

Receptores ectópicos y anómalos en el síndrome de Cushing adrenal: implicaciones clínicas

C. BLANCO

*Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Príncipe
de Asturias. Universidad de Alcalá. Madrid. España.*

El síndrome de Cushing independiente de corticotropina (ACTH) en general es secundario a un adenoma o carcinoma adrenal unilateral, y raramente a hiperplasia adrenal bilateral. La producción de cortisol en el síndrome de Cushing adrenal, en el que la ACTH está suprimida, clásicamente se ha considerado autónoma. Sin embargo, algunos tumores, y más frecuentemente la hiperplasia macronodular bilateral, pueden tener receptores de membrana ectópicos o anómalos, que regulan la esteroidogénesis imitando los eventos desencadenados por la activación del receptor de ACTH. *In vivo* se han documentado casos clínicos en los que estaban involucrados receptores ectópicos para el polipéptido inhibidor gástrico, agonistas betaadrenérgicos y LH/hCG. En otros casos estaban involucrados receptores eutópicos, presentes en el tejido adrenal normal, como los receptores de la vasopresina y serotonina, pero con una función anormal. Los receptores ectópicos o anómalos permiten la estimulación de las células adrenales por un factor trófico que no está regulado negativamente por los glucocorticoides, estimulando la esteroidogénesis y, posiblemente, la proliferación celular. La mayoría de los receptores anormales o ectópicos pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína G y activan la esteroidogénesis mediante la estimulación de la adenilato ciclasa. La identificación de estos receptores ofrece la posibilidad de tratamiento farmacológico del síndrome de Cushing como alternativa a la cirugía.

ECTOPIC AND ABNORMAL HORMONE RECEPTORS IN ADRENAL CUSHING'S SYNDROME: CLINICAL CONSEQUENCES

ACTH-independent Cushing's syndrome is usually secondary to unilateral adrenal adenomas or carcinomas and rarely to bilateral adrenal hyperplasia. Cortisol production in adrenal Cushing's syndrome, when ACTH is suppressed, has traditionally been considered as autonomous. However, some tumors, and most frequently adrenal glands with bilateral macronodular hyperplasia, may express ectopic or abnormal receptors that regulate steroidogenesis by mimicking the events triggered by ACTH receptor activation. *In vivo*, cases of ectopic receptors responsive to gastric inhibitory polypeptide, β -adrenergic agonists and LH/hCG have been demonstrated. A similar outcome can result from abnormal activity of eutopic receptors, present in normal adrenal tissue, such as those for vasopressin or serotonin. The presence of ectopic or abnormal receptors allows adrenal cell stimulation by a trophic factor not negatively regulated by glucocorticoids, leading to increased steroidogenesis and possibly to tumor cell proliferation. Most ectopic or abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome belong to the G protein-coupled receptor superfamily and activate steroidogenesis by stimulation of adenyl cyclase. The identification of these receptors provides the possibility of pharmacological treatment of hypercortisolism as an alternative to surgery.

Key words: Cushing's syndrome. Adrenal gland hyperfunction. Receptors. Hydrocortisone/secretion.

El síndrome de Cushing endógeno (SC) se caracteriza por síntomas y signos clínicos derivados de la exposición crónica al exceso de glucocorticoides y otros esteroides producidos por el córtex adrenal. En el 80-85% de los casos es ACTH dependiente, generalmente debido a un adenoma hipofisario secretor de corticotropina (ACTH) (tabla 1). El 15-20% restante es ACTH independiente, secundario a un tumor unilateral en el 90-98% de los casos y a lesiones adrenales bilaterales en menos de un 10%. La hiperplasia adrenal macronodular bilateral representa menos del 1% de las causas de SC endógeno. Las glándulas adrenales están aumentadas de tamaño y contienen múltiples nódulos no pigmentados mayores de 5 mm de diámetro. El córtex internodular es hipertrófico.

Correspondencia: Dra. C. Blanco.
Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Ctra. Alcalá-Meco, s/n. Alcalá de Henares. 28805 Madrid. España.
Correo electrónico: cblanco@eresmas.net

Manuscrito recibido el 24-1-2003; aceptado para su publicación el 17-2-2003.

Palabras clave: Síndrome de Cushing. Hiperfunción adrenal. Receptores. Hidrocortisona/secretión.

TABLA 1. Causas del síndrome de Cushing

ACTH dependiente: 80-85%
Enfermedad de Cushing: 68%
Secreción ectópica de ACTH por tumores no hipofisarios: 12%
Secreción ectópica de CRH por tumores no hipotalámicos: < 1%
ACTH independiente: 15-20%
Adenoma adrenal: 10%
Carcinoma adrenal: 8%
Hiperplasia micronodular: 1%
Hiperplasia macronodular: <1%

ACTH: adrenocorticotropina; CRH: hormona hipotalámica estimulante de la ACTH.

La displasia adrenal nodular pigmentada primaria o hiperplasia adrenal micronodular puede ser esporádica o, más frecuentemente, familiar (50% casos). Puede asociarse al complejo de Carney, un trastorno autosómico dominante caracterizado por lentigos pigmentados o nevos azules en la cara, el cuello y el tronco, y múltiples neoplasias endocrinas y no endocrinas. Las glándulas adrenales están ocupadas por nódulos pigmentados con atrofia cortical entre sí.

RECEPTORES ECTÓPICOS Y ANÓMALOS EN EL SÍNDROME DE CUSHING ADRENAL

Clásicamente, la producción de cortisol en el SC adrenal, en el que la secreción de ACTH está suprimida, se ha considerado autónoma. Sin embargo, algunos tumores, y más aún la hiperplasia macronodular ACTH independiente, pueden tener receptores de membrana ectópicos o aberrantes que regulan la esteroidogénesis imitando los episodios desencadenados por la activación del receptor de ACTH. En algunos casos, dichos receptores están presentes en el tejido adrenal normal, como los receptores de la vasopresina y la serotonina, pero tienen una respuesta de la esteroidogénesis exagerada. En estos casos se trataría de receptores eutópicos con una función anormal.

La mayoría de los receptores anormales o ectópicos pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína G y activan la esteroidogénesis mediante la estimulación de la adenilato ciclasa (AC)¹.

Los primeros trabajos *in vitro* sobre la presencia de receptores anormales en tumores adrenales datan de 1971². La primera evidencia clínica de la funcionalidad de dichos receptores se produjo en 1987, con la publicación de un caso de SC con hormonogénesis periódica asociada a la ingesta³. En 1992 se clarificó la fisiopatología de este síndrome y se relacionó con el polipéptido inhibidor gástrico (GIP)^{4,5}. Posteriormente, se han publicado casos en que están involucrados los receptores V1 de la vasopresina (VP)^{6,7}, los receptores betaadrenérgicos⁸ o los receptores de LH, hCG o serotonina⁹.

SÍNDROME DE CUSHING DEPENDIENTE DE GIP

En 1992 se publicaron de forma simultánea dos casos de SC por hiperplasia macronodular bilateral en los que la producción de cortisol era dependiente del GIP^{4,5}. En el caso descrito por Lacroix⁴ se sospechó una secreción de cortisol dependiente de la ingesta al observar bajos valores de cortisol en el plasma por la mañana, en ayunas, y altos tras la ingesta, con una ACTH persistentemente suprimida. Con posterioridad se comprobó una estimulación del cortisol plasmático tras la administración de glucosa oral o una comida rica en lípidos y proteínas, pero no tras el uso de glucosa i.v. El tratamiento previo con somatostatina bloqueaba el efecto estimulante de la glucosa oral sobre el cortisol. Entre las hormonas gastrointestinales posiblemente involucradas, sólo el GIP y algunos péptidos glucagón-like (GLP-1) se estimulan significativamente por la glucosa oral, los lípidos y proteínas. La conclusión de que el GIP era el agonista se basó en el paralelismo de las concentraciones posprandiales de GIP y cortisol, y en el incremento en la producción de cortisol tras la infusión i.v. de GIP en el paciente, pero no en los controles. La captación adrenal de GIP-I¹²³ tras su administración *in vivo* demostró la presencia de receptores del GIP en el tejido adrenal. Por último, la incubación *in vitro* de las células adrenales dispersas con GIP estimulaba la secreción de cortisol, mientras que esto no sucedía con células adrenales normales.

Por tanto, se concluyó que la secreción de cortisol dependiente de la comida era consecuencia de la respuesta anormal de las células adrenales al GIP, mediada probablemente por receptores ectópicos.

El otro caso descrito simultáneamente era similar⁵. La administración de octreótido subcutáneo consiguió una mejoría clínica y una normalización temporal de los valores de cortisol libre urinario (CLU). Sin embargo, a los 5 meses se observó un escape a la acción del octreótido y fue precisa la realización de una adrenalectomía bilateral.

Hasta el momento se han descrito 21 casos de SC dependiente de la ingesta y/o del GIP, 13 con hiperplasia macronodular^{4,5,10-13} y ocho con adenoma unilateral^{3,10,14,15}. Se ha demostrado la expresión anormal de receptores funcionales del GIP en células de hiperplasia macronodular y de adenoma unilateral procedentes de pacientes con SC dependiente de la ingesta¹⁵. Se ha caracterizado el receptor por PCR e hibridación *in situ*, y pertenece a la familia de receptores acoplados a la proteína G. El efecto estimulante del GIP sobre la esteroidogénesis está mediado por la adenilato ciclasa. También se ha observado que el GIP estimula la incorporación de timidina al ADN de esas células adrenales, lo cual sugiere que podría regular la proliferación celular¹⁶.

SÍNDROME DE CUSHING SENSIBLE

A VASOPRESINA

La VP estimula la secreción de cortisol de forma ACTH dependiente en personas sanas y en pacientes con enfermedad de Cushing. Esta respuesta está mediada por los receptores V3. En el SC adrenal se han descrito varios casos de respuesta anormal del cortisol tras la administración de arginina o lisina vasopresina (AVP o LVP)^{6,7,20-24}. Dicha respuesta es ACTH independiente y es debida a un efecto directo de la VP sobre la esteroidogénesis adrenal mediado por el receptor V1. Este receptor se expresa normalmente en el córtex adrenal normal y modula de forma modesta la esteroidogénesis (receptor eutópico). Hasta el momento no se ha logrado demostrar una sobreexpresión de los receptores V1. Los mecanismos moleculares que producen una respuesta anormal a la vasopresina se desconocen.

Lacroix describió un caso de una mujer con SC e hiperplasia macronodular bilateral que presentaba una asociación inusual a hipotensión ortostática²⁰. La administración de AVP y la hipotensión ortostática indujeron un incremento del cortisol y la aldosterona, sin cambios en la ACTH y la renina. *In vitro* se comprobó que la incubación de las células adrenales dispersas con AVP estimulaba la secreción de cortisol. Se dedujo que esta respuesta estaba mediada por el receptor V1 debido a los efectos observados tras la administración de antagonistas V1 y la ausencia de respuesta de los agonistas V2.

En otros casos, además de estudiar la respuesta del cortisol a la administración exógena de VP, se ha valorado su respuesta ante las fluctuaciones de vasopresina endógena tras una sobrecarga acuosa y una infusión de solución salina hipertónica²³.

SÍNDROME DE CUSHING DEPENDIENTE DE CATECOLAMINAS

En personas sanas no hay evidencia de un efecto estimulante directo de las catecolaminas sobre la secreción adrenal de cortisol, ni se han demostrado receptores betaadrenérgicos en las glándulas adrenales normales. Sin embargo, en varios casos de tumor adrenal asociado a SC se ha demostrado *in vitro* la presencia de receptores betaadrenérgicos o la activación de la adenilato ciclasa por las catecolaminas²⁵.

Lacroix describió el primer caso clínico en el que las catecolaminas eran el principal modulador de la secreción de cortisol⁸. Se trataba de un varón de 56 años diagnosticado de SC por hiperplasia macronodular bilateral. La secreción de cortisol aumentaba de forma paralela a las catecolaminas endógenas tras ortostatismo, hipoglucemia inducida por insulina o prueba de esfuerzo, así como tras la infusión de isoproterenol. El incremento del cortisol con el ortostatismo se bloqueaba con la administración previa de bloqueadores beta, pero no con inhibidores de la enzima de con-

versión de la angiotensina (IECA) o antagonistas V1. En el tejido adrenal del paciente se encontraron receptores β_1 y β_2 adrenérgicos. El isoproterenol estimulaba *in vitro* la adenilato ciclasa en la membrana de las células adrenales del paciente.

Ante la demostración de que las catecolaminas eran el principal modulador de la secreción de cortisol, se inició tratamiento con propranolol.

SÍNDROME DE CUSHING LH DEPENDIENTE

El receptor LH/hCG se expresa fundamentalmente en las gónadas, donde estimula la esteroidogénesis gonadal mediante la activación de la adenilato ciclasa. También se ha encontrado en la zona reticular del córtex adrenal normal y en tumores adrenales.

Lacroix describió, en 1999, el primer caso clínico documentado *in vivo* de SC dependiente de LH/hCG y serotonina en una paciente con hiperplasia macronodular bilateral⁹. La mujer refería retrospectivamente síntomas compatibles con SC en cada uno de sus 4 embarazos, que se resolvieron espontáneamente tras los partos. Los datos clínicos de hipercortisolismo se hicieron crónicamente manifiestos después de la menopausia. *In vivo*, la producción de cortisol aumentaba tras GnRH, LH y hCG, sin cambios en la secreción de ACTH. La administración oral de cisapride y metoclopramida también estimulaba la secreción de cortisol. La administración de un análogo de GnRH (acetato de leuprolide) indujo un incremento inicial de LH y FSH, paralelo al aumento de cortisol, que fue seguido a los 10 días de la supresión de la secreción de FSH y LH y de la normalización del cortisol.

In vitro se demostró por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) la existencia de receptores aberrantes de LH/hCG acoplados a la esteroidogénesis.

SÍNDROME DE CUSHING SENSIBLE A SEROTONINA

Los mastocitos intraadrenales producen 5-HT₄, la cual puede regular la síntesis de cortisol por un mecanismo paracrino. Dichos efectos están mediados por el receptor 5-HT₄-R, el cual se expresa principalmente en la zona glomerulosa, pero también en la fasciculata. Los agonistas de este receptor son potentes estimuladores de la secreción de aldosterona en humanos, pero no del cortisol, aunque *in vitro* puedan tener un efecto estimulante débil.

En el caso del SC LH/hCG dependiente expuesto previamente, el cisapride y la metoclopramida, dos agonistas del 5-HT₄-R, estimularon la secreción de cortisol sin cambios en la ACTH⁹. Posteriormente se ha descrito la estimulación anormal de la secreción de cortisol por agonistas del 5-HT₄-R en pacientes con SC subclínico e hiperplasia macronodular²⁴. La respuesta anormal del cortisol en estos pacientes podría ser secundaria a una expresión exagerada del 5-HT₄-R

eutópico en la zona fasciculada o a una función anormal de un receptor eutópico, más que a la presencia de un receptor ectópico.

SÍNDROME DE CUSHING SENSIBLE A ESTEROIDES

Caticha describió, en 1993, un caso de SC ACTH independiente que se desarrollaba, desde el punto de vista clínico y hormonal, de forma transitoria, durante los 3 embarazos y con el tratamiento con anticonceptivos orales²⁶. Desde un punto de vista morfológico tenía displasia adrenocortical nodular primaria. En el tercer embarazo fue tratada mediante adrenalectomía bilateral y se inició tratamiento hormonal sustitutivo.

En el estudio *in vitro* se confirmó un incremento en la síntesis de cortisol, con la exposición al estradiol de forma dosis dependiente.

RESPUESTA ANORMAL A LA LEPTINA EN EL SÍNDROME DE CUSHING

La leptina inhibe la secreción hipotalámica de la hormona hipotalámica estimulante de la ACTH (CRH) y la esteroidogénesis adrenal. Las células adrenales normales, así como los adenomas o los carcinomas adrenales, expresan receptores para la leptina²⁷. Pralong describió un caso de SC dependiente de la ingesta y mediado por GIP, en el que la leptina estimulaba paradójicamente la secreción de cortisol *in vitro*¹³. Este caso no podría atribuirse a una expresión exagerada de los receptores de la leptina presentes normalmente en el tejido adrenal, ya que su estimulación tiene un efecto inhibitorio sobre la esteroidogénesis.

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

Lacroix ha desarrollado un protocolo diagnóstico de la presencia de receptores anormales en el SC adrenal que es utilizado como referencia en los trabajos realizados en este campo²⁸. 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.

Pruebas de cribado

Se desarrollan a lo largo de 3 días y consisten en la medida seriada, cada 30-60 min durante 2-3 h, de los valores de cortisol, ACTH y otros esteroides, según el cuadro clínico (aldosterona, testosterona libre, DHEA y estradiol).

Primer día:

1. Test postural: tras al menos 2 h en posición supina se deambula durante 2 h. Se evalúa la modulación potencial de la esteroidogénesis por angiotensina-II, vasopresina y catecolaminas.

2. Comida estándar mixta. Se evalúa la modulación potencial de la esteroidogénesis por las hormonas gas-

trointestinales.

3. Test de referencia: ACTH 250 µg i.v. Se evalúa la máxima esteroidogénesis adrenal.

Segundo día:

1. GnRH, 100 µg i.v.: modulación potencial por FSH, LH y GnRH

2. TRH, 200 µg i.v.: modulación potencial por TSH, PRL y TRH.

Tercer día:

1. Glucagón, 1 mg i.v.

2. Vasopresina, 10 U i.m.

3. Cisapride o metoclopramida, 10 mg p.o.

Evaluación de la respuesta:

1. El incremento del cortisol en el plasma < 25% indica ausencia de respuesta.

2. El incremento del cortisol en el plasma entre 25-50% indica respuesta parcial.

3. El incremento del cortisol en plasma ≥ 50% indica respuesta positiva.

En el caso de que se observe una respuesta parcial o positiva será preciso repetir el test para confirmarla. Además del cortisol se medirán las hormonas que actúan como ligandos potenciales (p. ej., durante el test de postura se medirán las catecolaminas, la vasopresina y la angiotensina II).

Lacroix et al aplicaron este protocolo a 20 pacientes consecutivos con SC adrenal, 13 con adenoma, seis con hiperplasia macronodular bilateral y uno con carcinoma adrenal²⁹. Todos los pacientes con hiperplasia y tres del 13 adenomas tuvieron una respuesta positiva al menos a un test. Otros estudios han confirmado la elevada prevalencia de receptores anormales en la hiperplasia macronodular bilateral y, en menor medida, en los adenomas²⁴.

Pruebas de confirmación tras cribado positivo (fig. 1)

Respuesta a la postura

1. Evaluación de receptores de vasopresina

– Administración de vasopresina exógena. Si se observa una respuesta exagerada del cortisol habrá que demostrar que también responde a las fluctuaciones de la vasopresina endógena.

– Test de deambulación: los valores de vasopresina deberían ser paralelos a los del cortisol.

– Sobrecarga acuosa: disminuye la osmolaridad y desciende la secreción de vasopresina, con lo que la producción de cortisol también debería descender.

– Infusión de solución salina hipertónica: aumenta la osmolaridad y la secreción de vasopresina, con lo que la producción de cortisol también debería aumentar.

– Averiguar el tipo de receptor involucrado:

a) administración de desmopresina s.c. (agonista de los receptores V2): la ausencia de respuesta indica la participación de otros receptores (V1 o V3).

b) Pretratamiento con antagonistas V1 y administración de desmopresina: si los receptores V1 están invo-

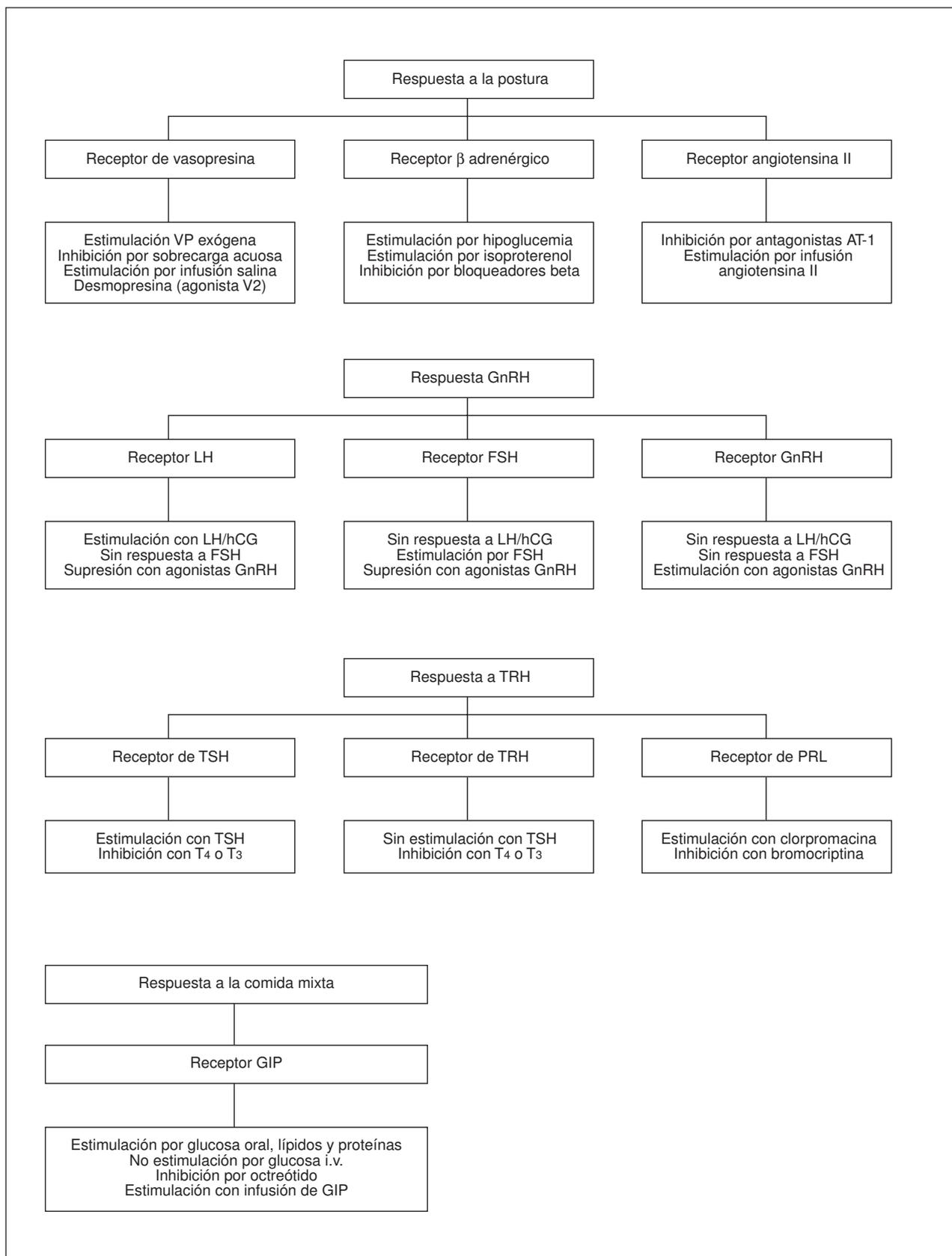


Fig. 1. Diagnóstico de receptores anormales en el síndrome de Cushing adrenal.

lucrados no hay respuesta.

2. Evaluación de los receptores de la angiotensina II. En caso de ausencia de respuesta a la vasopresina se investigará la participación de la angiotensina II.

- Test de deambulación previa administración del antagonista del receptor AT-1.
- Infusión directa de angiotensina II.

3. Evaluación de receptores betaadrenérgicos

- Estimulación de la secreción de catecolaminas endógenas mediante el test de hipoglucemia insulínica.
- Si es positivo: infusión de isoproterenol.
- Si hay respuesta al anterior: inhibición por bloqueadores beta, lo cual, a su vez, servirá como tratamiento si resulta efectivo el bloqueo.

Respuesta a una comida mixta

1. Confirmación de los efectos de la ingesta oral sobre la secreción del cortisol.

– Administración de forma secuencial, a intervalos de 3 h, de 75 g de glucosa oral, una comida isocalórica rica en proteínas y una comida rica en lípidos. Determinación, a intervalos regulares, del cortisol, ACTH, GIP e insulina en el plasma.

– Administración de 25 g de glucosa i.v. o de 100 µg de octreótido s.c. 60 min antes de repetir la sobrecarga oral de glucosa. La ausencia de respuesta del cortisol a estas pruebas confirma el papel de las hormonas GI sobre la secreción de cortisol.

2. Averiguar la hormona GI involucrada

Sólo el GIP y el GLP-1 responden bien a la glucosa oral, los lípidos y parcialmente a las proteínas. En caso de respuesta al test secuencial:

- Infusión de GIP.
- Infusión de GLP-1.

Respuesta a GnRH

La estimulación de la secreción de cortisol por la administración de GnRH podría ser secundaria a la presencia de receptores anormales para LH/hCG, FSH o GnRH.

Para diferenciarlo se realizan tests de estímulo en días distintos con 10.000 U i.m. de hCG, 150 U i.m. de hFSH y 300 U i.m. de hLH.

Evaluación de resultados:

– Receptor ectópico GnRH: respuesta a GnRH y ausencia de respuesta a FSH, LH o hCG. Se debería confirmar mediante el uso de análogos o antagonistas. Los análogos de GnRH inducen una estimulación inicial que debería persistir a largo plazo, a pesar de la supresión de las gonadotropinas endógenas.

– Receptor ectópico de LH/hCG: respuesta a hCG y LH y ausencia de respuesta a FSH.

– Receptor ectópico de FSH: respuesta a FSH y ausencia de respuesta a hCG o LH.

En los dos últimos casos, los análogos GnRH inducen una estimulación inicial de las gonadotropinas seguida de la supresión de FSH o LH y cortisol a largo plazo, lo cual podría ser utilizado como tratamiento del hipercortisolismo.

Respuesta a TRH

Todavía no se ha publicado ningún caso clínico de SC dependiente de TRH o TSH, si bien se ha observado *in vitro* estimulación de la adenilato ciclasa por la TSH y estimulación de la esteroidogénesis por la PRL por mecanismos no bien aclarados.

En teoría, una respuesta a TRH podría implicar la presencia de receptores anómalos para TRH, TSH o PRL.

– Receptor de TRH: ausencia de estimulación por TSH. Inhibición por T4 o T3.

– Receptor de TSH: estimulación por TSH e inhibición por T4 o T3.

– Receptor de PRL: estimulación por clorpromazina (antagonista D2) e inhibición por bromocriptina.

Respuesta a glucagón

En el caso de que la respuesta a glucagón exógeno sea positiva se evaluará la respuesta a glucagón endógeno: se demostrará que las fluctuaciones del glucagón con la hipoglucemia insulínica, la administración oral de glucosa o el ayuno se correlacionan con las fluctuaciones en los valores de cortisol.

Estudios *in vitro*

En el momento de la cirugía, el tejido adrenal es congelado en nitrógeno líquido para realizar posteriormente diversos estudios:

– Unión de ligandos o activación de la adenilato ciclasa en preparaciones de membrana.

– Caracterización del receptor mediante PCR, secuenciación de ADN o hibridación *in situ*.

– Cultivos de células adrenales dispersas. En ellos se puede estudiar la respuesta del segundo mensajero o de la esteroidogénesis a diversas hormonas y ligandos del receptor anormal.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La presencia de receptores anormales o ectópicos en el SC adrenal ofrece la posibilidad de tratamiento farmacológico mediante el bloqueo de dichos receptores (tabla 2).

SC dependiente de GIP

El bloqueo farmacológico de la secreción de GIP con octreótido es efectivo pero transitorio^{5,12,14}. Probablemente esto es debido a la disminución (*down regulation*) de los receptores de somatostatina en las células

TABLA 2. Tratamiento farmacológico potencial del síndrome de Cushing adrenal con receptores anormales

Receptor anormal	Tratamiento
GIP-R	Somatostatina
β -adrenérgico	Bloqueadores beta
TSH-R	Levotiroxina
V_1 -Vasopresina-R	Antagonistas V_1 -R
Angiotensina II-R	Antagonistas AT-1-R
LH/hCG-R	Análogos GnRH
5-HT ₄ -R	Antagonistas 5-HT ₄ -R

las intestinales secretoras de GIP. Por tanto, la adrenalectomía continúa siendo el tratamiento de elección.

SC dependiente de VP

Existe poca experiencia, pero en un caso con SC e hiperplasia adrenal bilateral el tratamiento con un antagonista de los receptores V_1 -VP disminuyó el CLU²³.

SC dependiente de catecolaminas

El tratamiento con propranolol en un caso de SC dependiente de catecolaminas e hiperplasia adrenal bilateral redujo considerablemente la secreción de cortisol⁸. La dosis inicial requerida fue de 320 mg/día. Aun así, los valores de CLU se mantuvieron elevados, por lo que se reseco una de las glándulas suprarrenales. Posteriormente, la dosis necesaria de propranolol para mantener el CLU normal se redujo a 20 mg/día. Los glucocorticoides estimulan la transcripción génica del receptor β_2 -adrenérgico. Es posible que el control del hipercortisolismo redujese el número de receptores β_2 -adrenérgicos y los requerimientos de propranolol. A pesar de tratamiento continuado durante 3 años no se redujo el volumen de la glándula adrenal restante.

SC dependiente de LH/hCG

El tratamiento con el análogo de GnRH acetato de leuprolide, en un caso de SC dependiente de LH/hCG, consiguió la supresión de la secreción de LH endógena y la corrección del hipercortisolismo a largo plazo. Con dicho tratamiento no fue necesaria la adrenalectomía. Sin embargo, la hiperplasia adrenal no se redujo a pesar del adecuado control del hipercortisolismo⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Schorr I, Ney RL. Abnormal hormone responses of an adrenocortical cancer adenyl ciclase. *J Clin Invest* 1971;50:1295-300.
- Hamet P, Laroche P, Franks DJ, Cartier P, Bolte E. Cushing syndrome with food-dependent periodic hormonogenesis. *Clin*

- Invest Med* 1987;10:530-3.
- 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.
- 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 Engl J Med* 1992;327:981-6.
- Horiba N, Suda T, Aiba M, Naruse M, Nomura K, Imamura M, et al. Lysine vasopressin stimulation of cortisol secretion in patients with adrenocorticotropic-independent macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2336-41.
- Perraudin V, Delarue C, de Keyser Y, Bertagna X, Kuhn JM, Contesse V, et al. Vasopressin-responsive adrenocortical tumor in a mild Cushing's syndrome: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2661-7.
- Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G, Bouvier M, Hamet P. Propranolol therapy for ectopic β -adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:1429-34.
- Lacroix A, Hamet P, Boutin JM. Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1999;341:1577-81.
- Lebrethon MC, Avallet O, Reznik Y, Archambeaud F, Combes J, Usdin TB, et al. Food-dependent Cushing's syndrome: characterization and functional role of gastric inhibitory polypeptide receptor in the adrenals of three patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4514-9.
- N'Diaye N, Hamet P, Tremblay J, Boutin JM, Gaboury L, Lacroix A. Asynchronous development of bilateral nodular adrenal hyperplasia in gastric inhibitory polypeptide-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2616-22.
- 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.
- Pralong FP, Gómez 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.
- 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;81:3168-72.
- N'Diaye N, Tremblay J, Hamet P, de Herder W, Lacroix A. Adrenocortical overexpression of gastric inhibitory polypeptide receptor underlies food-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2781-5.
- Chabre O, Liakos P, Vivier J, Chaffanjon P, Labat-Moleur F, Martinie M, et al. Cushing's syndrome due to a gastric inhibitory polypeptide-dependent adrenal adenoma: insights into hormonal control of adrenocortical tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3134-43.
- Luton JP, Bertherat J, Kuhn JM, Bertagna X. Aberrant expression of the GIP (gastric inhibitory polypeptide) receptor in an adrenal cortical adenoma responsible for a case of food-dependent Cushing's syndrome. *Bull Acad Natl Med* 1998;182:1839-49.
- Tsagarakis S, Tsigos C, Vassiliou V, Tsiotra P, Pratsinis H, Kletsas D, et al. Food-dependent androgen and cortisol secretion by a GIP-receptor expressive adrenocortical adenoma leading to hirsutism and subclinical Cushing's syndrome: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:583-9.
- Noordam C, Hermus AR, Pesman G, N'Diaye N, Sweep CG, Lacroix A, et al. An adolescent with food-dependent Cushing's

Blanco C. Receptores ectópicos y anómalos en el síndrome de Cushing adrenal: implicaciones clínicas

- syndrome secondary to ectopic expression of GIP receptor in unilateral adrenal adenoma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15:853-60.
20. 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.
 21. Iida K, Kaji H, Matsumoto H, Okimura Y, Abe H, Fujisawa M, et al. Adrenocorticotrophin-independent macronodular adrenal hyperplasia in a patient with lysine vasopressin responsiveness but insensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:739-45.
 22. 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 steroid-secreting adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2029-35.
 23. Daidoh H, Morita H, Hanfusa J, Mune T, Murase H, Sato M, et al. In vivo and in vitro effects of AVP and V1 receptor antagonist on Cushing's syndrome due to ACTH-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:403-9.
 24. Bourdeau I, Dámour P, Hamet P, Boutin JM, Lacroix A. Aberrant membrane hormone receptors in incidentally discovered bilateral macronodular adrenal hyperplasia with sub-clinical Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5534-40.
 25. 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.
 26. Caticha O, Odell 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.
 27. Glasow A, Haidan A, Hilbers U, Breidert M, Gillespie W, Scherbaum WA, et al. Expression of Ob receptor in normal human adrenals: differential regulation of adrenocortical and adrenomedullary function by leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4459-66.
 28. Lacroix A, Mircescu H, Hamet P. Clinical evaluation of the presence of abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *The Endocrinologist* 1999;9:9-15.
 29. 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.