frecuencia fue el test postural de deambulación, que fue positivo en el 58,3% de los casos en los que se detectó receptor anómalo y que

alcanzó un porcentaje de cambio máximo de 166,8% en el caso número 2 (tabla 2).

En los casos 6, 9 y 13 no se detectó positividad para ninguna de las pruebas. Los tests de TRH, FSH y glucagón no fueron positivos en ningún caso.

En cuanto al manejo de los pacientes con despistaje positivo, la conducta seguida fue hacer una suprarrenalectomía bilateral, unilateral o mantener en observación, según la clínica presentada (tabla 3). En los que tenían fenotipo Cushing claro con comorbilidades asociadas como diabetes o hipertensión, se hizo suprarrenalectomía bilateral (casos 1, 2 y 4; 25%). En los que tenían fenotipo Cushing, pero sin otras comorbilidades, se hizo una suprarrenalectomía unilateral, extirpando la glándula de mayor tamaño (casos 3, 7, 8, 11 y 14; 41,7%). El resto de los casos con test positivos, que tenían únicamente un Cushing subclínico, continúan en observación con revisiones periódicas (casos 5, 10, 12 y 15; 33,3%).

Cuatro de los casos se mantuvieron inicialmente en observación y comenzaron a presentar clínica en el seguimiento, por lo que la cirugía se llevó a cabo con posterioridad. También en un caso con test positivo para GnRH y LH se intentó el tratamiento médico con acetato de leuprolide (agonista de LHRH), que se mantuvo durante 4 meses: se consiguió al principio normalizar el cortisol basal y reducir el nivel de cortisol urinario, pero sin llegar a normalizarlo. Además, se objetivó deterioro del control de la diabetes mellitus e hipertensión arterial, así como de la miopatía proximal. Por todo ello, al final se hizo una suprarrenalectomía bilateral.

En el seguimiento posterior, aquellos pacientes con una suprarrenalectomía bilateral cumplían criterios de curación y están en seguimiento y con tratamiento corticoideo sustitutivo en la actualidad. Aquellos con suprarrenalectomía unilateral continúan seguimiento con revisiones periódicas y están clínicamente asintomáticos tras un período de seguimiento medio de  $41,2 \pm 41,6$  meses. De la misma manera, aquellos en los que no se ha llevado a cabo ningún procedimiento también continúan por el momento con un síndrome de Cushing subclínico tras  $45 \pm 9,9$  meses de seguimiento (tabla 3).

## Discusión

Presentamos 12 pacientes con SCAI por receptor anómalo. Esta es una entidad de baja prevalencia, por lo que la información clínico-biológica disponible se basa en estudios de series de casos. La expresión aberrante de receptores ectópicos y eutópicos en el tejido suprarrenal, acoplados a proteína G, está presente en la mayoría de los casos de

**Tabla 2** Casos con tests positivos

Test (% positividad)	Caso	Cortisol basal ( $\mu\text{g/dL}$ )	Cortisol máximo ( $\mu\text{g/dL}$ )	Cambio (%)
Comida de prueba (25%)	3	12,2	20,9	72
	7	13,7	20,3	48,2
	12	15,1	23,4	55
Postural deambulaci3n (58,3%)	2	7,6	20,2	166,8
	3	9	18,7	107
	4	8,9	18,8	111,5
	5	8,9	15,1	69,4
	7	9,6	13,3	38,5
	12	10	17,6	76
	15	5,9	10,6	79,7
Desmopresina (33,3%)	2	7,3	17,9	145,2
	3	13,2	17,2	29,6
	7	15,3	25,5	66,7
	8	12,9	17,5	35,7
Terlipresina (25%)	2	15,5	23,3	46,7
	4	21,2	34,8	64,4
	5	11,4	22,5	97,3
GnRH (33,3%)	1	11,8	20,5	73,7
	7	18,2	40,3	121,4
	12	12,4	18,3	47,6
	15	17	22	29,4
LH (25%)	1	19	32,1	57,9
	3	11,7	24,1	106,3
	5	10,5	14,1	35,1
Metoclopramida (50%)	3	12,1	16,5	29,8
	10	9	14,2	57,8
	11	15,2	26,4	73,7
	12	13,6	20,9	53,7
	14	13	16,3	25,4
	15	7,4	24,1	225,7

BMAH, pero tambi3n en algunos tumores adrenales unilaterales, como ha sido en uno de nuestros casos<sup>13</sup>. Tambi3n se han descrito alteraciones en la v3a de se3alizacion de AMP c3clico/protein cinasa A mediadas por fosfodiesterasas que est3n implicadas en la predisposici3n a desarrollar hiperplasia y tumores adrenales<sup>14</sup> y en la regulaci3n de la secreci3n de cortisol<sup>15</sup>.

Nuestra serie de casos muestra la existencia de al menos uno de los receptores an3malos estudiados en el 80% de los casos analizados. En 8 de los 15 casos (53,3%) se ha detectado positividad para m3s de un receptor. Los resultados encontrados son similares a los de otras series anteriores; la prueba que ha resultado positiva con m3s frecuencia es el test postural de deambulaci3n, lo que confirma estudios previos<sup>13,16,17</sup>. En segundo lugar, la prueba patol3gica con m3s frecuencia ha sido el test de metoclopramida, tambi3n positiva con frecuencia en otras series<sup>13</sup>. Por el contrario, en nuestro estudio el test de glucag3n no ha sido positivo en ning3n caso, lo que coincide con algunos estudios previos<sup>18,19</sup>. No obstante, en otros trabajos s3 se ha demostrado que algunos SCAI pueden expresar receptores an3malos para glucag3n, estimulando la secreci3n de cortisol en situaciones de ayuno<sup>13,20</sup>.

Respecto al test postural de deambulaci3n, eval3a la modulaci3n potencial de la esteroidog3nesis por

angiotensina II, vasopresina, catecolaminas y p3ptido auricular natriur3tico. En otros estudios recogidos en la literatura se hacen pruebas espec3ficas *a posteriori* para determinar cu3l de estos receptores es el que est3 presente en el tejido adrenal de los pacientes. En nuestro centro no hemos hecho estas determinaciones por su complejidad y por los posibles efectos secundarios. Por tanto, no podemos descartar que el hipercortisolismo se deba a la presencia de m3ltiples receptores an3malos en el mismo tejido adrenal, con respuesta com3n al test postural de deambulaci3n<sup>21</sup>.

La presencia de receptores an3malos en el tejido adrenal se ha demostrado en diversos estudios tanto por la respuesta a los est3mulos como por t3cnicas de biolog3a molecular<sup>11</sup>. Se ha propuesto que estos receptores podr3an ser una diana farmacol3gica eficaz en algunos pacientes, como alternativa a la cirug3a<sup>22</sup>. En nuestra serie, se intent3 el tratamiento farmacol3gico con acetato de leuprolide (agonista de LHRH) en una paciente con test positivo para LH y GnRH, a dosis de 3,75 mg por v3a intramuscular cada 4 semanas, durante 4 meses, con respuesta parcial, por lo que finalmente se opt3 por un tratamiento definitivo con una suprarrenalectom3a bilateral. Este tratamiento ha sido utilizado por otros autores con buenos resultados<sup>22</sup>. Otros tratamientos farmacol3gicos que se han propuesto son propranolol en el SCAI

**Tabla 3** Resumen de los casos estudiados

Caso	Tests positivos	Tratamiento utilizado	Informe AP	Seguimiento
1	GnRH LH ACTH	Acetato de leuprolide Suprarrenalectomía bilateral	Adenoma cortical suprarrenal	Curación tras la cirugía
2	Postural deambulaci3n Vasopresina Terlipresina	Suprarrenalectomía bilateral (en 2 tiempos)	Hiperplasia nodular suprarrenal	Curaci3n tras la cirugía
3	Comida de prueba Postural deambulaci3n LH Vasopresina Metoclopramida	Suprarrenalectomía unilateral	Adenoma cortical suprarrenal	Curaci3n tras la cirugía Asintomática desde hace 6 años
4	Postural deambulaci3n Terlipresina	Suprarrenalectomía bilateral	Adenoma cortical suprarrenal	Curaci3n tras la cirugía
5	Postural deambulaci3n LH Terlipresina	Observaci3n		Asintomático desde el diagn3stico
6	No	Observaci3n		Asintomática desde el diagn3stico
7	Comida de prueba Postural deambulaci3n GnRH Vasopresina	Suprarrenalectomía unilateral	Adenoma cortical suprarrenal	Curaci3n tras la cirugía Asintomática desde hace 4 años
8	Vasopresina	Suprarrenalectomía unilateral	Hiperplasia macronodular cortical	Curaci3n tras la cirugía Asintomática desde hace 3 años
9	No	No		Asintomática desde el diagn3stico
10	Metoclopramida	Observaci3n		Asintomática desde el diagn3stico
11	Metoclopramida	Suprarrenalectomía unilateral	Sin datos	Sin datos
12	Comida de prueba Postural deambulaci3n GnRH Metoclopramida	Observaci3n		Asintomática desde el diagn3stico
13	No	Observaci3n		Asintomática desde el diagn3stico
14	Metoclopramida	Suprarrenalectomía unilateral	Adenoma cortical suprarrenal	Curaci3n tras la cirugía Asintomática desde hace 2 años
15	Postural deambulaci3n GnRH Metoclopramida	Observaci3n		Asintomática desde el diagn3stico

dependiente de catecolaminas<sup>23</sup>, o pasire3tida u octre3trida en el dependiente de GIP<sup>24</sup>.

De los 15 pacientes incluidos en nuestra serie, 14 tenían BMAH. El único paciente con hiperplasia unilateral (caso 6) no present3 positividad para ning3n test. Estos hallazgos indican una posible relaci3n gen3tica en la patogenia de esta entidad. Al principio se consideraba a la BMAH como una enfermedad esporádica en la que ocurrían mutaciones somáticas en las células progenitoras adrenales durante la embriog3nesis<sup>11</sup>. Sin embargo, se han descrito casos familiares con patr3n de herencia autos3mico dominante que indican la etiología gen3tica. Adem3s, se ha descrito la

presencia de receptores an3malos específcos en los miembros de una misma familia con BMAH, incluyendo receptores de vasopresina y 5-HT<sub>4</sub><sup>25,26</sup>. Por otro lado, en estudios recientes se ha demostrado la relaci3n del SCAI por BMAH con mutaciones en el gen *ARMC5* en aproximadamente la mitad de los casos, y un patr3n de herencia autos3mico dominante. Este gen se localiza en la regi3n gen3mica 16p11.2, que ya había sido asociada a la BMAH en estudios previos<sup>6</sup>. La funci3n de *ARMC5* no es completamente conocida, aunque se ha propuesto que podría actuar como un gen supresor tumoral que induce apoptosis en líneas celulares de la corteza adrenal. Si bien la relaci3n entre variaciones



en el gen *ARMC5* y la presencia de receptores anómalos no se ha establecido en detalle, estudios preliminares han encontrado que portadores de mutaciones en dicho gen pueden presentar respuestas aberrantes a test posturales, vasopresina y metoclopramida<sup>7,27</sup>. También se ha propuesto el posible papel del gen *ARMC5* en el desarrollo de otros tumores al haber sido descritas mutaciones en dicho gen en pacientes con meningiomas<sup>3,6</sup>. Por ello, algunos autores recomiendan realizar despistaje de mutaciones en el gen *ARMC5* en los pacientes afectados de BMAH con SCAI, así como a los familiares de los portadores<sup>2</sup>.

Otro gen que se ha asociado al SCAI con BMAH es el gen *GNAS1*<sup>28,29</sup>. En nuestra serie no se observó ninguna agrupación familiar, por lo que no se realizó ningún estudio genético.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, la disponibilidad de información sobre los pacientes no es completa, ya que algunos de ellos fueron derivados de otros centros y algunos datos no estaban recogidos de manera adecuada, sobre todo en lo que respecta a los antecedentes familiares. No obstante, todo el estudio sí ha sido llevado a cabo en nuestro centro, por lo que sí disponemos de los datos relacionados con las pruebas de estímulo. Otra limitación importante es no haber hecho todas las pruebas de despistaje en todos los pacientes. En algunos casos, por las características clínicas del paciente (para evitar efectos adversos indeseados) y en otras ocasiones por modificaciones en los protocolos del centro, al tratarse de pacientes estudiados durante un período de 14 años (de 2002 a 2016).

Otro aspecto controvertido es el punto de corte a partir del cual una prueba de estímulo se considera positiva. Hemos seguido los criterios de Lacroix et al.<sup>30</sup>, que establecieron un cambio 25-49% como respuesta parcial y un cambio de  $\geq 50\%$  como respuesta completa. Estos criterios han sido aceptados también posteriormente por otros autores<sup>12</sup>, aunque no hay un consenso firme.

En la literatura médica tenemos numerosos artículos con relación a esta entidad, pero en su mayoría se trata de casos aislados o series de casos de poco tamaño. La generación de nuevas hipótesis con este tipo de estudios descriptivos es bastante limitada, aunque nuestra serie sigue en gran medida los comportamientos observados en estudios previos.

En conclusión, los resultados de nuestra serie son compatibles con expresión anómala de receptores en los sujetos con SCAI y BMAH, que es similar a la objetivada en otras series de casos. Los mecanismos de regulación que intervienen en la secreción de cortisol en el SCAI incluyen factores genéticos y moleculares que no se conocen en su totalidad. La identificación de la regulación aberrante ofrece la perspectiva de posibles opciones diagnósticas y terapéuticas farmacológicas frente a receptores hormonales acoplados a la proteína G o sus ligandos en un intento de evitar la suprarrenalectomía bilateral, que es la terapia estándar actual de la BMAH. El estudio protocolizado en centros y unidades de referencia, así como la creación de registros, puede ayudar a compilar información que permita la mejor caracterización de la expresión de receptores hormonales anómalos acoplados a la proteína G y avanzar en el tratamiento de estos pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Sergio Martínez-Hervás es un investigador del programa Juan Rodés (JR18/00051) financiado por el Instituto de Salud Carlos III y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

## Bibliografía

- Blanco C. Receptores ectópicos y anómalos en el síndrome de Cushing adrenal: implicaciones clínicas. *Endocrinol Nutr.* 2003;50:289–96, [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(03\)74541-0](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(03)74541-0).
- Lacroix A. Heredity and cortisol regulation in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2147–9, <https://doi.org/10.1056/NEJMe1312792>.
- Elbelt U, Trovato A, Kloth M, Gentz E, Finke R, Spranger J, et al. Molecular and clinical evidence for an *ARMC5* tumor syndrome: Concurrent inactivation germline and somatic mutations are associated with both primary macronodular adrenal hyperplasia and meningioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jan;100(1):E119–28, <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2648>.
- Lacroix A. ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;23(2):245–59, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.10.011>.
- Bourdeau I, El Ghorayeb N, Gagnon N, Lacroix A. Management of endocrine disease: Differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2018 Aug;179(2):R57–67 EJE, <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0296>.
- Alencar GA, Lerario AM, Nishi MY, Mariani BM, Almeida MQ, Tremblay J, et al. *ARMC5* mutations are a frequent cause of primary macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Aug;99(8):E150 1–9, <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4237>.
- Espiard S, Drougat L, Libé R, Assié G, Perlempoine K, Guignat L, et al. *ARMC5* mutations in a large cohort of primary macronodular adrenal hyperplasia: Clinical and functional consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;100(6):E926–35, <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4204>.
- Schorr I, Ney RL. Abnormal hormonal responses of an adrenocortical cancer adenyl cyclase. *J Clin Invest.* 1971 Jun;50(6):1295–300, <https://doi.org/10.1172/JCI106608>.
- Hamet P, Larochelle P, Franks DJ, Cartier P, Bolte E. Cushing syndrome with food-dependent periodic hormonogenesis. *Clin Invest Med.* 1987 Nov;10(6):530–3.
- Juliá-Sanchis MLL, Navarro-Téllez MDP, Falcones-Gracia KV, Ricart-Álvarez E, González-Bueno MV, Molina-Gasset R. Two cases of Cushing's syndrome due to primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia secondary to aberrant adrenal expression of hormone receptors. *Clin Biochem.* 2018 Sep;59:86–9, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.06.013>.
- Lacroix A. Cushing's syndrome due to primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. UpToDate Inc [consultado 21 Jun 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>.
- Outeiriño E, Penín M, Cordido M. Síndrome de Cushing por receptores corticosuprarrenales aberrantes. *Endocrinol Nutr.* 2007;54:379–89, [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(07\)71467-5](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(07)71467-5).
- Libé R, Coste J, Guignat L, Tissier F, Lefebvre H, Barrande G, et al. Aberrant cortisol regulations in bilateral

- macronodular adrenal hyperplasia: A frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010 Jul;163(1):129–38, <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0195>.
14. Vezzosi D, Libé R, Baudry C, Rizk-Rabin M, Horvath A, Levy I, et al. Phosphodiesterase 11A (PDE11A) gene defects in patients with ACTH-independent macronodular hyperplasia (AIMAH): Functional variants may contribute to genetic susceptibility of bilateral adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):E2063–9, <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2275>.
  15. Tsai LC, Shimizu-Albergine M, Beavo JA. The high-affinity cAMP-specific phosphodiesterase 8B controls steroidogenesis in the mouse adrenal gland. *Mol Pharmacol*. 2011 Apr;79(4):639–48, <https://doi.org/10.1124/mol.110.069104>.
  16. Vassiliadi DA, Ntali G, Stratigou T, Adali M, Tsagarakis S. Aberrant cortisol responses to physiological stimuli in patients presenting with bilateral adrenal incidentalomas. *Endocrine*. 2011 Dec;40(3):437–44, <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9490-1>.
  17. Albiger NM, Ceccato F, Zilio M, Barbot M, Occhi G, Rizzati S, et al. An analysis of different therapeutic options in patients with Cushing's syndrome due to bilateral macronodular adrenal hyperplasia: A single-centre experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Jun;82(6):808–15, <https://doi.org/10.1111/cen.12763>.
  18. 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 Oct;85(10):3531–6, <https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6865>.
  19. Dall'Asta C, Ballarè E, Mantovani G, Ambrosi B, Spada A, Barbetta L, et al. Assessing the presence of abnormal regulation of cortisol secretion by membrane hormone receptors: In vivo and in vitro studies in patients with functioning and non-functioning adrenal adenoma. *Horm Metab Res*. 2004 Aug;36(8):578–83, <https://doi.org/10.1055/s-2004-825797>.
  20. Louiset E, Duparc C, Groussin L, Gobet F, Desaillood R, Barrande G, et al. Abnormal sensitivity to glucagon and related peptides in primary adrenal Cushing's syndrome. *Horm Metab Res*. 2014 Nov;46(12):876–82, <https://doi.org/10.1055/s-0034-1384522>.
  21. Miyamura N, Taguchi T, Murata Y, Taketa K, Iwashita S, Matsumoto K, et al. Inherited adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia with abnormal cortisol secretion by vasopressin and catecholamines: Detection of the aberrant hormone receptors on adrenal gland. *Endocrine*. 2002 Dec;19(3):319–26, <https://doi.org/10.1385/ENDO:19:3:319>.
  22. Lacroix A, Hamet P, Boutin JM. Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 1999 Nov;341(21):1577–81, <https://doi.org/10.1056/NEJM199911183412104>.
  23. 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 Nov;337(20):1429–34, <https://doi.org/10.1056/NEJM199711133372004>.
  24. Preumont V, Mermejo LM, Damoiseaux P, Lacroix A, Maiter D. Transient efficacy of octreotide and pasireotide (SOM230) treatment in GIP-dependent Cushing's syndrome. *Horm Metab Res*. 2011 Apr;43(4):287–91, <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270523>.
  25. Lee S, Hwang R, Lee J, Rhee Y, Kim DJ, Chung UI, et al. Ectopic expression of vasopressin V1b and V2 receptors in the adrenal glands of familial ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Dec;63(6):625–30, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02387.x>.
  26. Vezzosi D, Cartier D, Régnier C, Otal P, Bennet A, Parmentier F, et al. Familial adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia with aberrant serotonin and vasopressin adrenal receptors. *Eur J Endocrinol*. 2007 Jan;156(1):21–31, <https://doi.org/10.1530/eje.1.02324>.
  27. Assié G, Libé R, Espiard S, Rizk-Rabin M, Guimier A, Luscip W, et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Nov;369(22):2105–14, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304603>.
  28. Forlenza GP, Calhoun A, Beckman KB, Halvorsen T, Hamdoun E, Zierhut H, et al. Next generation sequencing in endocrine practice. *Mol Genet Metab*. 2015 Jun-Jul;115(2–3):61–71, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.05.002>.
  29. Fragoso MC, Domenico S, Latronico AC, Martin RM, Pereira MA, Zerbini MC, et al. Cushing's syndrome secondary to adrenocorticotropin-independent macronodular adrenocortical hyperplasia due to activating mutations of GNAS1 gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88(5):2147–51, <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021362>.
  30. Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev*. 2001 Feb;22(1):75–110, <https://doi.org/10.1210/edrv.22.1.0420>.