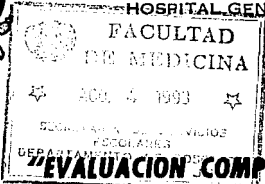


1121325



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.



"EVALUACION COMPARATIVA DE LOS ESTUDIOS DE IMAGENOLOGIA EN EL DIAGNOSTICO DE MICRO-ADENOMAS PRODUCTORES DE ACTH: Correlación Clínica, Quirúrgica y Patológica."

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION
P R E S E N T A .

DR LEONIDES CORTINAS LOPEZ

TUTOR DE TESIS: DR. GUILLERMO FANGHANEL SALMON
DRA. EULALIA VALDES LIAZ

MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



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.

INDICE

INTRODUCCION	1
GLANDULAS SUPRARRENALES	11
CORTISOL	16
ESTUDIOS DE IMAGENOLOGIA	35
SINDROME DE CUSHING	45
- Fisiopatología	46
- Producción Ectópica de ACTH	47
- S. Cushing no dependiente de ACTH	50
- Enfermedad de Cushing	53
PROBLEMAS EN EL DIAGNOSTICO DE	
ENFERMEDAD DE CUSHING	62
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	80
OBJETIVO	82
HIPOTESIS	83
JUSTIFICACION	84
MATERIAL Y METODOS	87
RESULTADOS	94
DISCUSION	98
CONCLUSIONES	101

INTRODUCCION

El Síndrome espontáneo de Cushing, continúa siendo un gran reto para el clínico, dentro de la gran diversidad de problemas diagnósticos que existen.

Desde el año 1932, cuando el Dr. Harvey Cushing, estableció que la secreción de pequeños tumores basófilos de la hipófisis eran realmente los responsables de la hiperplasia bilateral de glándulas suprarrenales que presentaban los pacientes con hipercortisolismo, esto vino a incrementar la evidencia, de que este tipo de padecimiento podría llegar a tener numerosas causas (1,2.).

En la serie original de los casos que fueron reportados por el Dr. Cushing, 3 de 8 pacientes, mostraron un adenoma basófilo en la glándula hipófisis al realizarles la autopsia, 2 tenían un adenoma cromóforo y 1 tenía una tumoración de tipo adenomatosa. Con lo anterior H. Cushing, postuló que la gran mayoría de pacientes con formas crónicas de hipercortisolismo, podrían tener una tumoración en la glándula hipófisis. Estudios posteriores establecieron que las glándulas suprarrenales hipertrofiadas mostraban una hiperrespuesta, debido a la estimulación por parte de la hormona Adrenocorticotropa (ACTH) (3).

Aún cuando el entendimiento de la fisiopatología en las diversas formas del Síndrome de Cushing, se ha venido incrementando desde los tiempos de H. Cushing hasta los

nuestros, actualmente se siguen teniendo dificultades, para lograr establecer en algunos casos el diagnóstico.

Diversas formas de Síndrome de Cushing se sabe que existen, algunas de las cuales han sido reconocidas durante el paso de las dos últimas décadas, ya que en ese tiempo se logró conocer más acerca de las características fisiológicas de la corteza suprarrenal y de los mecanismos que controlan la secreción del cortisol. Generalmente estas formas de hipercortisolismo pueden ser clasificadas como enfermedades primarias adrenocorticales y en enfermedades mediadas por la ACTH, y/o la hormona liberadora de ACTH (CRH). La causa específica sin embargo resulta ser controversial en algunos casos (4).

La forma más común, de Síndrome de Cushing, es sin duda la usualmente llamada "Enfermedad de Cushing", con aproximadamente el 80% de los casos (5,6,7,8,9,10,11,12).

Aunque la patogénesis de la sobre producción de ACTH a nivel hipofisiario continúa siendo debatida, el rol central de los adenomas hipofisarios en el desarrollo de esta enfermedad, tiende a ser cada vez más aceptada (13,14,15).

La enfermedad de Cushing es caracterizada por una hipersecreción de ACTH, de origen hipofisiario, con el consiguiente desarrollo de una hiperplasia adrenocortical bilateral (16). Adenomas Hipofisarios productores de ACTH se estima que llegan a encontrarse hasta en un 96% de estos padecimientos (7,17,18). En los casos restantes se reporta la existencia de una hiperplasia de células corticotropas a

nivel hipofisiario, situación que es extremadamente rara. (19,20). Como regla general la gran mayoría de los adenomas, tienen 10 mm. de diámetro o menos, razón por la cual se les ha dado el termino de microadenomas (7,18).

Los excelentes resultados reportados con la resección selectiva de microadenomas productores de ACTH mediante abordaje transesfenoidal, al corregir inmediatamente el hipercortisolismo, y preservar la función hipofisiaria con un mínimo porcentaje de morbi-mortalidad, ha hecho de este procedimiento quirúrgico, el tratamiento de elección en los casos de enfermedad de Cushing (8,13,17,21).

El hecho fundamental, de que en la gran mayoría, pero no en todos los pacientes, con una prueba de supresión con dexametasona positiva a dosis altas tengan un tumor hipofisiario, justifica la necesidad de realizar los estudios de imagenología que nos confirmen el diagnóstico en el preoperatorio. La Sensibilidad del estudio de Tomografía Computada (TC), para la detección de adenomas hipofisiarios, es influenciado, por diversas situaciones como son: a) Las dimensiones del tumor. b) La calidad del equipo. c) La técnica de imagenología. d) La cantidad de material de contraste y e) por el método de administración de este último.

La Sensibilidad de la TC en la detección de macroadenomas, es reportada tan alta como el 100% (21). Sin embargo en el caso de los microadenomas la sensibilidad es muy inferior (22). Cerca del 73-88% de los tumores secretores de ACTH son

microadenomas (7,22), tumores que tradicionalmente son difíciles de detectar con la TC. En una serie de 14 pacientes con enfermedad de Cushing, Teasdale y Cols (22) reporta la detección de la lesión causal mediante TC en 8 (57%) de los 14 pacientes. En una reciente investigación de 50 pacientes en quienes se confirmó quirúrgicamente un adenoma hipofisiario productor de ACTH, se reporta una sensibilidad aproximada al 30% mediante la TC, y un 17% de sensibilidad en el caso de 42 pacientes con microadenomas (23). Marcovitz y cols. (21) también en un reciente trabajo reportan una sensibilidad de 63% y especificidad de 62.5% para adenomas secretores de ACTH con la TC. Sin embargo en ese mismo trabajo la sensibilidad del estudio en microadenomas, disminuyó a un 58%. En una revisión de los casos que han sido estudiados en la Clínica Mayo, se reporta una sensibilidad inferior al 50% con la TC.

En la actualidad los estudios, tienden a mostrar que los microadenomas pueden llegar a detectarse en su mayoría mediante el estudio de Imagen por Resonancia Magnética (IRM) (24, 25, 26, 27, 28). Kulkarni y cols. (28), reportan una sensibilidad del 83% para IRM en la detección de microadenomas a 1.5 T. Esto comparado con una sensibilidad del 42% de la TC. En el caso particular de este estudio, sólo 8 de los 37 pacientes tenían una confirmación quirúrgica de la lesión. Peck y cols. (29) en una serie de 27 pacientes estudiados, reportan una sensibilidad de 71% y una especificidad del 87% con este estudio. En fechas más

recientes, Dwyer y cols. (25) reportan mejores resultados con el empleo de la IRM, aunado al empleo de un agente de contraste intravenoso, el Gadolinio-Ácido dietileno-triaminopentaacético (Gd-DTPA), en un trabajo de experiencia inicial, con 12 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Cushing. El estudio de IRM por sí sólo identificó la lesión en 8 pacientes (67%), después de administrar el Gd-DTPA, esta cifra se incrementó a 10 pacientes (83%).

En base a lo anterior, se optó por llevar a cabo un estudio prospectivo, en el cual se valoraron en forma comparativa los resultados obtenidos con los diversos estudios imagenológicos que existen, incluyendo la nueva modalidad de IRM con Gd-DTPA, a fin de establecer cuál es el estudio de mayor utilidad, llevando a cabo una correlación quirúrgica y patológica de los resultados.

En el presente trabajo les mostramos los resultados preliminares que hemos obtenido hasta el momento.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Findling JW. The Cushing syndromes. N Eng J Med 1989; 14: 1677-1678.
- 2.- Krieger DT. Physiopathology of Cushing disease. Endocr Rev 1983; 4: 22-43.
- 3.- Cushing H. The Basophil adenomas of body and their clinical manifestations. (pituitary basophilism) Bull Johns Hopkins Hosp 1932; 50: 137-195.
- 4.- Carpenter PC. Cushing's syndrome: update of diagnosis and management. Mayo Clin Proc 1986; 61: 49-58.
- 5.- Gold EM. The Cushing's syndrome: changing views of diagnosis and treatment. Ann Intern Med 1979; 90: 829-844.
- 6.- Robert F, Pelletier G, Hardy J. Pituitary adenomas in Cushing's disease, a histologic, ultrastructural and immunochemical study. Arch Pathol Lab Med 1978; 102: 448-455.
- 7.- Boggan JE, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgical management of Cushing's disease. report of 100 cases. J Neurosurg 1983; 59: 195-200.

- 8.- Tyrrell JB, Brooks RM, Fitzgerald PA, Cofoid PB, Forshman PH, Wilson CB. Cushing's disease. selective transsphenoidal resection of pituitary microadenomas. N Eng J Med 1978; 298: 753-758.
- 9.- Pojunas KW, Daniels DL, Williams AL, Thursen MK, Haughton VM. Pituitary and adrenal CT of Cushing's syndrome. AJR 1986; 146: 1235-1238.
- 10.- O'Neal LW. Pathologic anatomy in Cushing's syndrome. Ann Surg 1964; 160: 860-869.
- 11.- Orth DN, Liddle GW. Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. N Eng J Med 1971; 285: 243-247.
- 12.- Howlett TA, Ress LH, Besser GM. Cushing's syndrome. Clin Endocrinol Metab 1985; 14: 911-943.
- 13.- Salassa RM, Laws ER, Carpenter PC, Northcutt RC. Transsphenoidal removal of pituitary microadenoma in Cushing's disease. Mayo Clin Proc 1978; 53: 24-28.

- 14.- Bigos ST, Somma M, Rasio E, Eastman RC, Lanthuer A, Johnston HH, Hardy J. Cushing's disease: management by transsphenoidal pituitary microsurgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 348-355.
- 15.- Ludecke DK, Kautsky R, Bansemer J, Rsetic J, Montz HR. ACTH secretion and neurosurgical management of Cushing disease. in treatment of pituitary adenomas. Edited by R Fanhbusch, Kvon Werder, Stuttgart, Georg Thieme Publishers 1978: 333-356.
- 16.- Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: a report of 216 cases. *Ann Intern Med.* 1988; 109: 487-493.
- 17.- Hardy J. Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 1969; 16: 185-217
- 18.- Semple CG. Thompson JA, Teasdale GM. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease. *Clinical Endocrinology* 1984; 21: 621-629.
- 19.- McKeever PE, Koppelman MCS, Metcalf D, et al: Refractory Cushing's disease caused by multinodular ACTH-cell hyperplasia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1982; 41: 490.

- 20.- Grossman A. What is the cause of Cushing's disease. *Clinical Endocrinology* 1992; 36: 451-452.
- 21.- Marcovitz S, Wee R, Chan S, Hardy J. Diagnostic accuracy of preoperative CT scanning of pituitary somatotroph adenomas. *AJNR* 1988; 9: 19-22.
- 22.- Teasdale E, Teasdale G, Mohsen F, Mac Pherson P. High-resolution Computed Tomography in pituitary microadenomas: is seeing believing. *Clin Radiol* 1986; 37: 227-232.
- 23.- Saris SC, Patronas NJ, Doppman JL, et al. Cushing's syndrome: pituitary CT scanning. *Radiology* 1987; 162: 775-777.
- 24.- Kucharczyk W, Davis DO, Kelly WM, Sze G, Norman D, Newton TH. Pituitary adenomas: high-resolution MR imaging at 1.5. *Radiology* 1986; 161: 761-765.
- 25.- Dwyer AJ, Frank JA, Doppman JL, et al. Pituitary adenomas in patients with Cushing's disease: initial experience with Gd-DTPA-enhanced MR imaging. *Radiology* 1987; 163: 421-426.

- 26.- Pojunas KW, Daniels DL, Williams AL, Haughton VM. MR imaging of prolactin secreting microadenomas. AJNR 1986; 7: 209-213.
- 27.- Davis PC, Hoffman JC, Spencer T, Tindall GT, Braun IF. MR imaging of pituitary adenoma: CT, clinical and surgical correlation. AJR 1987; 148: 797-802.
- 28.- Kulkarny MV, Lee KF, Mc Ardle C, Yeakley JW, Haar FL. 1.5 T MR imaging of pituitary adenoma: technical considerations and CT correlation. AJNR 1988; 9: 5-11.
- 29.- Peck WW, Dillon WP, Norman D, Newton TH, Wilson CB. High-resolution NR imaging of pituitary Microadenomas at 1.5: experience with Cushing disease. AJR 1989; 152: 145-151.

LAS GLANDULAS SUPRARRENALES.

Las Glándulas Suprarrenales o también llamadas adrenales, descubiertas por Eustaquio (1563) son órganos endócrinos cuyas funciones, tienen una importancia fundamental para preservar la vida. Son 2 glándulas de localización extraperitoneal, en los polos superointerno del riñón correspondiente, a una altura aproximada entre la undécima vertebra dorsal y la primera lumbar, la derecha tiende a ser más alta y lateral que la izquierda. Su forma varía según los sujetos, se encuentran triangulares, piramidales, elipsoidales, semilunares o en coma invertida, de igual manera sus dimensiones y peso son también variables, en términos generales miden entre 2 a 3 cm. de longitud, 2 cm de ancho y 1 cm. de altura. El peso de cada glándula en el adulto es de aproximadamente 4 gr.

Las glándulas suprarrenales poseen una abundante vascularización, reciben sangre arterial a través de 3 vasos sanguíneos, llamados capsular superior, media e inferior, los cuales son ramos de las arterias diafragmática inferior, aorta y renal respectivamente. El drenaje venoso de la glándula izquierda se vierte en la vena renal homolateral y el de la derecha hacia la vena cava inferior, la circulación linfática drena hacia los ganglios laterales del grupo lumbosacro-aortico. Gran número de fibras nerviosas que proceden del plexo celíaco simpático irrumpen en la glándula

ramificandose en la médula. No se ha demostrado en humanos inervación a células de la corteza que influyan en la secreción hormonal, como ocurre en la médula. La Corteza Suprarrenal, la cual ocupa la mayor parte de la glándula con el 90%, tiene un origen mesodérmico, en ella se sintetizan las hormonas corticoides. La importancia de su correcta función y secreción es extraordinaria, ya que su déficit absoluto, por lo que respecta a los glucocorticoides, es incompatible con la vida. Desde el punto de vista histológico, la corteza suprarrenal se halla compuesta por tres capas que son del exterior hacia adentro la glomerular, la fascicular y la reticular, de una manera clásica cada una de estas capas tiene un función especializada, la de secretar mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos, respectivamente. No obstante, esta clásica especialización tiene un significado distinto en las diferentes capas. En el caso de la glomerulosa su especialización en la biosíntesis de aldosterona queda claramente definida ya que cuenta con la enzima 18 hidroxilasa, y es incapaz para secretar cortisol y andrógenos ya que carece de la enzima 17-alfa-hidroxilasa. En cuanto a las otras dos capas, la zona fascicular y reticular parecerían funcionar como una sola, ya que ambas son capaces de secretar cortisol, andrógenos y pequeñas cantidades de estrógenos, sin embargo, la fascicular secreta fundamentalmente cortisol mientras que la reticular andrógeno, estas dos capas son reguladas por la ACTH. Así ambas capas, se atrofian cuando existe un déficit de esta

hormona y sufren una hiperplasia y/o hipertrofia cuando existe un exceso de estímulo por parte de la ACTH.

La médula suprarrenal a su vez, tiene un origen ectodérmico y pertenece al sistema simpático. Su función no es imprescindible para la vida, ya que puede ser suplida en forma adecuada por el tejido simpático restante. Contiene células "cromafines", que se tiñen con el ácido crómico y forman parte del amplio y complejo sistema APUD (amine precursor uptake and decarboxylation). La función de la médula, consiste en la secreción de catecolaminas: adrenalina y en menor proporción noradrenalina.

La CRH, producida a nivel hipotalámico estimula la liberación de ACTH en la hipófisis, pruebas experimentales sugieren que la secreción hipotalámica de esta hormona es estimulada por neuronas colinérgicas e inhibida por neuronas adrenérgicas. En sujetos sanos que no son sometidos a tensión y cuyo hábito de sueño es normal, existe un ritmo diario de secreción de ACTH y por consiguiente de secreción de cortisol a nivel de corteza suprarrenal. En los sujetos normales las concentraciones sanguíneas de ACTH y cortisol son mayores en la mañana que por la noche. El efecto de retroacción de asa larga del cortisol, consiste en suprimir la secreción de ACTH y a la inversa, si las concentraciones de cortisol son menores a lo normal.

En la práctica, Liddle considera, que la secreción de ACTH de la hipófisis y la reacción hormonal de la corteza suprarrenal, son reguladas por tres factores a saber, el

cortisol, los esteroides afines y las situaciones de stress. Entre los esteroides producidos a nivel de suprarrenales, sólo el cortisol tiene importancia fisiológica en la regulación de la secreción de ACTH a través de la acción de una hormona hipotalámica, la CRH. Otra hormonas se ha visto que influyen en la secreción de la ACTH. La dopamina, drogas alfa-adrenérgicas y agentes antiserotoninérgicos que inhiben su secreción, mientras que la vasopresina la aumenta, esto según se ha visto en tumores secretores de ACTH in vitro (1).

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Smith AI, Funder JW. Proopiomelanocortin processing in the pituitary, central nervous system, and peripheral tissues. *Endocr Rev* 1988; 9: 159-179.
- Greenspan FS. *Basic and Clinical Endocrinology*. Third Edition 1991: 330-334. by APPLETON Y LANGE.
- Williams. *Text book of Endocrinology*. 8th Edition 1992: 489-505.

EL CORTISOL.

Es una hormona esteroide, sin duda la más importante de los glucocorticoides, su producción unicamente se lleva a cabo en la corteza suprarrenal. Esta hormona forma parte de una larga familia de compuestos derivados del anillo estructural llamado ciclopentanoperhidrofenantreno. Su biosíntesis, se lleva a cabo apartir del colesterol, el cual después de una serie de procesos enzimáticos, conducen a la formación de esta hormona. La determinación de las concentraciones de cortisol plasmático es un método conveniente para evaluar la función de la corteza suprarrenal. En la actualidad existen diversos métodos para determinar el cortisol en plasma uno de los mas comunes y aceptablemente confiable es el Radioinmunoensayo (RIA), los antisueros utilizados con los diversos métodos, suelen tener una utilidad limitada, puesto que pueden tener reacciones cruzadas con prednisona, prednisolona y metilprednisona entre otros, pero no con dexametasona. En individuos normales, las concentraciones más altas de cortisol plasmático son encontradas entre las 6:00 y 8:00 AM. y las más bajas, alrededor de la media noche. Los niveles plasmáticos de cortisol por la mañana medidos con el método de RIA, tienen una significativa variabilidad, los rangos normales según el laboratorio INAI. de esta ciudad van de 70 hasta 250 ng/ml a las 8:00 AM. mientras que a las 8:00 PM. oscila entre 20 y 90 ng/ml. Podemos encontrar concentraciones elevadas de

cortisol plasmático en situaciones de stress físico o emocional, incluyendo enfermedades agudas, traumatismos, cirugía, y enfermedades infecciosas entre otras; esta situación también puede presentarse en caso de anorexia nervosa, depresión, alcoholismo, ingesta de narcóticos, y en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, lo mismo puede ocurrir con los metabolitos de esta hormona, los 17 hidroxisteroides. El cortisol al igual que los andrógenos suprarrenales, se secretan en estado libre; sin embargo estas hormonas se unen a proteínas plasmáticas una vez que están en la circulación. El cortisol se une fundamentalmente a la globulina ligadora de corticosteroides (CBG) o también llamada transcortina (75%) y en menor magnitud a la albumina (5%). En promedio sólo el 10% del cortisol circulante está libre, y es precisamente este, el que determina la actividad de la hormona, estando regulado por la ACTH. Puesto que algunos métodos para medir el cortisol total plasmático, dependen de la concentración de CBG, debemos tener en cuenta que todas aquellas situaciones que influyan en las concentraciones de estas proteínas lo harán también en los valores medidos de cortisol, de esta forma se ha reportado elevado en el caso de embarazo, en obesidad, hipertiroidismo, terapia estrógena y terapia con mitotano, y están disminuidas en el caso de hipotiroidismo, mieloma múltiple y disminución congénita de CBG. Las mediciones de cortisol en secreción salival, han sido consideradas como un buen indicador de las concentraciones de cortisol libre

plasmático, especialmente en los pacientes que tienen anomalías en las concentraciones de CBG.

El conocimiento de los efectos biológicos de las hormonas corticoides, muy especialmente de los glucocorticoides, resulta fundamental para comprender y valorar las situaciones de hipo e hiperfunción de la corteza suprarrenal en la clínica, también son útiles para manejar en forma adecuada los corticoides sintéticos y valorar con precisión sus efectos indeseables, los cuales no sería raro se lleguen a presentar.

Los efectos biológicos de los glucocorticoides en condiciones normales y por su exceso son sobre:

1) HIDRATOS DE CARBONO

* Acciones Metabólicas: aumentan la gluconeogénesis (1,2) al estimular las enzimas carboxinasa de fosfoenolpiruvato y glucosa 6 fosfatasa, incrementa la respuesta del hígado a hormonas gluconeogénicas (glucagón y catecolaminas), e incrementan la liberación de substratos en tejidos periféricos. El glucagón es una de las hormonas que intervienen junto a la GH y catecolaminas para incrementar la gluconeogénesis, y los glucocorticoides incrementan la liberación de esta (3). Disminuye la captación de glucosa en tejidos periféricos, pues disminuye la sensibilidad a la insulina a nivel de la unión insulina-receptor y probablemente a nivel pos-receptor (2). También intensifican la síntesis hepática y el almacenamiento de glucógeno al

estimular la enzima sintetasa de glucógeno y disminuir la degradación de este.

* Efectos Indeseables: hiperglucemia, glucosuria y aumento de la insulina plasmática (hiperinsulinemia).

2) PROTEINAS

* A.M: Uno de los mayores efectos del cortisol, es el movilizar aminoácidos de las proteínas musculares y plasmáticas (4,5) aminoácidos que finalmente serán sustratos a nivel hepático para la formación de glucosa. Cuando se administran glucocorticoides a dosis elevadas en sujetos normales en ayuno, se produce un agotamiento proteico importante (6), tanto glucosa como insulina aumentan (7) y la excreción urinaria de cetonas disminuye. Otros efectos son, la disminución en la síntesis proteica y disminución en la captación periférica de aminoácidos.

* E.I: atrofia y debilidad muscular.

3) GRASAS

* A.M: Aumenta la lipólisis, aumenta glicerol y ácidos grasos libres en plasma. Incrementa la grasa corporal total en animales de experimentación, la obesidad que condicionan, puede verse exacerbada con el aumento en la ingesta calórica. No altera el número de células adiposas (8). Moviliza grasas de los diversos tejidos incluyendo el hígado (9).

* E.I: Dislipidemia, obesidad centrípeta.

4) TEJIDO CONJUNTIVO Y PIEL

* A.M.: Suprimen las actividad de fibroblastos, DNA, RNA y síntesis proteica (10). También suprimen la síntesis de los componentes de la matriz extracelular, colágeno (11,12) y ácido hialurónico (13,14).

* E.I.: Adelgazamiento de piel, con formación fácil de equimosis, estrías cutáneas vinosas y retraso en la cicatrización de heridas. El hirsutismo y acné que se ve frecuentemente en este tipo de pacientes, es atribuido fundamentalmente al aumento en la secreción de andrógenos que puede ocurrir en los pacientes con hipercortisolismo dependiente de ACTH, por efecto de esta última sobre la capa reticular y de la fascicular aunque en menor grado.

5) HUESO Y METABOLISMO DEL CALCIO

* A.M.: Inhiben la función de los osteoblastos, disminuyen la formación de hueso (15,16). Inducen el desarrollo de osteopenia dado que incrementan el número y actividad de osteoclastos (16). Ejercen efectos indirectos sobre hueso ya que disminuye la absorción intestinal de calcio (16,17), al parecer sin afectar las concentraciones de Vit. D3 (16,18) pero sí al disminuir probablemente la sensibilidad hacia esta (19). Como efecto secundario incrementa la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) (16,20). También a nivel renal incrementan la excreción de calcio al disminuir su reabsorción (21).

* E.I.: Osteopenia, fracturas, hipercalciuria, fosfaturia, el calcio sérico se mantiene normal a expensas de la resorción ósea, pero en casos de larga evolución puede estar ligeramente disminuido.

6) SANGRE

* A.M.: Sobre efectos eritrocitos son mínimos, en algunos casos de Sind. de Cushing, el aumento de estos es más bien atribuido a el exceso de andrógenos. Sobre leucocitos influye en la diapédesis y función de estos, aumenta el número de polimorfonucleares en plasma, al estimular la liberación de en médula ósea, aumentar su vida media y disminuir el movimiento fuera del compartimiento vascular. Disminuye el número de monocitos, linfocitos y eosinófilos, ya que aumenta su salida de la circulación. Incrementa el número de plaquetas.

* E.I.: Tromboflebitis, incrementa la susceptibilidad de adquirir procesos infecciosos.

7) APARATO CARDIOVASCULAR

* A.M.: Incrementan el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica, al potencializar los efectos de las catecolaminas, al mismo inhiben la síntesis de una prostaglandina con gran potencia vasodilatadora, la PGI-2 (22,23). Estas situaciones favorecen la elevación de la tensión arterial, aunque también se han mencionado otros mecanismos coadyuvantes para el desarrollo de hipertensión en

pacientes con hipercortisolismo dependientes de ACTH, como son, el incremento asociado de 11 deoxycorticosterona con actividad mineralocorticoide, y un probable efecto propio de la ACTH, sobre receptores de mineralocorticoides (24,25).

* E.I.: Hipertensión arterial sistémica.

8) RIÑÓN

* A.M.: Incrementan la diuresis hídrica máxima en sujetos normales y de pacientes con diabetes insípida sin condicionar cambios hemodinámicos renales o de excreción de solutos (26), su principal efecto sobre la excreción hídrica puede ser através de una disminución en la liberación de ADH. (27) o por incremento en el gasto cardíaco. Por su efecto mineralocorticoide o bien por el aumento de 11 deoxycorticosterona, puede producir una retención de sodio y pérdida de potasio através de la orina.

* E.I.: Hipernatremia, edema, e hipocalemia.

9) SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

* A.M.: Tienen posibles efectos sobre enzimas que intervienen en la síntesis de neurotransmisores. Alteran el umbral de excitabilidad eléctrica y de percepción sensorial.

* E.I.: Insomnio, cambios de conducta, irritabilidad, depresión y también pueden advertirse disminución de las funciones cognoscitivas sobre todo de la memoria y concentración. Otros efectos incluyen aumento del apetito, disminución en la libido.

10) APARATO DIGESTIVO

* A.M.: Los glucocorticoides producen un incremento en la secreción de ácido gástrico (28) esto, puede agravar los síntomas en los pacientes con pre-existencia de enfermedad ácido péptica. Incrementa el flujo sanguíneo a nivel de la mucosa gástrica (28), pero disminuyen la proporción de células que proliferan (29).

* E.I.: pueden favorecer el desarrollo de gastritis y exacerbar los cuadros preexistentes de enfermedad ácido péptica.

11) CRECIMIENTO Y DESARROLLO

* A.M.: Aceleran en el feto el desarrollo de tejidos en etapa de diferenciación así como de algunos órganos, los mecanismos aún son poco claros. No obstante lo anterior los pulsos secretorios espontáneos de hormona del crecimiento, son suprimidos en pacientes con hipercortisolismo crónico (30). Favorecen la producción de surfactante a nivel pulmonar y activan diversos sistemas enzimáticos a nivel hepático y aparato gastrointestinal.

* E.I.: Talla baja.

12) SISTEMA ENDOCRINOLOGICO

* A.M.: Alteran la función tiroidea, al disminuir la respuesta de TSH a la aplicación de TRH, disminuyen las concentraciones de T3 total y libre, al disminuir la

conversión de T4 a T3 en tejidos periféricos, y disminuye las concentraciones de T4 total de manera relativa, ya que disminuye la concentración de la proteína ligadora, teniendo valores normales de T4 libre. No obstante lo anterior, no existe hipotiroidismo. El Cortisol suprime la secreción de TSH en pacientes con mixedema primario (31), promueven la formación de T3 reversa y disminuyen la formación de T3 a partir de la T4 (32). También afectan la producción de gonadotropinas disminuyendo estas y por consiguiente afectan la función gonadal. Disminuye la secreción de Hormona del crecimiento y aumenta la liberación de prolactina.

* E.I.: Amenorrea, disminución de la libido, retraso en el crecimiento, infertilidad.

13) SISTEMA INMUNOLOGICO Y RESPUESTA INFLAMATORIA

* A.M.: Las células linfocíticas T y B, además de los monocitos, todas poseen receptores citosólicos para glucocorticoides (33), por tal situación su actividad puede ser modulada por los mismos. Los glucocorticoides también modulan la producción de anticuerpos. Altas dosis de cortisol suprimen la síntesis de inmunoglobulinas y disminuyen la actividad de la células B (34), asimismo se ha visto que puede disminuir ciertos componentes del sistema del complemento (35). Los glucocorticoides inhiben la síntesis (36) y secreción (37) de las prostaglandinas que determinan la respuesta inflamatoria de los tejidos, asimismo puede

disminuir la producción de leucotrienos derivados del ácido araquidónico al inhibir la acción de la enzima fosfolipasa A2 (38). También estabilizan los lisosomas intracelulares, reduciendo la liberación de enzimas hidrolíticas (39) y de histamina en los mastocitos y basófilos circulantes (40). Los glucocorticoides inhiben la respuesta proliferativa de los monocitos al factor estimulante de colonias (41) y su diferenciación a macrófagos (42). también inhiben las funciones fagocíticas y citotóxicas de los mismos (43). El cortisol bloquea la liberación de Interleucina I de los monocitos, factor que induce a nivel hipotalámico la producción de fiebre (44).

BIBLIOGRAFIA

- Greenspan FS, Basic and Clinical Endocrinology, Third Edition 1991: 330-334. by APPLETON Y LANGE
- Moore WT, Diagnostic Endocrinology textbook 1990: 81-96.
- Williams Textbook of Endocrinology 8th Edition 1992: 516-520.
- Farreras Rozman, Medicina Interna, Duodécima Edición 1992: 444 y 2075-2080. Ediciones Doyma.
- Tratado de Patología Quirúrgica, Onceava Edición 1982: 721-728. Editorial Interamericana.
- 1.- Johnston DG, Gill A, Orskov H, et al. Metabolic effects of cortisol in man-studies with somatostatin. Metabolism 1982; 31: 312-317.
- 2.- Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a posreceptor defect of insulin action. J Clin Endocrinol Metab 1982; 54: 131-138.

- 3.- Marco J, Calle C, Hedo JA, et al. Enhanced glucagon secretion by pancreatic islets from prednisone-treated mice. *Diabetologia* 1976; 12: 307-311.
- 4.- Grossman J, Yabw AA, Weston RE. Albumin degradation and synthesis as influenced by hydrocortisone, corticotropin and infection. *Metabolism* 1960; 9: 528-550.
- 5.- Kaplan SA, Nagareda Shimizu CS. Effects of cortisol on amino acid in skeletal muscle and plasma. *Endocrinology* 1963; 72: 267-272.
- 6.- Simmons PS, Miles JM, Gerich JE, et al. Increased proteolysis: an effect of increases in plasma cortisol within the physiologic range. *J Clin Invest* 1984; 73: 412-420.
- 7.- Owen OE, Cahill GF Jr. Metabolic effects of exogenous corticoids in fasting man. *J Clin Invest* 1973; 52: 2596-2605.
- 8.- Krotiewski M, Bjorntorp P. Effects of dexamethasone and starvation on body composition and regional adipose tissue cellularity in the rat. *Acta Endocrinol* 1975; 80: 667-675.

- 9.- Di Vakaran P, Friedmann N. A fast in vitro effect of glucocorticoids on hepatic lipolysis. *Endocrinology* 1976; 98: 1550-1553.
- 10.- Pratt WB, Aronow L. The effect of glucocorticoids on protein and nucleic acid synthesis in mouse fibroblasts growing in vitro. *J Biol Chem* 1966; 241: 5244-5250.
- 11.- Ehrlich HP, Tarver H, Hunt TK. Effects of vitamin A y glucocorticoids upon inflammation and collagen synthesis. *Ann Surg* 1973; 177: 222-227.
- 12.- Raghov R, Gossage D, Kang AH, Pretranslational regulation of type I collagen, fibronectin and a 50-Kilodalton noncollagenous extracellular protein by dexamethasone in rat fibroblasts. *J Biol Chem* 1989; 261: 4677-4684.
- 13.- Mapleson JL, Buchwald M. Effect of cycloheximide and dexamethasone phosphate on hyaluronic acid synthesis and secretion in cultured human skin fibroblasts. *J Cell Physiol* 1981; 109: 215-222.

- 14.- Smith TJ. Dexamethasone regulation of glycosaminoglycan synthesis in cultered human skin fibroblasts. similar effects of glucocorticoid and thyroid hormones. J Clin Invest 1984; 74: 2157-2163.
- 15.- Frost HM, Villanueva AR. Human osteoblastic activity. III. the effect of cortisone on lamellar osteoblastic activity. Henry Ford Hosp Med Bull 1961; 9: 97-99.
- 16.- Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, et al. Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. J Clin Invest 1979; 64: 655-665.
- 17.- Wajchenberg BL, Pereira VG, Kieffer J, et al. Effect of dexamethasone on calcium metabolism and Ca cinetics in normal subjects. Acta Endocrinol 1969; 61: 173-192.
- 18.- Hahn TJ, Halstead LR, Baran DT. Effects of short term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. J Clin Endocrinol Metab 1981; 52: 111-115.

- 19.- Lee DB. Unanticipated stimulatory activity of glucocorticoids on epithelial calcium absorption. *J Clin Invest* 1983; 71: 322-328.
- 20.- Fucik RF, Kukreja SC, Hargis GK. Effect of glucocorticoids on the function of the parathyroid glands in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 152-155.
- 21.- Jackson WPU, Duncaster C. A consideration of the hypercalciuria in sarcoidosis, idiopathic hypercalciuria, and that caused by vitamin D. a new suggestion regarding calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 658-680.
- 22.- Axelrod L. Inhibition of prostacyclin production mediates permissive effect of glucocorticoids on vascular tone. *Lancet* 1983; 1: 904-906.
- 23.- Jeremy JY, Dandona P. Inhibition by hydrocortisone of prostacyclin synthesis by rat aorta and its reversal with RU486. *Endocrinology* 1986; 119: 661-665.
- 24.- Williams GH, MD. Editorial : guardian of gate: receptors, enzymes, and mineralocorticoid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 961-962.

- 25.- Felicetta JV, MD. Cushing's syndrome. Postgraduate Medicine 1989; 86: 79-90.
- 26.- Kleeman CR, Czaczkes JW, Cutler R. Mechanisms of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency IV. antidiuretic hormone in primary and secondary adrenal insufficiency. J Clin Invest 1964; 43: 1641-1648.
- 27.- Agus ZS, Goldberg M. Role of antidiuretic hormone in the abnormal water diuresis of anterior hypopituitarism in man. J Clin Invest 1971; 50: 1478-1489.
- 28.- Jacobson ED, Price WE. Effect of hydrocortisone on gastric mucosal blood flow and secretion. Gastroenterology 1964; 57: 36-43.
- 29.- Max M, Menguy R. Influence of adrenocorticotropin, cortisone, aspirin and phenylbutazone on the rate of exfoliation of gastric mucosal cells. Gastroenterology 1970; 58: 329-336.
- 30.- Stiel JN, Island DP, Liddle GW. Effect of glucocorticoids on plasma growth hormone in man. Metabolism 1970; 19: 158-164.

- 31.- Wilber JF, Utieger RD. The effect of glucocorticoids on thyrotropin secretion. J Clin Invest 1969; 48: 2096-2103.
- 32.- Burr WA, Ramsden DB, Griffiths RS, et al. Effect of a single dose of dexamethanone on serum concentrations of thyroid hormones. Lancet 1976; 2: 58-61.
- 33.- Lippman ME, Barr R. Glucocorticoid receptors in purified subpopulations of human peripheral blood lymphocytes. J Immunol 1977; 118: 1977-1981.
- 34.- Grayson J, Dooley NJ, Koski JR et al. Immunoglobulin production induced in vitro by glucocorticoid hormones. T cell-dependent stimulation of immunoglobulin production without B cell proliferation in cultures of human peripheral lymphocytes. J Clin Invest 1981; 68: 1539-1547.
- 35.- Caren LD, Rosenberg LT. Steroid and serum complement in mice. influence of hydrocortisone, diethylbestrol and testosterone. Science 1966; 152: 782-783.

- 36.- Greaves MW, Mc Donald-Gibson W. Inhibition of prostaglandin biosynthesis by corticosteroids. *Br Med J* 1972; 2: 83-85.
- 37.- Lewis GP, Piper PJ. Inhibition of release of prostaglandins as an explanation of some of the actions of anti-inflammatory corticosteroids. *Nature* 1975; 254: 308-311.
- 38.- Ziboh VA, Lord JT. Phospholipase A2 activity in the skin. *Biochem J* 1979; 184: 283-290.
- 39.- Spath JA, Lefer AM. Effects of dexamethasone on myocardial cells in the early phase of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1975; 90: 50-55.
- 40.- Saavedra - Delgado AM, Mathews KP, Pan DM, et al. Dose-response studies of the suppression of whole blood histamine and basophil counts by prednisone. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 464-471.
- 41.- Ishii Y, Shinoda M, Shikita M. Specificity of the suppressive action of glucocorticoids on the proliferation of monocyte/macrophages in the CSF-stimulated cultures of mouse bone marrow. *Exp Hematol (Copenh)* 1983; 11: 178-186.

- 42.- Rinehart JJ, Wuest D, Ackerman GA. Corticosteroid alteration of human monocyte to macrophage differentiation. *J Immunol* 1982; 129: 1436-1440.
- 43.- Rinehart JJ, Sagone Al, Balcerzak SP, et al. Effects of corticosteroid therapy on human monocyte function. *N Engl J med* 1975; 292: 236-241.
- 44.- Atkins E. Fever-new perspectives on an old phenomenon. *N Eng J Med* 1983; 308: 958-960.

ESTUDIOS DE IMAGENOLOGIA

El desarrollo de las técnicas de microcirugía a hecho que se incremente la importancia que tiene la localización exacta de los adenomas pituitarios durante el preoperatorio.

Con los estudios de imagenología se a logrado un gran avance en el terreno diagnóstico no sólo de los tumores hipofisarios sino en una gran diversidad de enfermedades. Los estudios de imagenología son útiles para evaluar el estado de la glándula hipófisis, al proporcionarnos una información indirecta de su morfología, por otra parte la disparidad que se ha encontrado en la radiodensidad, entre tejido normal y el de una tumoración, nos facilita el tener una visualización directa y una exacta localización de las posibles alteraciones (1).

Los estudios de Imagenología, disponibles en la actualidad, son dos: la Tomografía Computada (TC) y el estudio de Imagen por Resonancia Magnética (IRM).

La TC. craneal es el método neurorradiológico complementario que se ha utilizado con mayor frecuencia y que a revolucionado el estudio de las enfermedades neurológicas, ya que permite la visualización de las estructuras encefálicas sin necesidad de métodos invasivos. La TC. ha llegado a ser el primer examen diagnóstico que se realiza después de la historia Clínica y la exploración física en la mayoría de los pacientes con signos o síntomas neurológicos. Dada la facilidad de realización, la precisión diagnóstica y

la ausencia de riesgo este estudio ha desplazado totalmente a la neumoencefalografía, ventriculografía y gammagrafía cerebral además ha reducido enormemente el número de arteriografías que se realizan. Generalmente la TC. se lleva a cabo sin y con medio de contraste intravenoso, ya que este último aumenta los coeficientes de atenuación de las zonas patológicas y permite su identificación con mayor precisión. En la actualidad la práctica de una TC. craneal esta indicada en el estudio de la gran mayoría de entidades neurológicas, desde tumoraciones cerebrales, hasta procesos infecciosos, y enfermedades demenciales, aunque no parece ser tan útil en el diagnóstico de aneurismas y alteraciones dinámicas del líquido cefalorraquídeo.

Todavía en la actualidad, la TC. es para algunos, la técnica radiológica más aceptada en la evaluación de pacientes en quienes se sospecha son portadores de un adenoma hipofisario. Los macroadenomas son facilmente identificados con la TC, sin embargo la identificación de microadenomas con esta técnica, puede ser difícil. La clásica apariencia de un microadenoma identificado por TC, es la de una lesión focal discretamente hipodensa menor a 10 mm. de diámetro con o sin alguna otra alteración como sería una elevación en el diafragma de la silla turca, desviación de infundíbulo o tallo hipofisario, o bien erosión del piso o paredes de la silla (2,3). Sin embargo, en algunos casos de microadenomas, la TC. puede no evidenciar anomalías (4,5).

La Resonancia Magnética, es una modalidad diagnóstica muy promisoría en el campo de la Radiología clínica, la Neurología y Neurocirugía (6,7,8).

La propiedad física conocida como Imagen de Resonancia Magnética, (IRM) fué descrita en 1946, pero hasta los años setenta no fue posible obtener imágenes diagnósticas en medicina. La IRM, es un fenómeno cuántico propio de los núcleos atómicos que tienen un número impar de protones o neutrones. Al girar sobre su eje, estas partículas originan pequeños campos magnéticos que se anulan entre sí por parejas, y las partículas desemparejadas confieren a los núcleos cierto momento magnético. Si se coloca un material con este tipo de átomos en el seno de un campo magnético exterior suficientemente potente, los momentos magnéticos nucleares tienden a alinearse, como pequeñas brújulas, con dicho campo. Al hacerlo realizan una serie de oscilaciones tridimensionales de amplitud decrecientes siguiendo un movimiento de precesión. La frecuencia de estas oscilaciones, denominada frecuencia de Larmor, depende de la intensidad del campo externo y de una constante paramagnética propia de cada material. En la IRM. se somete el material a un campo magnético externo hasta que los momentos magnéticos nucleares están y se aplica luego un segundo campo perpendicular al primero que les hace perder la alineación. Al suprimir este segundo campo, los momentos nucleares se reorientan siguiendo el movimiento de precesión antes descrito, cuyas oscilaciones resultan en una emisión electromagnética con frecuencia en el

espectro de las ondas de radio y de amplitud decreciente denominada señal de inducción libre, que puede detectarse con una antena exterior. En realidad para perturbar la alineación de los momentos nucleares no se utiliza un segundo campo magnético, sino una emisión electromagnética con la frecuencia de Larmor, que gracias a un fenómeno de resonancia, produce desviaciones importantes de los momentos nucleares con energías muy débiles en relación con el campo exterior principal. Para obtener imágenes con IRM, es preciso distinguir la contribución de cada punto de la muestra a la señal de inducción libre. Para que esta señal incorpore dicha información espacial se puede superponer al campo magnético externo otro, denominado gradiente, que tiene una intensidad diferente y conocida en cada punto de la muestra. Como la frecuencia Larmor depende de la intensidad del campo magnético, la introducción de este gradiente hace que la señal de inducción libre en cada punto de la muestra tenga una frecuencia diferente, lo que permite la reconstrucción espacial y la obtención de imágenes. En la señal de inducción libre se pueden medir dos intervalos: el tiempo hasta que se pierde la sincronización de los momentos de precesión de cada uno de los núcleos (T_2) y el tiempo hasta que los momentos se alinean finalmente con el campo externo (T_1).

La IRM, en resumidas cuentas es una exploración que se basa en la capacidad de algunos núcleos atómicos para absorber energía de radiofrecuencia cuando son sometidos al

efecto de un campo magnético y permite la obtención de imágenes tomográficas y un análisis espectrométrico in vivo.

Las técnicas tomográficas de la IRM, han superado la fase experimental y han demostrado su utilidad clínica al poder realizar cortes tomográficos de 1 a 3 mm. de grosor en las tres dimensiones del espacio, a diferencia de la TC, cuyos cortes son de 10 mm. y solo en dos dimensiones, esto ha permitido una mejor calidad de imagen y un estudio de alta resolución de los distintos órganos de nuestro cuerpo. Otra de las ventajas de la IRM. frente a la TC, es que no utiliza radiaciones ionizantes y que los vasos sanguíneos pueden visualizarse directamente sin necesidad de contrastes.

El estudio de IRM. ha demostrado ser superior a la TC. (7,8,9,10,11). sin embargo el empleo de este estudio, sin la aplicación de medio de contraste, ha demostrado tener limitaciones que en ocasiones pueden resultar como estudios falsos positivos (12). El desarrollo de agentes de contraste intravasculares para IRM. se ha fijado en una nueva clase de compuestos, la quelación de iones paramagnéticos (13). El Gadolinio (Gd), es en estos momentos el compuesto más interesante y utilizado (14,15). La quelación del ácido dietilenoetriaminopentaacético (DTPA) neutraliza la toxicidad del Gd (15,16,17,18). Estudios preclínicos en los cuales se utilizó por primera vez el Gd-DTPA, demuestran que este compuesto es bien tolerado y que además ofrece un favorable incremento en las propiedades de realce en el contraste de este estudio (14,15,16,17,18). La adición de Gd-DTPA,

incrementa la sensibilidad de la IRM. en la detección no sólo de tumoraciones sino también de otras anormalidades del sistema nervioso central, aunque el mecanismo mediante el cual incrementa el contraste del estudio resulta aun poco claro (19).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Dwyer AJ, MD. Pituitary adenomas in patients with Cushing disease: initial experience with Gd-DTPA enhanced MR imaging. Radiology 1987; 163: 421-426.
- 2.- Hemminghytt S, Kalkhoff RK, Daniels DL, Williams Al, Grogan JP, Haughton VM. Computed Tomographic study of hormone-secreting microadenomas. Radiology 1983; 146: 65-69.
- 3.- Syvertsen A, Haughton VM, Williams AL, Lusick JF, . Computed tomographic appearance of the normal pituitary gland and pituitary microadenomas. Radiology 1979; 133: 385-391.
- 4.- Davis PC, Hoffman JC, Tindall GT, Braun IF. Prolactin secreting pituitary microadenomas: inaccuracy of high-resolution CT imaging. AJR 1985; 144: 151-156.
- 5.- Davis PC, Hoffman JC, Tindall GT, Braun IF. CT surgical correlation in pituitary adenomas: evaluation of 133 patients. AJNR 1985; 6-711-716.

- 6.- Bradley WG, Waluch V, Yadley RA, Wycoff RR. Comparison of CT and MR in 400 patients with suspected disease of the brain and spinal cord. Radiology 1984; 152: 695-702.
- 7.- Sze G, Zimmerman RD. The Magnetic Resonance Imaging of infections and inflammatory diseases. Radiol Clin North Am 1988; 26: 839-859.
- 8.- Haughton VM, Rimm AA, Sobocinsky KA, et al. A blinded clinical comparison of MR imaging and CT in neuroradiology. Radiology 1986; 160: 751-755.
- 9.- Bydder GM, Steiner RE, Thomas DJ, Marshall J, Gilderdale DJ, Young IR. Nuclear Magnetic Resonance Imaging of the posterior fossa: 50 cases. Clin Radiol 1983; 34: 173-188.
- 10.- Mc Ginnis BD, Brady TJ, New PFJ, et al. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Imaging of tumors in posterior fossa. J Comput Assist Tomogr 1983; 7: 575-584.
- 11.- Randell CP, Collins AG, Young IR. Nuclear Magnetic Resonance Imaging of posterior fossa tumors. AJR 1983; 141: 489-496.

- 12.- MacKay IM, Bydder GM, Young IR. MR imaging of central nervous system tumors that do not display increase in T1 or T2. J Comput Assit Tomogr 1985; 9: 1055-1061.
- 13.- Pople JA, Schneider WG, Bernstein HJ. High-resolution nuclear magnetic. New York; McGraw-Hill 1959: 209-217.
- 14.- Brasch RC, Weinmann H-J, Wesbey GE. Contrast-enhanced NMR imaging: animal studies using gadolinium DTPA complex. AJR 1984; 142: 625-630.
- 15.- Weinmann H-J, Brasch RC, Press W-R, Wesbey GE. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. AJR 1984; 142: 619-624.
- 16.- Felix R, Laniado M, Claussen C, Schorner W, Weinmann HJ, Niendorf HP. Characterization of gadolinium-DTPA: basic properties and first clinical results. 7th Carvat, Rome, February 6-10, 1984.
- 17.- Laniado M, Weinmann HJ, Schorner W, Felix R, Speck U. First use of gadolinium-DTPA/dimeglumine in man. Physiol Chem Phys Med NMR 1984; 16: 157-165.

- 18.- Schorner W, Felix R, Laniado M, et al. Prüfung des kernspintomographischen Kontrastmittels Gadolinium-DTPA am Menschen: Vertraglichkeit, Kontrastbeeinflussung und erste klinische Ergebnisse. Fotschr Rontgenstr 1984; 140: 493-500.
- 19.- Hesselink JR, Healy ME, Press GA, Brahme FJ. Benefits of Gd-DTPA for MR imaging of intracranial abnormalities. J Comput Assist Tomogr 1988; 13: 266-274.
- Farreras Rozman. Medicina Interna. Duodécima edición 1992 DOYMA.

SINDROMES DE CUSHING

Síndrome de Cushing, es la expresión clínica que resulta de los efectos de un persistente e inapropiado estado de hipercortisolismo (1).

Las Manifestaciones clínicas de este padecimiento, involucran algunos sistemas y procesos bioquímicos del organismo (2). Aunque algunas de las manifestaciones (Hipertensión, tolerancia anormal a la glucosa, hirsutismo y acné), son comunmente encontradas entre pacientes sin exceso primario de cortisol, estas aumentan la sospecha de un Síndrome de Cushing: 1) Signos y síntomas derivados de una catabolia proteica (equimosis, miopatía). 2) Obesidad centripeta y giba dorsal. 3) Plétora facial, 4) estrias cutáneas violáceas, y en algunos casos trastornos psiquiátricos e hiperpigmentación (3,4,5,6). En ocasiones, el diagnóstico de síndrome de Cushing, puede ser fuertemente sospechado, por clínica solamente, pero en otros, el diagnóstico depende fundamentalmente de los estudios de laboratorio (7).

FISIOPATOLOGIA

La causa del síndrome de Cushing, puede ser exógena, secundaria a la administración de glucocorticoides y/o ACTH, o bien ser endógena, resultante de un incremento primario de las secreciones de cortisol o ACTH. En los tipos dependientes de ACTH, esta hormona es secretada por la glándula hipófisis o por una tumoración extrahipofisiaria que tiene la capacidad de producir esta hormona o bien hormona liberadora de ACTH (CRH), en los casos originados por alteraciones en la hipófisis, (Enfermedad de Cushing). El mecanismo de retroalimentación, mejor llamado como de retroacción, existente entre hipófisis y glándulas suprarrenales, en estos padecimientos persiste, pero es anormal. En contraste, en el síndrome de ACTH ectópica, la liberación de ACTH por la hipófisis es suprimida por la excesiva producción de cortisol, el que es estimulado en turno por una insupresible sobreproducción de ACTH de origen ectópico. En el síndrome de CRH de producción ectópica, la producción de esta hormona a nivel tumoral, estimula la secreción de ACTH a través de su acción sobre las células corticotropas hipofisiarias. En pacientes con tipos de Cushing, no dependientes de ACTH, la secreción de esta hormona a nivel hipofisiario se encuentra suprimida por la excesiva producción de de cortisol que se origina en tumores de corteza suprarrenal (adenomas y carcinomas) o bien por una hiperplasia macronodular autónoma de la misma glándula (8).

SINDROME DE CUSHING, POR PRODUCCION ECTOPICA DE ACTH

La asociación de síndrome de Cushing con varias tumoraciones no endocrinas fué establecido por primera vez, hace ya varias décadas. Liddle y cols. acuñaron el término de síndrome de ACTH ectópico para este tipo de padecimientos (9). En los casos típicos, existe una progresión rápida de los síntomas asociada con severos desajustes metabólicos, situación condicionada por la causa que generalmente es de tipo maligno. Los pacientes regularmente presentan niveles sumamente elevados de cortisol, de ACTH, e hiperpigmentación junto al cuadro clínico clásico. Las características que muestra el perfil bioquímico de los pacientes con un síndrome de Cushing ocasionado por hipersecreción de ACTH hipofisiaria, (Enfermedad de Cushing), es una respuesta positiva a metyrapona y supresión de cortisol con dosis altas de dexametasona, indicando que el mecanismo de retroacción entre ACTH y secreción de cortisol, aun persiste. En contraste, pacientes con síndrome ectópico de ACTH, presentan una falla en la respuesta a la prueba con metyrapona y dexametasona a dosis altas. Una causa poco común de producción de ACTH ectópica, es un adenoma a nivel del área hipotálamo-hipofisiaria, localizado en región extrasellar, la frecuencia con que se presenta tejido hipofisiario normal

en una área ectópica y no en continuidad con el tejido hipofisiario ha sido reportada (10,11,12).

Muy ocasionalmente, adenomas pueden llegar a desarrollarse en este tejido hipofisiario ectópico, causando excesiva producción de ACTH (13,14,15). Desde el punto de vista bioquímico, esos pacientes se comportan como aquellos que muestran un adenoma hipofisiario productor de ACTH, o un síndrome de Cushing por producción ectópica de ACTH (15). La posibilidad de que exista un adenoma hipofisiario ectópico en pacientes que presentan un síndrome de Cushing dependiente de ACTH puede ser considerado en presencia de un perfil hormonal atípico y en la ausencia de una neoplasia extracraneal que secreta ACTH o una anomalía hipofisiaria encontrada al tiempo de una exploración transesfenoidal. Un estudio imagenológico de la región parasellar y el seno esfenoidal pueden ser útiles en estos casos.

Producción ectópica de CRH como causa del síndrome de Cushing ha sido descrita recientemente (16). Tumores con capacidad de secretar CRH incluyen, al carcinoma medular tiroideo, carcinoma pancreático, medula suprarrenal, timo, el carcinóide bronquial y las metástasis del carcinoma prostático. En pacientes que presentan una producción ectópica de ACTH, las células corticotropas a nivel hipofisiario muestran escaso contenido de ACTH, y cambios degenerativos de Crooke's. En contraste con aquellos, que son portadores de una secreción ectópica de CRH, los cuales generalmente muestran una hiperplasia de las células

corticotropas hipofisiarias. Hay que tener en cuenta que esta última situación puede llegar a ocurrir, no sólo en pacientes con este padecimiento, sino también en situaciones de sobre estimulación por CRH hipotalámica. Mientras que, pacientes que presentan síndrome de secreción ectópica de ACTH tienen falla en respuesta a la prueba de supresión con dosis altas de dexametasona o prueba de metyrapona, aquellos que secretan CRH se ha visto que pueden responder a estas (17). La presencia de un tumor ectópico secretor de CRH puede ser sospechado en pacientes que muestra un comportamiento semejante los portadores de enfermedad de Cushing, pero que tienen un curso clínico en forma muy progresiva y con niveles sumamente altos de ACTH plasmática.

SINDROMES DE CUSHING NO DEPENDIENTES DE ACTH

Hiperplasia nodular primaria, adenomas, carcinomas adrenocorticales y casos muy raros de producción ectópica de cortisol por tumores (18), son encontrados en aproximadamente el 30% de los pacientes con síndrome de Cushing. Una Hiperplasia primaria nodular bilateral es caracterizada por la presencia de uno o más nodulaciones amarillas, en corteza suprarrenal, las cuales son detectadas a simple vista, y que frecuentemente tienen de 2 a 3 cm. de diámetro. La patogénesis de este padecimiento es poco conocida. A este respecto queda poco claro si este tipo de hiperplasia tiene un origen primario a nivel de adrenales o bien resulta de mecanismos combinados en donde predomina inicialmente la estimulación crónica e intensa por parte de la ACTH hipofisiaria y posterior las suprarrenales desarrollan una función autónoma. El incremento en la sensibilidad de las células adrenocorticotropas a la ACTH, tiende a ser sugerido (19). En adición, hay una forma de enfermedad micronodular adrenal no dependiente de ACTH en la cual existen micronodulos pigmentados ocultos, acompañados de atrofia del tejido adrenal perinodular, existe una desorganización de las zonas normales de la corteza y las glándulas muestran un tamaño menor al normal (20). Microscópicamente, los nodulos están compuestos predominantemente de células corticales ensanchadas conteniendo un citoplasma con granulos eosinófilos que corresponden generalmente a lipofucsina. En

algunos de esos casos, pueden coexistir otros padecimientos, como son microlentigo, nevos azules, mixomas cutáneos, mixomas únicos o múltiples en aurícula y/o ventrículos, tumores de células de Sertoli en testículos y fibroadenomas mamarios (21). Los hermanos de los afectados frecuentemente son portadores del antígeno leucocitario humano (HLA) tipo A-1, B-8, y DR3 haplotipos, pudiendo asociarse a alguna enfermedad autoinmune (22). Se ha reportado que la presencia de hipercortisolismo en este síndrome puede ser debido a inmunoglobulinas circulantes del tipo de la IgG. En relación a este padecimiento Youngs y cols. (23), describen una fascinante familia con un tipo de síndrome de Cushing no dependiente de ACTH, caracterizado por tumores multisistémicos transmitidos por herencia autosómica dominante, frecuentemente el desarrollo de la hiperplasia pigmentada nodular en etapas tempranas tiende a ser un enigma. Se ha sugerido que la presencia de autoanticuerpos contra receptores a ACTH (24) pueden promover el crecimiento de ambas suprarrenales y la esteroidogénesis de una manera similar a lo existente en tiroides con la enfermedad de Graves, sin embargo este tipo familiar de Cushing es raro. Parece posible que la estimulación de las suprarrenales por inmunoglobulinas pueda ser más común que lo previamente conocido y puede contribuir a la patogénesis de el desarrollo de un crecimiento adrenal focal o difuso que con frecuencia se encuentra de manera incidental en estudios de TC. de suprarrenales. Bioquímicamente, pacientes con hiperplasia

nodular adrenal y síndrome de Cushing representan un grupo heterogéneo 70% de esos pacientes muestran falta en la supresión de cortisol con la prueba de supresión a dosis altas de dexametasona, en tanto la mayor parte de los pacientes muestran estimulación en respuesta a ACTH o Metyrapona. Los niveles plasmáticos de ACTH varían en estos casos desde valores no detectables a ligeramente elevados (25). En los casos familiares, la autonomía funcional de las adrenales, esta presente.

**SINDROMES DE CUSHING, DEPENDIENTES DE ACTH
HIPOFISIARIA
(ENFERMEDAD DE CUSHING)**

La mayor parte de los pacientes con enfermedad de Cushing, presentan un microadenoma hipofisiario productor de ACTH, con el consecuente desarrollo de un crecimiento bilateral y difuso de ambas suprarrenales, mientras que en una minoría se encuentra una hiperplasia nodular bilateral en dichas glándulas. Esta condición es más comunmente que ocurra en pacientes cuyo padecimiento tiene una larga evolución pudiendo llegar a desarrollar en esos casos situaciones en donde existe una hiperfunción suprarrenal semiautónoma o autónoma. En anatomía patológica, algo así como un 20% de los pacientes con enfermedad de Cushing tienen uno o más nodulos que varía en tamaño, desde pocos milímetros (micronodular) hasta varios centímetros (macronodular) y el tamaño de los nodulos puede ser confundido mediante TC. de Suprarrenales con un adenoma (26). La resección del tumor hipofisiario productor de ACTH, condiciona la regresión de las nodulaciones así como la remisión del hipercortisolismo (27). El origen, la naturaleza y características bioquímicas de esos microadenomas, no es claro (28,29). Mientras que en la gran mayoría de los casos esos microadenomas son localizados en la periferia de la glándula y pueden ser identificados mediante estudios de imagenología o a través de una exploración quirúrgica, en ocasiones pueden encontrarse

en la porción mas central de la hipófisis, y ser evadidos, no detectandose con estudios radiológicos ni por cirugía (28). Esto viene a sugerirnos que la excesiva secreción de ACTH pudiera ser causada por una estimulación neurohipotalámica, que da como resultado el desarrollo de una hiperplasia de las células corticotropas en hipófisis (29,30), pero realmente solo una minoría de los casos de enfermedad de Cushing, menos de 17%, son asociadas con una hipersecreción de ACTH por células corticotropas no neoplásicas (31). La posible causa hipotalámica para este desorden fué sugerido previamente por el médico Ruso Itsenko (32), y la posibilidad de que la enfermedad de Cushing sea secundaria a una disfunción hipotalámica se sigue estudiando (33).

Resulta claro que la gran mayoría del cuadro clínico en los pacientes con enfermedad de Cushing sean consecuencia de el exceso de corticosteroides circulantes, sin embargo hay aún discrepancias en el entendimiento de la fisiopatología de este padecimiento. Se ha mencionado que en algunos casos se tienen anormalidades bioquímicas de tipo neuroendocrino (como son una respuesta atenuada de TSH a la administración de TRH, hipogonadismo hipogonadotrópico y la pobre respuesta de GH a estímulos diversos), lo cual en ausencia de un efecto ocupativo por parte de la lesión a nivel hipotalámico, se interpreta como una evidencia en favor de una patología primaria hipotalámica (34). Establecer si realmente el adenoma hipofisiario es una anormalidad primaria o es el resultado de una estimulación crónica de la adenohipófisis

por la CRH, con el consecuente resultado de una formación tumoral secundaria, es un punto de controversia (35). El advenimiento de la microcirugía pituitaria y la resección selectiva de los adenomas hipofisarios en pacientes con enfermedad de Cushing nos apoyan el posible origen hipofisario, ya que una vasta mayoría de los pacientes con este padecimiento, en quienes se identifica una tumoración hipofisaria productora de ACTH, se tiene una sustanciosa mejoría, al ser extirpada con la evidencia adicional que en el posoperatorio se desarrolla un estado de insuficiencia adrenal (36,37,38,39).

Una forma práctica que se ha propuesto para diferenciar entre los microadenomas dependientes de CRH y los no dependientes de CRH, se basa en los patrones de pulsatilidad de secreción del cortisol llevando a cabo mediciones frecuentes de esta hormona (8). En pacientes con un patrón hiperpulsátil, se menciona que la enfermedad de Cushing, puede ser causada por un incremento en la liberación de CRH a nivel hipotalámico, mientras que en aquellos con un patrón hipopulsátil, la hipersecreción de ACTH puede ser relativamente no dependiente de CRH hipotalámica. Apesar de esas observaciones, los mecanismos por los cuales ocurren los microadenomas de células corticotropas y su hiperfunción, como se mencionó previamente, permanecen aun en especulación.

Patrones anormales poco comunes de liberación de ACTH y cortisol, se tienen descritos (40), llegando a mencionar que pueden detectarse episodios de hipersecreción que duran

horas, días o semanas, los cuales son interrumpidos por períodos de normosecreción, durante tiempos muy variables. Esta hormogénesis periódica tiende a ser encontrada en pacientes con y sin adenomas hipofisarios secretores de ACTH, situación que nos muestra la notable complejidad que tiene este padecimiento y la dificultad para establecer su diagnóstico (41).

El trabajo pionero de Grant Liddle, durante el paso de 3 décadas, continúa siendo útil en el diagnóstico de el síndrome de Cushing y para establecer el diagnóstico diferencial de sus diversas formas (42). Aunque en la actualidad, se han implementado nuevas y mejores técnicas y/o métodos de diagnóstico en la enfermedad de Cushing, (tabla A) la complejidad y la escasa disponibilidad de algunas de ellas, nos ha limitado su uso. En nuestro medio es difícil poder disponer de preparados como CRH, para la realización de pruebas dinámicas de estimulación o bien de cateteres especiales para muestreo plasmático de ACTH a nivel de senos petrosos inferiores, incluso las mediciones de ACTH en plasma que de primera instancia suelen ser un estudio sumamente útil, son difíciles de llevar a cabo, pues se carece de equipo adecuado para la toma de muestras.

La opinión predominante en la literatura pertinente evoca, que en los pacientes con enfermedad de Cushing, debe establecerse el diagnóstico basado primeramente en la realización de estudios preliminares como son: medición de cortisol sérico y/o urinario, y pruebas dinámicas de

supresión con dexametasona, que nos sustenten la existencia de un estado de hipercortisolismo.

El patrón característico que muestran los pacientes con esta enfermedad esta determinado por elevaciones en el cortisol libre urinario, reporte ajustado de acuerdo a depuración de creatinina y área de superficie corporal, o bien con mediciones de cortisol plasmático en donde existan elevaciones de este con una pérdida del ritmo circadiano con una falla en la supresión de cortisol a dosis bajas de dexametasona, y supresión con dosis altas. La determinación urinaria de 17-hidroxisteroides y 17-hidroxicetosteroides, con el paso del tiempo ha sido desplazada en forma considerable por la determinación de cortisol libre urinario, ya que este, es un estudio más específico, que nos proporciona un 100% tanto de sensibilidad como de especificidad (43), además de ser práctico y económico, pues nos evita la necesidad de llevar a cabo pruebas con dosis bajas de dexametasona para confirmar un estado de hipercortisolismo patológico. El sello característico de esta enfermedad, es sin duda la prueba de supresión positiva con dosis altas de dexametasona, ha este respecto se ha visto que tanto la prueba clásica con 2 mg. cada 6 hrs. durante dos días, como la prueba de 8 mg. dosis única administrada a la media noche ofrecen resultados casi igual de precisos (44,45).

Se han mencionado otras modalidades en cuanto a determinaciones y pruebas, las cuales pueden ser de

utilidad, sin embargo habrán de tomarse con cierta reserva pues se cree que la experiencia con estas aun sea pobre. Se menciona que determinaciones de tetrahydrocortisol y de 20 alfa dihydrocortisol en orina de 24 hrs, pueden ser igual o aun más sensitivo que el cortisol libre urinario en el diagnóstico del hipercortisolismo (46). Asimismo mediciones integradas de cortisol plasmático durante 3 horas se ha reportado que tienen una agudeza diagnóstica similar a las determinaciones de cortisol libre urinario de 24 hrs. (46), aunque el inconveniente de esta prueba es que requiere de toma de muestras de sangre cada 20 min. entre las 13 y 16 hrs. También se menciona ser de utilidad la realización de la prueba de supresión con dexametasona mediante infusión intravenosa entre las 11 y 15 hrs. con medición de cortisol plasmático a las 9 hrs. del día siguiente (46). La medición de cortisol en secreción salival es también una alternativa, que se ha utilizado, mostrando un porcentaje bastante significativo de sensibilidad diagnóstica.

Tratamiento: Obviamente, el tratamiento del síndrome de Cushing depende de la causa que lo condiciona. Si la enfermedad es el resultado de un incremento en la secreción de ACTH secundario a una adenoma hipofisiario, la extirpación quirúrgica del mismo será lo más adecuado (47).

Chandler et al, reportan que la probabilidad de encontrar una patología hipofisiaria y correlacionar esta enfermedad mediante cirugía es alta en los pacientes con patrón endocrino típico (48). Cuando puede ser demostrada la

presencia de un adenoma hipofisiario mediante técnicas imagenológicas, una resección selectiva del mismo vía transesfenoidal es sin duda el tratamiento preferido. Cuando un tumor no es detectado mediante estos estudios, una exploración transesfenoidal de la glándula es una alternativa útil, que nos puede identificar la lesión hasta en un 90% de los casos (38,49). La resección selectiva de los microadenomas hipofisarios productores de ACTH, mediante microcirugía transesfenoidal es actualmente el tratamiento que más se emplea en enfermedad de Cushing, y ha llegado a ser por esta condición el tratamiento ideal (50,51,52).

Son muchos los trabajos que describen un alto porcentaje de cura, hasta un 85 a 90%, con este tipo de cirugía (37,38,49,53,54,55), y las complicaciones reportadas hasta el momento son mínimas, la diabetes insípida es de las que se han reportado con mayor frecuencia, sin embargo este padecimiento suele ser transitorio, generalmente desaparece por sí sólo en pocas semanas a excepción de aquellos donde se ha requerido de múltiples intervenciones quirúrgicas. Las complicaciones graves como fistula de líquido cefalorraquídeo, meningitis, hemorragia intracraneal y estados de hipopituitarismo, son raras sobretodo en estos pacientes portadores de microadenomas.

Cuando la cirugía transesfenoidal falla, una adrenalectomía bilateral total es el tratamiento más preferible, la mayor desventaja es que no se logra erradicar con esto la causa primaria del padecimiento, y pueden llegar

a desarrollarse complicaciones en un lapso de meses o años, como es un síndrome de Nelson's, con la aparición de un macroadenoma hipofisiario productor de ACTH e hiperpigmentación (56). Asimismo en la actualidad se hace mención respecto a una gran diversidad de medidas terapéuticas que pueden llegar a utilizarse en este padecimiento, como son la radioterapia con cobalto 60 o bien con partículas protónicas; drogas inhibitoras de la secreción de ACTH como la bromocriptina, ciproheptadina y valproato de sodio; o drogas inhibitoras de la función suprarrenal como ketoconazol, aminoglutetimida, trilostano, mitotano y metyrapona además de la aplicación de implantes de material radioactivo a nivel hipofisiario. Sin embargo toda esta diversidad de tratamientos en ninguno de los casos se ha considerado como de primera elección, sino como una alternativa en caso de falla al tratamiento quirúrgico, pues en términos generales, ninguno ofrece ventaja alguna frente al ya mencionado, habiéndose reportando con estos un índice de fracaso mayor, y por otro lado un significativo porcentaje de efectos secundarios y complicaciones, debiendo de considerarse además el alto costo del tratamiento y la falta de disponibilidad de estos preparados en un medio como el nuestro (8,35).

PRUEBAS	SENSIB.	ESPECIF.
* Prueba de supresión dexametasona 2 mg. c/6 hrs. por días. (clásica)	92%	94%
* Prueba de supresión dexametasona 8 mg. a las 23 hrs. dosis única.	89%	100%
* Prueba estimulación con metyrapona 750 mg. c/4 hrs. por 1 día.	91%	94%
* Determinaciones aisladas de ACTH en senos petrosos inferiores	88%	95%
* Prueba de estimulación con CRH 1 mcg /kg. IV. con medición en plasma de:		
a) ACTH	86%	95%
b) Cortisol	91%	95%
* Medición de ACTH en ambos senos petrosos inferiores pos-estimulación con CRH.	100%	100%

TABLA A: Sensibilidad diagnóstica de diversas pruebas en la enfermedad de Cushing. (Kaye TB, Crapo L. The Cushing Syndrome: an update on diagnosis test. Ann Int Med 1990. Complementado por Cortinas L.).

PROBLEMAS EN EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING.

No todos los casos de síndrome de Cushing son clásicos y la confusión puede surgir durante la evaluación por laboratorio e imagenología de los pacientes que presentan esta compleja enfermedad (36).

Usualmente todos aquellos pacientes en quienes se sospecha presentan alguna forma de síndrome de Cushing, inicialmente son sometidos a una serie de determinaciones de cortisol. Esta valoración puede incluir la medición de cortisol plasmático, cortisol urinario o bien de 17 hidrocorticosteroides urinarios. Algunas personas normales tienen incrementos episódicos o persistentes en los niveles tanto plasmáticos como urinarios de corticosteroides que exceden los valores normales según diversos laboratorios. Los rangos de producción de cortisol son algo proporcional a la masa corporal, por lo que debe llevarse a cabo el ajuste de los rangos de producción de acuerdo a peso corporal o superficie de área corporal, pero esta corrección es raramente usada en la gran mayoría de los laboratorios. Una estimación mas exacta de los valores normales en adultos puede ser hecha al expresar los resultados de las mediciones de esteroides urinarios de acuerdo a superficie corporal o excreción de creatinina. La obesidad puede asociarse con elevación de los 17 hidroxycorticosteroides y de los 17 hidroxicetosteroides (57,58,59). La corrección en los

valores de excreción urinaria tomando en cuenta la área de superficie corporal o de acuerdo a los gramos de creatinina urinaria, pueden ser útiles para eliminar diagnósticos falsos-positivos de síndrome de Cushing (60). La experiencia de la Clínica Mayo reporta que el 100 % de los pacientes obesos muestra una prueba de supresión a dosis bajas de dexametasona positiva, es decir normal (60). Se ha reportado que hasta un 30 a 50% de los obesos llegan a presentar rangos elevados en la secreción de cortisol y de 17 hidroxicorticosteroides (61).

Los estados de depresión así como de stress tanto físico como emocional, pueden elevar el cortisol libre, los 17- hidroxicorticosteroides y 17-hidroxicetoesteroides en orina (62,63,64). Algunos medicamentos se sabe alteran la secreción de ACTH e interfieren con análisis colorimétricos, por lo que es importante llevar a cabo determinaciones hormonales de ser posible, cuando el paciente no este recibiendo tratamiento médico alguno.

Una secreción episódica de cortisol también tiende a ser percibida en pacientes con diversas formas de Cushing (36). Este aspecto de el padecimiento puede resultar engañoso, ya que durante algunas horas, días o hasta meses la secreción de cortisol en un paciente que efectivamente cursa con síndrome de Cushing, puede encontrarse en cifras normales, por lo que es de suma utilidad el llevar a cabo determinaciones de cortisol a nivel plasmático en forma de pool, es decir mediante 2 a 3 muestras separadas por 20 a 30

min. o bien en algunos otros casos llevar a cabo determinaciones separadas por días o semanas cuando el cuadro clínico es muy sugestivo y los resultados son normales. Algunos pacientes con enfermedad de Cushing muestran supresión de los niveles de cortisol sérico y/o urinario con la prueba a dosis bajas de dexametasona, tanto por la de 1 mg. a la medianoche, como por la de 2 mg. diarios durante dos días (60,65), esta supresión se puede presentarse en pacientes que tienen una disminución en el aclaramiento de la dexametasona (66,67,68) debido a factores genéticos o ha la presencia de algunas otras medicaciones, por lo que se ha sugerido para estos casos, la medición concomitante de dexametasona y cortisol plasmático como un estudio que nos puede ser de utilidad (69). Algunos pacientes con formas relativamente leves también puede mostrar una supresión con dosis bajas de dexametasona. Por lo descrito se menciona que las pruebas dinámicas con dexametasona tienen un pequeño pero significativo porcentaje de falsos positivos, lo que contribuye a dificultar el establecer un claro diagnóstico bioquímico de esta enfermedad. Una vez más el método de administración de la dexametasona basado en la superficie corporal puede ser apropiado para algunos casos de enfermedad de Cushing. El realizar repetidas pruebas con dexametasona a dosis bajas puede en algunos casos ser necesario, para demostrar la normalidad del eje hipofisis-suprarrenales o para hacer un diagnóstico más acertado . Por otra parte, en un pequeño porcentaje de pacientes con esta

enfermedad, con la prueba de dexametasona a dosis altas (generalmente 8 mg. diarios divididos en 4 dosis durante dos días) se ha visto que no muestran supresión en la secreción de cortisol, esto se ha llegado a reportar hasta en un 25% de las series, situación que se ha atribuido a que algunas personas tienen incrementado el aclaramiento metabólico de la dexametasona, mientras que en otros casos puede estar condicionado por ciertas drogas (Fenitoína, barbitúricos, carbamapina) que pueden causar una inducción de las enzimas microsomales a nivel hepático fundamentalmente sobre el sistema citocrómico P-450, y de esta forma producir un incremento en la depuración de este medicamento. Episodios de sobreproducción de cortisol pueden también influir en el resultado de esta prueba. Recientemente se ha reportado en algunos casos de enfermedad de Cushing de larga duración, el desarrollo de una hiperplasia suprarrenal macronodular la cual llega a mostrar cierta autonomía en la producción de cortisol y comportarse en forma similar a los padecimientos de origen primario como serían los adenomas suprarrenales (70).

Pacientes con disturbios psiquiátricos o bien por alcoholismo severo, representan también un grupo problema, pues tienen características esencialmente idénticas a esos con enfermedad de Cushing, y suelen mostrar además resistencia a las pruebas de supresión con dexametasona, particularmente con dosis bajas (71,72).

Con el paso de las décadas, un problema específico, tiende a cobrar importancia en el diagnóstico diferencial por laboratorio de las diversas formas de síndromes de Cushing, un incremento en el número de casos en donde existe una producción ectópica de ACTH han sido detectados, los cuales suelen mostrar un comportamiento bioquímico característico y con resultados en las pruebas de supresión muy similares a las que presentan aquellos con enfermedad de Cushing (73,74). La razón principal de este problema estriba en establecer un diagnóstico acertado, pues el tratamiento de esas dos entidades, es obviamente diferente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Aron DC. Cushing Syndrome current concepts in diagnosis and treatment. Compr Ther 1987; 13: 37.
- 2.- Gold EM. The Cushing syndromes changing views of diagnosis and treatment. Ann Intern Med 1979; 90: 829.
- 3.- Kathol RG, Delahunt JW, Hannah L. Transition from bipolar affective disorder to intermittent Cushing syndrome: case report. J Clin Psychiatry 1985; 46: 194.
- 4.- Kelly WF, Checkley SA, Bender BA. Cushing syndrome and depression. an prospective study of 26 patients. Br J Psychiatry 1983; 142: 16.
- 5.- Reed K, Watkins M, Dobson H. Mania in Cushing syndrome: case repor. J Clin Psychiatry 1983; 44: 416.
- 6.- Saad MF, Adams F, Mackay B, et al. Occult Cushing disease presenting with accute psychosis. Am J Med 1984; 76: 759.
- 7.- Schteingart DE. The diagnosis and medical management of Cushing syndrome. In Thompson NW, Vinik AW (eds): Endocrine Surgery Update. New York, Grune and Stratton, 1983, p 87.

- 8.- Schteingart DE. Cushing's syndrome. Endoc Metab Clin N Am 1989; 18: 311-338.
- 9.- Liddle GW, Island DP, Ney RI. Cushing's syndrome caused by recurrent malignant bronchial carcinoid. Arch Inter Med 1963; 111: 471.
- 10.- Mc Grath P. Volume and histology of the human pharyngeal hypophysis. Aust NZ J Surg 1967; 37: 16.
- 11.- Mc Grath P. Extrasellar adenohipophyseal tissue in the female. Austr Radiol 1970; 14: 241.
- 12.- Melchionna RH, Moore RA. The pharyngeal pituitary gland. Am J Pathol 1938; 14: 763.
- 13.- Burch WM, Kramer RS, Kennan PD, et al. Cushing's disease caused by an ectopic pituitary adenoma within the sphenoid sinus. N Engl J Med 1985; 312: 587.
- 14.- Kammer H, George R. Cushing's disease in patient with an ectopic pituitary adenoma. JAMA 1981; 246: 2722.
- 15.- Schteingart DE, Chandler WF, Lloyd RV, et al. Cushing's syndrome caused by an ectopic pituitary adenoma. Neurosurgery 1987; 21: 223.

- 16.- Belsky JL, Cuello B, Swanson LW, et al. Cushing's disease due to ectopic production of corticotropin-releasing factor. J Clin Endocrinol Metab 1985; 60: 496.
- 17.- Schteingart DE, Lloyd RV, Akil H, et al. Cushing's syndrome secondary to ectopic CRH-ACTH secretion. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63: 770.
- 18.- Marieb NJ, Spangler S, Kashgarian M, et al. Cushing's syndrome secondary to ectopic cortisol production by ovarian carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 737.
- 19.- Lamberts SWJ, Bons EG, Bruining HA. Different sensitivity to adrenocorticotropin of dispersed adrenocortical cells from patients with Cushing's disease with macronodular and diffuse adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1984; 58: 1106.
- 20.- Shenoy BV, Carpenter PC, Carney JA. Bilateral primary pigmented nodular adrenal cortical disease-rare cause of Cushing's syndrome. Am J Surg Pathol 1984; 22: 169.

- 21.- Bohm N, Lippmann-Grob BV, Petrowsky W. Familial Cushing's syndrome due to pigmented multinodular adrenocortical dysplasia. Acta Endocrinol 1988; 102: 428.
- 22.- Tedding van Berkhout F, Croughs RJ, Kater L, et al. Familial Cushing's syndrome due to nodular adrenocortical dysplasia. a putative receptor-antibody disease. Clin Endocrinol (Oxf) 1986; 24: 299-310.
- 23.- Young WF Jr, Carney JA, Musa BU, Wulffrat NM, Lens JW, Drexhage HA. Familial Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease: reinvestigation 50 ayer later. N Engl J Med 1989; 321: 1659-1964.
- 24.- Tedding van Berkhout, Croughs RJM, Wulffrat NM, Drexhage HA. Familial Cushing's syndrome due to nodular adrenocortical displasia is an inherited disease of immunological origin. Clin Endocrinol (Oxf) 1989; 31: 185-191.
- 25.- Jenning As, Liddle GW, Orth DN. Results of treating childhood Cushing's disease with pituitary irradiation. N Engl J Med 1977; 297: 957.

- 26.- Hermus AR, Pieters GF, Smals AG, et al. Transition from pituitary-dependent to adrenal-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1988; 318: 966-970.
- 27.- Aron DC, Findling JW, Fitzgerald PA, et al. Pituitary ACTH dependency of nodular adrenal hyperplasia in Cushing's syndrome: report of two and review of literature. *Am J Med* 1981; 71: 302-306.
- 28.- Daughaday WH: Cushing's disease and basophilic microadenomas. Editorial retrospective. *N Engl J Med* 1984; 310: 919.
- 29.- Lamberts SWJ, Delange SA, Stefanko SZ. Adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas originate from the anterior or intermediate lobe in Cushing's disease: differences in the regulation of hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 286.
- 30.- Lamberts SWJ, Stefanko SA, Delange SA, et al: Failure of clinical remission after transsphenoidal removal of a microadenoma in a patient with Cushing's disease: multiple hiperplastic and adenomatous cell nests in surrounding pituitary tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 793.

- 31.- McKeever PE, Koppelman MCS, Metcalf D et al: Refractory Cushing's disease caused by multinodular ACTH-cell hyperplasia. J Neuropathol Exp Neurol 1982; 41: 490.
- 32.- Reschini, E. and Catania, A. The history of Cushing's disease. Journal of the Royal Society of Medicine 1991; 84: 757-758.
- 33.- Burke CW, Adams CBT, Esiri MM, Morris C, Bevan JS. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: does what is removed determine the endocrine outcome. Clinical Endocrinology 1990; 33: 525-537.
- 34.- Krieger DT. Physiopathology of Cushing's disease. Endocrine Reviews 1983; 4: 22-43
- 35.- Carpenter PC. Diagnostic Evaluation of Cushing's syndrome. Endocrinol and Metab Clin North Am 1988; 17: 445-472
- 36.- Carpenter PC. Cushing's syndrome: update of diagnosis and management. Mayo Clin Proc 1986; 61: 49-58.
- 37.- Mampalam TJ, Tyrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgical-management of Cushing's disease: report of 221 cases. Ann Int Med 1988; 09: 487-493.

- 38.- Nakane T, Kuwayama A, Watanabe M, et al: Long treatments of transsphenoidal adenomectomy in patients with Cushing's disease. *Neurosurgery* 1987; 21: 218-222.
- 39.- Tyrrell JB, Brooks RM, Fitzgerald PA, et al. Cushing's disease management by transsphenoidal pituitary microsurgery. *N Engl J Med* 1978; 298: 753-756.
- 40.- Glass AR, Zabadil AP, Halberg F, et al. Circadian rhythm of serum cortisol in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 161.
- 41.- Schteingart DE, McKenzie AK. Twelve hour cycles of ACTH and Cortisol secretion in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1195.
- 42.- Liddle GW. Test of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Endocrinol Metab* 1960; 20: 1539-1560.
- 43.- Nancy E, Dunlap, MD, et al. Cushing's syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 222-228.

- 44.- Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB, Fitzgerald PA, Forshman PH. The overnight high dose dexamethasone suppression test: a rapid method of diferencial diagnosis in Cushing's syndrome (abstract) . Horm Res 1980; 13: 334.
- 45.- Nishida S, Matsuki M, Nagase Y, Horino M, Kakita K, Tenku A, Oyama H. Supresión of the plasma cortisol level by a single large dose of dexamethasone administered in the morning in Cushing's disease. Horm Metab Res 1984; 16: 326-327.
- 46.- Kaye TB, Crapo L. The Cushing syndrome an update on diagnosis test. Ann Int Med 1990; 112: 434-444.
- 47.- Orth DN, Liddle GW. Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. N Engl J Med 1971; 285: 243-247.
- 48.- Chandler WF, Schteingart DE, Lloyd RV, et al. Surgical treatment of Cushing's disease. J Neurosurg 1987; 66: 204.

- 49.- Pelkonen R, Eistola P, Grahme B, et al. Treatment of pituitary Cushing's disease. results of adrenal and pituitary surgery. Acta Endocrinol 1983; 251 (suppl):38.
- 50.- Hardy J. Transsphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors. In Kholer PO, Ross GT (eds). Diagnosis and treatment of pituitary tumors. Amsterdam, Excerpta Medica, 1979: 179.
- 51.- Salassa RM, Laws ER Jr, Carpenter PC, et al. Transsphenoidal removal of pituitary microadenoma in Cushing's disease. Mayo Clin Proc 1978; 52: 24.
- 52.- Bigos St, Somma M, Rasio E, et al. Cushing's disease. management by transsphenoidal pituitary microsurgery. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50: 384-354.
- 53.- Kuwayama A, Kageyama N. Current management of Cushing's disease. part I. Contemp Neurosurg 1985; 7: 1.
- 54.- Kuwayama A, Kageyama N. Current management of Cushing's disease. part II Contemp Neurosurg 1985; 7: 1.

- 55.- Styne DM, et al. Treatment of Cushing's disease in childhood and adolescence by transsphenoidal microadenomectomy. N Eng J Med 1984; 310: 889-893.
- 56.- Nelson DH, Meakin JW, Thorn GW. ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. Ann Intern Med 1970; 52: 560.
- 57.- Billon-Rey S, Beylot M, Mathian B, et al. Comparison between the value of urinary free cortisol and 17-hydroxycorticosteroids for the diagnosis of Cushing's syndrome. Presse Med 1986; 15: 965-968.
- 58.- Kreze A, Spirova E, Sanchez de la Pena S, et al. Altered circadian plasma cortisol and aldosterone group rhythm in Cushing's syndrome versus obesity and health. Prog Clin Biol Res 1987; 227B: 203-217.
- 59.- Kreze A, Veleminsky J, Spirova E. Low dose dexamethasone suppression of urinary free cortisol in the differential diagnosis between Cushing's syndrome and obesity. Klin Wochenschr 1985; 63: 188-189.
- 60.- Carpenter PC. Author's unpublished observations 1988.

- 61.- Schteingart DE, Gregerman RI, Conn JW. A comparison of the characteristics of increased adrenocortical function in obesity and in Cushing's syndrome. *Metabolism* 1963; 12: 484.
- 62.- Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, et al. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 15-22.
- 63.- Lampe TH, Fariss BL, Rise SC, et al. Laboratory evaluation of Cushing's syndrome in psychiatric patients with cortisol nonsuppression following the overnight dexamethasone suppression test. *Biol Psychiatry* 1984; 22: 1264-1270.
- 64.- Liebl R: (factors interfering with the dexamethasone suppression test) *Klin Wochenschr* 1986; 64: 535-539.
- 65.- Dunlap NE, Grizzle WE, Siegel AL. Cushing's syndrome. Screening methods in hospitalized patients. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 222.
- 66.- Kapcala LP, Hamilton SM, Meikle AW. Cushing's disease with normal suppression due to decreased dexamethasone clearance. *Arch Intern Med* 1984; 144: 636-637.

- 67.- Kreze A, Veleminsky J, Spirova E. A follow-up of the low dose suppressible hypercortisolism. *Endocrinol Exp* 1983; 17: 119-123.
- 68.- King LW, Post YD, Yust I, et al. Suppression of cortisol secretion by low-dose dexamethasone testing in Cushing's disease. Case report. *J Neurosurgery* 1983; 58: 129-132.
- 69.- Meikle AW. Dexamethasone suppression test. usefulness of simultaneous measurement of plasma cortisol and dexamethasone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982; 16: 401-408.
- 70.- Smals AGH, Pieters GFM, Van Haelst UJG, Kloppenborg PWC. Macronodular adrenocortical hyperplasia in long-standing Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 25-31
- 71.- Noth RH, Walter RM Jr. The effects of alcohol on the endocrine system. *Med Clin North Am* 1984; 68: 133-146.
- 72.- Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, James NM, Kronfol Z, Lohr N, Steiner M, de Vigne JP, Young E. A Specific laboratory test for the diagnosis of melancholia: standardization, validation and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 15-22.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 73.- Ward PS, Mott MG, Smith J, Hartog M. Cushing's syndrome and bronchial carcinoid tumour. Arch Dis Child 1984; 59; 375-377.
- 74.- Komor J, Laeng RH, Heitz PU, Landolt AM. Cushing-syndrom bei bronchuskarzinoid: supprimierbare ektopische ACTH-sekretion. Schweiz Med Wochenschr 1982; 112: 1507-1514.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Cushing, resulta de un marcado incremento en los niveles plasmáticos de glucocorticoides, situación que puede ser condicionada por una gran diversidad de entidades clínicas, sin embargo a excepción de las causas iatrógenas, el origen de este trastorno en su gran mayoría es debido a una enfermedad de Cushing, padecimiento que incluye única y exclusivamente aquellas alteraciones confinadas al área Hipotálamo-Hipofisiaria; dentro de estas alteraciones se ha mencionado al microadenoma hipofisiario productor de ACTH, como el más frecuente (90%), y en los casos restantes a la presencia de una hiperplasia de las células corticotropas de glándula hipófisis.

Entre las manifestaciones de este tipo de padecimientos se menciona; la obesidad centripeta, la giba dorsal y plétora facial, como las manifestaciones más comunes, llegandose a encontrar hasta en un 100% de los casos, les siguen en orden de frecuencia, los trastornos menstruales, la hipertensión arterial, el hirsutismo, el acné, y las estrías cutáneas, con más del 50%. La tolerancia anormal a la glucosa y los desequilibrios hidroelectrolíticos, los desajustes emocionales, son también parte de este cuadro clínico tan diversificado y complejo del estado de hipercortisolismo, los cuales de no ser tratados en una forma oportuna y adecuada, ponen en riesgo, la vida del paciente.

La realización de determinaciones hormonales y pruebas dinámicas de supresión con dexametasona teóricamente nos permiten determinar si la hipófisis es el origen de la enfermedad. En la práctica sin embargo, localizar la lesión resulta ser un gran reto, por lo tanto el lograr este objetivo, es quizá el aspecto primordial en la terapéutica de la enfermedad, y sobre este renglón los estudios de imagenología juegan un papel de suma importancia.

OBJETIVO

El objetivo fundamental de este trabajo, fué el de evaluar en forma comparativa la eficacia de todos y cada uno de los estudios de imagenología, incluyendo la nueva modalidad de imagen por Resonancia Magnética con el empleo de Gadolinio-DTPA, para la identificación de microadenomas hipofisarios productores de ACTH.

Asimismo determinar si realmente existe una correlación entre los resultados obtenidos con este tipo de estudios y los encontrados durante la intervención quirúrgica y los estudios de patología llevados a cabo en el tejido extirpado.

Con todo lo anterior pretendemos implementar nuevas y mejores alternativas para la identificación de la lesión causal de la enfermedad de Cushing, con el fin de dejar en claro, cual es el estudio que ofrece los mejores resultados, y de esta forma hacer de estos un uso más racional y adecuado.

HIPOTESIS

Diversos estudios han señalado, la dificultad que se tiene para lograr la identificación de los microadenomas hipofisarios productores de ACTH, a través de estudios de imagenología. El presente trabajo pretende demostrar, si efectivamente el estudio de imagen por Resonancia Magnética con Gadolinio-DTPA, es el que ofrece los mayores beneficios en cuanto a sensibilidad y especificidad diagnóstica, comparado a otros estudios como son: La misma Resonancia Magnética pero sin el empleo de el Gd-DTPA, como agente de contraste , o bien comparado a la Tomografía Computada, llevando a cabo además una correlación de los resultados, tanto clínica, imagenológica, quirúrgica y patológica.

JUSTIFICACION

El síndrome descrito por H. Cushing en el año de 1932 es un padecimiento de observación poco frecuente. Se presenta más a menudo en las mujeres (80% de los casos), entre los 20 y 40 años de edad.

Se trata de una enfermedad grave que puede llegar a condicionar la muerte en el paciente si no es tratada en forma adecuada. Actualmente, el tratamiento que ha sido considerado como de elección para la enfermedad de Cushing, en la gran mayoría de los Centros Hospitalarios del mundo, es sin duda la adenectomía selectiva vía transesfenoidal, por tal situación, todo estudio que nos brinde la posibilidad de lograr identificar en forma acertada la lesión causal de este tipo de padecimiento, tiene un valor bastante significativo.

No obstante los grandes avances logrados en las últimas dos décadas, en materia diagnóstica de la enfermedad de Cushing, aun nos seguimos encontrando con ciertas dificultades, para lograr identificar mediante estudios de imagenología, la presencia de microadenomas hipofisarios productores de ACTH, pues no se cuenta en estos momentos con un estudio que nos ofrezca el 100% de sensibilidad diagnóstica.

Se ha estimado según diversos trabajos realizados, que el estudio de Tomografía Computada, en el diagnóstico de este tipo de padecimientos, muestra una utilidad muy pobre, siendo su sensibilidad de aproximadamente 30%, y la especificidad en promedio del 58%, Mientras que con el estudio de Resonancia

Magnética sin Gadolinio, se han reportado mejores resultados, sin embargo no han sido lo suficientemente significativos, teniéndose aún, un determinado porcentaje de padecimientos que no son diagnósticados, la sensibilidad reportada con este estudio es de aproximadamente un 75%. En fechas recientes se menciona, que una nueva modalidad de estudio, como es la Resonancia Magnética aunada al empleo de un agente de contraste intravenoso como el Gadolinio-DTPA, ha proporcionado los mejores resultados, esto basado en un trabajo, el primero que se reporta hasta el momento en la literatura universal. Por lo anterior, es nuestro interés, establecer nuestras propias conclusiones, y dejar en claro cual es el estudio idóneo, para el diagnóstico de este tipo de padecimientos.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio clínico comparativo, el cual se llevará a cabo, en forma prospectiva, cuyos resultados se espera sean aplicados en el área de avance general de conocimientos.

Se tiene contemplado, que la duración de este trabajo sea de por lo menos 10 años, con el fin de reunir el mayor número posible de pacientes, pues como se sabe, este padecimiento no es común, la frecuencia en lo que respecta a nuestro servicio, es de aproximadamente 2 a 3 casos anuales, algo similar a lo reportado en otros hospitales.

En el momento actual a 3 años de haberse iniciado este trabajo, hacemos un reporte preliminar, de los resultados que se han obtenido, el número de paciente reunidos asciende a 7, el cual, de acuerdo a lo mencionado, es hasta cierta forma considerable.

Los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión ya señalados, serán sometidos a una serie de estudios de Imagenología de glándula hipófisis, primeramente serán evaluados mediante TC. y de acuerdo a resultado, se valorará la realización de IRM o bien IRM con Gd-DTPA, en caso de no establecerse un diagnóstico con los previos. La dosis de Gd-DTPA será de 0.1 mmol/kg de peso, administrado intravenosamente. En caso de llegar a identificar alguna anomalía, que sugiera la posibilidad de neoplasia, los pacientes serán sometidos a intervención quirúrgica.

MATERIAL Y METODOS

A.- CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Pacientes de ambos sexos.
- 2.- No importa la edad.
- 3.- Tengan establecido el diagnóstico de enfermedad de Cushing, basado en clínica, estudios de laboratorio e imagenológico de glándulas suprarrenales.
- 4.- Que sean de Nacionalidad Mexicana.

B.- CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- El que no cumpla con los requisitos de inclusión.
- 2.- Aquel que no acepte el tratamiento.
- 3.- Pacientes que ya hallan sido intervenidos quirúrgicamente a nivel hipofisiario, secundario o no a su padecimiento de base.
- 4.- Se excluyen también, a aquellos pacientes, que presenten alguna patología que contraindique el tratamiento quirúrgico.

C.- PROCEDIMIENTO

En un período de 3 años, 8 pacientes con cuadro clínico y estado químico evidente de hipercortisolismo por probable enfermedad de Cushing, fueron evaluados en la Clínica de Hipotálamo-Hipófisis del Servicio de Endocrinología del Hospital General de México SS.

El grupo de pacientes estuvo comprendido por 7 femeninos y 1 masculino, con edades promedio de 21 años y un tiempo de evolución de su padecimiento, de 1 hasta 10 años (Cuadro 1).

Todos los pacientes, excepto una, la número 5, que fué estudiada en parte por médicos del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", llevaron en este hospital la totalidad del estudio y tratamiento de su padecimiento. Cabe mencionar que en el caso particular de esa paciente, el seguimiento así como el tratamiento quirúrgico definitivo estuvo a cargo del Dr. Francisco Velasco, quien es colaborador de este trabajo.

El diagnóstico de enfermedad de Cushing, fué establecido antes de la realización de los estudios de imagenología de hipófisis, mediante clínica, estudios de laboratorio generales, determinaciones hormonales, pruebas dinámicas y por estudios de gabinete.

Clínicamente en todos los pacientes se encontraron signos y síntomas clásicos de este tipo de padecimientos, siendo en nuestro trabajo, la obesidad centripeta, giba dorsal, plétora facial, las estrias cutanéas, la hipertensión arterial e hirsutismo, las más frecuentes, encontrándose en el 100% de los casos (Cuadro 2).

En los estudios generales de laboratorio , practicados en los pacientes, también se detectaron anomalías, atribuidas a un estado de hipercortisolismo. Predominando entre éstas, las alteraciones en la biometría hemática a nivel de las células blancas y glóbulos rojos, además de alteraciones en el metabolismo de la glucosa (Cuadro 3).

Los resultados de la paciente número 5, no se reportan ya que no fué posible recabarlos.

El estado de hipercortisolismo en la totalidad de los pacientes, se llevó a cabo mediante determinaciones de un ritmo circadiano de cortisol sérico, habiéndose tomado muestras de sangre para este estudio a las 8:00 hrs. y 20:00 hrs. del mismo día, previo a la ingesta de alimentos, y por mediciones de cortisol libre en orina recolectada durante 24 hrs.

En los 8 pacientes, se encontró una pérdida del ritmo circadiano y elevaciones en las concentraciones del cortisol, muy por encima de los valores normales, tanto a nivel sérico como urinario. Ante estos resultados, el siguiente paso fué la realización de una serie de pruebas dinámicas además de

estudios de imagenología a nivel de glándulas suprarrenales, con el objeto de establecer el origen de este trastorno.

Se inició con la prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas, administrandose 0.5 mg. cada 6 hrs. por vía oral durante 2 días y después a dosis altas con 2 mg. cada 6 hrs. también vía oral por 2 días. Durante la realización de ambas pruebas, se practicó medición de cortisol sérico, previo al inicio y al término de ésta.

Las pruebas a dosis bajas con dexametasona, resultaron negativas o bien no suprimieron en 6 de los 8 pacientes, mientras que con dosis altas del mismo medicamento, en todos los casos existió supresión, catalogandose como positivas (Cuadro 4).

Las pruebas fueron consideradas como positivas, cuando los niveles de cortisol sérico disminuyeron en un 50% o más, en relación a sus valores basales.

Las determinaciones de cortisol, se llevaron a cabo mediante la técnica de Radioinmunoanálisis, "Double antibody Cortisol", en los laboratorios INAI. de esta ciudad. La determinación de cortisol plasmático con este método no muestra reacción cruzada con la dexametasona.

En cuanto a los estudios de imagenología y gabinete llevados a cabo a nivel de glándulas de suprarrenales, estos consistieron en ultrasonido , realizado en los pacientes 1, 2, 3, 5 y 7. En tanto que en los restantes (3, 4 y 6) se realizó TC. Únicamente en el paciente 3, se consideró la

necesidad de llevar a cabo los 2 estudios a fin de tener un diagnóstico más acertado.

En ninguno se identificó una imagen sugestiva de tumoración; en 7 de los 8 casos se evidenció un crecimiento difuso en forma simétrica y bilateral de ambas suprarrenales, mientras que el caso restante el estudio fué reportado como normal.

Con los anteriores resultados los pacientes fueron sometidos en forma secuencial a una serie de estudios de imagenología a nivel de glándula hipófisis. Primeramente, TC, después a IRM y finalmente IRM con Gd-DTPA. hasta lograr un diagnóstico.

Los estudios de Tomografía Computada fueron realizados mediante un equipo GE/CT 8800 (Milwaukee WI, USA.), en este hospital. Los cortes imagenológicos se efectuaron a una distancia de 3 mm. en sentido coronal y sagital. Los de imagen por Resonancia Magnética, se llevaron a cabo en la Clínica Londres de esta Cd. con un equipo MR-Max, GE. (Milwaukee WI, USA.), el agente de contraste Gd-DTPA, se administró a dosis de 0.1 mmol/kg por vía intravenosa, los cortes fueron tomados en T1 y T2 en sentido coronal y sagital a intervalos de 3 mm. de distancia entre cada uno. La toma de imagenes, fué a los 5 y 55 min. posterior a la administración del agente de contraste.

A los 3 meses del posoperatorio, se indicó en los pacientes, la realización de un nuevo estudio de IRM. con Gd-DTPA, como control.

A los 3 meses del posoperatorio, se indicó en los pacientes, la realización de un nuevo estudio de IRM. con Gd-DTPA, como control.

Los estudios de imagenología, (TC. e IRM.) tanto de glándulas suprarrenales como de hipófisis, fueron interpretados en su totalidad de manera individual, por un médico especialista en neurorradiología, de la clínica Londres, además de los médicos radiólogos de este hospital.

El abordaje quirúrgico para la extirpación de los microadenomas hipofisarios, en los 8 casos, fué vía transesfenoidal, el objetivo de la cirugía, consistió en la eliminación selectiva del tumor a fin de preservar intacto hasta donde fuese posible el tejido hipofisario normal.

Las cirugías se llevaron a cabo única y exclusivamente por un sólo médico especialista del servicio de Neurocirugía, el cual cuenta con una basta experiencia en este tipo de técnicas quirúrgicas. En cada uno de los casos, 10 días previos al evento quirúrgico, se administró, una terapia antibiótica específica de acuerdo a los reportes de cultivos de secreción nasal y de exudado faríngeo que les fueron practicados, o bien se indicó la aplicación de dicloxacilina 1 gramo cada 6 hrs. por vía oral como profilaxis, en aquellos casos en que no se detectó proceso infeccioso alguno.

La tumoración fué identificada, por tres aspectos fundamentales, como son la coloración, consistencia y aspecto del tejido, de acuerdo a lo observado en el transoperatorio a través de un microscopio OMI-6 (Karl-

Zeiss, Stuttgart Germany). Este aparato tiene como características, el contar con un enorme poder de magnificación además de una gran fineza de nitidez, por lo que fué fácil cumplir con el objetivo.

El tejido neoplásico extirpado durante la cirugía, fué enviado al servicio de patología, para realización de estudios de tipo anatómo-histológico y de inmunohistoquímica, y establecer de esta forma un diagnóstico definitivo. La aplicación de esta última técnica en los tejidos hipofisarios es específica para identificar hormonas, y por consiguiente líneas celulares en el tejido neoplásico, lo que le confiere un significativo porcentaje de certeza.

RESULTADOS

Con la TC. en los 8 casos en que fué realizada, no logró evidenciar alteración alguna a nivel de glándula, hipófisis, considerandose como un estudio completamente normal.

Por lo que respecta al estudio de IRM, en la etapa de pre-inyección de Gd-DTPA, se identificó en 2 pacientes, la existencia de una imagen fuertemente sugestiva de un microadenoma, de los restantes, en 5 de ellos se reportó solamente un crecimiento difuso de la glándula sin proporcionarnos mayores datos, y en el último de los casos el estudio fué considerado como normal. Con el estudio de IRM. más la administración de Gd-DTPA. no sólo en 2, sino en la totalidad de los casos se logró identificar con suma claridad la existencia de un microadenoma a nivel hipofisiario. Las tumoraciones identificadas con este último estudio, se caracterizaron por ser áreas hipointensas bien delimitadas de localización intrasellar y dimensiones que oscilaron entre 4.4 y 10 mm. de diámetro; el tejido hipofisiario circundante considerado como normal se mostró como una área de hiperintensidad, todo esto apartir de los 3 a 5 min. de haberse aplicado el Gd-DTPA. el realce selectivo de la lesión fué mejorando con el paso del tiempo, la lesión hipointensa que correspondía a la tumoración, persistió hasta los 50 min. no así, la hiperintensidad del tejido normal.

No se presentó ningún efecto secundario en los pacientes, al administrar el agente de contraste Gd-DTPA.

Durante la intervención quirúrgica, se pudo confirmar que efectivamente existía en los 8 pacientes, un microadenoma hipofisiario, y se encontró la lesión exactamente en el sitio que había sido anticipado por el estudio de IRM con Gd-DTPA. El tejido identificado como tumoral, en los 8 casos fué de tipo sólido, sin formaciones quísticas agregadas con una coloración grisácea y una consistencia disminuída, que resultó fácil para extirpar.

En ninguno existió invasión hacia seno esfenoidal, como tampoco extensión suprasellar y/o compresión hacia quiasma óptico. Casi en la totalidad de los casos después de remover la tumoración pituitaria, los niveles plasmáticos de cortisol disminuyeron en forma paulatina hasta valores normales e incluso inferiores a estos, requiriendose de terapia sustitutiva en algunos casos, pero sólo durante algunos días mientras se normalizaba nuevamente la función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales.

Los estudios de patología , anatómo-histológico como de inmunohistoquímica, llevados a cabo en 7 de los 8 pacientes, reportaron la existencia de células neoplásicas productoras de ACTH, en el tejido que les fué extirpado. En el caso restante (pac.8) no se logró establecer un diagnóstico, ya que el material enviado a estudio resulto ser insuficiente.
(Cuadro no. 5)

A excepción del paciente 7, que falleció al desarrollar una necrosis tubular severa, en los restantes la evolución posoperatoria fué bastante satisfactoria, la única complicación que se tuvo fué el desarrollo de una diabetes insípida de tipo central, la cual remitió en forma espontánea en un lapso de 7 a 14 días. Ningún paciente desarrolló un estado de hipopituitarismo.

Hasta el momento, la información que se tiene respecto a la evolución de los pacientes es la siguiente, se sabe que en 5 de los 7 casos, las concentraciones de cortisol sérico y urinario permanecen dentro de valores normales y que las manifestaciones clínicas secundarias al hipercortisolismo prácticamente han desaparecido; en uno de los casos no se tuvo mejoría alguna posterior al evento quirúrgico, por lo que sigue en estudio con el objeto de identificar la causa o posibles factores que perpetúan el hipercortisolismo. Casualmente fué este caso el único en el cual no se confirmó mediante estudios de patología la existencia de una tumoración productora de ACTH, por biopsia insuficiente. En el otro caso, se desconoce la evolución pues el paciente prácticamente ha abandonado su estudio y tratamiento.

Los estudios de IRM con Gd-DTPA, realizados 2 a 3 meses después de la cirugía, dejaron en claro, que la resección de la tumoración había sido selectiva, al no evidenciarse restos de la lesión y tenerse una adecuada preservación del tejido hipofisiario normal.

DISCUSION

En el diagnóstico del síndrome de Cushing, las pruebas dinámicas, sin duda resultan ser de suma utilidad, sin embargo se han reportado casos en los cuales han sido inconclusas o bien hasta engañosas.

En nuestro trabajo, nos encontramos, con dos pacientes (6 y 7), en los cuales, se tuvo una positividad con la prueba a dosis bajas de dexametasona, resultados poco habituales pero que pueden llegar a presentarse por ciertas situaciones como las previamente señaladas; estos resultados podemos considerarlos como falsos positivos, pues el estado de hipercortisolismo que generalmente es lo que se diagnostica con esta prueba, quedó plenamente establecido, en estos pacientes con las determinaciones de cortisol libre urinario, las cuales por mucho superaron los valores normales.

Finalmente en cada uno de los pacientes que estudiamos, se confirmó, la existencia de una tumoración productora de ACTH a nivel hipofisiario, con dimensiones que no rebasaron los 10 mm. de diámetro.

Nuestros resultados fueron claros, al mostrarnos que los estudios de imagenología mas comunmente utilizados hoy en día para el diagnóstico de este tipo de padecimientos, tienen enormes fallas. Estos datos aunque preeliminares y en cierta

forma limitados, son parecidos a los reportados en la literatura universal. Lo mismo ocurrió con los porcentajes de cura obtenidos en este trabajo, con la resección transesfenoidal de los tumoraciones.

La IRM, por si sola resultó ser un estudio superior a la TC, en la identificación de microadenomas hipofisarios productores de ACTH, y por consiguiente, tiene un papel importante en la evaluación de este tipo de padecimientos. Los resultados indican, que la visibilidad de las tumoraciones con la IRM, depende fundamentalmente del tamaño de la lesión y probable también de su composición. Tanto las degeneraciones necróticas como las quísticas, facilitan su visualización en T1 y T2, las cuales aparecen como imagenes complementarias, en la identificación de la lesión y su pertinente anatomía. En nuestro trabajo, las lesiones se lograron identificar basicamente en T2 y todas correspondieron a tumoraciones de tipo sólido. Por mucho, la sensibilidad y especificidad de la IRM, se incrementó con la adición del Gd-DTPA, pues como pudimos ver, en nuestros resultados, alcanzó el 100%.

Aunque por protocolos, se ha demostrado que imagenes tomadas dentro de los primeros 55 min. después de la aplicación del Gd-DTPA, tienen durante este lapso de tiempo un rehalse progresivo, esto nos obliga a buscar en algunos casos, la ventaja de tomar imagenes mas retardadas.

Por consiguiente, la sincronización en la toma de imagenes post-inyección es crítico para capitalizar el

objetivo, de esta forma se recomienda iniciar con toma de imágenes desde los 3 min. de aplicado el medio de contraste y continuar con toma de éstas en etapas mas tardías hasta los 55 min. si aún no se tiene un diagnóstico.

Se ha llegado a mencionar, que el rehalce selectivo, de los microadenomas hipofisarios productores de ACTH, mediante el estudio de IRM/Gd-DTPA, puede ser variable, en algunos de los casos, las lesiones pueden mostrar una intensidad aumentada, o muy baja, que a los 55 min. la lesión refleja una isointensidad respecto al tejido hipofisario normal, y en otros se han llegado a reportar como hipointensas. En nuestra experiencia, esta última modalidad de rehalce selectivo es la encontrada con mayor frecuencia.

CONCLUSIONES

En base a los resultados que hemos obtenido, en nuestro trabajo, podemos establecer nuestras conclusiones:

1) LA TOMOGRAFIA COMPUTADA, NO RESULTA SER UN ESTUDIO DE UTILIDAD EN EL DIAGNOSTICO DE MICROADENOMAS HIPOFISIARIOS PRODUCTORES DE ACTH, YA QUE EN ESTE TRABAJO, RESULTO SER UN ESTUDIO COMPLETAMENTE NORMAL CUANDO REALMENTE EXISTIA EN LA TOTALIDAD DE LOS CASOS UNA ENFERMEDAD DE CUSHING.

2) EL ESTUDIO DE IRM, POR SI SOLO, RESULTO SER MAS EFICAZ QUE LA TC, AUNQUE EN FORMA MUY RELATIVA, YA QUE SOLO EN 2 DE LOS 8 CASOS LOGRO ESTABLECER EL DIAGNOSTICO, MIENTRAS QUE EN LOS RESTANTES, NO SE TUVO UN DIAGNOSTICO BIEN DEFINIDO, INCLUSO UNO DE LOS ESTUDIOS FUE REPORTADO COMO NORMAL.

3) LA IRM CON GD-DTPA, RESULTO SER UN ESTUDIO MUY SUPERIOR A LOS PREVIOS Y DE SUMA UTILIDAD PARA EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING, YA QUE FUE EL UNICO CAPAZ DE IDENTIFICAR EN LA TOTALIDAD DE ESTOS LA EXISTENCIA DE UN MICROADENOMA HIPOFISIARIO, CONFIRMADO COMO PRODUCTOR DE ACTH, EL CUAL ADEMÁS DE IDENTIFICAR LA LESION, NOS PROPORCIONO LA TOPOGRAFIA EXACTA Y SU MORFOLOGIA.

PACIENTE	EDAD (AÑOS)	SEXO	EVOLUCION PADECIMIENTO
1) R.M.S.	23	F	5 AÑOS
2) I.P.B.	17	F	2 AÑOS
3) N.F.R.	28	F	6 AÑOS
4) S.M.H.	27	F	1 AÑO
5) E.A.P.	22	F	3 AÑOS
6) M.S.M.	15	F	2 AÑOS
7) B.B.G.	22	M	10 AÑOS
8) F.M.N	18	F	2 AÑOS

CUADRO No. 1. Grupo de pacientes estudiados.

PACIENTES	1	2	3	4	5	6	7	8
- Obesidad C.	X	X	X	X	X	X	X	X
- Plétora facial	X	X	X	X	X	X	X	X
- Hirsutismo	X	X	X	X	X	X	X	X
- Alt. Menstruales	X	X	X	X	X	X		X
- H. A. S.	X	X	X	X	X	X	X	X
- Debilidad Musc.	X		X					
- Estrías Cutanéas	X	X	X	X	X	X	X	X
- Acné	X	X		X			X	X
- Alt. Psicológicas						X		X
- Equimosis	X		X					
- Edema M. Pélvicos	X							

CUADRO No.2 Manifestaciones clinicas encontradas en los pacientes estudiados.

PACIENTES	1	2	3	4	5	6	7	8
- Policitemia	X		X			X	X	X
- Neutrofilia		X		X			X	X
- Eosinopenia						X		X
- Linfopenia		X		X				
- Monocitopenia				X			X	X
- Hipopotasemia			X				X	X
- Hipertriglicéridemia							X	
- Hipocalcemia			X					
- Hipofosfatemia	X							
- Intolerancia a Glucosa	X	X				X		X

CUADRO NO.3 Alteraciones en estudios generales de laboratorio atribuidas a el estado de hipercortisolismo.

PACIENTES	Cortisol S. ng/ml		Cortisol U. mcg/vol. 24hr	P.S.D. ng/ml 2mg	P.S.D ng/ml 8mg
	08hr.	20hr			
1) R.M.S.	439.0	540.0	176.8	Negat.	Posit.
2) I.P.B.	263.0	276.8	1500.0	Negat.	Posit.
3) N.F.R.	320.0	300.0	300.0	Negat.	Posit.
4) S.M.H.	280.0	147.0	500.0	Negat.	Posit.
5) E.A.P.	314.6	319.1	203.0	Negat.	Posit.
6) M.S.M.	252.8	209.3	225.0	Posit.	Posit.
7) B.B.G.	254.3	318.2	1088.0	Posit.	Posit.
8) F.M.N.	381.0	500.0	371.0	Negat.	Posit.

CUADRO No.4 Determinaciones hormonales basales y pos prueba de supresión con Dexametasona.

- Cortisol S. : Cortisol Sérico
- Cortisol U. : Cortisol Urinario
- P.S.D. : Prueba de supresión con Dexametasona.

- Valores normales de Cortisol:

- a) Sérico: 08 hrs. = 50 a 250 ng/ml
20 hrs. = 25 a 125 ng/ml
- b) Urinario: 30 a 100 mcg/vol. 24 hrs.

PAC.	T.C.	I.R.M.	IRM/Gd	CIRUGIA	IHQ
1	NORMAL	C. DIFUSO	M. ADENOMA	CONFIRMADO	ACTH(+)
2	NORMAL	C. DIFUSO	M. ADENOMA	CONFIRMADO	ACTH(+)
3	NORMAL	M.ADENOMA	M. ADENOMA	CONFIRMADO	ACTH(+)
4	NORMAL	C. DIFUSO	M. ADENOMA	CONFIRMADO	ACTH(+)
5	NORMAL	C. DIFUSO	M. ADENOMA	CONFIRMADO	ACTH(+)
6	NORMAL	C. DIFUSO	M. ADENOMA	CONFIRMADO	ACTH(+)
7	NORMAL	M.ADENOMA	M. ADENOMA	CONFIRMADO	ACTH(+)
8	NORMAL	NORMAL	M. ADENOMA	CONFIRMADO	M.I.

CUADRO No.5 Hallazgos en los estudios imagenológicos, quirúrgicos y patológicos.

- C. DIFUSO: Crecimiento Difuso
- M. ADENOMA: Microadenoma
- M.I.: Material Insuficiente

Sospecha de Sx. Cushing

cortisol libre
urinario 24 h. *

ritmo circadiano
cortisol sérico
y P.S.D. dosis
bajas. **

normal

DESCARTADO

anormal

CONFIRMADO

determinación ACTH plasmática

Normal

Baja

Alta

Prueba de Sup. Dexa. dosis alta

Suprime

No Suprime

No Suprime

Produc.
Ectopica
de CRH

Enf. de
Cushing

Patología
Suprarrenal

Produc.
Ectopica
de ACTH.

Produc. Ectopica de CRH.



- a) TC. de tórax, y abdomen.
- b) Determ. de 5 hidroxindol acético en orina de 24 h.

Enf. de Cushing



- a) IRM. Gd-DTPA de hipófisis.
- b) Medición de ACTH en senos petrosos inf. post-estimulación con CRH.
- c) TC. de glánd. adrenales.

Patología Adrenal



- a) TC. y Gammag. con yodocolesterol de glándulas adrenales.
- b) Medición de DHEA-S.

Produc. Ectopica de ACTH.



- a) TC. de tórax y abdomen.

* Basado en índice de superf. corporal y/o depuración de creatinina.

** P.S.D.
Prueba de supresión con dexametasona.

Cuadro de esquematización para el estudio del síndrome de cushing.