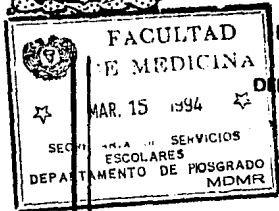


11213

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



1
20



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
DELEGACION 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**ENFERMEDAD DE CUSHING.
EXPERIENCIA DE UNA DECADA**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA COMO ESPECIALISTA EN

E N D O C R I N O L O G I A

P R E S E N T A :

DR. MANUEL ANTONIO CIGARRUISTA BARRIOS



IMSS

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

FEBRERO 1994



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



INST. MEX. DEL SEQ. SOC.
HOSP. DE ESPDS.
DEL C. M. M.

★ MAR 11 1994 ★

JEFATURA DE ENSEÑANZA

E INVESTIGACION

DR. NIELS H. WACHER RODARTE
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES " DR. BERNARDO SEPULVEDA G"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI. IMSS

DR. ARTURO ZARATE TREVINO
JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACION EN ENFERMEDADES ENDOCRINAS
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

DR. MOISES MERCADO ATRI
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

DR. ENRIQUE CABALLERO ROBLES
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Esta tesis la dedico a mis padres

Augusto y Yolanda

quienes siempre me apoyaron con su confianza y sus consejos para
mi realización como médico.

A mis hermanos

Zaida, Carlos, María del Carmen, Oscar

porque en todo momento han estado
siempre conmigo.

A mis estimados maestros, el

Dr. Moisés Mercado Atri

por sus consejos y orientación.

Dr. Enrique Caballero Robles

quién amablemente dirigió y asesoró este trabajo.

Y a todos mis profesores
que contribuyeron en mi formación,
porque sin duda alguna, sin su ayuda
no hubiera logrado mis objetivos.

De igual manera a la Srta.

Alba Alemán Avila

por su colaboración en el departamento de Informática.

I N D I C E

INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	2
JUSTIFICACION.....	46
OBJETIVOS.....	46
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	47
UNIVERSO DE TRABAJO.....	47
DESCRIPCION DE LAS VARIABLES.....	47
SELECCION DE LA MUESTRA.....	51
CRITERIOS DE SELECCION.....	51
PROCEDIMIENTOS.....	51
ANALISIS ESTADISTICO.....	52
CONSIDERACIONES ETICAS.....	52
RECURSOS PARA EL ESTUDIO.....	53
MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.....	54
RESULTADOS.....	56
DISCUSION.....	59
CONCLUSIONES.....	64
OBSERVACIONES.....	64
TABLAS Y GRAFICAS.....	65
BIBLIOGRAFIA.....	69

INTRODUCCION

El síndrome de Cushing se refiere a las manifestaciones clínicas del exceso de glucocorticoides sin considerar la etiología específica y este puede ser endógeno o exógeno.

La enfermedad de Cushing es un trastorno endocrinológico que se caracteriza por hipersecreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por la glándula hipófisis que resulta con hiperplasia suprarrenal bilateral e hipercortisolismo crónico. ""

A menudo los tumores son pequeños y difíciles de detectar en tomografía computarizada y difíciles de localizar al realizar la exploración transesfenoidal.

Su pequeño tamaño concuerda con una modesta elevación de la ACTH plasmática que es característica en estos pacientes. Sin embargo, una ligera hipersecreción de ACTH es capaz de causar suficiente hipercortisolismo como para producir los datos clínicos de la enfermedad.

La hipersecreción de la ACTH y la formación tumoral puede deberse a una anomalía de la función hipotálamica, pero la mayoría de las evidencias sugieren que la secreción de ACTH por estos tumores es autónoma y no depende del control hipotálamico.

De 10 a 25% de los pacientes con enfermedad de Cushing no tienen tumor detectable ni siquiera haciendo una exploración quirúrgica muy cuidadosa. ""

ANTECEDENTES

Aunque William Osler describió un caso en 1898 parecido al síndrome de Cushing y el caso reportado, apareció en las primeras décadas del siglo XX ⁽¹⁾; no fue hasta 1910 cuando Harvey Cushing reconoció el síndrome mientras estaba en la escuela Johns Hopkins y fue llamado síndrome Poliglandular y bien ilustrado en el caso XLV de su libro la Hipófisis y sus Desordenes.

El caso descrito fué el de una mujer de 23 años de edad que tenía obesidad centripeta, hipertensión, debilidad muscular proximal, estrias abdominales, hirsutismo, caída del cabello, púrpura, insomnio y dolor de espalda. Cushing discutiendo el caso notó hallazgos clínicos similares y lo reportó en asociación con tumores suprarrenales y concluyó diciendo: " Podríamos estar en el camino hacia el reconocimiento de las consecuencias del hipercortisolismo. Hasta ahora el único estado clínico asociado a la enfermedad primaria suprarrenal que se reconoce es el Síndrome de Addison, y el agrupar tales casos posiblemente podría añadir uno más a las series de condiciones clínicas relacionadas a las enfermedades primarias de las glándulas ductales. " ⁽²⁾.

En 1915, solamente 3 años después de la descripción original de Cushing del síndrome Poliglandular, Glasgow un patólogo demostró que esto fue producido por un adenoma hipofisario del tamaño de una " semilla molida " ⁽³⁾.

Entre 1923 y 1926 tres casos con características clínicas semejantes fueron descritos en asociación con tumores hipofisarios, lo cual fue interpretado como un hallazgo incidental. "1).

En 1932 Harvey Cushing publicó su ahora clásica monografía " Adenomas Basófilos de la Hipófisis y sus manifestaciones Clínicas" que aparece en el Boletín del Hospital Johns Hopkins; que es una recopilación de 8 casos de autopsias en los cuales en contró 6 adenomas, y de estos 5 eran basófilos; reconoció la influencia trófica de la hipófisis " basófila " en la glándula suprarrenal y demostró que algunos de estos tumores pueden causar un síndrome clínico como un tumor de la glándula suprarrenal instalando un antecedente para la clasificación actual de Síndrome de Cushing ACTH dependiente y ACTH independiente."2).

Sugirió que en algunos casos pudiera existir cierto tipo de desajuste en el Sistema Nervioso Central. Sus aceveraciones son importantes debido a lo poco que se sabía en ese entonces de la función hipofisaria, cuando solo se sospechaba la existencia de un factor promotor del crecimiento y otro factor de la maduración sexual.

Posteriormente en 1956 se determinó el cortisol y la ACTH, y pudo evidenciarse que las hipófisis de estos pacientes, pueden secretar más ACTH al disminuir los niveles de cortisol plasmático con metirapona o suprarrenalectomía, y que las suprarrenales

pueden secretar más esteroides en respuesta a la administración de ACTH. En 1960 Liddle y cols. establecieron que la hipófisis es el sitio de alteración primaria en la hiperplasia suprarrenal bilateral, llamaron a esto " Enfermedad de Cushing " para distinguirla del " síndrome de Cushing " causada por la secreción ectópica de ACTH por tumores no hipofisarios o secreción de cortisol por neoplasias suprarrenales. Se encontró que existe una resistencia relativa de la hipófisis a la retroalimentación negativa por el cortisol y esta característica fue aprovechada por Liddle para desarrollar sus pruebas con dexametasona. En la década de los setentas se caracterizó la molécula precursora de ACTH la proopiomelanocortina y se iniciaron estudios relacionados a su regulación fisiológica y farmacológica. Krieger ha informado otras alteraciones neuroendocrinas asociadas al problema, como la hiperprolactinemia, respuestas paradójicas con sustancias como la TRH, alteraciones electroencefalográficas durante el sueño.¹⁸ La mayor innovación en pruebas diagnósticas para el Síndrome de Cushing fue el aislamiento y síntesis de hormona liberadora de corticotropina (CRH), por Vale y cols en 1981. ¹⁹. En el terreno de la patología hipofisaria, los hallazgos se han sucedido desde los cambios de Crooke en los corticotrópos en la década de los cuarentas, hasta el informe de Lamberts en 1982 acerca de los tumores hipofisarios aparentemente surgidos de remanentes del lóbulo intermedio. El tratamiento de elección

después del advenimiento de la hidrocortisona fue la suprarrenalectomía bilateral casi abandonada dado que no es el tratamiento óptimo.

El refinamiento de la cirugía transesfenoidal iniciada por Cushing y modificada principalmente por Guiot y Hardy en la década de los sesentas, la ha convertido en el tratamiento de elección actual. Sin embargo, como no se resuelve el problema en todos los casos, se utilizó también la radioterapia y los fármacos.

Falta mucho por conocer y solo un adecuado entendimiento del problema fisiopatológico puede llevar a una terapia racional y efectiva para lo cual es indispensable la investigación en esta área.

CLASIFICACION E INCIDENCIA

Este síndrome puede ser dividido en dos:

1. DEPENDIENTE DE ACTH	(7)*	(3)*
Enfermedad de Cushing	68 %	60%
Síndrome de ACTH ectópica	15 %	15%
Productores de CRH	-	raros

2. INDEPENDIENTES DE ACTH

Adenoma Suprarrenal	9%	10%
Carcinoma Suprarrenal	8%	15%
Enfermedad Suprarrenal Micronodular	-	raros
Referencias.(7)* Huff; (3)* Becker		

El síndrome de Cushing dependiente de ACTH puede ser por la enfermedad de Cushing que es producida por adenomas hipofisarios que producen una cantidad excesiva de ACTH y que acontece en un 50 a 80% de los casos y es aún la más controversial.⁽⁸⁾

Aproximadamente 70 a 90 % de los pacientes afectados acogen un adenoma hipofisario al tiempo del diagnóstico inicial de la enfermedad. La hiperplasia de los corticotrópos hipofisarios en ausencia de formación de un tumor ha sido descrito en algunos pacientes.

Algunas descripciones originales de producción ectópica de ACTH han sido reconocida en numerosos casos y está más comunmente asociado a cáncer del pulmón del cual el principal es el carcinoma de células pequeñas. Otros son tumores del timo, carcinoma medular del tiroides, feocromocitomas, tumores de las gónadas, próstata y cáncer cervicouterino todos estos juegan un papel importante en el diagnóstico. El síndrome de Cushing también se ha encontrado en individuos con neoplasias del núcleo

supraóptico y paraventricular con desaparición de los síntomas del hipercortisolismo al realizar la resección de estos. "".

De las formas independientes de ACTH se encuentran los adenomas suprarrenales que son más pequeños que los carcinomas y miden aproximadamente 3 cms y generalmente son unilaterales. Los carcinomas suprarrenales son más grandes por el tiempo en que inician las manifestaciones clínicas, porque estos tumores son relativamente inefficientes en la síntesis de cortisol. De estos el 50% pueden ser palpados através de la pared abdominal en la primera visita con el médico. Generalmente son mayores de 6 cms y producen otros esteroides por lo que pueden ir acompañados de hirsutismo y virilización importante en las mujeres y de feminización en el hombre.

La enfermedad suprarrenal micronodular se presenta más frecuentemente en niños, adolescentes y adultos jóvenes, contienen numerosos nódulos menores de 3 mm y secretan suficiente cortisol para inhibir la producción de ACTH. La enfermedad micronodular puede ser confundida con la displasia macronodular "".

La causa más común de síndrome de Cushing ACTH independiente es la ingesta de esteroides que puede ser iatrogénica por dosis de esteroides suprafisiológicas o facticia.

PATOLOGIA

Confirmando la descripción original de Cushing sobre adenomas hipofisarios en 6 de 8 casos de autopsias se fundamentó que más del 80% son hipofisarios en la cirugía o autopsia. De estos 80 - 90 % son microadenomas (diámetro menor de 10 mm) y de los cuales el 50 % de estos son menores de 5 mm; tumores menores de 2 mm han sido reportados. Los macroadenomas (tumores mayores de 10 mm), se presentan en 10 % de los casos aproximadamente; los cuales causan agrandamiento de la silla turca, tienden a invadir localmente con extensión supraselar y raramente producen metástasis. ⁽¹⁾.

Los adenomas corticotrópicos producen ACTH y otros fragmentos de la molécula de proopiomelanocortina. ⁽²⁾. Los microadenomas tienen la característica de ser basófilos, no encapsulados, son muy vasculares y predomina un patrón sinusoidal. ⁽³⁾. Están compuestos de manera uniforme con células bien granuladas y exhiben una zona de hialinización perinuclear (cambios de Crooke) que resulta del exceso de cortisol. Estas células muestran tinción inmunohistoquímica para ACTH, beta lipotropina y para otros péptidos derivados de la molécula de proopiomelanocortina. Al examen los gránulos secretorios muestran heterogenicidad en el tamaño (200 a 700 nm) y número.

Los microfilamentos citoplásmicos (7 nm de diámetro) que se encuentran alrededor del núcleo representan un equivalente ultraestructural de los cambios hialinos de Crooke vistos en el microscopio de luz.

La localización de un microadenoma es usualmente lateral. En series reportadas por Boggan et al. el tumor se encontró lateral en 60 de 82 casos operados. Hardy reportó los hallazgos anatómicos en 72 pacientes sujetos a exploración transesfenoidal para la enfermedad de Cushing y encontró microadenomas en 52 pacientes.

En efecto muchos microadenomas secretantes de ACTH surgen de el lóbulo anterior y estos también pueden surgir de el lóbulo intermedio que es un área de la hipófisis que no es bien delimitada en los humanos. Lamberts fue el primero en puntualizar las diferencias entre los adenomas originados del lóbulo anterior y los que surgen de el lóbulo intermedio. Las cinco características de los adenomas secretores de ACTH que surgen de el lóbulo intermedio son:

1. La presencia de fibras argirófilas que se encuentran alrededor del tumor sugieren su origen neural.
2. Resistencia a la supresión con dexametasona pero responden a los agonistas dopaminérgicos tales como la bromocriptina.
3. Frecuente asociación con hiperprolactinemia.
4. Pobre visualización por tomografía de hipófisis.

5. Falla frecuente para responder a la microadenomectomía transesfenoidal (por ejemplo: persistencia o recurrencia del tumor a pesar de la aparente resección completa de el tumor).

La respuesta relativamente insatisfactoria para la cirugía contrasta hacia los resultados favorables que se obtienen con la cirugía transesfenoidal en pacientes con tumores de la hipófisis anterior.

FISIOPATOLOGIA

La ACTH es una hormona péptidica de 39 aminoácidos con un peso molecular de 4500 d. que proviene de la proopiomelanocortina (peso molecular de 28500 d.), que es una molécula precursora grande.

Dentro de la célula corticotrópa un solo RNAm dirige la síntesis de este precursor grande, después de lo cual es procesado y subdividido en fragmentos menores que son biológicamente activos (beta lipotropina, hormona estimulante de los melanocitos alfa, hormona estimulante de los melanocitos beta, beta endorfinas y fragmento N terminal).

La secreción fisiológica de la ACTH está mediada por influencias nerviosas de la cual la más importante es la CRH. A pesar de que

la CRH fue la primera hormona hipotalámica identificada, no se aisló hasta 1981 por Vale y cols. que aislaron el péptido de 41 aminoácidos a partir de hipotálamos ovinos.

La CRH humana es idéntica a la CRH de la rata. Esta hormona tiene una semidesintegración plasmática prolongada en cerca de 60 minutos. Tanto la vasopresina de arginina como la angiotensina II potencializan la secreción de la ACTH mediada por la CRH. En contraste la oxitocina inhibe la secreción de ACTH mediada por la CRH. ⁽¹⁶⁾ La dopamina, bromocriptina, drogas alfa adrenérgicas y agentes antiserotinérgicos inhiben la liberación de ACTH. ⁽¹⁷⁾ La CRH estimula la secreción de ACTH de manera pulsátil con ritmicidad diurna que produce un punto máximo antes de despertar y disminuye conforme progresa el día. El ritmo diurno es un reflejo de la regulación nerviosa y provoca secreción diurna concordante de cortisol.

Diferentes tipos de estrés estimulan la producción de ACTH que a veces excede el ritmo diurno normal. El estrés de orden físico, emocional y químico como el dolor, traumatismo, hipoglucemia aguda, exposición al frío, intervención quirúrgica, depresión y administración de pirógenos y vasopresina estimulan la secreción de ACTH y cortisol. Las concentraciones fisiológicas de cortisol no disminuyen la respuesta de la ACTH al estrés; pero los glucocorticoides a dosis altas sí la suprimen.

La retroalimentación negativa de cortisol y glucocorticoides sintéticos en la secreción de la ACTH se hace sobre concentraciones hipotalámicas e hipofisarias y al parecer actúa mediante dos mecanismos uno de "retroalimentación rápida" que es sensible a la rapidez del cambio de las concentraciones de cortisol; y el otro de "retroalimentación lenta" que es sensible al valor absoluto de cortisol. El primer mecanismo quizá no dependa del núcleo, esto es, que el fenómeno se presenta con tanta rapidez que es difícil explicarlo por la influencia de los glucocorticoides en la transcripción nuclear del RNAm específico encargado de la ACTH. El mecanismo de la "retroalimentación lenta" que se presenta más tarde, se puede explicar por la mediación nuclear y una disminución ulterior en la síntesis de ACTH.⁽¹⁰⁾

En la enfermedad de Cushing los adenomas hipofisarios (parecidos a los corticotrópos) secretan ACTH en forma episódica.

El proceso de la proopiomelanocortina es cualitativamente normal (en contraste con el síndrome de ACTH ectópica). Sin embargo, el patrón de secreción circadiana de cortisol está ausente porque la secreción de la ACTH por los glucocorticoides esta alterada, la secreción elevada de cortisol no hace adecuada supresión de la secreción de ACTH. El número incrementado en magnitud de ACTH y los episodios de la secreción suprarrenal acontece por los incrementos en la secreción de cortisol total.

Los subtipos de la enfermedad de Cushing están bien definidos basados en el análisis de la secreción episódica del cortisol. Esta secreción episódica resulta con niveles de cortisol y ACTH plasmáticos muy variados desde lo normal hasta niveles marcadamente elevados. Sin embargo, la determinación de la tasa de producción de cortisol o medición de los parámetros que reflejen producción de cortisol, tales como la determinación de cortisol libre en orina de 24 hs o múltiples muestras de cortisol sérico en 24 hs revelan hipersecreción. La ausencia de un ritmo diurno de la secreción de la ACTH y cortisol en la enfermedad de Cushing magnifica las diferencias de los niveles plasmáticos de estas hormonas en la mañana y en la noche. Aunque el estado de exceso de ACTH es suficiente para causar hipercortisolismo este modesto aumento no causa incremento en la pigmentación. El estado de exceso de glucocorticoides acontece para muchas de las anomalías clínicas de la enfermedad de Cushing. La hipersecreción de andrógenos adrenales también ocurre en la enfermedad de Cushing y este exceso de andrógenos es proporcional a la ACTH y cortisol. La secreción de la dehidroepiandrosterona (DHEA), DHEA sulfatada y androstenediona está aumentada y estas son convertidas en la periferia a testosterona. Un estado de exceso de andrógenos en la mujer produce hirsutismo, acné y amenorrea. En el hombre la producción testicular de testosterona cae por la supresión de las gonadotropinas por el exceso de los glucocorticoides y ocurre hipogonadismo a pesar de la secreción

elevada de andrógenos suprarrenales. """. Esta supresión de la secreción de gonadotropinas también contribuye a la amenorrea en la mujer. La influencia de la estimulación a la zona glomerulosa es transitoria, y los niveles de aldosterona son usualmente normales en la enfermedad de Cushing. Múltiples factores contribuyen en el desarrollo de la hipertensión en estos pacientes.

Aunque la enfermedad de Cushing resulta de una hipersecreción de ACTH por la hipófisis y la gran mayoría de los pacientes presentan adenomas hipofisarios, existe controversia si este desorden resulta de una anomalía del Sistema Nervioso Central con excesiva estimulación de los corticotrófos de la hipófisis anterior por la CRH y la formación secundaria de un adenoma o si es causada solamente por un adenoma hipofisario secretor de ACTH.

La teoría de la etiología hipotalámica de la enfermedad de Cushing postula que este es un defecto hipotalámico o del SNC en el control de los neurotransmisores, que encabezan las anomalías del ritmo circadiano, respuesta al estrés o a la retroalimentación negativa con una consecuente hipersecreción de CRH y estimulación crónica de la hipófisis anterior o de los corticotrófos derivados del lóbulo intermedio que pueden encabezar los cambios adenomatosos. Las líneas principales de evidencia que sugieren esta hipótesis incluyen:

- A) casos de síndrome de Cushing asociados con lesiones en los núcleos supraópticos y paraventriculares o tumores del SNC e incremento de la presión intracraneal
- B) hiperplasia de los corticotrópos con o sin adenoma hipofisario
- C) similitud bioquímica entre la enfermedad de Cushing y depresión
- D) anomalías de la hormona de crecimiento y prolactina periódicas y cambios electroencefalográficos durante el sueño
- E) respuesta subnormal a la tirotropina y a la estimulación con gonadotropinas
- F) respuesta a los antagonistas de la serotonina y aumento de los niveles de ácido gama butírico
- G) respuesta de ACTH a la administración de CRH
- H) recurrencia de la enfermedad siguiendo la resección de adenomas hipofisarios secretores de ACTH.

La teoría de la enfermedad de Cushing, que apoya de que es un desorden primario postula que:

- a) existe una alta frecuencia de adenomas hipofisarios
- b) la hipersecreción de ACTH suprime la respuesta normal de CRH
- c) el desarrollo de insuficiencia suprarrenal secundaria siguiendo la resección de los adenomas

- d) preservación o mejoría en la secreción de otras hormonas hipofisarias

La recuperación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal ocurre en un periodo de meses con la restauración del ritmo circadiano normal de ACTH y cortisol, respuesta a la hipoglucemia y supresión con dexametasona. (11).

CUADRO CLINICO

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Cushing se reflejan por los efectos biológicos del exceso de corticosteroides. Es usualmente un desorden de mujeres jóvenes (edad de 20 a 40 años) con una frecuencia de 8:1 en relación al sexo masculino. Sin embargo, este desorden ha sido bien reportado en niños y en pacientes mayores de 70 años.

Muchos pacientes presentan las manifestaciones clínicas de manera incidiosa. La duración usual del padecimiento con la aparición de todas las manifestaciones clínicas es de 2 a 5 años. El síndrome de ACTH ectópica tiene usualmente una evolución más rápida en pocos meses y esta puede ser una diferencia que ayuda a distinguir estos dos tipos de síndromes ACTH dependientes. El diagnóstico puede ser logrado con la sospecha clínica y con las pruebas de determinación bioquímica.

La obesidad es uno de los hallazgos más comunes, estos pacientes pueden referir aumento de peso con distribución de la grasa de tipo central afectando principalmente cara, cuello, tronco y abdomen. Esta redistribución representa las facies de " cara de luna llena " y la " giba dorsal ".

Aunque la obesidad es considerada como uno de los datos principales en la enfermedad de Cushing algunos pacientes no aumentan de peso. La depresión resultante del exceso de cortisol de cortisol puede dirigir a la pérdida de peso; la anorexia nerviosa también ha sido reportada.

Las alteraciones cutáneas como la atrofia de la epidermis y alteraciones del tejido conectivo causa la apariencia de la piel delgada, plétora facial y la facilidad de producirse equimosis.

Las características de las estrias purpúreas o vinosas son descritas con un ancho de 0.5 a 2.0 cms en contraste con las estrias blanco-rosas que pueden ser vistas durante el embarazo o con la pérdida rápida de peso.

Los efectos inmunosupresivos de la hipercortisolemia pueden predisponer a los pacientes a infecciones micóticas superficiales y anérgias cutáneas. El hipercortisolismo profundo usualmente asociado con síndrome de Cushing ectópico pueden causar serias

infecciones por oportunistas tales como la neumonía por pneumocistis carinii. ""' .

El hirsutismo puede ser acompañado por acné y seborrea que ocurren comunmente en mujeres con un exceso de andrógenos suprarrenales. El incremento del lanugo y del vello facial también pueden ser vistos frecuentemente como un resultado del exceso de glucocorticoides.

La hipertensión ocurre en muchos pacientes con enfermedad de Cushing, con aumento de la presión diastólica a más de 100 mm Hg en más del 50% de los pacientes. La patogenia es pobremente comprendida y puede darse como un resultado del exceso de mineralocorticoides. Las complicaciones cardiovasculares incluyendo la enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardiaca congestiva e infarto contribuyen a la morbilidad y mortalidad en pacientes no tratados con este padecimiento. El edema periférico es observado en menos del 20% de los pacientes, y la presencia de este puede aumentar la sospecha de síndrome de secreción ectópica de ACTH. El hipogonadismo es común especialmente en pacientes con una larga duración de los síntomas. La hipercortisolemia y el hiperandrogenismo suprimen el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas y causan frecuentemente oligomenorrea, amenorrea con infertilidad. Sin embargo, el embarazo puede ocurrir en mujeres con enfermedad de Cushing. Muchos pacientes tienen disminución de la libido

asociada con una disminución en las concentraciones de testosterona.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas son observadas en muchos pacientes con enfermedad de Cushing y tienen una constelación de síntomas incluyendo daños en el afecto (cambios de humor, llanto, depresión etc.); funciones cognitivas (disminución de la concentración y memoria) y funciones vegetativas (insomnio y disminución de la libido) han sido reportados. La euforia y alteraciones maníacas pueden ocurrir. La depresión severa puede ser vista y el suicidio puede ser una causa común de muertes en pacientes no tratados con enfermedad de Cushing."''

La debilidad muscular incluye a los músculos próximos de las extremidades inferiores.

La osteopenia es observada en la mayoría de los pacientes y pueden resultar con fracturas patológicas de las costillas y cuerpos vertebrales.

Los factores de crecimiento pueden ser relevantes en la patogénesis de la osteoporosis inducida por glucocorticoides porque el cortisol inhibe la formación ósea, posiblemente disminuyendo la producción de factores de crecimiento parecidos a la insulina (IGF-I) o cambiando la unión de los factores de crecimiento beta (TGF-B) de activos a inactivos a los receptores

de las células óseas. "".

La hipercalciuria inducida por los glucocorticoides es responsable del 15% de la incidencia de cálculos renales. La sed incrementada y la poliuria son ocasionalmente vistas en pacientes con enfermedad de Cushing que presentan hipercalciuria e hiperglucemia. Aunque la intolerancia a la glucosa es común la diabetes mellitus es vista en menos del 20% de los pacientes. ""

LABORATORIO

Algunos estudios pueden sugerir la enfermedad de Cushing; sin embargo, la medición específica de ACTH y cortisol son requeridas para el diagnóstico definitivo.

La biometría hemática puede indicar aumento de los valores normales de la hemoglobina, hematócrito y cuenta de las células rojas totales. Pero estas elevaciones son raras dentro del rango para policitemia. La cuenta total de leucocitos puede estar ligeramente elevada con disminución de los porcentajes de linfocitos y eosinófilos.

Las anomalías electrolíticas son raramente vistas en la enfermedad de Cushing. Los niveles de potasio son casi siempre normales (excepto en pacientes que reciben diuréticos). La presencia de hipocalcemia o alcalosis metabólica sugiere

fuertemente síndrome de ACTH ectópica o carcinoma suprarrenal. La función renal es usualmente normal en pacientes con la enfermedad no complicada, pero puede estar comprometida en pacientes con hipertensión de larga evolución, cálculos renales o infecciones de las vías urinarias.

La diabetes mellitus franca con hiperglucemia de ayuno ocurre en 10 a 20% de los pacientes; sin embargo, la intolerancia a la glucosa con resistencia a la insulina es común.

El hueso y la composición mineral, es alterada en la enfermedad de Cushing. El mecanismo de la absorción de calcio a nivel intestinal está alterada y la hipercalciuria está presente. A pesar del balance negativo del calcio, el calcio sérico es normalmente mantenido como un resultado de un hiperparatiroidismo secundario leve. Un decremento de la masa ósea resulta de los efectos del hipercortisolismo que inhibe la formación con incremento de la resorción ósea. (1).

DIAGNOSTICO

La evaluación bioquímica del síndrome de Cushing es necesaria para la confirmación del diagnóstico clínico para determinar y descartar otras causas con presentación clínica parecida.

Las pruebas preliminares incluyen la medición de cortisol libre

urinario y la capacidad de supresión de los niveles de cortisol sérico con una dosis baja de dexametasona.

En pacientes con síndrome de Cushing el cortisol libre urinario usualmente excede de 80 ug/día. El cortisol sérico obtenido 9 horas después de la administración oral de 1 mg de dexametaxona cae por debajo de 10 ug/dl y los niveles plasmáticos de ACTH son menores de 40 pg/ml.

Las personas que no tienen síndrome de Cushing suprimen por debajo de 5 ug/dl y los valores que se encuentran arriba de este requieren estudios adicionales para la confirmación del diagnóstico.

La valoración debe incluir una evaluación del paciente apreciando la presencia de otros padecimientos, drogas, alcoholismo, depresión o falla renal porque estos pueden producir resultados alterados.

Una vez determinado el diagnóstico preliminar, la confirmación final debe realizarse de acuerdo a un protocolo de estudio más extensivo (protocolo de Liddle). En este se mide el cortisol y ACTH séricos varias veces al día, en orden para determinar la ausencia de ritmo circadiano y la respuesta de la hipófisis a la dexametasona para comprobar la presencia de una anormal regulación de la retroalimentación en la secreción de ACTH y

cortisol. La dexametasona es dada en dosis de 0.5 mgs cada 6 hs por 2 días seguida de 2 mgs cada 6 hs por 2 días más. También se toman muestras para determinación de cortisol urinario.

Los pacientes con síndrome de Cushing independientemente de la etiología o tipo presentan altos los niveles urinarios de 17 hidrocorticoides, cortisol y niveles de cortisol sérico careciendo del ritmo circadiano normal. Ocasionalmente los niveles matutinos pueden ser indistinguibles de lo normal pero los niveles obtenidos entre las 22:00 hs y la medianoche están claramente elevados. La respuesta de los niveles de ACTH plasmáticos a la dexametasona dependen del tipo de síndrome de Cushing. Los niveles basales son altos (70 a 100 pg/ml) en los tipos de ACTH dependientes y bajos (menos de 30 pg/ml) en los tipos de ACTH independientes; los rangos de 200 a 1000 pg/ml de ACTH se encuentran en pacientes con secreción ectópica de ACTH.

Con dosis bajas dexametasona el cortisol carece de supresión normal y esta respuesta se puede encontrar en todos los tipos de síndrome de Cushing pero la mayoría de los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH suprime con dosis alta de dexametasona un 50% de caída en los niveles de cortisol urinario comparados con el basal fue considerada como una respuesta positiva que indica origen hipofisario¹⁰⁰. Menos de un 10% de los pacientes con síndrome de ACTH ectópica responden de esta manera.

La prueba de supresión con dexametasona a dosis alta (8 mgs) por administración intravenosa para pacientes hospitalizados o por vía oral puede ser utilizada y no requiere el inconveniente y el tiempo de consumo para la recolección de las muestras de orina en 24 hs. Consiste en dar 8 mgs de dexametasona a las 23:00 hs y se toman niveles de cortisol sérico a las 8:00 de la mañana del día siguiente. La supresión de los niveles de cortisol a más del 50% del nivel basal sugiere enfermedad de Cushing. Una falla a la supresión de los niveles de cortisol sérico puede indicar hipersecreción de ACTH ectópica o una neoplasia suprarrenal.

Acerca del 20 a 30% de los pacientes con adenomas hipofisarios productores de ACTH demostrado quirúrgicamente fallan a la supresión de los esteroides urinarios basales en la prueba de supresión completa. Y algunos pacientes con síndrome de ACTH ectópica pueden suprimir con dosis altas de dexametasona.

Cuando se compara la prueba clásica de Liddle con la de dosis única de 8 mgs de dexametasona se han encontrado diferencias mínimas en cuanto a sensibilidad de 82.4% y 84.6% para la prueba clásica de Liddle. ¹⁰. Kaye et al ¹¹, reporta una sensibilidad de 89% y especificidad de 100% para la prueba con dosis única de 8 mgs con dexametasona, para el síndrome de Cushing de origen hipofisario.

La prueba de la metirapona fue usada por muchos años. Aunque este estudio puede diferenciar las neoplasias adrenales del síndrome de Cushing ACTH dependiente, la experiencia clínica tiene fundamentada esta prueba como poco confiable y recomiendan que se abandone para la evaluación de la hipercortisolemia.⁽⁴⁾

En la enfermedad de Cushing hay una respuesta normal o hiperrespuesta de la ACTH a la administración de CRH. Esta prueba consiste en tomar una determinación basal de cortisol y ACTH posteriormente se aplica CRH en dosis de 100 ug o 1 ug i.v. y se toman muestras a los 15, 30, 60, 90 y 120 minutos con determinación de ACTH y cortisol, la respuesta se da en los primeros 15 a 60 min. La prueba es bien tolerada por el paciente y puede producir en algunos rubor y a dosis mayor taquicardia e hipotensión. Ellos definieron una respuesta positiva (exagerada) con un incremento de los valores de ACTH de 50% o más y un incremento en el valor del cortisol a más del 20% del basal, esto provee un criterio útil para indicar una causa hipofisaria. Un incremento a los valores de ACTH menores al 50% o en el cortisol a menos del 20% después de la administración de CRH se consideró como una prueba negativa (plana) indicando una causa ectópica o de suprarrenales. Los pacientes con síndrome de ACTH ectópica usualmente no demuestran incremento en los niveles de ACTH después de la estimulación con CRH.⁽⁴⁾

La excreción urinaria en 24 horas de tetrahydrocortisol y de 20 alfa dihydrocortisol puede ser más sensitiva que la excreción urinaria de cortisol libre en el diagnóstico de síndrome de Cushing. "4).

MUESTRA DE ACTH DEL SENO PETROSO

El mayor problema en el diagnóstico diferencial del de síndrome de ACTH dependiente es distinguir entre la enfermedad de Cushing y el síndrome de secreción ectópica de ACTH. Estas dos entidades pueden ser clínicamente similares y se mencionan que las pruebas dinámicas frecuentemente dan resultados inconclusos.

Los niveles de ACTH pueden ser similares en estos dos desórdenes. La dificultad aumenta ambos tumores pueden encontrarse ocultos radiológicamente. Las muestras venosas de ACTH selectivas del seno petroso es un procedimiento utilizado para diferenciar estas dos entidades.

El procedimiento puede ser realizado por un radiólogo invasivo en procedimientos de angiografía. El sistema venoso es cateterizado por la vena femoral. Las muestras de ACTH son colectadas en el seno venoso inferior (que es el sitio más próximo del drenaje venoso de la hipófisis anterior). En pacientes con la enfermedad de Cushing la relación de la ACTH del seno petroso inferior con la ACTH periférica puede mayor de 2:1

para considerarse diagnóstico. En pacientes con un síndrome de ACTH ectópica no hay un gradiente demostrable del seno petroso inferior y la ACTH periférica. Muestras colectadas del bulbo yugular o de otras venas no pueden ser diagnósticas porque la muestra venosa se mezcla por lo que es esencial que se tome del seno petroso; la confirmación de la localización del catéter puede ser hecha con angiografía de sustracción digital.

La cateterización del seno petroso puede ser realizada secuencial o simultáneamente utilizando dos catéteres, con esta técnica puede lateralizarse el origen del tumor en un lugar de la hipófisis y para ayudar al neurocirujano en la localización del adenoma. El uso de CRH durante el procedimiento también puede ayudar a amplificar el gradiente hipofisario. En un estudio que realizó Teramoto et al. ⁽¹⁰⁾ en 8 pacientes a los que se les realizó el estudio de muestra del seno petroso bilateral ninguno presentó complicaciones tales como trombosis del seno o daño a los nervios craneales durante el procedimiento. Manni et al. enfatizan la importancia de que las muestras se tomen en forma simultánea para evitar resultados falsos negativos. ⁽¹¹⁾ Algunos autores proponen la hemihipofisectomía en el sitio del gradiente en pacientes en quienes el adenoma no es visualizado durante la cirugía. Oldfiel et al. reportó que la muestra simultánea bilateral del seno petroso inferior puede también proveer lateralización de un microadenoma. ⁽¹²⁾

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Las causas que tienen potencial para producir falsos positivos en el diagnóstico de síndrome de Cushing son:

- A. Obesidad que puede producir una elevación de los 17 hidroxicetoesteroides y 17 cetoesteroides; sin embargo, el cortisol libre urinario es invariablemente normal. En adición, se observado que los pacientes obesos suprimen adecuadamente siguiendo una prueba de supresión con 1 mg de dexametasona nocturna.

- B. Estrógenos cuando se encuentran elevados (embarazo, terapia estrogénica) aumentan los niveles de cortisol porque incrementan la globulina que une corticocosteroides. Por lo tanto, los niveles de cortisol en plasma son elevados, la aparente suprisibilidad a la dexametaxona puede estar alterada. El cortisol libre urinario usualmente es normal.

- C. Medicamentos anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital y primidona) inducen la las enzimas microsomales hepáticas para acelerar el metabolismo de la dexametasona. El cortisol libre urinario puede ser normal.

- D. Depresión: esta altera el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y puede causar elevación del cortisol libre

urinario de de 17 hidroxicetoesteroides así como también ausencia del ritmo diurno. Estos pacientes usualmente pueden ser diferenciados con los pacientes que tienen síndrome de Cushing por las características clínicas. Los pacientes con depresión mantienen respuestas normales a la hipoglucemia inducida con insulina, mientras que los pacientes con síndrome de Cushing no presentan incremento en los niveles de cortisol siguiendo la hipoglucemia. La prueba de CRH puede proporcionar ayuda adicional en estos pacientes. Los pacientes deprimidos tienen hipercortisolismo basal en asociación con respuesta atenuada de la ACTH sérica a la prueba de CRH ovina. Esto sugiere que los pacientes con depresión las células corticotrópicas responden adecuadamente a la retroalimentación negativa con los altos niveles de cortisol.

- E. Algunos pacientes con alcoholismo, principalmente los que tienen daño hepático tienen bien descrito un cuadro clínico y características bioquímicas de síndrome de Cushing (pseudo-síndrome de Cushing), tales pacientes tienen disminución de la variación diurna, con una elevada secreción de esteroides urinarios, plamáticos y alterada la prueba de supresión con dexametasona. Todas estas anomalidades se resuelven con la suspensión de la ingesta de alcohol.

F. La insuficiencia renal puede causar confusión en la interpretación de estudios del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal.

La baja excreción de corticoesteroides urinarios se pueden explicar por la insuficiencia renal. La supresión anormal de cortisol con 1 mg de dexametasona ha sido bien reportado en pacientes que están recibiendo hemodiálisis. La inadecuada absorción de la dexametasona también puede explicar una supresión alterada. Una dosis de 3 mgs puede ser requerida para registrar niveles comparables de dexametasona durante la prueba con dosis bajas. ¹⁸⁾.

PROCEDIMIENTOS RADIOLOGICOS

La Tomografía Computada de alta resolución de la silla turca con la técnica de cortes delgados (1.5 mm) es considera de los mejores procedimientos; el margen superior de la glándula hipófisis normal es plano o cóncavo y la altura de la glándula está en los rangos de 3 a 8 mm. La presencia de un convexidad en el margen superior con incremento de la altura de la glándula y una alteración focal en el reforzamiento de la hipófisis con el medio de contraste intravenoso son los 2 mayores criterios usados para el diagnóstico de un microadenoma hipofisario ¹⁹⁾. Kaye et al

“”, menciona que la TC tiene una pobre sensibilidad para los adenomas hipofisarios que secretan ACTH y que esta es de 47%.

La Clínica Mayo, La Universidad de California San Francisco y el Instituto Nacional de Salud refieren que más de la mitad de los pacientes con síndrome de Cushing hipofisario tienen TC normal. Esta pobre sensibilidad es dada por el pequeño tamaño de los adenomas que causan la enfermedad de Cushing y el diámetro en promedio es de 5.6 mm. “”. Tumores tan pequeños como de 1 a 2 mm de diámetro han sido bien documentados. Adicionalmente los tumores hipofisarios pueden demostrarse con el medio de contraste o como tejido hipofisario normal.

Con una evidencia bioquímica que apoye una causa hipofisaria y una lesión hipodensa en la TC de hipófisis es de ayuda para confirmar el diagnóstico y una guía para el neurocirujano. Sin embargo, se han reportado falsos positivos. En los estudios de investigación en pacientes que se sospecha que tienen un adenoma hipofisario la TC de la silla turca tiene una especificidad de 74%. Los quistes no secretantes pueden ser confundidos con adenomas. “”.

En una serie de autopsias la incidencia de adenomas no sospechados clínicamente tienen un rango de 2.7 a 27%. La Imagen de Resonancia Magnética (IRM), proporciona avances en la evaluación radiográfica de los pacientes que se sospecha que

tienen síndrome de Cushing hipofisario. Existen varios estudios que investigaron la IRM con la cirugía y el examen patológico en pacientes con enfermedad de Cushing. En un estudio ⁽⁸³⁾, de 12 pacientes con síndrome de Cushing hipofisario la IRM localizó 8 de 12 adenomas; con la adición del medio de contraste gadolinium, la IRM identificó 2 adenomas adicionales (10 de 12) y la TC de estos pacientes solo localizó 4 adenomas.

En otro estudio ⁽⁸⁴⁾, se examinaron 29 pacientes con sospecha de síndrome de Cushing hipofisario. De 26 pacientes con adenomas hipofisarios 21 fueron identificados por IRM. En ningún caso la TC demostró un adenoma cuando la IRM fue normal. Sin embargo en 9 casos con TC normal un adenoma fue correctamente localizado por IRM.

En otro estudio examinaron 8 pacientes específicamente porque tenían TC normal. Tres microadenomas fueron detectados antes de la aplicación del medio de contraste y 2 microadenomas adicionales fueron demostrados al aplicar el medio de contraste. La IRM proporciona una mejor identificación de los tumores hipofisarios productores de ACTH que la TC. Por lo tanto, puede ser considerada la prueba radiológica de elección para determinar los tumores hipofisarios productores de ACTH.

TRATAMIENTO

Cuando el tumor no es detectado por técnicas de imagen una exploración transesfenoidal de la glándula hipófisis es aún indicada y el tumor puede ser encontrado en aproximadamente 90% de los pacientes. La resección selectiva del tumor hipofisario productor de ACTH es el tratamiento de elección.

Independientemente de las series algunos centros han reportado la eficacia de este procedimiento (80 a 90% de remisión), y es muy baja la morbilidad. La indicación para este procedimiento es el diagnóstico bioquímico seguro. La muestra de ACTH del seno petroso se puede realizar preoperatoriamente para confirmar el gradiente hipofisario para una mejor localización del tumor. La hipertensión y la hiperglucemia pueden ser controladas antes de la cirugía y se pueden administrar glucocorticoides en el manejo perioperatorio. Chandler et al. reportó que la probabilidad de hallazgo de la patología hipofisaria y la correlación quirúrgica de esta enfermedad es alta cuando los pacientes tienen un patrón típico en las pruebas hipofisarias.¹⁸¹

Si el tumor es muy pequeño y no se puede localizar durante la cirugía, se puede realizar hipofisectomía o hemihipofisectomía en pacientes con lateralización en la muestra de ACTH del seno petroso. Estos procedimientos se realizan en adultos después de la vida reproductiva.

El daño quirúrgico de la hipófisis anterior es raro en aquellos pacientes en aquellos pacientes a los que se les ha realizado adenomectomía selectiva; sin embargo, se considera exitoso cuando los pacientes desarrollan insuficiencia suprarrenal secundaria transitoria los cuales requieren apoyo con glucocorticoides. Este procedimiento es menos exitoso en los pacientes con enfermedad de Cushing que presentan un macroadenoma o que tenga extensión supraselar.

El manejo postoperatorio debe incluir documentación del hipocortisolismo y mantener la terapia con hidrocortisona (25 a 35 mgs por día). A pesar de la terapia con esteroides estos pacientes pueden presentar un cuadro clínico con datos de disminución de los esteroides incluyendo fatiga, letargia, artralgias y depresión. Si estos síntomas son severos puede requerir aumento temporal en las dosis de hidrocortisona.

Aron et al discontinúan la terapia con hidrocortisona después de 4 a 6 meses de la cirugía y realizan una prueba rápida con ACTH (cosintropin) o prueba de estimulación (cortrosin que se aplican 0.25 mgs i.v y se toman niveles basales y a los 30 minutos), si la respuesta de cortisol a la ACTH está intacta (estos es, cortisol igual o mayor a 18 ug/dl), se discontinúa la dosis de mantenimiento de hidrocortisona; sin embargo, ellos aconsejan utilizar suplementos de hidrocortisona (50 a 80 mgs al día) durante los periodos de estrés o enfermedades durante el

primer año posterior a la cirugía. "" .

La hipoglucemia inducida con insulina también puede realizarse para evaluar la recuperación completa del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal.

La recurrencia de hipercortisolemia ha sido reportada posterior a la resección selectiva del tumor. Si la ACTH y el cortisol no caen a niveles bajos, y si estos tienen una respuesta normal en el postoperatorio temprano a la CRH la recurrencia es más probable.

Antes de la introducción de la microcirugía hipofisaria se realizaba la suprarrenalectomía total bilateral. Este procedimiento es aún empleado en pacientes en quienes otras terapias no han tenido éxito, pero el procedimiento produce hipoadrenalismo permanente lo cual requiere terapia de por vida con glucocorticoides y mineralocorticoides. La frecuencia de complicaciones es alta e incluye infección postoperatoria, daño pancreático y fenómenos tromboembólicos. Si un adenoma secretor de ACTH persiste este puede progresar causando complicaciones invasivas e hiperpigmentación (síndrome de Nelson).

Dentro de los 6 a 8 meses después de una cirugía transesfenoidal la recuperación de la función del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal y la función de otras hormonas trópicas usualmente

toman lugar. El hallazgo de una deficiencia transitoria de ACTH después de la resección del microadenoma favorece la hipótesis de una enfermedad de origen hipofisario .

La microadenomectomía transesfenoidal es también exitosa en niños y adolescentes con enfermedad de Cushing. Con un tratamiento exitoso el retardo en el crecimiento es reemplazado por un desarrollo normal; un tratamiento efectivo previene la fusión de la epífisis y la detención del crecimiento.

IRRADIACION HIPOFISARIA

Cuando la cirugía transesfenoidal tiene fallas o deaseamos formas alternativas de tratamiento la irradiación hipofisaria es una opción. El tipo de radioterapia utilizado más utilizado es con Cobalto 60 (^{60}Co). La dosis total recomendada es de 4000 a 5000 rads y se pueden obtener resultados favorables en 50% de los pacientes. Las mejores respuestas pueden ser observadas en pacientes con formas juveniles de la enfermedad o en adultos con más de 40 años de edad. Cuando la radioterapia es exitosa tiene algunas ventajas como remisión con preservación de la función hipofisaria y suprarrenal; el panhipopituitarismo raramente se desarrolla; la función reproductiva normal es restaurada cuando el paciente se encuentra en remisión; el reemplazo con esteroides no es necesario; la recurrencia es rara y la secreción de cortisol es normal y puede ser restaurado (el ritmo circadiano,

la supresión con dexametasona es normal). La mayor desventaja es la baja respuesta terapéutica y se pueden tomar de 6 a 18 meses antes de que se registre una remisión clínica y bioquímica. El ^{60}Co solo, no es adecuado en pacientes quienes tienen un síndrome de Cushing severo. Los síntomas pueden progresar con complicaciones severas y tal vez irreversibles.

La irradiación con partículas pesadas y la de protones tienen una alta frecuencia de mejoría o remisión como en un 80% y es más efectiva que el ^{60}Co en el tratamiento de síndrome de Cushing. Sin embargo, la prevalencia de panhipopituitarismo postradiación es alta.

Los implantes de oro ^{198}Au o itrium ^{90}Y demuestra respuesta parcial o completa en 77% de los pacientes con enfermedad de Cushing pero el tratamiento es también complicado por el panhipopituitarismo en 30 a 50% de los pacientes.⁽²²⁾

Dentro de las complicaciones postradioterapia las más frecuentes son el hipopituitarismo y raramente la necrosis cerebral que es vista con dosis altas. Esta complicación se puede presentar 2 a 20 años después de una terapia completa y la posibilidad puede ocurrir cuando los síntomas neurológicos, se desarrollan en pacientes con una historia de terapia con radiación para enfermedad hipofisaria.⁽²³⁾

Entre otras alteraciones se encuentran la necrosis del nervio óptico, neoplasias craneales, disminución de la agudeza visual y parálisis del oculomotor.

TERAPIA MEDICA

Varias drogas pueden ser utilizadas en el tratamiento del síndrome de Cushing y estas pueden actuar sobre neurotransmisores y disminuir la secreción de ACTH o inhibir la secreción de cortisol.

Dentro de los inhibidores de la secreción de ACTH se encuentran la ciproheptadina, bromocriptina y el valproato de sodio.

Los que inhiben la función de la glándula suprarrenal son la aminonoglutetimida, ketoconazol, metirapona, mitotane y trilostane.

CIPROHEPTADINA

es una droga con acciones antiserotonérgica, antihistáminica, anticolinérgica y antidopaminérgica. Aunque la remisión clínica y bioquímica de la enfermedad de Cushing ha sido bien reportada con el uso de este agente, en la experiencia de otros autores sugiere que es inefectiva. Krieger fue el primero en describir la ciproheptadina en pacientes con enfermedad de Cushing a dosis

de 24 mgs por día y fue capaz de suprimir los índices de secreción de cortisol en 3 pacientes por un periodo de 3 a 6 meses. Esto fue con una pronta y sustancial remisión clínica. El mecanismo por el cual la ciproheptadina causa este efecto es en hipotálamo que resulta en inhibición de la secreción de ACTH. A pesar de que hay numerosos reportes unos positivos y otros negativos de la capacidad de la ciproheptadina para suprimir clínica y bioquímicamente las manifestaciones de la enfermedad de Cushing. Krieger et al reportó que 60% de 40 pacientes tratados por varios médicos con ciproheptadina tuvieron resultados satisfactorios. El aumento de peso como un efecto indeseable ha sido descrito para el medicamento. La enfermedad recurre en muchos pacientes cuando interrumpen la terapia, pero algunos casos aislados han sido reportados que continúan en remisión después que la droga ha sido suspendida. Este medicamento puede administrarse con éxito en niños en quienes la cirugía hipofisaria es indeseable y durante el embarazo complicado con síndrome de Cushing.

BROMOCRIPTINA

es un agonista dopaminérgico que no ha sido consistentemente efectivo en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing. Se ha sugerido que la terapia con bromocriptina puede ser utilizada en pacientes con tumores del lóbulo intermedio. Sin embargo, la existencia de este tipo de tumor es controversial

y si se presenta puede representar un pequeño porcentaje de los pacientes. La dosis que se ha utilizado es de 10 a 20 mgs al día.

VALPROATO DE SODIO

Algunos reportes tienen demostrado que el tratamiento prolongado con este medicamento es asociado con mejoría del cuadro clínico y bioquímico de la enfermedad de Cushing. Este medicamento es dado en dosis de 200 mgs tres veces al día. El valproato de sodio disminuye los niveles séricos de ACTH y disminuye los 17 hidroxisteroides, 17 cetosteroides y niveles de cortisol libre. El mecanismo por el cual actúa no está bien definido y este puede suprimir la secreción de ACTH a través del ácido gama aminobutírico (GABA) o por efecto directo en el microadenoma.

También se ha sugerido que los pacientes que responden al valproato de sodio tienen tumores del lóbulo intermedio.

La supresión de la secreción de ACTH ha sido observada en pacientes con adenomas hipofisarios asociados con síndrome de Nelson.

INHIBIDORES DE LA FUNCION SUPRARRENAL.

AMINOGLUTETIMIDA

Inicialmente se utilizó como un anticonvulsivante y se notó que inhibe la secreción de cortisol y fue subsecuentemente demostrado en pacientes con carcinoma suprarrenal y enfermedad de Cushing ACTH dependiente. El mecanismo es por inhibición del colesterol y la conversión de este a pregnenolona en la corteza suprarrenal. Como resultado se inhibe la síntesis de cortisol, aldosterona y esteroides sexuales. Este medicamento puede ser usado en adultos y en niños en dosis de 0.5 a 2.0 grs. diarios. Los niveles de cortisol caen gradualmente y eventualmente los pacientes pueden necesitar glucocorticoides de reemplazo. Los efectos de la aminoglutetimida son rápidamente reversibles con la interrupción de la terapia. Causa alteraciones gastrointestinales como anorexia, náuseas, vómitos y neurológicas como letargia, sedación visión borrosa y también puede causar hipotiroidismo en 5% de los pacientes al igual que rash en los primeros 10 días de tratamiento. La cefalea se presenta cuando se dan dosis altas del medicamento.

KETOCONAZOL

Es un derivado del imidazol que inhibe la síntesis de ergosterol en hongos y el colesterol en mamíferos bloqueando la demetilación

del lanosterol. El ketoconazol inhibe en las mitocondrias el mecanismo dependiente del citocromo P-450. Usado en la práctica clínica como un antimicótico, es un potente inhibidor in vivo de la esteroidogénesis gonadal y suprarrenal. En hombres normales el ketoconazol administrado en dosis de 200 a 600 mgs por día inhibe la producción de testosterona. Este puede inhibir la producción de cortisol en pacientes con síndrome de Cushing.

Algunos reportes indican que los pacientes con enfermedad de Cushing responden rápidamente con desaparición de las manifestaciones clínicas y metabólicas en un período de 4 a 6 semanas de tratamiento. Cuando los pacientes son tratados con ketoconazol la insuficiencia suprarrenal es evitada disminuyendo la dosis lo suficiente para mantener niveles de cortisol normal. Las reacciones adversas más frecuentes con este medicamento son náuseas, vómitos, dolor abdominal, prurito en 1 a 3%. La hepatotoxicidad primaria de tipo hepatocelular puede ser asociada con el uso del medicamento. Este efecto puede ser monitorizado por pruebas de funcionamiento hepático tales como la fosfatasa alcalina, transaminasas y bilirrubinas, las cuales pueden ser medidas antes y durante el tratamiento.

El etomidate es un agente anestésico que contiene un imidazol que también puede ser utilizado para disminuir los niveles de cortisol y aldosterona. Esta droga también inhibe la beta hidroxilasa y su mecanismo es semejante al del ketoconazol.

METIRAPONA

Es un inhibidor de la 11 beta hidroxilasa el cual se puede utilizar en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Cushing. En dosis de 250 mgs dos veces al día o 1 gr cuatro veces al día. los pacientes experimentan remisión clínica y bioquímica. El periodo de tratamiento tiene un rango de 2 a 66 meses. La secreción de cortisol es disminuida mientras que la producción de 11 deoxycortisol y dehidroepiandrosterona son incrementados. La metirapona puede causar hipertensión y alcalosis hipocalémica como un resultado de la acumulación de 11 deoxicorticosterona. En pacientes con riesgo de crisis hipertensiva tales como el embarazo o mujeres con preclampsia. La metirapona puede precipitar una crisis hipertensiva y puede aumentar el hirsutismo por aumento en la producción de andrógenos. Las náuseas, vómitos y mareos pueden ocurrir en asociación con la ingesta del medicamento.

MITOTANE O p'DDD

Produce atrofia suprarrenal predominantemente de la zona fascicular y reticular. La remisión de la hipercortisolemia es registrada en aproximadamente 80% de los pacientes con enfermedad de Cushing y se puede presentar recaídas una vez que la terapia es descontinuada. Una combinación de radioterapia hipofisaria con ^{60}Co y el uso de mitotane puede ser empleada en el

tratamiento de los pacientes con esta enfermedad y 80% pueden presentar remisión clínica. La mitad de los pacientes tratados con esta combinación suprimen los niveles de cortisol en los primeros cuatro meses. La secreción de aldosterona usualmente no es afectada y los pacientes tratados con mitotane no requieren terapia con mineralocorticoides cuando se desarrolla insuficiencia suprarrenal. El mitotane puede producir anorexia, náuseas, diarrea, somnolencia, prurito, hipercolesterolemia e hipouricemia. Los niveles de fosfatasa alcalina pueden ocurrir como un resultado de los efectos hepatotóxicos. La hipouricemia es un hallazgo consistente que parece ser causado por un incremento en la depuración renal de ácido úrico. Los bajos niveles de tiroxina encontrados en los pacientes tratados con mitotane puede ser por la interferencia competitiva con el ensayo de la proteína ligadora de tiroxina. Los cambios en el ritmo de cortisol, cortisol libre urinario y niveles de cortisol séricos son requeridos para determinar la respuesta bioquímica al mitotane.

La dosis de mitotane empleada para el tratamiento de la enfermedad de Cushing es de 2 a 4 grs diariamente. El tratamiento puede ser iniciado con una dosis de 500 mgs dos veces al día e ir incrementando hasta un gramo cada seis horas son necesarios para registrar un efecto supresivo en suprarrenales. La respuesta ocurre dentro de los primeros 4 meses de tratamiento.

TRILOSTANE

Es un inhibidor de la 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa la cual resulta en la disminución de la conversión de pregnenolona a progesterona. El bloqueo de esta enzima resulta en disminución del cortisol en la zona reticular. Los pacientes tratados con trilostane en dosis de 1000 a 1500 mgs diarios los cuales muestran mejoría de las manifestaciones clinicas con disminución de un 50% del cortisol sérico.

JUSTIFICACION

La enfermedad de Cushing es un padecimiento frecuente dentro de la endocrinología, sin embargo en la última década no se tienen datos estadísticos del mismo en el Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G." del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Por tal motivo se consideró necesario realizar una revisión de casos de los últimos años, para conocer incidencia, cuadro clínico, curación, no curación y complicaciones postquirúrgicas en este hospital.

OBJETIVOS

Determinar la presentación de los datos clínicos más frecuentes encontrados en este padecimiento así como frecuencia de curación, no curación y complicaciones postquirúrgicas de los pacientes con enfermedad de Cushing en el Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G." del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de 1986 a 1993.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Revisión de casos:

Retrospectivo

longitudinal

descriptivo

observacional

UNIVERSO DE TRABAJO

Fueron los pacientes con enfermedad de Cushing atendidos en la consulta externa del Servicio de Endocrinología de 1986 a 1993 del Hospital de Especialidades " Dr. Bernardo Sepúlveda G. " del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

Edad	Años cumplidos.
Sexo	masculino/ femenino
Cuadro Clínico:	
Cara de luna llena	por apreciación clínica
Obesidad	en base a un índice de masa corporal mayor de 27.

Giba Dorsal	acumulación de grasa en la columna cervical, por valoración clínica.
Plétora facial	apreciación clínica.
Amenorrea	ausencia de menstruación en un período mayor de 6 meses.
Debilidad muscular	referida por el paciente.
Hipertensión arterial	cifras mayores de 140/90
Cefalea	referida por el paciente como dolor de cabeza generalizado de predominio frontal u occipital.
Estrías vinosas	líneas de color oscuro que se presentan principalmente en abdomen y extremidades con un ancho de 0.5 a 2.0 cms.
Acné	afección dermatológica caracterizada por retención de la secreción de las glándulas sebáceas o por alteraciones de carácter inflamatorio que se localizan principalmente en cara y tórax.
Alteraciones Psicológicas	por presentar cuadro de angustia, depresión, estrés, irritabilidad.
Equimosis	coloración violácea de la piel producida por la infiltración de sangre en el tejido celular subcutáneo o por rotura de vasos capilares.
Cálculos renales	determinados por estudios radiológicos.
Hiperpigmentación	pigmentación excesiva.

Osteoporosis	en base a estudios radiológicos y cuadro clínico.
Gastritis	inflamación aguda o crónica del estómago. Basado en cuadro clínico y endoscopia.
Micosis Superficiales	enfermedad producida por hongos. El diagnóstico se realizó en base a la presentación clínica.
Intolerancia a la glucosa	por determinaciones de glucosa mayor de 120 mgs y menor de 140 mgs; en algunos pacientes por curva de tolerancia oral a la glucosa (CTGO).
Diabetes	por dos determinaciones de glucosa mayor de 140 mgs o por una determinación mayor de 200 mgs. Así como por CTGO.
Curación	pacientes operados de la enfermedad de Cushing que presenten cortisol sérico menor a los parámetros de referencia (70 a 150 ng/dl) o cortisol urinario menor de 100 mcg/24 hrs en un periodo de 6 a 8 semanas después de la cirugía o por remisión del cuadro clínico.
No curación	cuando se encuentran las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la enfermedad de Cushing después de la cirugía hipofisaria comprobado por la elevación de los niveles

de cortisol sérico y/o urinarios después de un periodo de 6 a 8 semanas de la cirugía.

Diabetes insípida

por determinaciones de volúmenes urinarios mayor a 250 ml en 2 hrs con densidad urinaria menor de 1.005

Insuficiencia

Suprarrenal

basado en el cuadro clínico y niveles de cortisol por debajo de los valores de referencia.

SELECCION DE LA MUESTRA

Pacientes con el diagnóstico de enfermedad de Cushing que fueron atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades " Dr. Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período de 1986 a 1993.

CRITERIOS DE SELECCION

Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Cushing corroborado clínica, bioquímica y radiológicamente a los cuales se les realizó cirugía transesfenoidal.

Se excluyeron a los pacientes quienes no presentaran la mayoría de los datos completos en el expediente o por síndrome de Cushing por otras causas (suprarrenal, o secundario a la ingesta de medicamentos esteroideos).

PROCEDIMIENTO

Los datos se obtuvieron de los censos que se realizan en el servicio de Endocrinología o por documentos que se encuentran en el archivo seleccionando a los pacientes con enfermedad de Cushing de los cuales se obtuvo el nombre y número de afiliación, así como también de los pacientes que acudieron a la consulta

externa de neuroendocrinología. Posteriormente se acudió al archivo en donde se obtuvieron los expedientes y se llenó la hoja de recolección de datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Análisis de frecuencias.

Tablas de distribución.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En virtud de que fue un análisis basado en una revisión retrospectiva de los expedientes cuya identidad no se expuso en los resultados en forma individual no existe la posibilidad de prejuicio físico o moral.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

HUMANOS

Participaron en este estudio el autor así como el asesor del trabajo.

MATERIALES

Hojas de registro del servicio de Endocrinología y expedientes clínicos de pacientes del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda " del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

FINANCIEROS

Ninguno.

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

Se obtuvo una muestra de 21 pacientes de 1986 a 1993 a quienes se les realizó el diagnóstico de enfermedad de Cushing en el Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G." del Centro Médico Nacional Siglo XXI. De estos pacientes 19 eran del sexo femenino (90.4%) y 2 masculinos (9.6%) ver gráfica 1 con una edad promedio de 26.7 años y con un rango de 16 a 43 años.

El diagnóstico para la enfermedad de Cushing fue establecido en base a los datos clínicos de los pacientes, determinaciones de cortisol sérico y urinarios elevados, con pérdida del ritmo de cortisol y determinación de niveles de ACTH.

El diagnóstico específico de la enfermedad de Cushing fué en base a los resultados de la prueba de supresión con dexametasona y/o los resultados de los estudios radiológicos de la silla turca.

La cirugía transesfenoidal fue realizada en su mayoría por un solo neurocirujano de este Hospital.

La evaluación postoperatoria se realizó con determinación de cortisol sérico y urinario basal, así como determinación de otras hormonas como la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), prolactina (PRL), estradiol (E2),

testosterona y pruebas de funcionamiento tiroideo (PFT) así como la prueba de supresión con dexametasona a dosis única con 8 mgs.

El protocolo de Liddle completo postquirúrgico se les realizó a aquellos pacientes que presentaban niveles elevados de cortisol sérico y/o urinarios o en aquellos que no presentaban remisión del cuadro clínico.

RESULTADOS

De los 21 pacientes con enfermedad de Cushing (Gráfica 2 y 3) los hallazgos clínicos fueron los siguientes:

Cara de luna llena	90.4%
Obesidad	95.2%
Giba dorsal	100 %
Pletora facial	62.0%
Hirsutismo	95.2%
Amenorrea	79.0%
Hipertensión Arterial	85.7%
Debilidad muscular	57.0%
Cefalea	61.9%
Estrías	85.7%
Acné	80.9%
Alteraciones psicológicas	61.9%
Equimosis	57.0%
Cálculos renales	4.7%
Hiperpigmentación	16.2%
Osteoporosis	19.0%
Gastritis	26.0%
Micosis Superficiales	19.1%
Intolerancia a la glucosa	47.6%
Diabetes	42.9%

El índice de masa corporal fue de 28.3. De los pacientes estudiados 1 de ellos presentó escabiasis, estrongiloides estercolaris, uncinarias, prolapso rectal, gastritis atrófica, candidosis, panhipopituitarismo y un año con diez meses después de la cirugía se le realizó intervención quirúrgica por aneurisma de la comunicante posterior a la cual se le hizo clipaje.

Uno tuvo furunculosis, dermatitis seborreica y otro cursó con insuficiencia cardiaca congestiva y doble lesión mitral. Otro con cardiomiopatía dilatada.

Se detectó hipotiroidismo primario en un paciente. Cuatro de 21 pacientes presentaron hiperprolactinemia con una media de 40.9 ng/ml. Una paciente presentó elevación en los niveles de hormona del crecimiento e hiperprolactinemia.

De los 21 una paciente falleció inmediatamente después de la cirugía al parecer por complicaciones anestésicas.

A 18 se les realizó adenomectomía selectiva a 2 hipofisectomía parcial y a uno hipofisectomía total.

En 18 casos se documentó un adenoma hipofisario y en 3 se reportó hiperplasia de las células corticotrópicas.

De los 20 pacientes sin incluir la paciente que falleció 16 presentaron curación (80%) y cuatro pacientes no se curaron (20%).

Una paciente se embarazó posterior a la cirugía. La diabetes insípida ocurrió en 5 pacientes (30%), la cual fue transitoria.

Un 30% de los pacientes presentó insuficiencia suprarrenal a los cuales se les aplicó hidrocortisona 100 mgs i.v cada 8 hrs con remisión de la sintomatología.

Entre otras complicaciones uno presentó perforación de aracnoides en el diafragma selar, otros 3 ruptura de la mucosa nasal y uno de estos desgarró de aracnoides. No se encontraron casos de meningitis ni de fistulas de líquido cefalorraquídeo.

Los niveles de cortisol sérico en promedio se encontraron en: 322.10 ng/ml y el urinario 691 mcg/24 hs.

DISCUSION

La presentación del cuadro clínico fue parecida a la reportada por otros autores ver tabla 1. El dato que se presentó en todos los pacientes fue la giba dorsal. Llama la atención la alta frecuencia de intolerancia a la glucosa y de diabetes que según otros autores las cifras son menores. Tal vez la elevada frecuencia de estas alteraciones se debe a la predisposición que se encuentra en la población mexicana. Las alteraciones psicológicas fueron elevadas principalmente del tipo de la depresión, irritabilidad, angustia, llanto fácil que en nuestro estudio se presentó en un 61.9%. Aron et al las encontraron en un 85%. El acné se encontró en 80.9% a diferencia del 32% reportado por Boggan ⁽¹⁾ y 40% por Baxter ⁽²⁾. Otros de los datos importantes que encontramos fué la gastritis.

La adenomectomía transesfenoidal es un tratamiento exitoso y seguro para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing dependiente de hipófisis. Este proporciona una inspección directa de la hipófisis y permite la resección selectiva del tejido tumoral ⁽³⁾. Esta debe ser realizada por un cirujano con experiencia y con una técnica meticulosa que ofrezca la oportunidad cumpliendo los criterios de éxito en la terapia del síndrome de Cushing definido por Liddle: curar esta condición sin la necesidad de reemplazo con esteroides a largo tiempo, ni de

otras hormonas y que el paciente sea dejado con el eje hipotálamo-hipófisis intacto ⁽⁸⁰⁾.

En nuestra serie 20 pacientes con adenomas de hipófisis el 80% presentó remisión clínica y bioquímica. Otros autores como Burke et al ⁽⁸⁶⁾ encontró un 83% de curación de 58 pacientes, en 42 de 44 curados los niveles de cortisol fueron indetectables en 23 y normales en 19. Boggan et al ⁽¹⁾ en un estudio de 100 pacientes reportó 74% de curación. Guilhaume et al 1988 ⁽⁸⁷⁾ en 42/60 (70%); Chandler et al ⁽⁸⁸⁾ 21/33 (64%); Mampalan et al ⁽⁸⁹⁾ en 1988, 171/206 (79%); Kuyama et al 1981, 22/25 (88%); Salassa et al 1982, 77/97 (79%); Fahlbusch et al 1986, 71/96 (74%); Semple et al 1984, 15/19 (79%); Hardy et al 1982, 63/75 (84%); Thomas et al 1983, 13/16 (82%); Brand et al 1985, en 11/12 (93%); Biggos et al 1980, 16/24 pacientes con una curación de (67%). ⁽⁹⁰⁾.

Burch et al en 1983 ⁽⁹¹⁾ estudio los resultados de algunos centros de Estados Unidos y reportó que algunos tienen baja la frecuencia de cura con un rango de 10 a 100% y una media de 65%.

Tagliaferri et al ⁽⁹²⁾ en un estudio de 23 pacientes a quienes se les realizó adenomectomía selectiva presentaron una remisión bioquímica de 73.9% y concluye que esta alta frecuencia de remisión, y las bajas recurrencias con recuperación normal de la función hipofisaria, hacen a la cirugía transesfenoidal como un tratamiento efectivo para esta enfermedad.

En un estudio ⁽⁸⁾, de 34 pacientes operados de enfermedad de Cushing se describió que en la evaluación endocrina preoperatoria 19 pacientes tuvieron un patrón típico para tumores de hipófisis productores de ACTH y 11 pacientes tuvieron pruebas atípicas. El estudio histopatológico de la hipófisis se fundamentó en 95% de los pacientes con prueba endocrina típica y en 55% con pruebas atípicas. En 8 de 34 pacientes, se demostró tumor por TC que correlacionó con todos los hallazgos quirúrgicos. Los microadenomas fueron removidos en 25 pacientes y 22 demostraron remisión de los síntomas clínicos en el postoperatorio.

La diabetes insípida nosotros la encontramos en 30% de los pacientes la cual fue transitoria. Atkinson ⁽⁹⁾ la reportó en un 20% de los pacientes y menciona que otras complicaciones potenciales como el hipopituitarismo, rinorrea de líquido cefalorraquídeo meningitis, daño visual o disfunción del motor ocular e infecciones son infrecuentes. Mientras que McCance ⁽¹⁰⁾ encontró 10% de rinorrea de líquido cefalorraquídeo, 13% de meningitis y 3% para hipertensión intracraneal.

Tahir et al ⁽¹¹⁾ estudió 34 pacientes postoperados de enfermedad de Cushing y 7 de estos tuvieron recurrencias (20.6%) y el tiempo de recurrencia fué de 29 a 62 meses con una media de 40 meses por lo que recomienda seguimiento anual con determinaciones de cortisol libre urinario.

Algunas explicaciones para la falla en la cirugía ⁽⁸⁾ es la sobreproducción de CRH que puede ser múltiple; hiperplasia primaria de las células productoras de ACTH o por secreción de ACTH ectópica o oculta. Scherbaum et al ⁽⁹⁾ menciona que los autoanticuerpos para el tejido hipofisario también puede explicar la falla a la cirugía quien demostró que la presencia de estos tienen un resultado pobre en la cirugía hipofisaria.

Averignos et al ⁽¹⁰⁾ concluye que muchos de los pacientes con síndrome de Cushing tienen la respuesta a la CRH ovina suprimida durante el postoperatorio temprano y que una respuesta normal en el postoperatorio temprano en pacientes con enfermedad de Cushing pueden identificar a un subgrupo de pacientes en quienes está incrementado el riesgo de recurrencias de un tumor hipofisario residual.

Trainer et al ⁽¹¹⁾ menciona que la enfermedad de Cushing no recurre en ningún paciente con niveles indetectables de cortisol sérico (< 50 nmol/L) en el postoperatorio y que estos niveles pueden ser tomados como un marcador tumoral en los pacientes que tienen este padecimiento.

Otros autores ^(12,13) sugieren realizar la prueba de CRH 7-10 días después de la cirugía.

Fitzgerald et al ⁽¹⁴⁾ en un estudio de 12 pacientes postoperados

de la enfermedad de Cushing menciona que el hipercortisolismo causado por un microadenoma secretor de ACTH suprime la secreción hipofisaria normal de ACTH; esta supresión persiste en el postoperatorio pero que gradualmente se resuelve en muchos pacientes. Una respuesta normal del cortisol a la ACTH es una buena indicación de recuperación del eje hipófisis-suprarrenal. Y sugieren que el estudio de la función suprarrenal se realice 2 meses después de la cirugía y con intervalos de 4 a 6 meses hasta que sea normal la función suprarrenal. La prueba de estimulación con cortrosyn es adecuada para el seguimiento de estos pacientes. Toms et al ⁽⁸⁹⁾ realizó un seguimiento de 11 pacientes postoperados a quienes les realizó determinaciones de cortisol en diferentes tiempos y menciona que la medición de cortisol sérico en las primeras dos semanas y de 6 a 12 semanas después de la cirugía; si los niveles de cortisol permanecen bajos son buenos parámetros para continuar una remisión y que los niveles menores de 35 nmol/L sugiere un resultado favorable a largo tiempo. Su impresión es que la cirugía más radioterapia adjunta es más efectivo como una manera primaria de terapia aunque la confirmación requiere varios estudios.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Cushing se presenta principalmente en personas jóvenes.

Más frecuente en mujeres que en hombres con una relación de 9:1
La presentación del cuadro clínico fue parecido a lo reportado por otros autores.

Se obtuvo un 80% de curación y 20% no curaron.

La diabetes insípida se presentó en 30% de los pacientes al igual que la insuficiencia suprarrenal.

Se encontró microadenoma en 90% de los pacientes.

La determinación de cortisol urinario es un parámetro útil para el seguimiento de los pacientes con enfermedad de Cushing.

OBSERVACIONES

Una paciente se embarazó después de la cirugía.

Llamó la atención que algunas de las pacientes refieren su sintomatología durante o después de un embarazo.

El estudio de los pacientes con enfermedad de Cushing debe realizarse durante toda la vida por las recurrencias que se pueden presentar a largo plazo.

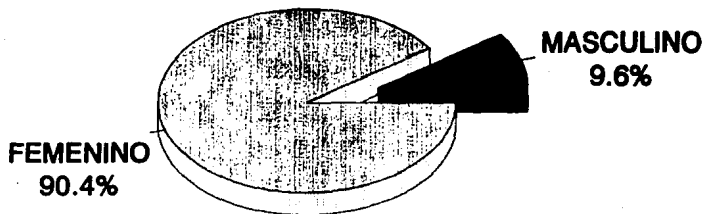
TABLA DE COMPARACION DE SIGNOS Y SINTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING

	RES	REPORTES POR OTROS AUTORES					
Obesidad	95.2%	86%	97%	94%	88%	91%	85%
Pletora Facial	62%	78%	89%	84%	-	31%	80%
Hirsutismo	95.2%	-	-	82%	52.9%	59%	75%
Amenorrea	79%	72%	86%	76%	17.6%	46%	75%
Hipertensión	85.7%	88%	84%	72%	64.7%	63%	75%
Debilidad muscular	57%	-	-	58%	-	34%	
Cefalea	57%	-	-	14%	15%	21%	10%
Estrías	85.7%	-	-	52%	55.8%	46%	50%
Acné	80.9%	-	-	40%	-	32%	35%
Alteraciones Psicológicas	61.9%	-	-	40%	47%	47%	85%
Equimosis	57%	68%	60%	36%	55.8%	54%	35%
Cálculos renales	4.7%	-	-	16%	-	10%	15%
hiperpigmentación	14.2%	-	-	6%	8.8%	18%	5%
Diabetes	42.8%	-	-	-	26.4%	32%	20%
Osteoporosis	19%	-	-	-	14.7%	29%	80%
Infecciones	19.1%	-	-	-	-	9%	50%
Giba dorsal	100%	-	-	-	-	-	-
Edema	-	-	-	18%	-	15%	
Insuficiencia cardiaca	5%	-	-	22%	-	2%	-

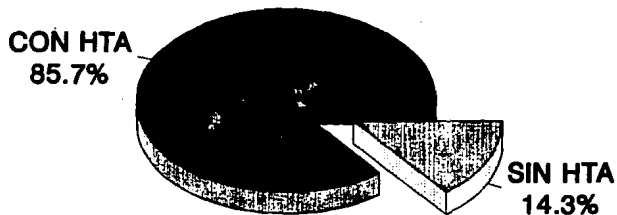
* CONSULTAR REFERENCIAS. La 1ª columna nos proporciona los resultados del autor; la 2ª y 3ª. corresponde a la referencia 42 la 4ª a la referencia 7; la 5ª a la referencia 24; la 6ª a la referencia 1 y la última a la referencia 2

ENFERMEDAD DE CUSHING

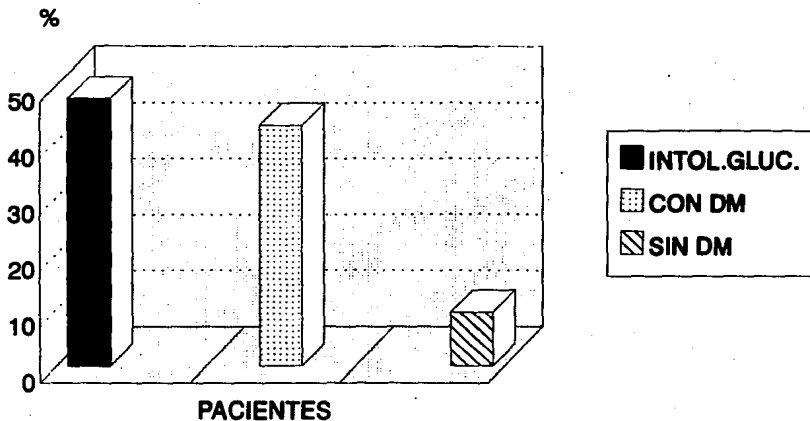
DISTRIBUCION POR SEXO



ENFERMEDAD DE CUSHING HIPERTENSION



ENFERMEDAD DE CUSHING DIABETES MELLITUS



SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
HE CMN SXXI 1993
GRAFICA 3

BIBLIOGRAFIA

1. Boggan JE, Tyrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgical management of Cushing's disease. J Neurosurg 1983;59:195-200.
2. Aron DC, Findling JW, Tyrell JB. Cushing's Disease. Endocrinology and Metabolism Clinics 1987;16:705-30.
3. Becker KL. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. JB Lippincott Company. Philadelphia. 1990. 595-600.
4. Teasdale G. Surgical Management of Pituitary Adenoma. Clinics in Endocrinology and Metabolism 1983;12:789-823.
5. Flores GM. Enfermedad de Cushing, dos décadas de Experiencia. Tesis de Postgrado. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). México D.F 1985;1-17.
6. Kaye TB, Crapo L. The Cushing Syndrome: An Update on Diagnostic Test. Ann Intern Med 1990;112:434-44.

7. Felig P, Baxter JD. Endocrinology and Metabolism. Segunda Edición. McGraw Hill Book Company. United State of America. 1987;599-620.
8. Carpenter PC. Cushing's Syndrome: Update of Diagnosis and Management. Mayo Clin Proc 1986;61:49-58.
9. Carpenter PC. Diagnostic Evaluation of Cushing's Syndrome. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1988;17:445-72.
10. Kovacs K, Horvath E. Pathology of Pituitary Tumors. Endocrinology and Metabolism Clinics 1987;16:529-51.
11. Kannan CR. The Pituitary Gland. Plenum Medical Book Company. United States of America. 1987:235-93.
12. Tyrell JB, Forsham PH. Síndrome de Cushing. Greenspan FS. Endocrinología Básica y Clínica. Segunda Edición. El Manual Moderno. México D.F. 1988:292-302.
13. Laundblad JR, berts JL. Regulation of proopiomelanocortin gene expression in pituitary. Endocr Rev 1988;9:135-58.
14. Smals AG, Kloppenborg PW, Benraad TJ. Plasma testosterone

profiles in Cushing's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1977;45:60.

15. Kovacs K, Horvath E. Tumors of the Pituitary Gland. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D:C. 1983;134-64.
16. Graham BS, Tucker WS. Opportunistic infections in endogenous Cushing's Syndrome. Ann Intern Med 1984;101:334-38.
17. Starkman MN, Schteingart DE. Neuropsychiatric manifestation of patients with Cushing's syndrome. Arch Intern Med 1981;141:215-19.
18. Canalis E. Growth Factors and Their Potential Clinical Value. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:1-4.
19. Manni A, Latshaw RF, Page R, Santen RJ. Simultaneous bilateral venous sampling for adrenocorticotropin in pituitary venous drainage. J Clin Endocrinol Metab 1983;57:1070-73.
20. Oldfield EH, Chrousos GP, Shulte HM et al. Preoperative lateralization of ACTH secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. N Engl J Med 1985;312:100-3.

21. 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;163:421-6.
22. Barrow N, Wortzman G, Newcastle NB, Holgate RC, Kovacs K. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in and unselected autopsy series. N Engl J Med 1981;304:1568.
23. Mampalam TJ, Tyrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease: a report of 216 cases. Ann Intern Med 1988;109:487-93.
24. Chandler WF, Schteingart DE, Lloyd RV, McKeever PE, Ibarra-Perez. Surgical treatment of Cushing's disease. J Neurosurg 1987;66:204-12.
25. Schteingart DE. Cushing's Syndrome. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1989;18:311-38.
26. Burke CW, Adams CB, Esiri MM, Morris C, Bevan JS. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: Does what is Removed Determine the Endocrine outcome ?. Clin Endocrinol 1990;33:525-37.

27. Guillaume B, Bertagna X, Thomsen M, et al. Transsphenoidal Pituitary Surgery for the treatment of Cushing's Disease: Results in 64 patients and Long Term Follow-up studies. J Clin Endocrinol Metab 1988;66:1056-64.
28. Bigos ST, Somma M, Rasio E, et al. Cushing's Disease: Management by Transsphenoidal Pituitary Microsurgery. J Clin Endocrinol Metab 1980;50:348-54.
29. Pieters GF, Hermus AR, Meijer E, Smals AG, Kloppenborg PW. Predictive factors for Initial Cure and Relapse Rate After Pituitary Surgery for Cushing's Disease. J Clin Endocrinol Metab 1989;69:1122-6.
30. Atkinson AB. The treatment of Cushing's syndrome. Clinical Endocrinology 1991;34:507-13.
31. Burch W. A survey of results with transsphenoidal surgery in Cushing's disease. N Engl J Med 1983;308:103-4.
32. Scherbaum WA, Glueck M, Schrell U, Fahlbusch R, Pfeiffer EF. Autoantibodies to pituitary corticotropin-producing cells: possible marker for unfavourable outcome after pituitary microsurgery for Cushing's disease. Lancet 1987;1:1394-7.

33. Fitzgerald PA, Aron DC, Findling JW. Cushing's Disease: Transient Secondary Adrenal Insufficiency after Selective Removal of Pituitary Microadenomas; Evidence for a Pituitary Origin. J Clin Endocrinol Metab 1982;54:413-22.
34. Scherell U, Fahlbusch R, Buchfelder M, Riedl S, Stalla G, Muller OA. Corticotropin-Releasing Hormone Stimulation Test Before and After transsphenoidal Selective Microadenomectomy in 30 Patients With Cushing's Disease. J Clin Endocrinol Metab 1987;64:1150-59.
35. Chrousos GP, Schulte HM, Oldfield EH, Gold PW, Cutler GB, Loriaux DL. The corticotropin-releasing factor stimulation test: an aid in the evaluation of patients with Cushing's syndrome. N Engl J Med 1984;310:622.
36. Trainer PJ, Lawrie HS, Verhelst J, et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. Clinical Endocrinology 1993;38:73-8.
37. Tagliaferri M, Berselli ME, Loli P. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease. Acta Endocrinologica (Copenh) 1986;113:5-11.

38. Tahir AH, Sheeler LR. Recurrent Cushing's Disease After Transsphenoidal Surgery. Arch Inter Med 1992;152:977-81.
39. Toms GC, McCarthy MI, Niven MJ, Ortev CH, King TT, Monson JP. Predicting Relapse After transsphenoidal Surgery for Cushing's Disease. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:291-4.
40. McCance DR, Gordon DC, Fannin TF, et al. Assessment of endocrine function after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. Clinical Endocrinology 1993;38:79-86.
41. Wilson DJ, Foster DW. Hipófisis Anterior. Williams Endocrinología. Séptima Edición. Editorial Medica Panamericana. Buenos Aires Argentina 1989. Tomo 1. 811-74.
42. DeGroot LJ. Cushing Syndrome. Endocrinology. Saunders Company. Segunda Edición. Estados Unidos de America. Volumen 2.1991: 1660-75.
43. Avgerinos PC, Chrousos GP, Nieman LK, Olfield EH, Loriaux DL, Cutler GB. The Corticotropin-Releasing Hormone Test in the Postoperative Evaluation of Patients with Cushing's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1987;65:906-13.