



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social

**EVALUACION DEL EJE HIPOTALAMO HIPOFISIS
ADRENAL EN PACIENTES CON SINDROME DE
CUSHING.**

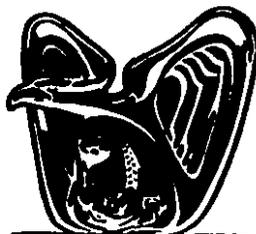
TESIS RECEPCIONAL

Que para obtener el título de:

Médico Especialista en Endocrinología

P r e s e n t a :

Dra. Norma Elisa Rangel García



IMSS
FUNDACIÓN PARA LA SALUD

México,

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1986



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	6
RESULTADOS	9
DISCUSION	14
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFIA	20

EVALUACION DEL EJE HIPOTALAMO HIPOFISIS ADRENAL EN PACIENTES CON SINDROME DE CUSHING

INTRODUCCION

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Harvey Cushing fue el primero que describió a un paciente con la enfermedad que lleva su nombre en 1912.

Aparentemente hubo un reporte más temprano de un síndrome clínico similar por Osler en 1899 en el cual se describió como una condición mixedematosa, con taquicardia, glucosuria, melena, manía y muerte y entre 1923 y 1926 otros casos similares se describieron en asociación con tumores hipofisarios, pero los autores lo consideraron hallazgos incidentales. (1)

En 1932 Cushing describió su clásica monografía "Adenomas basófilos del cuerpo de la hipófisis y sus manifestaciones clínicas", el síndrome incluía obesidad truncal, hipertensión, amenorrea, hirsutismo, estrias abdominales purpúricas, polifagia, policitemia y susceptibilidad a infecciones en 6 de 12 pacientes, en esta serie se les encontró en la autopsia un adenoma basófilo de la hipófisis y Cushing atribuyó el síndrome a basofilismo hipofisario. Anderson en 1938 rompió la evidencia de que el denominador común en el síndrome de Cushing es la hiperactividad de la corteza adrenal y ha sido subsecuentemente establecido que en las bases hormonales fundamentales del síndrome descrito por Cushing son el hipercortisolismo. (2)

El síndrome de Cushing espontáneo resulta de la persistente sobresecreción de cortisol endógeno (3). Normalmente la secreción de cortisol es gobernada únicamente por la adenohipofisis a través de la hormona adenocorticotrofina (ACTH) la cual disminuye con niveles de cortisol elevado y se incrementa en respuesta a la hormona hipotalámica liberadora de corticotrofina (CRH), su secreción es influenciada por neuronas específicas y posiblemente por el cortisol mismo, el cual inhibe la liberación de (ACTH) por una acción sobre hipotálamo o células -

hipofisarias o ambos (4).

El hipercortisolismo es un término genérico presente en tres síndromes patológicos únicos. Según se muestra en la figura 1.

- 1.- El Cushing hipofisario debido a excesiva secreción de ACTH hipofisaria, variante del adenoma basófilo descrito por Cushing, es frecuentemente llamado enfermedad de Cushing para reducir la eponímica ambigüedad entre la enfermedad y el síndrome (5).
- 2.- El síndrome de Cushing adrenal es la secreción de cortisol autónoma por lesiones diversas de la corteza adrenal, caracterizada por supresión completa de ACTH hipofisaria y atrofia de todo el tejido adrenocortical normal.
- 3.- El síndrome de Cushing ectópico caracterizado por elevación de ACTH autónoma por muchas neoplasias extrahipofisarias.

Cushing planteó también la posibilidad de que las manifestaciones clínicas pudieran ser secundarias a posible participación hipotalámica, sin embargo tal participación en aquel tiempo fue presumiblemente secundaria a compresión o invasión directa hipotalámica por el tumor hipofisario (1) más bien que el concepto corriente de disfunción hipotalámica que puede llevar a enfermedad hipofisaria.

Probablemente 40% de pacientes con síndrome de Cushing no tiene tumor en el exámen histológico y únicamente estos casos representen una entidad distinta - la cual debe llamarse "Síndrome de Cushing Hipotalámico", sin embargo, la posibilidad de que ésto pueda ser un estado evolutivo en la continuidad de un síndrome de Cushing "hipotálamo-hipofisario" permanece igualmente plausible - (1).

Las respuestas paradójicas de ACTH y cortisol a la Hormona Tirotrófica (TRH) y Hormona liberadora de Gonadotrofinas (LHRH) son de ayuda diagnóstica y pronóstica en trastornos hipotálamo-hipofisarios (1,7).

HIPERCORTICISMO ENDOGENO

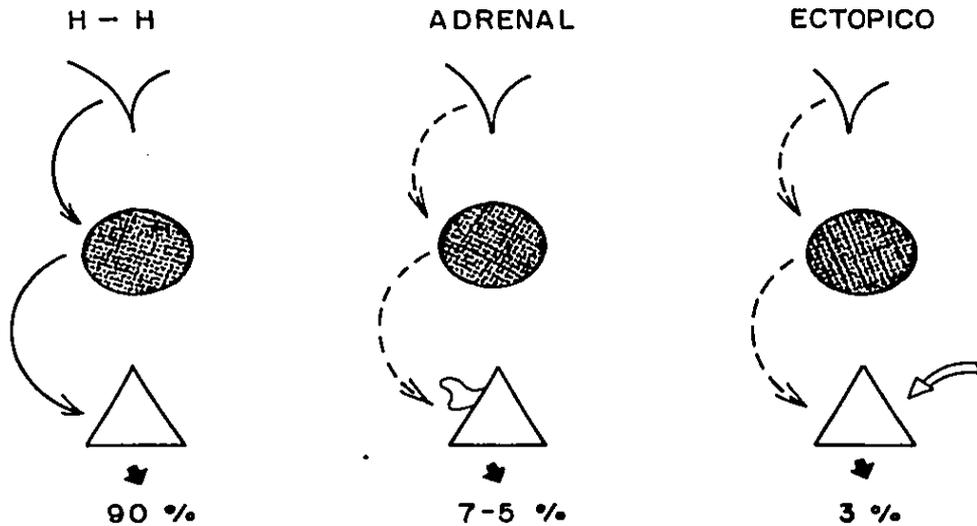


FIG. NO. 1

Los desordenes hipofisarios comprenden 90% de todos los casos de Cushing. Los de origen adrenal predominan en niños encontrando carcinoma en 65% de pacientes menores de 15 años (9). El de origen ectópico es predominante en hombres (8), mientras que en 75% de casos el Cushing hipofisario es un desorden de mujeres (10).

Las lesiones sellares destructivas pueden ser macro y microscópicas, mayores y menores de 10 mm. respectivamente.

La patogenesis del Cushing adrenal comunmente es debida a neoplasias adrenocorticales unilaterales (11). El carcinoma adrenocortical es un tumor extremadamente raro teniendo una incidencia de únicamente 2 casos por millón de población y únicamente 0.2% de muertes por cáncer (12). En las grandes series de carcinoma adrenocortical funcionantes incluidos en los casos colectados por Hutter y Kayhoe 52% de pacientes mostraron síndrome de Cushing, 12% mostraron ambos síndrome de Cushing y virilización, 35% virilización y 11% feminización (13).

Las variedades episódicas del cortisol plasmático no distinguen adenomas, de ACTH ectópico (14). Un adenoma benigno ocasional puede imitar también el curso natural del carcinoma adrenocortical (15) porque la esteroidogénesis ineficiente se manifiesta únicamente como excreción masiva de 17 cetosteroides (16), siempre tales tumores alcanzan un gran tamaño antes de la detección clínica.

El síndrome de Cushing ectópico fue descrito primero por Brown, sin embargo, la relación del síndrome a cáncer no fue apreciada por Cushing (1) y muchos otros autores hasta el trabajo clásico de Liddle y su grupo en 1969 que se refiere a los productos de células de tumor lo cual causa efectos remotos semejantes a acciones biológicas conocidas de hormonas (17).

Hay que enfatizar que el manejo propio del Cushing requiere de diagnóstico correcto y aplicación lógica de todas las terapias disponibles (4).

Las pruebas de laboratorio que mayor ayuda nos ofrecen en el diagnóstico del Cushing son:

- Niveles de Cortisol y ACTH plasmáticos
- Ritmo Circadiano de Cortisol
- Inhibición con Dexametasona
- Estimulación con Hormona Liberadora de Corticotrofina
- Prueba de Tolerancia a la Insulina (auxiliar)

En ocasiones los problemas diagnósticos surgen cuando los niveles hormonales resultan cercanos al límite más alto del rango normal, donde la sobreposición entre sujetos control y pacientes con Cushing tiende a ser mayor.

Uno de los resultados más útiles y confiables de laboratorio es el nivel de cortisol plasmático nocturno. La prueba de inhibición con Dexametasona a dosis de 2 mgs/día, es muy útil para establecer el diagnóstico definitivo de Cushing.

La etiología del Cushing puede usualmente ser establecida con la prueba de inhibición de Dexametasona a dosis de 8 mgs./d asociada al valor de ACTH plasmática por radioinmunoanálisis, lo cual es útil para establecer el diagnóstico definitivo.

Los estudios de gabinete actuales son de gran ayuda para la localización de pequeños tumores especialmente los tomogramas para demostrar anomalías sellares o adrenales.

Los dilemas terapéuticos pueden elevarse en un significativo número de circunstancias como en pacientes con sillas turcas radiológicamente normales o recurrencia de enfermedad de Cushing después de adrenalectomía (5).

En el departamento de Endocrinología Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, han sido estudiadas 10 pacientes de sexo femenino con Cushing, mediante estudios dinámicos hormonales pre y postratamiento para valoración integral del eje hipotálamo hi-

posifis adrenal, tratando de dilucidar un diagnóstico etiológico preciso, seleccionar el tratamiento adecuado para cada paciente y evitar cirugías innecesarias - ya que el tratamiento quirúrgico no es justificable ante los casos de duda, así como tampoco inocuo.

La metodología y material indispensable para la realización de este procedimiento serán referidas en el capítulo siguiente.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de una serie de pacientes portadoras de síndrome de Cushing estudiadas en el departamento de Endocrinología Hospital de Especialidades Centro - Médico la Raza I.M.S.S.

Son 10 pacientes todas adultos del sexo femenino, con edades comprendidas entre 17 y 55 años (promedio 30.5 años), y un tiempo de evolución al ser vistas por primera vez en la consulta externa del departamento de 5 meses a 4 años clínicamente portadoras de Hiper cortisolismo con los siguientes datos en orden decreciente.

- Facies pletórica
- Hirsutismo
- Desordenes menstruales
- Obesidad
- Hipertensión arterial sistémica
- Debilidad muscular
- Acné
- Estrías cutáneas
- Hiper glucemia
- Equimosis
- Desordenes mentales

El estudio inicial incluyó biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, exámen general de orina, estudio neuroftalmológico, RX simple - de craneo, tomografía lineal de silla turca, urografía excretora.

Posteriormente y de acuerdo a resultados se efectuaron nefrotomografía, tomografía computada de silla turca y suprarrenales y en 3 pacientes gamagrama - adrenal.

Al revisar estudios básicos las pacientes se hospitalizan para realizar estudios dinámico hormonales con el siguiente protocolo de estudio: Reserva Hipo fisaria Aguda.

RITMO CIRCADIANO DE CORTISOL

INHIBICION CON DEXAMETASONA

Las pacientes se hospitalizan 24 hrs. previas al estudio hormonal permaneciendo en reposo y ayuno el día del estudio, el segundo día de hospitalización se canaliza vena de un antebrazo a las 8:00 a.m. con miniset. No. 19 y solución isotónica de Cloruro de Sodio al 0.9% para permeabilizar vena. Se toman 2 muestras basales de sangre a -15' y 0' aplicando posterior a esta segunda muestra sanguínea una dosis IV de 2.5 mgs. de Metoclopramida tomando muestras a los 30', 60', 90', posterior a lo cual se aplica un "bolo" de Insulina rápida 0.1 Ud/Kg. de peso y se toman muestras sanguíneas a los -105', 120', 135', 150', 180' dosificando en las muestras sanguíneas basales Hormona Folículoestimulante (FSH), Hormona Luteinizante (LH), Hormona Estimulante del Tiroides (TSH), Triyodotironina (T3), Tiroxina (T4), Hormona de crecimiento (HG), Cortisol, Prolactina (PRL).

Posterior a la aplicación del primer estímulo Metoclopramida se dosifica liberación de PRL, y con el segundo estímulo Insulina se dosifican liberación de HG, Cortisol y PRL. En 4 pacientes se administró también TRH 200 u gs. después de toma de muestras sanguíneas basales con lo que se dosificó también TSH en los primeros 90' con lapsos de 30'. En 7 pacientes se administró LHRH 25 ugs y se tomaron muestras sanguíneas cada 15' durante 60' dosificándose liberación de LH y FSH.

3o. y 4o. días de hospitalización se realizaron toma de muestras sanguíneas a las 8:00 a.m. y 20:00 hrs. respectivamente para ritmo circadiano de Cortisol, al 4o. día a las 12:00 p.m. se administra una primera dosis de Dexametasona 0.5 mgs. vía oral cada 6 hrs. con toma de muestra sanguínea a las 8:00 y 20:00 hrs. para realización, 5o y 6o. días de inhibición con Dexametasona a dosis de 2 mgs. en 24 hrs. A las 12:00 p.m. del 6o. día se administra 2 mgs. de Dexametasona vía oral y cada 6 hrs. para realización de inhibición con Dexametasona a dosis de 8 mgs. en 24 hrs. durante los días 7o. y 8o. A las 12:00 p.m. del 8o. día se administró 4 mgs. de Dexametasona -

satona vía oral cada 6 hrs., 16 mgs. en 24 hrs. en 4 pacientes. En algunas pacientes fue posible la determinación de ACTH, esta hormona tiene múltiples problemas para dosificación exacta, por lo que en la actualidad no se dosifica en este departamento.

Posterior a tratamiento instituido se valoró la función hipofisaria real mediante endocrinograma.

Al finalizar todos los estudios las muestras sanguíneas se centrifugan, se separa el suero y éste será sometido a congelación para su posterior procesamiento en el departamento de Medicina Nuclear.

RESULTADOS

La siguiente tabla muestra los resultados de los estudios neurooftalmológicos y radiológicos de las 10 pacientes.

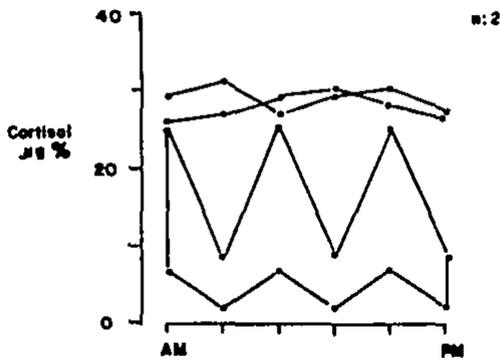
HIPERCORTICISMO		
	HIPOTALAMO/HIPOFISARIO	ADRENAL
NEUROFTALMONOLOGICO	Disminución de campos visuales en 2 pacientes	Normales
TOMOGRAFIA LINEAL DE SILLA TURCA	6 pacientes. Grados I-II de Vezzina.	Normales
TOMOGRAFIA AXIAL COM PUTADA DE SILLA TURCA	4 pacientes con Microadenoma, 1 dudoso, 3 normales.	Normales
UROGRAFIA EXCRETORA	Normales	2 pacientes con sospecha de tumoración Adrenal.
TOMOGRAFIA AXIAL COM PUTADA DE ADRENALES	Normales	Confirmación de tumoración Adrenal (2)
GAMAGRAMA ADRENAL	Normales (2 efectuados)	Positivo (1 efectuado)

RESULTADOS HORMONALES:

De los estudios dinámico hormonales presentamos las respuestas a diferentes estímulos pretratamiento, graficados de acuerdo a la valoración integral en 2 grupos : 2 pacientes con Hiper corticismo Adrenal y 8 con Hiper corticismo Hipofisario.

En la figura 2 se muestra el ritmo circadiano de cortisol en pacientes con hiper corticismo adrenal, el cual está perdido, permaneciendo por arriba de cifras normales tanto por la mañana como por la noche. Además la inhibición con Dexametasona 2, 8, 16 mgs. en las mismas pacientes, no habiendo supresión aún con dosis elevadas de Dexametasona.

ADRENALES
CIRCADIANO DE CORTISOL



PRUEBA DE INHIBICION CON DEXAMETASONA

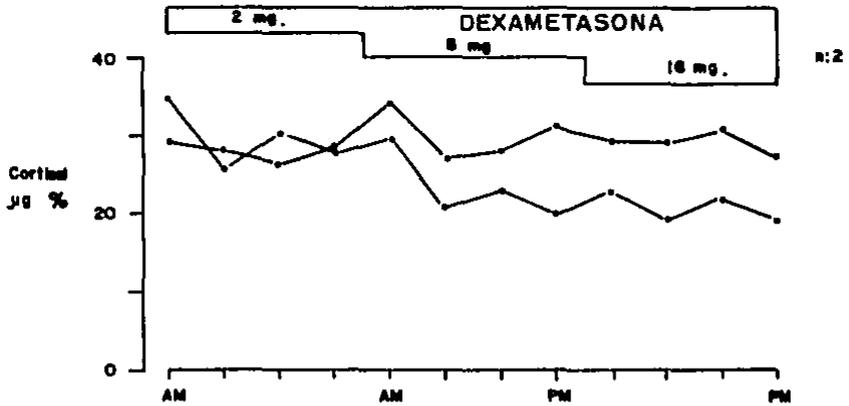


Fig. No. 2

En la figura 3 se presenta la respuesta dinámico hormonal de FSH y LH posterior a la aplicación de 25 ugs de LHRH "en bolo" IV con respuesta normal en ambas pacientes, una de las cuales es climatérica.

La respuesta de HC y cortisol con hipoglucemia inducida con insulina se presenta en la figura 4, con respuesta normal de HC sólo en una paciente y con hipercortisolismo endógeno persistente y sin respuesta a hipoglucemia que en condiciones normales eleva el cortisol.

La valoración hormonal posterior al tratamiento quirúrgico en ambas pacientes Adrenalectomía bilateral y Unilateral respectivamente se presenta en la figura 5, con ritmo circadiano de cortisol normal en una paciente y subnormal en la otra paciente que actualmente recibe sustitución.

De las 8 pacientes con hipercortisolismo de etiología hipotálamo hipofisario, se presenta la dinámica hormonal en forma variable de resultados, ya que en años previos no se contaba con el mismo número de recursos que en la actualidad.

De los estudios pretratamiento para valorar el eje hipotálamo hipofisis-adrenal en todas las pacientes, se realizó ritmo circadiano de cortisol que se muestra en la figura 6, hay pérdida del ritmo circadiano en 6 pacientes, en dos pacientes está conservado pero con hipercortisolismo de predominio nocturno.

En la figura 7 se presenta la prueba de inhibición con dexametasona 2, 8 y 16 mgs en ninguna de las pacientes hay inhibición con 2 mgs considerando que el cortisol debe disminuir a cifras menores de 5 ugs en sujetos normales. Hay inhibición con 8 mgs en 6 pacientes lo cual confirma el diagnóstico etiológico, en una paciente con 16 mgs y en una paciente no hay inhibición ni con 16 mgs, sin embargo, en esta paciente con estudios radiológicos normales sobre adrenales y evolución clínica mayor a 2 años, así como resección de adenoma hipofisario en cirugía previa, co -

ADRENALES

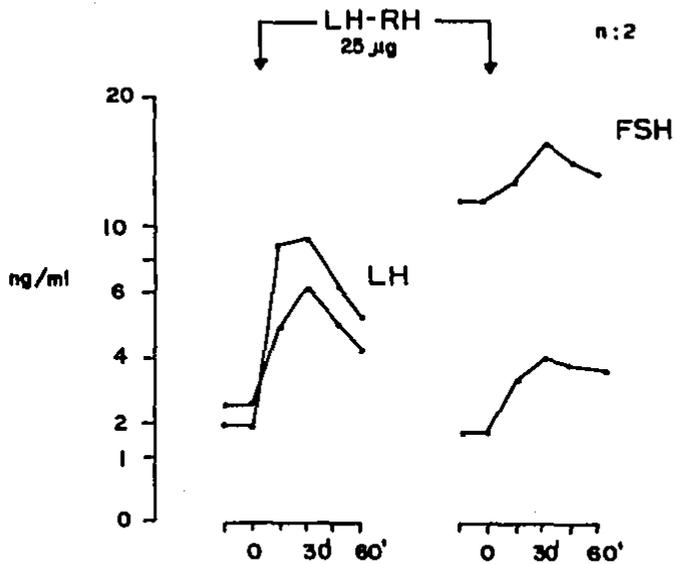


Fig. No. 3

ADRENALES

n:2

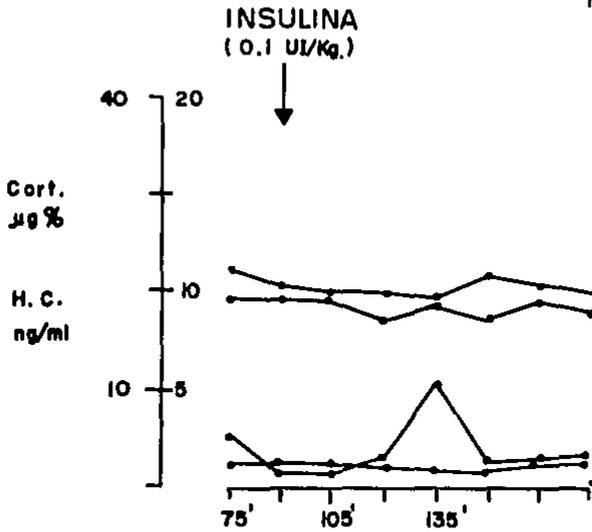


Fig. No. 4

ADRENALECTOMIAS

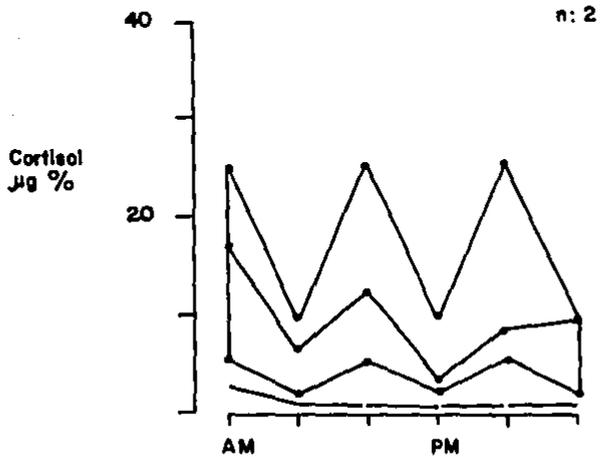


Fig. No. 5

HIPOTALAMO-HIPOFISIARIO
CIRCADIANO DE CORTISOL

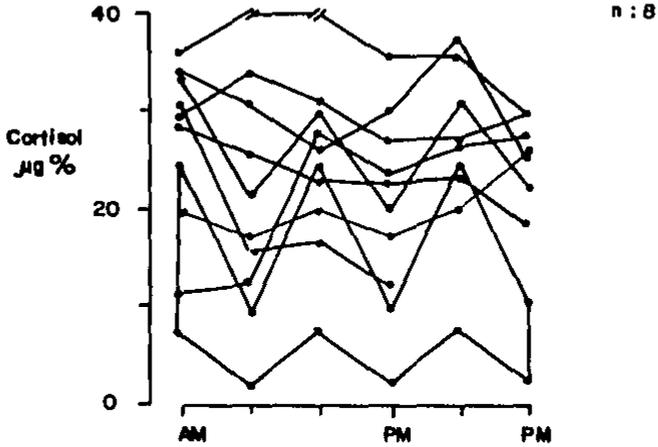


Fig. No. 6

PRUEBA DE INHIBICION CON DEXAMETASONA

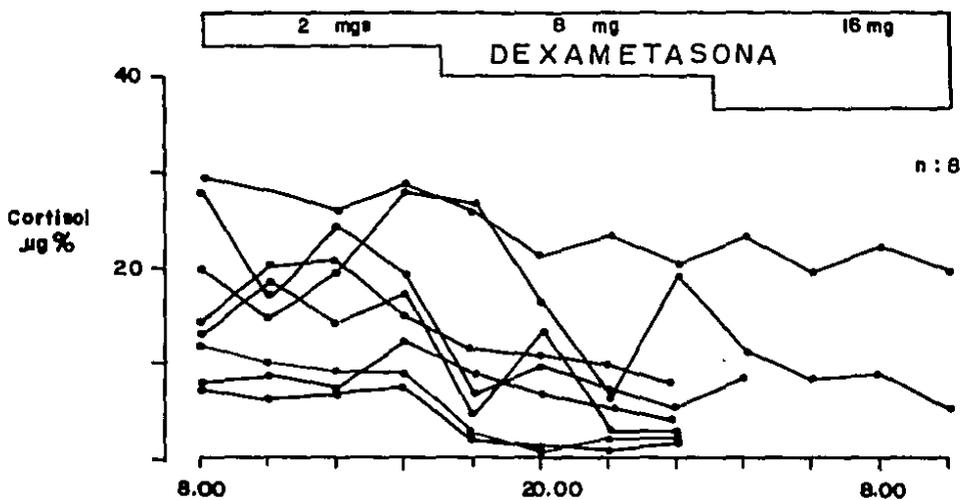


Fig. No. 7

roborado por Anatomía patológica nos hacen descartar otro origen de hiper cortisismo.

En la figura 8 se presenta la respuesta de PRL en 7 pacientes a diferentes estímulos, metoclopramida y TRH hay hiperprolactinemia basal en 4 pacientes y en 3 pacientes valores basales y dinámica hormonal normal.

En las 3 pacientes que se efectuó TRH se aprecian respuestas normales de TSH en la figura 9.

En 5 pacientes se efectuó LHRH administrando en "bolo" 25 ugs para dinámica hormonal de FSH y LH respuestas normales en todas las pacientes. Figura 10.

De las 6 pacientes en que se efectuó hipoglucemia inducida para valoración dinámica de HC y cortisol se presenta en la figura 11 HC respuesta normal con duplicación de valores basales en dos pacientes, en cuatro pacientes hay curvas planas.

En la figura 12 se presenta cortisol, siete pacientes todas con curvas planas y valores altos variables. Lo normal es la duplicación del valor basal.

Todas las pacientes fueron tratadas en forma multidisciplinaria.

En el siguiente cuadro 1 presentamos la evolución de las ocho pacientes con hiper cortisismo hipotálamo-hipofisarias posterior al tratamiento médico y quirúrgico establecido.

De los estudios hormonales efectuados posteriores al tratamiento médico o quirúrgico, presentamos el ritmo circadiano de cortisol y cortisol bajo hipoglucemia inducida ambos dentro de la normalidad, en la paciente tratada con Radioterapia (4500 Rads) en 1975 por lo que se mantiene en observación y sin sustitución en la C. Ext. del servicio. Figura 13.

HIPOTALAMO - HIPOFISIARIAS

MTC

2.5 mg

TRH

200 μ g

n: 7

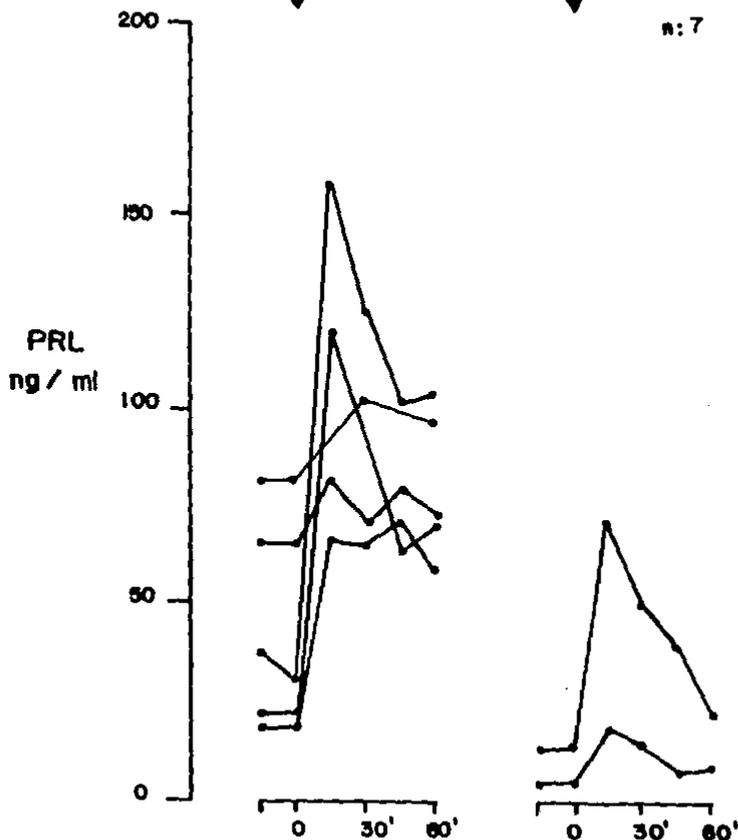


Fig. No. 8

HIPOTALAMO - HIPOFISIARIAS

TRH
200 μ gs

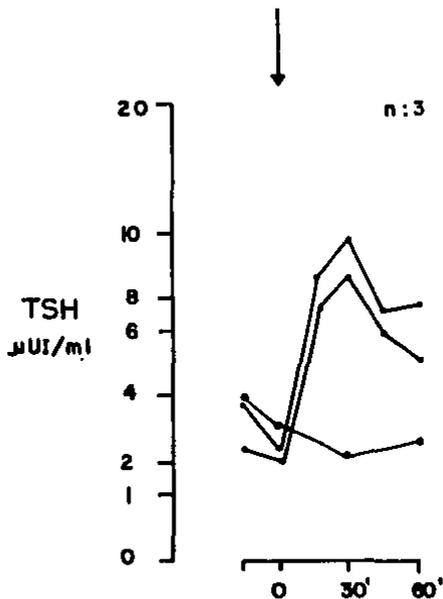


Fig. No. 9

HIPOTALAMO - HIPOFISIS

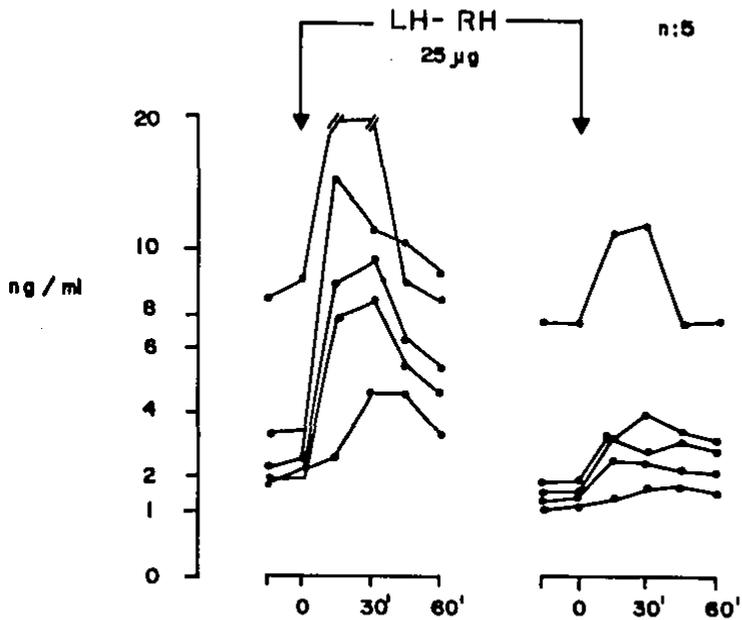


Fig. No 10

HIPOTALAMO-HIPOFISIS

INSULINA
0.1 UI / Kg.

n:6

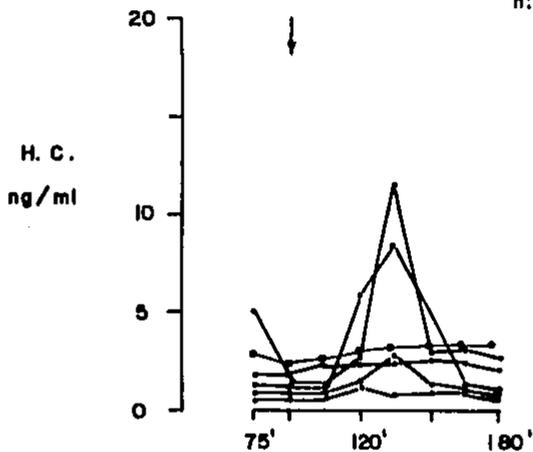


Fig. No. 11

HIPOTALAMO - HIPOFISIS

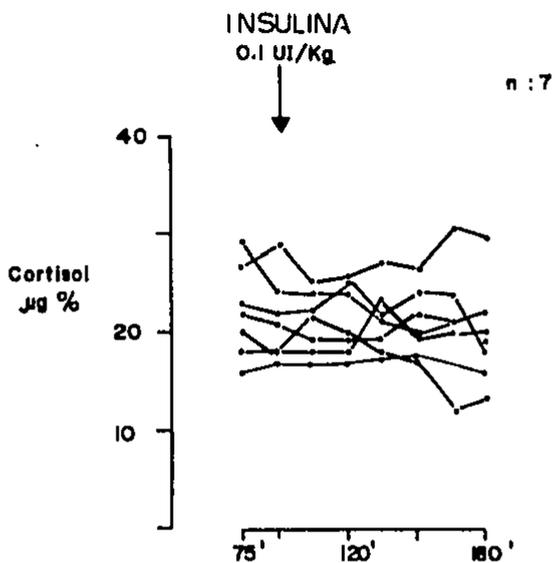
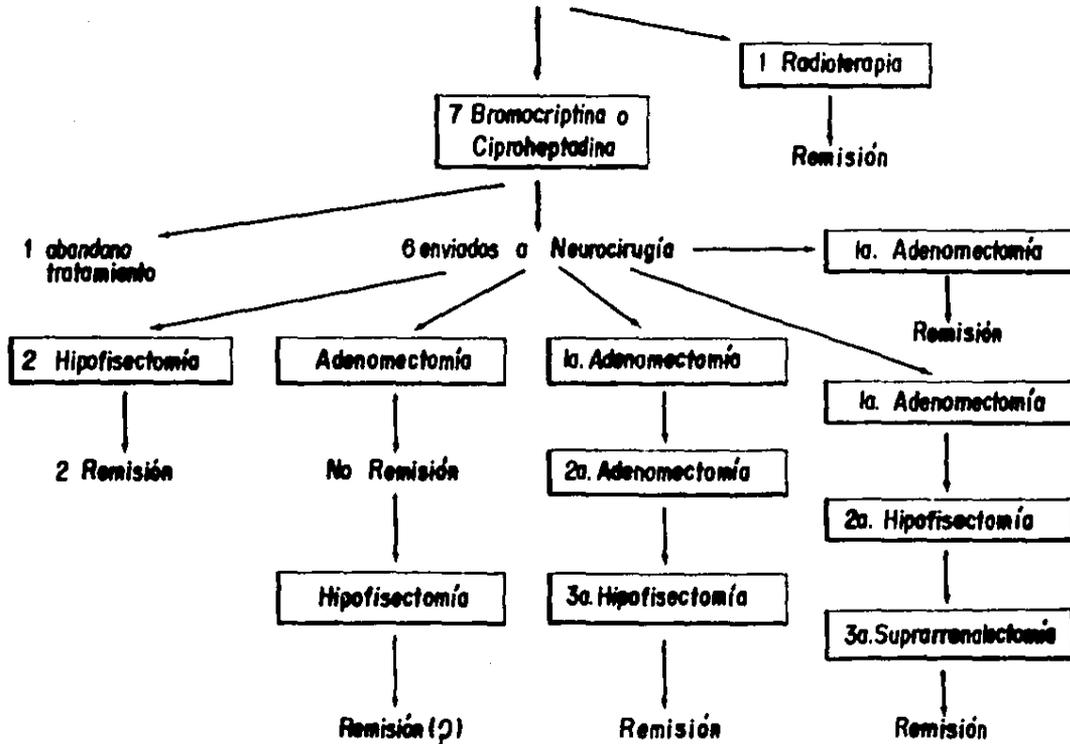


Fig. No. 12

8. PACIENTES CON HIPERCORTICISMO H - H



POSTERIOR A RADIOTERAPIA

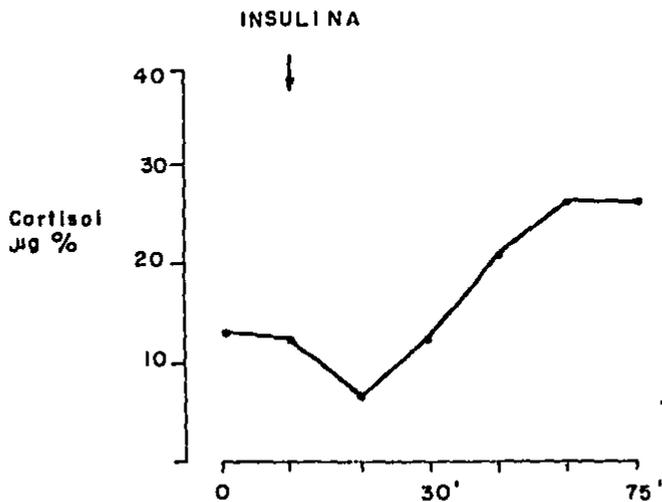
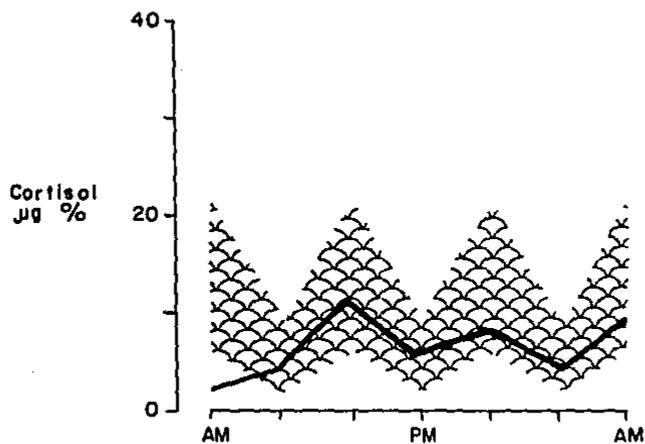


Figura No. 13

De las siete pacientes tratadas inicialmente con Bromoergocriptina y/o Ciproheptadina, una paciente abandonó el tratamiento, de las seis pacientes restantes no hubo respuesta clínica ni hormonal favorable por lo que requirieron tratamiento quirúrgico.

Sólo una de las pacientes tratadas inicialmente con Adenomectomía hipofisaria por vía trasnasal trasfenoidal, se encuentra actualmente en remisión y sin sustitución. Presentamos respuesta de cortisol a hipoglucemia inducida. Figura 14.

En dos pacientes se realizó Hipofisectomía Total + Adenomectomía hipofisaria, ambas pacientes se encuentran en remisión clínica y con sustitución tiroidea y adrenal. Se presenta gráfica de cortisol bajo hipoglucemia inducida. Figura 15.

En las tres pacientes restantes hubo mayor dificultad para obtener una respuesta clínica y hormonal favorable, por lo que requirieron tratamiento quirúrgico multidisciplinario para obtención de remisión.

Una de estas pacientes se sometió a dos Adenomectomías hipofisarias por vía trasnasal trasfenoidal y una tercera cirugía trasnasal para hipofisectomía total, actualmente en remisión con sustitución adrenal y tiroidea. Se presenta gráfica de cortisol con hipoglucemia inducida posterior a hipofisectomía total.

La segunda paciente requirió de Adenomectomía hipofisaria inicial con persistencia de hipercortisolismo por lo que se efectuó Hipofisectomía Total, la cual se complicó con fistula de líquido cefaloraquídeo y Meningitis, así como con un cuadro de excitación nerviosa, lo cual hizo pensar en persistencia de hipercortisolismo endógeno, por lo que se sometió a una tercera cirugía en esta ocasión abdominal para realización de Suprarrenalectomía Bilateral con reporte histopatológico de las tres cirugías de Adenoma de Hipofisis en las 2 primeras y en la tercera Hiperplasia leve

ADENOMECTOMIA HIPOFISIARIA

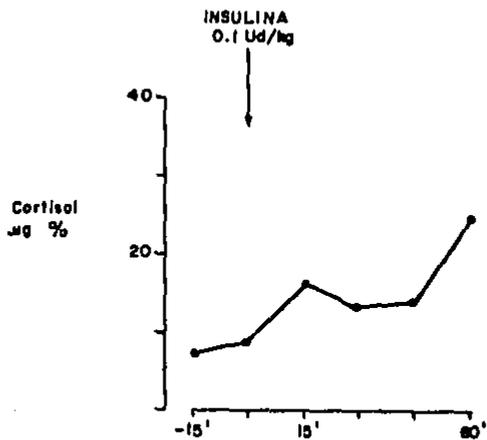


Fig. No. 14

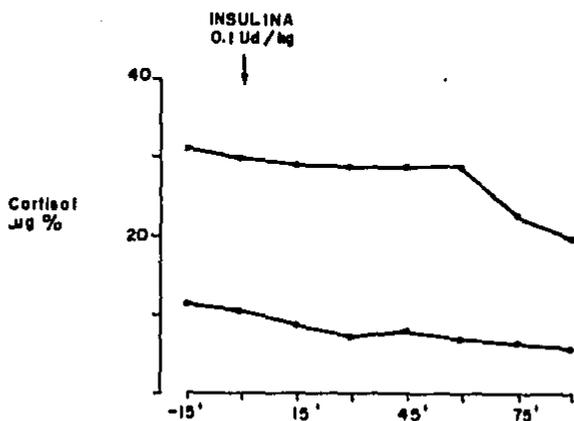


Fig. No. 15

HIPOFISECTOMIA (3a. cirugía)

INSULINA
0.1 Ud/kg

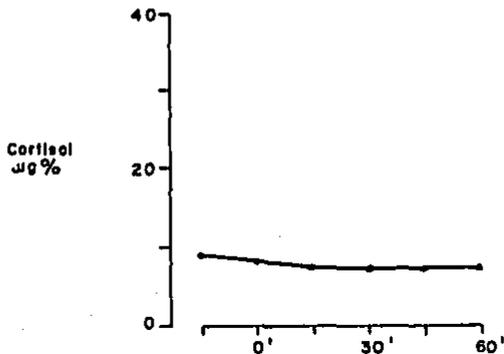


Fig. 16

HIPOFISECTOMIA (2a. cirugía)

INSULINA
0.1 Ud/kg

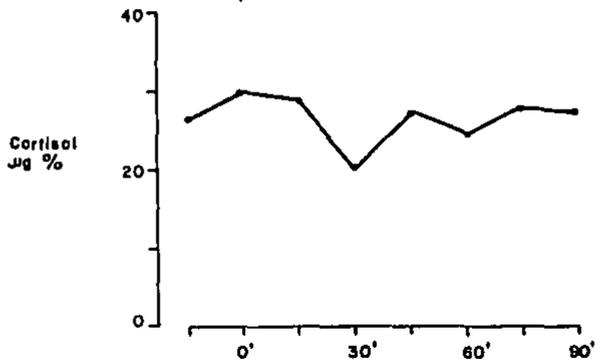


Fig. No. 17

de la zona fascicular en ambas glándulas suprarrenales. Actualmente con sustitución adrenal, tiroidea y gonadal, se presenta gráfica de cortisol bajo hipoglucemia inducida después de hipofisectomía.

En la tercera paciente se realizó adenomectomía hipofisiaria inicial con remisión según gráfica de cortisol bajo hipoglucemia inducida. Figura 18. Sustitución adrenal que se suspendió 3 meses después por reactivación de hipercorticismismo clínico y hormonal. Figura 19. Pendiente realización de Hipofisectomía Total en esta paciente.

POSTADENOMECTOMIA HIPOFISIARIA

INSULINA
0.1 Ud/kg

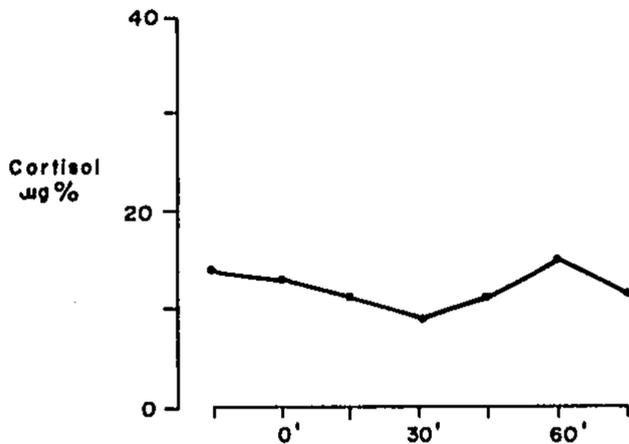


Fig. No. 18

POSTADENOMECTOMIA HIPOFISIARIA

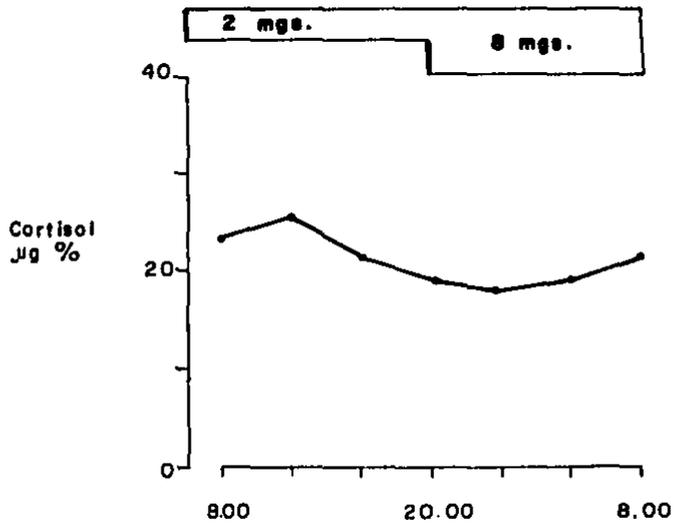
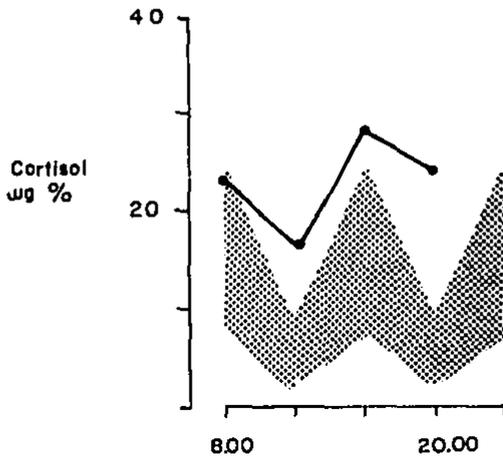


Fig. No. 19

DISCUSION

Desde el tiempo de Harvey Cushing se han hecho grandes avances para entender la patofisiología del síndrome de Cushing y la delineación de las diferentes formas de hipercortisolismo espontáneo han permitido el desarrollo de terapias específicas. Sin embargo algunas controversias persisten con respecto al tratamiento particularmente en lo referente a la enfermedad de Cushing como se presenta en la actual revisión.

Aún a pesar de encontrar adenoma hipofisario como posible causa de hipercortisolismo, la hipersecreción de ACTH hipofisaria permanece en disputa en algunos reportes que sugieren control hipotalámico anormal (21, 22) el papel central de los adenomas hipofisarios ha llegado a ser más claro.

Muchos pacientes tienen microadenomas que no son evidentes con las técnicas radiológicas habituales, en esta serie de pacientes únicamente cuatro, confirmaron la presencia de microadenoma con tomografía axial computada - que es el medio radiológico de mayor resolución con el que contamos. Hamo se (23) reporta 53 pacientes con enfermedad de Cushing, quienes se sometieron a tomografía hipofisaria y neumoencefalografía, encontrando sólo tumores obvios en 13%, datos radiológicos compatibles con microadenomas en - 34% de los casos, 53% fueron normales o con resultados equivocados.

La significancia de anomalías sellares menores no es clara porque muchos pacientes sin disfunción hipofisaria tienen irregularidades sellares (24) por lo tanto las anomalías encontradas en la tomografía sellar en pacientes con enfermedad de Cushing no siempre corresponden a los hallazgos de cirugía (25).

La tomografía axial computada es útil en la localización de prolactinomas intrasellares (26) pero sólo localizará microadenomas en 65% de pacientes con enfermedad de Cushing en la serie de este grupo de autores, en la pro

sente revisión se localizó con tomografía axial computada en 40% de los casos.

La incapacidad para demostrar anomalías radiológicas sellares fue un factor que incitó al uso de radioterapia para enfermedad de Cushing. La radiación convencional alcanza un beneficio máximo en 4500 a 5000 rads pero la frecuencia de complicaciones aumenta con dosis que exceden 4800 rads (27). Puede alcanzarse mejoría clínica y bioquímica pero la frecuencia de curación es sólo de 15-25% en adultos (27,19).

La irradiación convencional requiere tanto como 18 meses para producir efecto máximo sobre las células secretoras de ACTH, las complicaciones reportadas incluyen hipopituitarismo e infrecuentemente necrosis del nervio óptico o cerebral y neoplasias craneales (28,29).

En la única paciente de nuestra serie que recibió tratamiento con radioterapia y en la cual se obtuvo remisión en un tiempo aproximado de 3 meses e incluso se embarazó a los 3 meses del tratamiento, obteniéndose un producto de término sano, manteniéndose al momento en observación en nuestra consulta, ya que no ha ameritado sustitución hormonal, sin embargo, por tratarse únicamente de un caso no tiene valor estadístico significativo.

La sospecha de anomalía hipotalámica primaria ha llevado a varios grupos de autores al uso de terapia médica para reducir la secreción de ACTH, lo cual ha sido probado.

La cirpopeptadina, una droga con efectos antiserotonérgicos, antihistamínicos y anticolinérgicos ha sido el más ampliamente usado. En sujetos normales bloquea la secreción de cortisol producida por hipoglucemia inducida (32). Su acción bloqueadora serotonérgica explica la disminución en la secreción de ACTH después de la metergolina, un bloqueador serotonérgico puro.

En pocos casos bien documentados la ciproheptadina produce ambos mejoría clínica y bioquímica (33), lo cual se confirma en nuestra serie, es relativamente inefectiva ya que ninguna de las pacientes alcanzó remisión, además de que entre sus efectos colaterales se encuentran sedación, incremento del apetito y recaída al discontinuarlo.

El papel de la dopamina en la regulación de la secreción de ACTH no es clara, estudios en animales han sugerido que los alcaloides de la ergotamina, compuestos con actividad dopaminérgica pueden inhibir la secreción por tumores hipofisarios (34). Varios estudios han sugerido que la bromoergocriptina, un agonista dopaminérgico de larga acción puede disminuir los niveles de ACTH en pacientes con enfermedades de Cushing y síndrome de Nelson ocasionalmente (32), lo cual se confirma en nuestra revisión, no presentando remisión clínica ni hormonal en ninguna de las pacientes tratadas con bromoergocriptina.

Una paciente de esta serie fue sometida a Adrenalectomía Bilateral total posterior al tratamiento de adenomectomía hipofisaria e hipofisectomía total, habiendo cursado con múltiples complicaciones como fistula de líquido cefaloraquídeo, síndrome de craneohipertensivo y meningitis con reportes histopatológicos de hiperplasia leve de la zona fascicular y adenoma hipofisario de la primera cirugía, lo cual confirma el diagnóstico inicialmente establecido de hipercortisolismo hipotálamo-hipofisario y la dificultad en el tratamiento de estas pacientes.

El error frecuentemente reportado en la literatura es el contrario o sea el síndrome de Nelson, tratamiento inicial de adrenales con origen primario hipofisario (5, 35).

La hipofisectomía total ha sido usada por muchos años y es favorecida por muchos grupos. No obstante el desarrollo de técnicas microquirúrgicas ha hecho posible la remoción selectiva de tumores hipofisarios dejando una función hipofisaria intacta. En la literatura se reporta

la utilidad de este método en pacientes con sillas turcas radiológicamente normales (30,31).

En nuestra revisión de las seis pacientes enviadas a adenomectomía trasfenoidal una de las pacientes requirió una segunda y tercera cirugía para lograr remisión, lo cual aumenta el trauma quirúrgico, con exposición importante a fistulas de líquido cefaloraquídeo, meningitis, desviación y perforación de tabique nasal y finalmente panhipopituitarismo y sustitución hormonal.

En resumen el 50% de esta serie no alcanzó remisión del hipercortisolismo con adenomectomía hipofisaria exclusivamente.

Así la resección trasfenoidal selectiva y la pronta corrección del hipercortisolismo la hace recomendar como el tratamiento de elección. Pero cuando un tumor hipofisario no se puede localizar puede realizarse una hipofisectomía total en pacientes seleccionadas y será curativa, pero a costa de panhipopituitarismo.

En nuestras pacientes con hipercortisolismo de etiología adrenal no hubo dificultad para establecer el diagnóstico tanto radiológico como hormonal. Asimismo, ninguna de las pacientes curó con virilización, hipermineralo-cortisolismo que nos hicieran pensar en carcinoma adrenal o datos de síndromes paraneoplásicos hormonales (5,13), lo cual se confirmó con el diagnóstico histopatológico.

Estos casos ilustran que a pesar de los avances en el tratamiento del síndrome de Cushing algunos pacientes presentan problemas casi insoluciona- bles.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 18 -

Si se confirma que hay varios subgrupos etiológicos y éstos pueden ser -
identificados por detección de peptidos marcadores específicos, la res -
puesta a manipulación neurofarmacológica o quizá alteración en recepto -
res de glucocorticoides, se pueden delinear más enfoques terapéuticos por
ejemplo si hay indicaciones de etiología hipotalámica secundaria a incre -
mento en la secreción de CRF (actualmente CRH) esto puede ser tratado -
con antagonistas de CRH o quizá uso de CRH mismo (si el receptor "Down -
Regulation" se demuestra) o por administración de antagonistas de neuro -
transmisores que estimulan la liberación de CRH. Si hay indicios de en -
fermedad del lóbulo neurointermedio like-corticotropo (primario o secun -
dario) un primer enfoque debe ser la administración de agentes, los cua -
les inhiban liberación de POMC (proopiomelanocortina) de tales células.
Por último la terapia quirúrgica debe indicarse para casos en los cuales
la función autónoma del lóbulo like-corticotropo se demuestra. (1)

CONCLUSIONES

- 1.- Las pruebas dinámicas hormonales y los estudios de gabinete permiten establecer el diagnóstico etiológico.
- 2.- El tratamiento médico ha resultado negativo.
- 3.- La Adenomectomía Hipofisaria es ineficaz por lo que debe efectuarse - "Hipofisectomía Total", ya que si ésta no se logra persiste el hiper-corticismismo.
- 4.- En Síndrome de Cushing el tratamiento quirúrgico resultó de fácil resolución a diferencia de la enfermedad de Cushing.
- 5.- El tratamiento integral en la enfermedad de Cushing debe ser indivi - dualizado.

- 1.- Krieger DT. 1983 Physiopathology of Cushing's disease. *Endocrine Reviews*. 4; 1:22-43.
- 2.- Scott, W., Liddle, M.D., Mulherin Jr., McKenna, M.D., Stroup, M.D. R.K. Rhamy: Surgical Experience with Cushing's disease. *Ann Surg* - 185:324-34. 1977.
- 3.- Crapo Lawrence: Cushing's syndrome: A. Review of diagnostic tests. *Metabolism*. 28:955-977. 1979.
- 4.- Gold Ernest M.D.: The Cushing Syndromes: Changing views of diagnosis and treatment. *Ann Intern Med*. 90:829-844. 1979.
- 5.- Aron C.D., Findling W.J., Fitzgerald A.P. Forsham H.P., Wilson B.C., Tyrrell B.J.: Cushing's Syndrome: Problems in Management. *Endocrine Reviews*. 3; 3:229. 1982.
- 6.- Lamberts W.J., Klijn G.M. de Jong H.F. Birkenhager C.J. The recovery of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis after transsphenoidal - operation in three patients with Cushing's disease. The effect of prior external pituitary irradiation. *Acta Endocrinol* 1981. 98; 580-585.
- 7.- Pieters F.F.M., Smals G.H., Goverde J.M., Pesman J., Meyer E., - Kloppenborg: Adrenocorticotropin and Cortisol responsiveness to thyro - tropin releasing hormone and luteinizing hormone releasing hormone dis - closes two subsets of patients with Cushing's disease: *J. Clin Endocrinol Metab* Vol. 55:6;1188-1196.1982.
- 8.- Huff TA: Clinical syndromes related to disorders of adrenocorticotrophic hormone in the pituitary: A current review, edited by Allen MB Jr. - Mashesh VB New York Academic Press, Inc. 1980, 153-168.

- 9.- Gilbert MG, Cleveland WW.: Cushing's syndrome in infancy. *Pediatrics* 46:217-229. 1970.
- 10.- Liddle GW.: Cushing's Syndrome in the adrenal cortex. Edited by Eisenstein AB Boston, Little, Brown and Co., 1967. 523-552.
- 11.- Liddle G. W: Pathogenesis of glucocorticoid disorders. *Am J. Med.* 53: 638-648 1972.
- 12.- Grienberg Steven: Development of Cushing's syndrome and virilization - after presentation of a nonfunctioning adrenocortical Carcinoma. *Cancer* 50:815-816 1982.
- 13.- Hutter Am, Kayhoe De: Adrenal cortical carcinoma. *Am. J. Med* 1966 41:572-580.
- 14.- Sederberg-Olsen P, Binder C, Kehiet H, Neville Am, Nielsen LM: Episodic variation in plasma corticosteroids in subjects with Cushing's syndrome of different etiology *J. Clin Endocrinol Metab.* 36:906-910, 1973.
- 15.- Leichter SB, Daughaday WH: Massive steroid excretion and Hypocholles-terolemia with and adrenal adenoma. Report of a case. *Ann Intern Med.* 81: 638-640. 1974.
- 16.- Lypsett MB, Wilson H: Adrenocortical Cancer: Steroid biosynthesis and metabolism evaluated by urinary metabolites. *J. Clin Endocrinol Metab.* 22:906-915. 1962.
- 17.- Heitz MD, Kloppel G., Polak J., Jacques Stoub: Ectopic hormone production by endocrine tumors: Localization of hormones at the cellular level by immunocytochemistry. *Cancer* 48:2029-2037. 1981.
- 18.- Orth D.N., Liddle W.G.,: Results of treatment in 108 patients with - Cushing's syndrome. *N. Engl J. Med* 285:243. 1971.

- 19.- Feldman JM 1975. Cushing's disease: a hypothalamic flush. N. Engl. J. Med. 293:930.
- 20.- Krieger DT, Amorsa L, Leneck F. 1979: Clproheptadine-induced remission of Cushing's disease. N. Engl J. Med. 293:893.
- 21.- Momose KJ, Kjellberg RN, Kleman B. 1975: Quantitative analysis of the pituitary fossa and gland in Cushing's disease. Acta Radiol (suppl) 347:537.
- 22.- Swanson HA, du Boulay G. 1975: Borderline variants of the normal - pituitary fossa. Br. J. Radiol 48:366.
- 23.- Fitzgerald PA, Newton TH, Tyrrell JB, Aron DC, Wilson CB: Cushing's disease: correlation of neuroradiologic studies and surgical results. Program of the 61st. Annual Meeting of the Endocrine Society Anaheim CA, 1979, pag. 133 (Abstract).
- 24.- Syvertsen A, Haughton VM, Williams AL, Cusick KF. 1979: The computed tomographic appearance of the normal pituitary gland and pituitary - microadenoma. Radiology. 133:385.
- 25.- Aristizabal S, Caldwell WL, Avila J, Mayer EG. 1977: Relationship of time dose factors to tumor control and complications in the treatment of Cushing's disease by irradiation. Int. J. Radiat Oncol Biol Phys 2:47.
- 26.- Harris JR, Levene MB 1976: Visual complications following irradiation for - pituitary adenomas and craneopharyngiomas. Radiology 120:167.
- 27.- Waltz TA, Brownell B 1966. Sarcoma: a possible late result of effective radiation therapy for pituitary adenomas report of two cases J. Neurosurg 24:901.

- 28.- Wajchenberg BL, Silveira AA, Goldman J, Cesar PF, Marino Jr R, Lima SS 1979. Evaluation of resection of pituitary microadenoma for the treatment of Cushing's disease in patients with radiologically normal sella turcica. Clin Endocrinol (Oxf) 11:323.
- 29.- Tyrell JB, Brooks RM, Fitzgerald PA, Cofold PB, Forsham PH, Wilson - CB 1978; Cushing's disease: selective trans-sphenoidal resection of pituitary microadenomas N Eng J Med. 298:753.
- 30.- Kennedy AL, Montgomery DAD, 1977. Bromocriptine for Cushing's disease. Br. Med J. 1:1083.
- 31.- Barnes P, Shaw K, Ross E. 1977 Cushing's disease: successful treatment with cyproheptadine. Lancet 1:1148.
- 32.- MacLeod RM, Lehmeyer JE 1973. Suppression of pituitary tumor growth and function by ergot alkaloids. Cancer Res 33:849.
- 33.- Papapetrou PD, Jackson I. 1975 Cortisol Secretion in Nelson syndrome - persistence after "total" adrenalectomy for Cushing syndrome JAMA - 234:847.