



11227
3
2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL
"LA RAZA" I.M.S.S.**

**NEOPLASIAS DE GLANDULAS SUPRARRENALES,
EXPERIENCIA EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
DEL HECMN "LA RAZA" Y REVISION DE LA LITERATURA**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DR. JUAN ALBERTO AGUILAR MARTINEZ



IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

México, D.F.
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Marzo de 1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 esta 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.

AUTORIZARON LA PRESENTACION DE TESIS, QUE PARA OBTENER
EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA EL MEDICO
EL DR. JUAN ALBERTO AGUILAR MARTINEZ:

DR. FELIPE INIESTRA FLORES
ASESOR DE TESIS.



DR. C. RAUL ARIZA ANDRACA.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA.

DR. ALBERTO C. FRATI MUNARI
JEFE DE LA DIVISION DE MEDICINA INTERNA.

DR. ARTURO ROBLES PARAMO.
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION MEDICA
E INVESTIGACION.



hospital de especialidades

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

"A la memoria de mi padre,
por el sueño hecho realidad.

A mi madre y a mis herma
nos por la unidad.

A mi tío Eduardo por su
cariño entrañable.

Finalmente a la dicha --
más grande de mi existencia:
Madeleyne; mi compañera y -
nuestras hijas, Made y Joce
lyne".

INDICE

Presentación	i
Firmas de autorización	ii
Dedicatoria	iii
Introducción	1-2
Caso Clínico 1	3-5
Caso Clínico 2	6-8
Caso Clínico 3	9-12
Revisión de la literatura	13
Aldosteronismo primario	13-20
Síndrome de Cushing	21
a) Fisiopatología	25-28
b) Carcinoma suprarrenal	29
Conclusiones	30-31
Bibliografía	32-33

INTRODUCCION

Virtualmente cualquier neoplasia adrenal puede evidenciarse con imágenes abdominales de alta resolución; dichas, pueden ser silenciosas desde el punto de vista clínico. Una vez identificada la lesión debe ser caracterizada al respecto de su estado funcional y potencial maligno. (1)

En este sentido; distintos síndromes clínicos ocurren cuando un exceso de hormonas adrenocorticales se producen. Así el exceso de cortisol está asociado con el síndrome de Cushing, el exceso de aldosterona causa aldosteronismo y el exceso de andrógenos adrenales causa virilización. Estos síndromes no siempre en forma aislada y pueden tener características que se superponen. (2)

Antes de 1974, había 178 casos de tumores adrenocorticales no funcionales. (3) Desde entonces, la introducción de la tomografía axial computadorizada (TAC) y más recientemente -- las imágenes de resonancia magnética nuclear (IRM), ambas de alta resolución; han resultado en la identificación durante la vida del individuo de neoplasias suprarrenales tan pequeñas como de 5 mm de diámetro en 1 - 10% de los pacientes estudiados por razones diferentes a la sospecha de enfermedad adrenal. Estos datos confirman aquellos de series de autopsia que documentan nódulos minúsculos y macroscópicos en un 2 a 9% de los pacientes sin evidencia premortem de disfunción suprarrenal. (4) En resumen la prevalencia estimada de

carcinoma suprarrenal silencioso es menor a 1 en 250,000 -- mientras que la presencia de grandes adenomas, pero benignos se estima es 1 en 4,000.

Por si el panorama no fuera aún suficiente, series de autopsia documentan que las metástasis adrenales ocurren en hasta el 27% de los pacientes con cáncer. Ocasionalmente las metástasis adrenales pueden ser el único sitio de diseminación y su presencia modifica la estadificación. (5)

La consideración de la etiología de una masa suprarrenal incluye neoplasias de todas las zonas corticales y la médula metástasis, enfermedades infiltrativas y enfermedades enmascaradas (o que provienen de estructuras adyacentes).

La identificación clara de una neoplasia hormonalmente activa; hipersecretora promoverá una consideración temprana de adrenalectomía y no constituiría un dilema clínico. (6)

Este trabajo analizará la experiencia clínica referente a las neoplasias de la corteza adrenal, manifestada como una diversidad clínica y bioquímica de síndromes endocrinos con importantes implicaciones que aluden a su fisiopatología y -- respuesta al tratamiento. Caracterizará a los pacientes con neoplasias primarias suprarrenales captados por el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza"; dependiente del Instituto Mexicano del Seguro Social, en los últimos 5 años y revisar la literatura que al respecto exista.

CASO CLINICO 1

F.E.P. Masculino de 35 años de edad, que es ingresado al servicio de Medicina Interna para protocolo de hipertensión arterial sistémica. Al interrogatorio intencionado; la hipertensión arterial con una evolución de 5 años y tratamiento irregular con calcioantagonistas y antagonistas alfa adrenérgicos. En el último año ha presentado cuadros de disminución de la fuerza muscular que han sido manejados con potasio parenteral y respuesta parcial.

La exploración física mostró: TA 150/105 mmHg., FC 72x', - FR 18x', Temp 37°C. Paciente asténico, con buena coloración e hidratación de tegumentos, área cardiovascular con ruidos cardiacos rítmicos de buena intensidad sin agregados. Área pulmonar sin integración de síndrome pleuropulmonar.

Abdomen sin visceromegalias, sin datos de irritación peritoneal, extremidades inferiores sin edema.

El laboratorio de relevancia mostró:

1. Potasio de 2.8 mEq/l, Sodio de 146 mEq/l.
2. Renina plasmática de 0.8 ng/ml. Aldosterona plasmática 500 ng/dl. Prueba en bipedestación: aldosterona plasmática de 360 ng/dl.
3. Prueba de supresión con solución fisiológica: inicial de 700 ng/dl, aldosterona plasmática final de 690 ng/dl.
4. Aldosterona plasmática en vena suprarrenal derecha 1000 ng dl. Renina indetectable.

5. TAC de suprarrenales: tumoración homogénea dependiente de la suprarrenal derecha con diámetro longitudinal de 27.5 mm. Suprarrenal izquierda de características normales.
6. Venografía suprarrenal compatible con aumento de tamaño de la glándula suprarrenal derecha.

El paciente fué sometido a suprarrenalectomía derecha, con glándula suprarrenal de 3.5 cm. El reporte histopatológico fué el de un adenoma suprarrenal. La tensión arterial se normalizó y no fué necesaria la administración de antihipertensivos en el seguimiento de un año. (Ver imágenes 1 y 2).



Imagen 1.



Imagen 2.

CASO CLINICO 2

R.N.F. Masculino de 53 años de edad, que ingresa al servicio de Medicina Interna por pérdida ponderal de 20 Kg. en los últimos seis meses; diez días antes de su ingreso fiebre vespertina cotidiana no cuantificada, dolor torácico izquierdo, tos en forma de accesos, productiva, disneizante, no cianosante y dificultad respiratoria de 48 hr de evolución.

La exploración física mostró a un paciente caquéctico, con palidez de tegumentos ++, ausencia de adenomegalias en cadenas cervicales, axilares e inguinales. Los ruidos cardiacos rítmicos con taquicardia sinusal de 105 x' en presencia de fiebre de 38°C. Polipneico (FR de 30x'), el ruido respiratorio con síndrome de condensación en subescapular izquierdo. Abdomen sin megalias, sin datos de irritación peritoneal. Hipotrofia muscular generalizada.

Estudios diagnósticos:

1. Hb de 11 gr/dl, Hto 33%, CMHG 30, VCM 83, leucocitos de 6500 diferencial normal.
2. Teleradiografía de tórax con opacidad triangular sistemática de vértice hilar y presencia de broncograma aéreo. Además nódulo en lóbulo superior derecho de aproximadamente 4 cm de diámetro. (Imagen No. 3)
3. TAC abdominal: suprarrenal izquierda aumentada de tamaño, heterogenea, con coeficientes de atenuación de 45 y 34 UIH,

con diámetro longitudinal de 35 mm; diámetro transversal -- de 27 mm, con presencia de adenopatía múltiple retroperi -- toneal. (Ver imágenes 4 y 5)

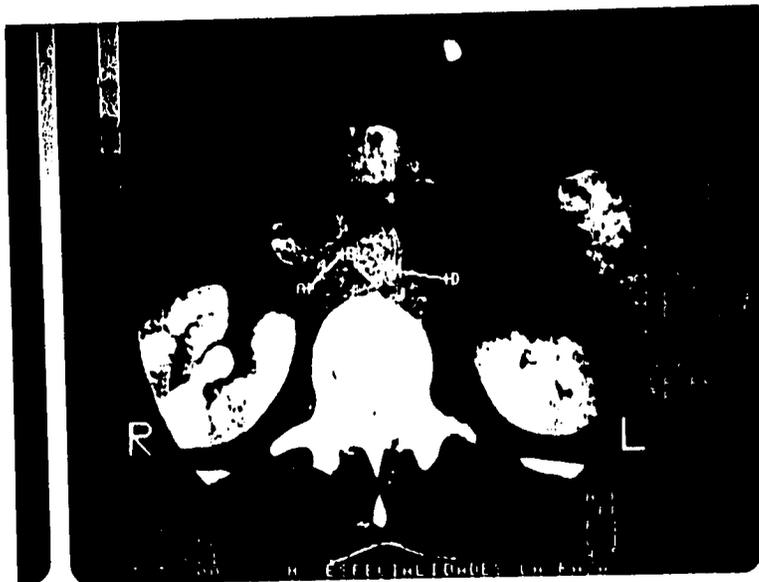
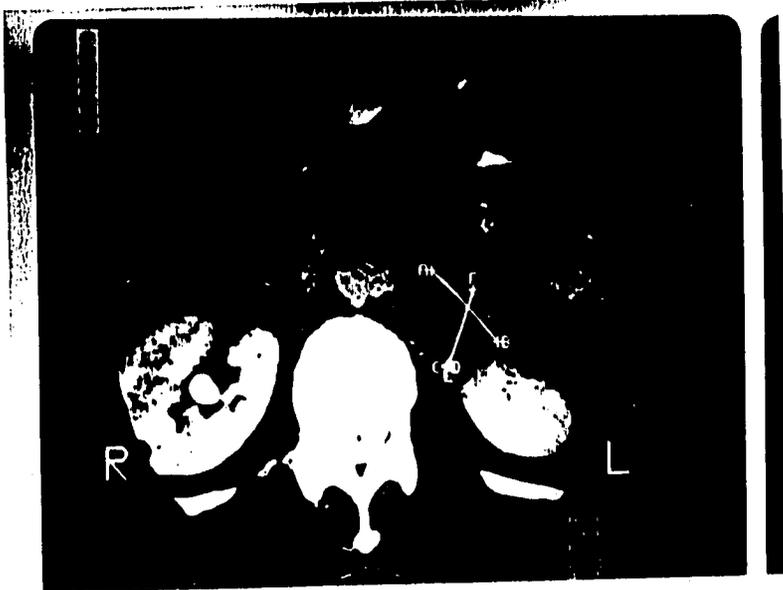
4. Biopsia de glándula suprarrenal dirigida por TAC compatible con adenocarcinoma suprarrenal.
5. Biopsia de nódulo pulmonar compatible con metástasis de -- adenocarcinoma de suprarrenal.

El paciente fué enviado a Oncología de CMN Siglo XXI, que -- dando fuera de tratamiento oncológico, falleciendo un mes des -- pués del egreso hospitalario.



Imagen 3.

Imágenes 4 y 5.



CASO CLINICO 3

R.R.P. Femenino de 27 años de edad, con cuadro de un año de - evolución caracterizado por aumento ponderal de 20 Kg., cambios de personalidad, amenorrea secundaria, fatiga, equimosis en miembros inferiores, estrías cutáneas violáceas, edema de miembros inferiores y dolor a nivel de la articulación coxofemoral derecha limitación funcional.

La exploración física mostró TA de 160/100 mmHg, FC 72x', - FR 18x', Temp 37°C, peso de 78 kg. Obesidad centripeta, facies pletórica, exoftalmos de ojo derecho; giba dorsal.

Area cardiovascular con ruidos cardiacos rítmicos de buena intensidad, sin S3 o S4. Area pulmonar sin integración de drome pleuropulmonar. Abdomen sin datos de irritación peritoneal. Disminución de los arcos de movilidad de la cadera derecha en un 50%. Edema ++, hasta tercio proximal de ambas piernas. Estrías cutáneas violáceas en miembros superiores e inferiores y a nivel de gluteos.

Estudios diagnósticos:

1. Glucosa de 110 mg/dl, calcio en orina 12 mg/vol., hidroxiprolina de 19.8 mg/gCr.
2. Cortisol plasmático de 45 mcg/dl, prueba de supresión con dexametasona 19 mcg/dl, ACTH de 19 pcg/ml.
3. Densitometría ósea: Fémur: contenido mineral total 17.65 - gr. Densidad mineral total 0.596 gr/cm³. Porcentaje del -

promedio observado normalmente a su edad 61%. Porcentaje respecto al máximo observado en la juventud 61%.

Riesgo de fractura: Aumentado. Densidad ósea 39% menor al óptimo esperado para su edad.

Columna lumbar: Contenido mineral total 39.19 gr. Densidad mineral total 0.759 gr/cm³. Porcentaje respecto al promedio observado normalmente a su edad 73%. Porcentaje respecto al valor máximo observado en la juventud 73%.

Riesgo de fractura: Moderado. Densidad ósea 27% menor al óptimo esperado para su edad.

4. TAC de suprarrenales con tumoración homogénea de 3 cm de diámetro dependiente de la glándula suprarrenal derecha, con un coeficiente de atenuación de 72 UH. (Imágenes 6 y 7).

La paciente fue sometida a suprarrenalectomía derecha, con hallazgos histopatológicos compatibles con adenoma suprarrenal derecho. El seguimiento de la paciente mostró mejoría de todas las manifestaciones; excepción hecha del exoftalmos. Se buscaron otras causas condicionantes de dicha alteración, documentándose ANCA- C 1:512 seis meses después del diagnóstico de síndrome de Cushing aunado a deterioro de la función renal con depuraciones de creatinina de 25 ml/min; sin alteraciones en el sedimento urinario. Se sometió a biopsia renal percutánea con datos compatibles con glomerulonefritis focal y segmentaria por Granulomatosis de Wegener.

La paciente fue sometida a 6 pulsos mensuales de ciclofos-

famida y prednisona oral con reducción progresiva hasta sus--
pender; con remisión de los datos clínicos e inmunológicos.

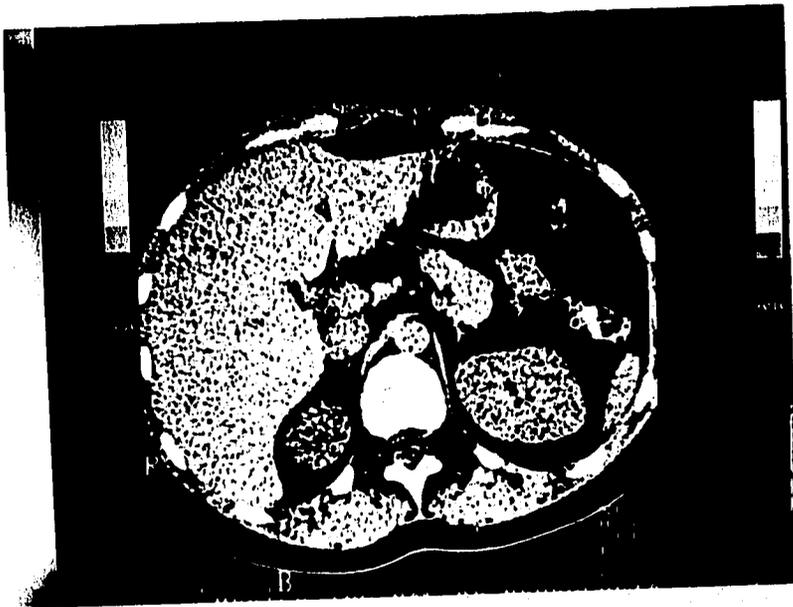


Imagen 6.

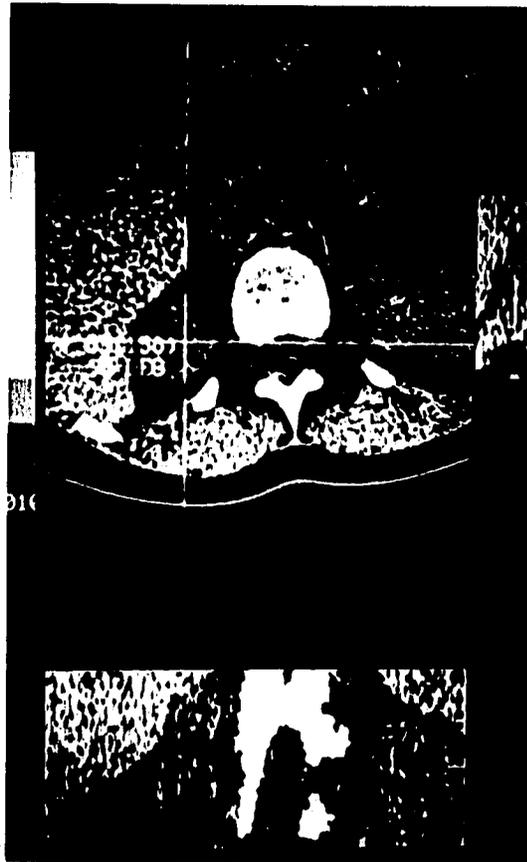


Imagen 7.

Una vez presentados los casos clínicos que a la presente revisión atañen realizaremos una división con fines didácticos de las distintas entidades por síndromes endocrinos de hipersecreción:

ALDOSTERONISMO PRIMARIO

En el caso original de secreción inapropiada y excesiva de aldosterona, la enfermedad fué el resultado de un adenoma suprarrenal productor de aldosterona (Síndrome de Conn). (7)

Aldosteronismo es un síndrome asociado a hipersecreción de el mineralocorticoide mayor aldosterona. Aldosteronismo primario significa que el estímulo para la excesiva producción de aldosterona reside dentro de la glándula suprarrenal, en el aldosteronismo secundario el estímulo es extraadrenal.

El aldosteronismo primario está caracterizado por hipertensión, hipokalemia y actividad disminuida de renina plasmática durante la bipedestación o por la infusión de angiotensina II; de este modo, la aldosterona es secretada de forma independiente al sistema renina - angiotensina. (8)

Una causa menos comun de este síndrome es el hiperaldosteronismo idiopático, caracterizado por hiperplasia no adenomatosa y baja actividad de renina plasmática, en que la glándula suprarrenal usualmente responde a la angiotensina II. Sin embargo este síndrome tiene considerable heterogeneidad fenotípica, con variantes diagnósticas que difieren por el grado

de respuesta a la angiotensina.

Tunny y colaboradores han correlacionado la magnitud de esta respuesta de la aldosterona con la proporción de células glomerulares presentes en el tumor. Esta diversidad bioquímica esta también manifestada por patrones característicos del metabolismo esteroide. En los adenomas, los niveles de la C-18 metiloxidación del cortisol (18 oxocortisol y 18 hidrocortisol) exceden a los observados en el hiperaldosteronismo idiopático y estuvieron elevados en pacientes que se curaron por adrenalectomía. (9)

La presencia de un adenoma suprarrenal que produce aldosterona es considerada la característica clínica más importante que distingue el aldosteronismo primario que es curable -- por cirugía. Sin embargo, varios estudios han mostrado que -- las oportunidades para lograr erradicar la hipertensión son -- menos predecibles que aquellas para las anomalías bioquímicas relacionadas. De acuerdo a esto, algunos estudios muestran -- que solamente el 50% de los pacientes con adenomas fueron normotensos 5 años después de la adrenalectomía y que pacientes de grupos etarios mayores requirieron medicación antihipertensiva preferentemente. (10)

La hipersecreción continua de aldosterona incrementa el intercambio en el túbulo distal del sodio intratubular por secreción de potasio e hidrogeniones, con depleción progresiva del potasio corporal y desarrollo de hipokalemia. La mayoría de los pacientes tienen hipertensión diastólica, usualmente --

sin marcada severidad. La hipertensión es probablemente debida al incremento en la reabsorción de sodio y expansión del volumen extracelular. La depleción de potasio es responsable de la debilidad muscular y fatiga y está relacionada al efecto de la depleción de potasio en la membrana muscular. La poliuria resulta de deterioro de la capacidad de concentración y se encuentra asociada con polidipsia. Son frecuentes los signos electrocardiográficos de depleción de potasio.

En casos de larga duración, la nefropatía con azoemia puede estar asociada a insuficiencia cardiaca congestiva y edema. (2)

Los resultados de laboratorio dependen de la duración y severidad de la depleción de potasio. Una prueba de concentración nocturna revela deterioro para concentrar la orina, probablemente secundaria a la hipokalemia. El pH urinario es neutro o alcalino a consecuencia de la secreción excesiva de amonio con iones de bicarbonato para compensar la alcalosis metabólica. Las pruebas de secreción glucocorticoide y androgenica están dentro del rango normal.

La hipokalemia puede ser severa y reflejar la depleción significativa de potasio corporal. La hipernatremia es debida a la retención de sodio y una pérdida concomitante de agua por poliuria. La alcalosis metabólica y elevación del bicarbonato sérico son un resultado de la pérdida de hidrogeniones hacia la orina y migración intracelular.

En un análisis retrospectivo de los registros médicos en

The Cardiovascular Center of the New York Hospital - Cornell Medical Center; indicó que 82 pacientes con aldosteronismo -- primario fueron evaluados de 1976 a 1991. Este diagnóstico -- fué establecido por los siguientes criterios: 1) Hipertensión 2) proporciones elevadas de excreción urinaria de aldosterona determinada por un nomograma que relaciona la excreción urinaria de sodio en 24 hr. con la aldosterona urinaria y actividad de renina plasmática (11); 3) Baja actividad de renina -- plasmática (en la mayoría de los pacientes); e 4) hipokalemia que fué espontánea o inducida por diuréticos y asociada con pérdida renal de potasio inapropiada (mayor a 40mmol/d).

Se diagnosticaron adenomas (n=52) cuando un tumor adrenal fué observado por tomografía axial computada realizada con contraste. Cuando fué posible, esto se corroboró por lateralización de secreción adrenal de aldosterona por una muestra venosa adrenal o evidencia de autonomía funcional, definida por una falla del nivel plasmático de aldosterona para incrementarse cuando el paciente se colocó en bipedestación. Se confirmó un adenoma quirúrgicamente en 47pacientes. Los 5 restantes rechazaron la cirugía y se trataron médicamente.

El aldosteronismo idiopático se diagnosticó en 22 pacientes cuyas tomografías mostraron hiperplasia adrenal unilateral o bilateral. Se trataron con antihipertensivos. Ocho pacientes con hiperplasia no adenomatosa se sometieron a adrenalectomía a causa de que la evaluación preoperatoria sugería un adenoma suprarrenal, 3 de estos 8 pacientes tuvieron mues-

tras adrenales y secreción lateralizada de aldosterona.

En 56 pacientes (34 con adenomas y 22 con hiperplasia), -- las medicaciones se suspendieron aproximadamente 2 semanas -- antes de la evaluación hemodinámica, bioquímica y hormonal (- para la espironolactona, un mínimo de 1 mes).

Los ensayos para actividad de renina plasmática, aldosterona urinaria y plasmática, cortisol y niveles de péptido natriurético se detallan en publicaciones previas. (12)

Una prueba de estimulación postural positiva resulta definida por un nivel de aldosterona plasmática que fuera bien más bajo que el nivel basal supino o que se incrementa menos del 30% del valor inicial. (13)

Las muestras de aldosterona provenientes de vena adrenal se obtuvieron utilizando cateterización percutánea. Se definió lateralización de la secreción adrenal de aldosterona como una proporción de valor de vena adrenal [niveles de aldosterona/ cortisol]/ vena cava inferior [niveles de aldosterona/ cortisol] mayores de 1.0 desde la vena adrenal ipsilateral y 1.0 o menos para la vena adrenal contralateral. (14)

Los valores de laboratorio donde los pacientes no recibían medicación se muestran en la tabla 1. Se calcularon los intervalos de confianza para las diferencias en promedios de muestra. El análisis de Chi cuadrada se utilizó para evaluar diferencias en el número de pacientes en los grupos de diagnóstico para características demográficas, presión sanguínea y datos de laboratorio.

Tabla 1. Presión sanguínea y valores de laboratorio antes de tratamiento.

Variable.	Adenoma	Hiperplasia	Valor de P
Tensión sistólica mmHg.	184	161	-0.001
Tensión diastólica mmHg	112	105	0.03
Aldosterona urinaria mcg/d	64	27	0.2
Actividad renina ng/ml	0.33	0.51	+0.2
Na sérico mmol/L	143	142	+0.2
K sérico mmol/L	3.0	3.5	-0.001
CO2 sérico mmol/L	32	29	0.001
Peptido natriurético fmol/ml	32	13	0.008
Proteinuria mg/d	226	184	+0.2
18-oxocortisol mcg/d	43	14	0.02
18-hidroxicortisol mcg/d	182	70	0.02

Los resultados de búsqueda diagnóstica de los pacientes -- con este síndrome son ambiguos, especialmente cuando el potasio sérico está dentro del rango normal.

El algoritmo diagnóstico de la Fig. 2 puede ser útil para dirigir el tratamiento cuando las pruebas bioquímicas de escrutinio indican aldosteronismo primario. Si se identifica una masa adrenal solitaria unilateral inequívocamente mediante la tomografía axial computada de la glándula suprarrenal en un paciente con criterios bioquímicos para aldosteronismo primario, la cirugía está indicada. (8)

Los datos de seguimiento estuvieron disponibles para 43 pacientes con y 25 pacientes sin adenomas en periodos de 2 semanas a 15 años, los resultados terapéuticos se muestran en la Fig. 3.

Fig. 2 ALGORITMO PARA EVALUACION Y TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ALDOSTERONISMO PRIMARIO.

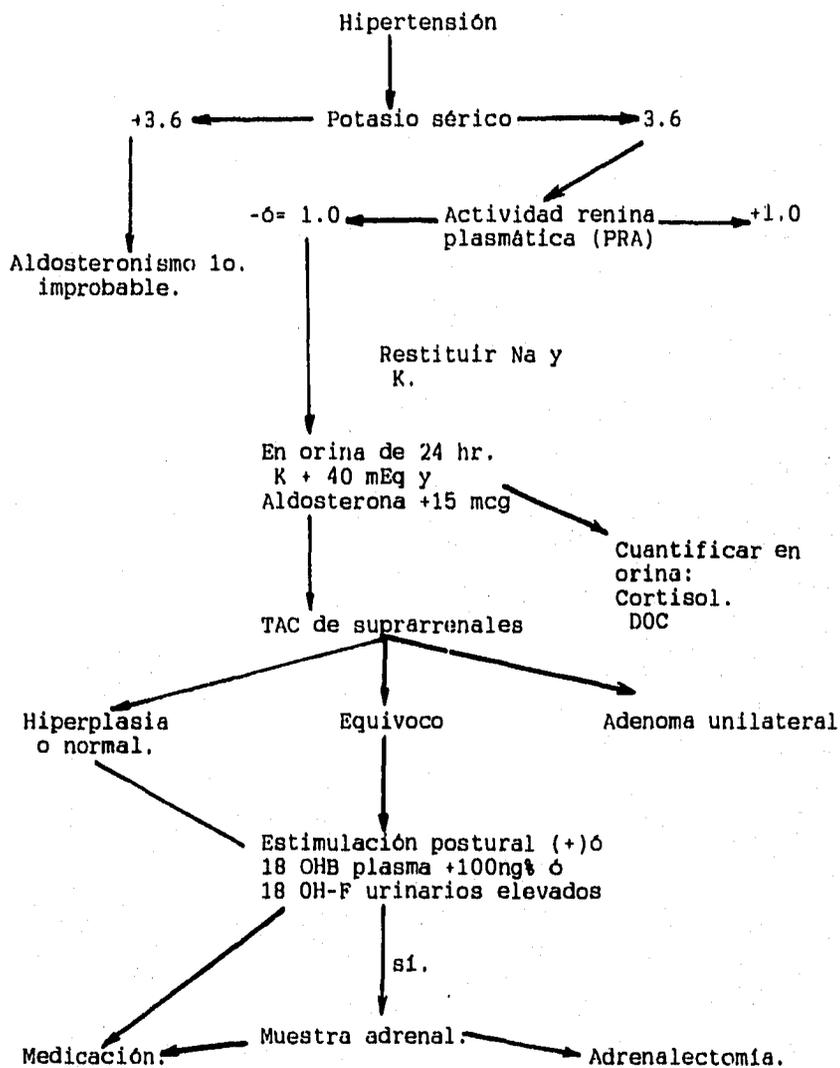
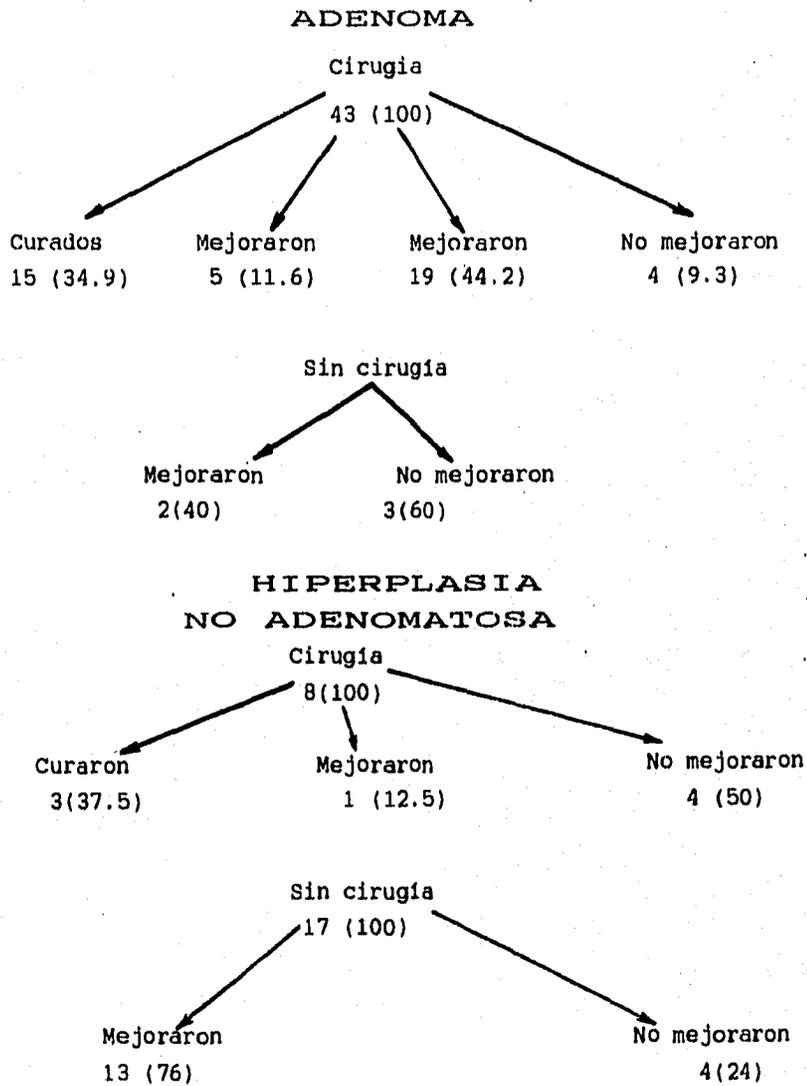


Fig. 3 Resultados terapéuticos para el aldosteronismo primario causado por adenoma e hiperplasia no adenomatosa.



SINDROME DE CUSHING

El síndrome es la constelación de signos y síntomas resultado del exceso crónico de glucocorticoides.

Las características más comunes del síndrome de Cushing se enlistan en la Tabla 4. Ninguna es patognomónica, pero el desarrollo inicial o incremento en la severidad de varias de estas características resulta muy sugestivo. Las manifestaciones dependen directamente del grado y duración del hipercortisolismo; la presencia o ausencia de exceso de andrógenos (el hipercortisolismo puro no causa hirsutismo o seborrea), y efectos adicionales relacionados a neoplasias en el caso de un carcinoma adrenal o síndrome de ACTH ectópico. Estas manifestaciones clínicas son ahora usualmente menos severas que en la época de Harvey Cushing a causa de un diagnóstico más temprano.

La obesidad progresiva es el signo más común. Usualmente es central (centrípeta) involucrando la cara, cuello, tronco y abdomen con desproporción de las extremidades.

La acumulación facial de la grasa puede producir cara de luna llena, acompañada de plétora, el cuello es corto y tiene acumulación anormal de grasa.

La debilidad está asociada usualmente con afección muscular proximal. Las complicaciones cardiovasculares son una cau

Tabla 4. SIGNOS Y SINTOMAS DEL SINDROME DE CUSHING.

Signo o sintoma.	Incidencia reportada (%)
Obesidad centripeta.	79 - 97
Plétora facial.	50 - 94
Intolerancia a la glucosa.	39 - 90
Debilidad, miopatía proximal.	29 - 90
Hipertensión.	74 - 87
Cambios psicológicos.	31 - 86
Equimosis.	23 - 84
Hirsutismo.	64 - 81
Oligo o amenorrea.	55 - 80
Impotencia.	55 - 80
Acné, piel untuosa.	26 - 80
Estrías abdominales.	51 - 71
Edema.	28 - 60
Lumbalgia, colapso vertebral.	40 - 50
Polidipsia, poliuria.	25 - 44
Cálculos renales.	15 - 19
Hiperpigmentación.	4 - 16
Cefalea.	0 - 47
Exoftalmos.	0 - 33
Infección por tifa versicolor.	0 - 30
Dolor abdominal.	0 - 21

Adaptado de una tabla de Howlett, et. al. (16)

sa mayor de morbilidad y muerte en el síndrome de Cushing - no tratado, es común la hipertensión arterial moderada. Edema y falla cardíaca se presentan en casi la mitad de los pacientes mayores de 40 años en algunas series.

La piel es atrófica, el estrato corneo es delgado, hay pérdida de la grasa subcutánea, la piel es frágil; por lo que -- presenta estrias purpúricas numerosas, de más de 1 cm de ancho.

El exceso de andrógenos está manifestado por acné e hirsutismo en la mujer y piel de aspecto untuoso. Hay oligomenorrea, impotencia en los hombres y disminución de la libido en ambos sexos, presumiblemente a causa de hipercortisolemia en el hombre y la combinación de cortisol y andrógenos excesivos en la mujer.

El dolor lumbar es común, las fracturas por compresión -- vertebral, fracturas costales patológicas y menos comúnmente las fracturas de huesos largos resultan de osteoporosis. Incluso algunos pacientes cursan con necrosis aséptica de la -- cabeza femoral; en una instancia, las cabezas humerales.

A causa del incremento en la resorción ósea se puede presentar hipercalciuria y cálculos renales.

La intolerancia a la glucosa y la hiperinsulinemia son comunes a causa del efecto del cortisol en la gluconeogénesis, pero la verdadera Diabetes Mellitus ocurre solo en el 10 - - 15% de los pacientes.

Las complicaciones psiquiátricas ocurren en más de la mitad de los pacientes con síndrome de Cushing de todas las etiologías y son presumiblemente consecuencia de la hipercortisolemia. Las más comunes son: labilidad emocional, depresión agitada, pérdida de la energía y libido, irritabilidad, ansiedad, ataques de pánico y paranoia leve.

La flebotrombosis y los eventos tromboembólicos tienen frecuencia incrementada.

Los glucocorticoides suprimen la función inmune, pero la infección por organismos de baja patogenicidad ocurre solo con la hipercortisolemia severa. Las respuestas inflamatoria y febril a la infección bacteriana se suprimen, enmascarando su presencia.

Hay un número de anormalidades inespecíficas en las pruebas de laboratorio; el hematócrito y la concentración de hemoglobina tienden a ser más altas de lo normal, un incremento real es inusual. La cuenta de leucocitos es normal pero puede estar elevada. Hay una linfopenia absoluta o relativa en la mitad de los pacientes. El número de eosinófilos totales es bajo y son menores a $10/mm^3$ en un tercio de los pacientes. Ocurre leve hiperglucemia de ayuno en cerca del 15% de los pacientes y las concentraciones de colesterol y triglicéridos se encuentran elevadas a causa del incremento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), LDL y HDL.

FISIOPATOLOGIA

El síndrome de Cushing puede ser dependiente o independiente de ACTH. Las formas dependientes de ACTH causan siempre hiperplasia adrenocortical bilateral e hipersecreción de cortisol. Las variedades independientes de ACTH son los adenomas adrenocorticales y el carcinoma, menos frecuentemente la displasia micronodular bilateral y la más rara hiperplasia macronodular bilateral independiente de ACTH.

En el síndrome de Cushing asociado con enfermedad adrenocortical primaria, el incremento en la secreción de cortisol suprime la síntesis de CRH, su liberación y acción; suprimiendo la secreción de ACTH. Existe atrofia pituitaria corticotropa, así como de la corteza adrenal normal.

Los carcinomas adrenales producen excesivas cantidades de hormonas esteroideas solamente a causa de su tamaño, son usualmente ineficientes por unidad de peso en convertir colesterol a cortisol, y la producción de precursores del cortisol es desproporcionadamente alta. En contraste los adenomas adrenales pueden exhibir esteroidogénesis eficaz, excreción urinaria de dehidroepiandrosterona. Los 17 - Cetoesteroides se encuentran bajos en relación a la concentración de los 17 - hidrocorticosteroides o cortisol libre y pueden eventualmente ser normales. (15)

La sospecha clínica de hipercortisolismo endógeno debe ser confirmada bioquímicamente. Inicialmente debe hacerse una

evaluación general del paciente al respecto de la presencia - de otras enfermedades, abuso de drogas, alcohol o problemas - neuropsiquiátricos ya que estos factores pueden complicar la evaluación bioquímica. En la mayoría de los casos el diagnóstico bioquímico y diferencial puede realizarse sobre una base ambulatoria.

El estudio clínico más útil en la confirmación del síndrome de Cushing es la medición de la proporción de secreción - de cortisol utilizando la determinación de cortisol libre en orina de 24 hr. El rango normal depende del tipo de ensayo - empleado. El rango normal alto de la mayoría de tipos de -- pruebas usualmente entre 80 y 120 mcg/ 24 hr. Recientemente la introducción de la cromatografía líquida de alta resolución ha provisto una evaluación más específica de la secre -- ción de cortisol libre. Los sujetos normales usualmente tie -- nen resultados que son menores a 50 mcg/ 24 hr usando HPLC.

Independientemente del método usado, la determinación de - cortisol en orina de 24 hr en la mayoría de los pacientes con hipercortisolismo endógeno excede 100 mcg/24 hr. (17)

Inicialmente descrita en 1965, la prueba de supresión con dexametasona continúa siendo una prueba valiosa en pacientes con sospecha de hipercortisolismo. El estudio requiere la administración de 1 mg de dexametasona al acostarse (23:00), -- con determinación a la mañana siguiente del cortisol plasmá -- tico. Los sujetos normales podrán suprimir el cortisol plasmá

tico a menos de 3 mcg/dl.

Resultados falsos positivos pueden resultar en pacientes que reciben drogas que aceleran el metabolismo de la dexametasona (fenitoina, fenobarbital, rifampicina), en pacientes que reciben estrógenos o tamoxifén (debido a incremento de la globulina que fija corticoesteroides) o en pacientes con depresión endógena. (18)

La prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona tiene una precisión diagnóstica del 69%, con 54% de sensibilidad; en la actualidad no está justificada.

La ausencia de ritmo diurno ha sido considerada como la huella característica para el diagnóstico del síndrome de Cushing. Normalmente el cortisol es secretado episódicamente con un ritmo paralelo a la secreción de adrenocorticotropina (ACTH). Los niveles son más altos al amanecer y declinan gradualmente a través del día alcanzando su nadir en la tarde.

Un análisis crítico del ritmo circadiano en pacientes con enfermedad de Cushing ha demostrado en la actualidad la presencia de ritmo diurno en algunos pacientes. (19)

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) fué aislada y caracterizada del hipotálamo de oveja en 1981. Está disponible en la actualidad solamente para investigación y su difusión clínica en Estados Unidos es inminente.

Debido a su mas larga vida media la CRH ovina (oCRH) administrada en forma intravenosa produce una mayor y más prolongada respuesta ACTH-cortisol comparada con la forma humana.

Después de su administración se espera una elevación máxima de ACTH a los 30 min. y un pico de cortisol entre 45 a 60 min. Mediante pruebas inmunoradiométricas la elevación de ACTH en individuos normales es mayor de 30 -35 pg/ml, por la mañana 30 min después de la administración de CRH y de cortisol a los 60 min. debe exceder 16 a 18 mcg/dl.

Aunque la prueba de estimulación con CRH puede ser útil en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing, provee poca ayuda en el diagnóstico actual del hipercortisolismo.

Uno de los mayores problemas diagnósticos es distinguir pacientes con síndrome de Cushing leve de aquéllos con estados Pseudo - Cushing tales como la fase depresiva de un desorden afectivo, alcoholismo o supresión por intoxicación etílica (-20) y también la anorexia y la bulimia nervosa. Las características anormalidades de laboratorio del síndrome de Cushing se observan en estas condiciones. Aunque la historia y el examen físico pueden proveer directrices específicas de diagnóstico, su confirmación bioquímica definitiva puede ser difícil y requiere de estudios repetidos.

Hecho el diagnóstico de síndrome de Cushing, el estudio radiológico inicial debe ser una tomografía computada de las glándulas adrenales. Se deben obtener secciones delgadas (de 5 o preferiblemente 3 mm) para observar con detalle ambas glándulas suprarrenales. El medio de contraste en general no se requiere.

Cuando el síndrome es debido a un adenoma adrenal autónomo-

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

mo funcional, se puede observar una masa unilateral de 2 cm o más. El tejido no involucrado ipsilateral y la glándula contralateral aparece normal o más comunmente atrófica. La presencia de hiperplasia sugiere efecto de ACTH.

Establecer pues el diagnóstico etiológico preciso es fundamental para el manejo óptimo del síndrome de Cushing; de aquí partirá el tratamiento específico tal como la microcirugía pituitaria o remoción de una fuente ectópica de ACTH. Solo en una minoría de los pacientes el órgano culpable son las glándulas suprarrenales.

Los carcinomas adrenocorticales conllevan un pobre pronóstico en general, con sobrevivida a 5 años de solamente 30%, aunque la proporción de progresión puede ser variable. Siempre que se identifiquen metástasis en forma preoperatoria el pronóstico mejora por extirpación del tumor adrenal. Sin embargo en tres cuartas partes de los pacientes no es posible extirpar el tumor completo a causa de invasión a tejidos locales incluyendo la vena cava inferior.

Cuando hay enfermedad residual se indica radioterapia, que es eficaz para controlar la secreción de cortisol en el 75% de los pacientes.

Los resultados de otros agentes quimioterápicos son desfavorables y no han demostrado tener una clara ventaja. (21)

CONCLUSIONES

Como se consigna en el presente trabajo; las neoplasias primarias de la corteza suprarrenal tienen un amplio espectro de presentación y respuesta al tratamiento. Las neoplasias silenciosas tienen una alta prevalencia y esto es factor adicional de confusión.

Se presentaron tres casos de tumores de la corteza suprarrenal; casos que se diagnosticaron en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza". Es el último de los casos el de una paciente femenina de 27 años de edad con una interesante asociación: la presencia de un adenoma suprarrenal que origina síndrome de Cushing y que en la convalecencia posoperatoria se manifiesta como Granulomatosis de Wegener; quizás la hiperkortisolemia suprimía el evento final.

No obstante esta serie de casos no traducen la experiencia del departamento pues sabemos que no son los únicos, sin embargo son los expedientes recopilados en el archivo clínico durante el periodo asignado.

Así mismo pudimos evidenciar como la tecnología se pone en manos de las ciencias médicas; simplificando procedimientos diagnósticos, en este sentido conviene manifestar la carencia de auxiliares apropiados en el diagnóstico que en la

práctica clínica se substituyen con estrategias múltiples.

Espero que el presente trabajo de pie a otros más; fundamentalmente para dominar mejor la patología a que hace referencia y destaque en su extensión y alcance real las actividades del servicio de Medicina Interna.

BIBLIOGRAFIA

1. Gross, Milton D. y Shapiro, Brahm. CLINICAL REVIEW 50. CLINICALLY SILENT ADRENAL MASSES. J Clin Endocrinol Metab 1993. Oct; 77(4): 885 - 8.
2. Isselbacher, Kurt J. A.B.; Braunwald, Eugene A.B.; Wilson Jean D. M.D.; et. al.: PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE. Mc Graw Hill; 13th edition, 1994.
3. Lewinsky BS, Grigor KM, Symington T, Neville AM. THE CLINICAL AND PATHOLOGIC FEATURES OF "NON HORMONAL" ADRENOCORTICAL TUMORS. Cancer 1974, 33: 778 - 790.
4. Copeland PM. THE INCIDENTALLY DISCOVERED ADRENAL MASS. Ann Intern Med 1983; 98: 940 - 45.
5. Dunnick NR. ADRENAL IMAGING CURRENT STATUS. Am J Roentgenol 1990; 154: 927 - 936.
6. Francis IR, Gross MD, Shapiro B., et. al.: INTEGRATED -- IMAGING OF ADRENAL DISEASE. Radiology 1992; 184: 1 - 13.
7. Jerome W. Conn. PRIMARY ALDOSTERONISM, A NEW CLINICAL SYNDROME. J Lab Clin Med 1955; 45: 3 - 17.
8. Blumenfeld, Jon D. MD; Sealey, Jean E. ScD, Chlussel Yvette PhD; et. al.: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PRIMARY -- HYPERALDOSTERONISM. Ann Intern Med 1994; 121: 877 - 85.
9. Tunny TJ, Gordon RD, Klemm SA, et. al.: HISTOLOGICAL AND BIOCHEMICAL DISTINCTIVENESS OF ATYPICAL ALDOSTERONE -- PRODUCING ADENOMA RESPONSIVE TO UPRIGHT POSTURE AND -- ANGIOTENSIN Clin Endocrinol 1991; 34: 363 - 9.
10. Steeten DH, Andresen GH Jr, Wagner S: EFFECT OF AGE ON RESPONSE OF SECONDARY HYPERTENSION TO SPECIFIC TREATMENT Am J Hypertens 1990; 3: 360 - 5.
11. Brunner HR, Laragh JH, Baer L, Newton MA, et. al.: -- ESSENTIAL HYPERTENSION RENIN AND ALDOSTERONE, HEART ATTACK AND STROKE. N Engl J Med 1972; 286: 441 - 9.
12. Sealey JE. PLASMA RENIN ACTIVITY AND PLASMA PRORENIN -- ASSAYS: Clin Chem 1991; 37: 1811 - 9.
13. Fontes R, Kater CE, Biglieri EG, Irony I. REASSESSMENT

- OF THE PREDICTIVE VALUE OF THE POSTURAL STIMULATION --
TEST IN PRIMARY ALDOSTERONISM. AM J Hypertens 1991; 4:
786 - 91.
14. Iwaska T, Umeda T, Naomi S, et. al.: LOCALIZATION OF --
ALDOSTERONE - PRODUCING ADENOMA: VENOUS SAMPLING IN PRI--
MARY ALDOSTERONISM. Endocrinol Jpn 1990; 37: 151 - 7,
 15. Williams GH, Dluhy RG: DIAGNOSTIC IMAGIN OF THE ADRENAL
GLAND, IN ENDOCRINOLOGY, 2d ed, LG De Groot et al (eds)
Orlando, Grune & Stratton 1989.
 16. Howlett TA, Rees LH, Besser GM. CUSHING'S SYNDROME. Clin
Endocrinol Metab 1985; 14: 911 - 45.
 17. Trainer PJ, Grossman A. THE DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL
DIAGNOSIS OF CUSHING'S SYNDROME. Clin Endocrinol 1991;
34: 317 - 30.
 18. Findling, James W MD, Doppman, John L MD. CUSHING SYNDRO-
ME. Endocrinol Metab Clin North Am 1994. Sept; 23(3): -
571 - 84.
 19. Findling JW. CUSHING SYNDROME - AN ETIUOLOGIC WORKUP.
Hosp Pract 1992; 27: 107 - 22.
 20. Wand GS, Dobs AS. ALTERATIONS IN THE HYPOTHALAMIC - PI-
TUITARY - ADRENAL AXIS IN ACTIVELY DRINKING ALCOHOLICS.
J Clin Endocrinol Metab 1991; 72:1290 - 95.
 21. Luton JP, Cerdon J, Billaud L, et. al.: CLINICAL FEATURES
OF ADRENOCORTICAL CARCINOMA, PROGNOSTIC FACTORS, AND THE
EFFECT OF MITOTANE THERAPY. N Engl J Med 1990; 322: 1195
1201.
 22. Pedrosa, C.S.; Gallego, Beuter J. [Las adrenales].
Diagnóstico por imagen. J.B. Lippincott, Filadelfia 5a.
ed., 1991.