

Síndrome de Cushing. Desafíos diagnósticos y terapéuticos

Moisés Mercado,* Ana Laura Espinosa de los Monteros*

Recepción: 3 de septiembre de 1999

aceptación: 11 de noviembre de 1999

Resumen

El hipercortisolismo endógeno es característicamente una entidad que debe diagnosticarse y tratarse en centros de referencia, con la participación de varios especialistas. El síndrome de Cushing representa la expresión clínica de la exposición prolongada a glucocorticoides, independientemente de su origen. El término enfermedad de Cushing se refiere solamente al hipercortisolismo resultante del exceso de secreción de corticotropina (ACTH) por un adenoma hipofisario. Los mecanismos que dan lugar al hipercortisolismo endógeno son complejos y su diagnóstico diferencial preciso, constituye uno de los más grandes desafíos de la endocrinología moderna. Esta revisión analiza la fisiopatología, diagnóstico diferencial y tratamiento de las distintas formas del síndrome de Cushing

Palabras clave: Cushing, hipercortisolismo, cortisol, suprarrenales, hipófisis

Summary

Endogenous hypercortisolism is characteristically a condition that should be diagnosed and treated in tertiary care centers with the participation of several specialists. Cushing's syndrome represents the clinical expression of a prolonged exposure to glucocorticoids, independently of its origin. The term Cushing's disease refers to the hypercortisolism that results from the excessive secretion of corticotropin (ACTH) by a pituitary microadenoma. The mechanisms that give rise to the different forms of hypercortisolism are complex and its precise differential diagnosis is one of the major challenges in modern endocrinology. This review focuses on current aspects of the pathophysiology, differential diagnosis and treatment of Cushing's syndrome.

Key words: Cushing's syndrome, hypercortisolism cortisol, suprarenales, hypophysis

Introducción

Si bien la descripción clínica original de este síndrome realizada en 1932 por Harvey Cushing no ha cambiado,¹ el entendimiento de su fisiopatología y la capacidad para diagnosticarlo y tratarlo han evolucionado enormemente. El síndrome de Cushing se refiere al grupo de síntomas y signos que resultan

de la exposición prolongada a glucocorticoides, sin importar el origen de éste (hipofisario, exógeno, suprarrenal, ectópico). El término enfermedad de Cushing se utiliza exclusivamente para el hipercortisolismo resultante de un adenoma hipofisario productor de adrenocorticotropina (ACTH).

*Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social
Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Moisés Mercado, Aristóteles 68, Polanco, 11560 México, D.F. Teléfono 5281 3029, Fax 5281 3085, Correo electrónico: mmercadoa@yahoo.com

Características clínicas

El examen físico es esencial en la evaluación de estos pacientes porque puede (y debe) limitar el costoso estudio bioquímico que el síndrome de Cushing implica, sólo a aquellos pacientes con una posibilidad razonable de padecerlo. La presencia de condiciones altamente prevalentes pero inespecíficas como la obesidad generalizada, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, no justifica una evaluación de laboratorio orientada a descartar hipercortisolismo. Sin embargo, datos como la obesidad centrípeta, la plétora y rubicundez facial (cara de luna llena), la debilidad muscular proximal y la osteoporosis sin explicación, definitivamente obligan a proceder con estudios bioquímicos de escrutinio.²

El cuadro I describe la frecuencia de los diferentes signos y síntomas del síndrome de Cushing. La obesidad central o centrípeta resulta tanto de las alteraciones metabólicas (aumento de la gluconeogénesis y disminución de la lipólisis) como de la miopatía del hipercortisolismo. La distribución anormal del tejido adiposo se hace notoria con signos como la giba de búfalo y el aumento de la grasa supraclavicular. La debilidad muscular está causada por una miopatía de músculos proximales y puede llegar a ser tan grave como para impedirle al

paciente incorporarse de la posición supina y hasta deambular (Figura 1). Los signos cutáneos suelen ser prominentes y con frecuencia son los que hacen que el paciente busque atención médica. Las estrías del hipercortisolismo son de más de 1 cm de ancho y de color púrpura; se localizan en el abdomen, el tórax anterior, las axilas y la parte interna de los brazos (Figura 1). Hay atrofia de la dermis y fragilidad capilar lo que produce equimosis espontáneas o con traumatismos mínimos (Figura 1). El acné y el hirsutismo son reflejo de un aumento en los andrógenos suprarrenales que usualmente ocurre en los casos de Cushing dependiente de ACTH. La virilización, franca con clitoromegalia es rara excepto en los casos de carcinoma suprarrenal. También en los casos dependientes de ACTH (particularmente en los ectópicos), los pa-

Cuadro I. Características clínicas del síndrome de Cushing

Síntoma o signo	Incidencia (%)
Obesidad centrípeta	80-95
Plétora facial	50-90
Miopatía	30-80
Estrías	30-70
Equimosis	20-75
Hirsutismo	60-80
Acné	30-80
Hiperpigmentación	10-20
Osteoporosis	40-60
Alteraciones psicológicas	30-80
Hipertensión arterial	70-90
Intolerancia a carbohidratos	40-90
Alteraciones menstruales	50-80
Impotencia	40-80



Figura 1. Paciente con síndrome de Cushing de larga evolución con obesidad central, estrías rojas difusas e importante atrofia muscular en brazos y piernas.

cientes pueden presentar hiperpigmentación cutánea. Con frecuencia se observan micosis cutáneas que resultan de la inmunosupresión causada por los altos niveles de glucocorticoides aunados a factores como la hiperglucemia que estos pacientes pueden padecer. En la esfera hematológica, el hipercortisolismo produce linfopenia absoluta con neutrofilia relativa. Puede haber anemia, particularmente si el paciente cursa con úlceras sangrantes gástricas o duodenales y alteraciones inespecíficas de la coagulación.

Aunque la hipertensión arterial es frecuente en los pacientes con síndrome de Cushing, el hipercortisolismo como tal es el causante de hipertensión secundaria en menos de 0.1% de la población general.⁴ En general, la hipertensión del síndrome de Cushing es volumen dependiente y se debe a retención de sodio. El cortisol puede interactuar con los receptores mineralocorticoides renales con tanta afinidad como la aldosterona, sin embargo, es inactivado a cortisona en la persona sana por la 11-beta hidroxisteroide-deshidrogenasa. Cuando los niveles de glucocorticoides son extremadamente elevados, este sistema de inactivación se satura y es así como se genera el efecto mineralocorticoide del cortisol que además es el causante de la alcalosis hipokalémica que algunos de estos pacientes tienen. Además del efecto mineralocorticoide, los glucocorticoides favorecen la generación de sustrato de renina o angiotensinógeno y tienen un efecto directo sobre el músculo liso vascular.⁴

La intolerancia a carbohidratos y la franca hiperglucemia en ayunas son comunes y se deben tanto a un aumento en la producción hepática de glucosa (vía gluconeogénesis) como a resistencia a la insulina. Aunque es de esperarse que cualquier enfermedad tan debilitante como el síndrome de Cushing produzca amenorrea y anovulación en las mujeres y disminución en la libido e impotencia en los hombres, el hipercortisolismo *per se* causa hipogonadismo hipogonadotrópico.³

Son múltiples los mecanismos que explican la osteoporosis en el síndrome de Cushing. El exceso de glucocorticoides inhibe la síntesis de matriz ósea por el osteoblasto y disminuye el reclutamiento de nuevos osteoblastos. El hipercortisolismo también disminuye la absorción intestinal de calcio tanto por un efecto directo como por la disminución

en los niveles circulantes de vitamina D. Lo anterior resulta en hipocalcemia relativa y consecuentemente en un estado de hiperparatiroidismo secundario compensatorio que no logra contener las pérdidas urinarias de calcio por lo que puede haber un aumento en la prevalencia de litiasis renal. El hueso trabecular (vértebras, cuello femoral) es el que resulta más afectado y no es infrecuente que estos pacientes se presenten con fracturas patológicas. Algunas formas de síndrome de Cushing como la hiperplasia macronodular bilateral son notorias por la gravedad de la osteoporosis que causan.⁵

Estos pacientes con frecuencia se quejan de cefalea que puede estar relacionada a la hipertensión arterial. Los macroadenomas hipofisarios productores de ACTH son muy raros pero pueden causar síntomas compresivos que den lugar a cefalea y a alteraciones campimétricas. Las manifestaciones psiquiátricas en el síndrome de Cushing son variadas y van de la depresión a la franca psicosis.³ Es importante recordar que el trastorno depresivo mayor cursa con alteraciones del eje corticotrópico que pueden dar lugar a hipercortisolismo. De manera que hay que saber diferenciar entre pseudo Cushing por depresión, de depresión por síndrome de Cushing.

Causas y fisiopatología del síndrome de Cushing

No obstante los avances tecnológicos de las últimas décadas, el síndrome de Cushing continúa siendo uno de los más grandes desafíos de la endocrinología. Es indispensable determinar la causa del hipercortisolismo para establecer un tratamiento adecuado con el menor número de complicaciones posibles. Con mucho, la administración exógena de glucocorticoides es la causa más frecuente de hipercortisolismo.⁶⁻⁷ Esta situación debe de sospecharse desde que se realiza la historia clínica, mediante el interrogatorio intencional de la ingesta no sólo de medicamentos, sino también del uso de cremas o aerosoles que contienen glucocorticoides. Bioquímicamente, el uso de glucocorticoides exógenos se caracteriza por una supresión de la secreción endógena de cortisol. Esta supresión ocurre tanto a nivel hipotalámico como hipofisario, inhibiéndose la se-

creción tanto de CRH (hormona liberadora de corticotropina) como de ACTH, respectivamente.⁸

Para entender la fisiopatología del síndrome de Cushing, es importante conocer la regulación normal del eje corticotrópico. La CRH es un péptido hipotalámico que se secreta en forma pulsátil y es liberado a la circulación portal hipofisaria. En la hipófisis, la CRH actúa sobre receptores de membrana específicos localizados en los corticotropos, estimulando la síntesis, procesamiento y secreción de ACTH y otros péptidos derivados de la proopiomelanocortina. La ACTH actúa sobre la corteza suprarrenal estimulando la secreción de cortisol. El cortisol a su vez, ejerce retroalimentación negativa a nivel hipotalámico e hipofisario bloqueando la secreción de CRH y ACTH, respectivamente. El marco general del síndrome de Cushing desde el punto de vista hormonal, es la pérdida de estos controles de retroalimentación y de la pulsatilidad del eje por la presencia de lesiones con diversos grados de autonomía. Desde un punto de vista fisiopatológico, las causas de síndrome de Cushing endógeno se dividen en dependientes e independientes de ACTH.⁶⁻⁷ (Cuadro II).

Síndrome de Cushing dependiente de ACTH

Enfermedad de Cushing. De los casos de síndrome de Cushing en el adulto, 65 a 75% es producto de la hipersecreción hipofisaria de ACTH.⁶⁻⁷

En más de 90% de estos casos, dicha hipersecreción es consecuencia de un microadenoma del corticotropo.⁹ Estudios de inactivación del cromosoma X han demostrado que estos adenomas son neoplasias monoclonales, aunque los mecanismos precisos de tumorigénesis no han sido dilucidados.¹⁰ Desde el punto de vista fisiopatológico, los adenomas del corticotropo son lesiones parcialmente autónomas. Lo anterior implica que su secreción puede estimularse con secretagogos conocidos de ACTH tales como la CRH y la vasopresina y suprimiese con dosis altas de glucocorticoides.^{6-7,10} Menos de 5% de los casos de enfermedad de Cushing se deben a macroadenomas hipofisarios, los cuales parecen tener características biológicas diferentes a los microadenomas, tanto en su comportamiento hormonal como en su potencial de invasividad.¹¹ Los pacientes con macroadenomas suelen tener concentraciones de ACTH más altas y sus niveles de cortisol son menos suprimibles con dosis altas de dexametasona que los que tienen microadenomas.¹¹ En un número reducido de pacientes, la hipersecreción de ACTH es producto de hiperplasia del corticotropo.⁷ En estos casos se especula que la causa de dicha hiperplasia es la secreción eutópica (hipotalámica) o ectópica de CRH.⁷ Por razones desconocidas, algunos tumores productores de ACTH muestran un patrón cíclico e intermitente de secreción.¹² Lo anterior produce síntomas y signos intermitentes de hipercortisolismo y complica el diagnóstico de estos pacientes cuando son evaluados en fase de "remisión".

En la enfermedad de Cushing el ritmo circadiano de ACTH está perdido.⁶⁻⁷ Lo anterior se debe a un aumento en la amplitud y duración de los pulsos de ACTH y resulta en hiperplasia adrenocortical bilateral con la consecuente hipersecreción de cortisol, y pérdida del ritmo circadiano de esta hormona.¹³⁻¹⁵ La hipercortisolemia se ve reflejada en un aumento en la excreción urinaria de cortisol libre y de 17-hidroxiesteroides. Los niveles elevados de cortisol inhiben la secreción hipotalámica de CRH y la secreción de ACTH por los corticotropos normales los cuales se atrofian.¹⁶ Los corticotropos tumorales son capaces de suprimir la secreción de ACTH por retroalimentación negativa, pero requieren para ello dosis altas de glucocorticoides. Como se verá más adelante, esta situación es aprovechada en el diagnóstico diferencial del paciente con hipercorti-

Cuadro II. Clasificación del síndrome de Cushing

Dependiente de ACTH

- Hipofisario (Enfermedad de Cushing)
- Secreción ectópica de ACTH
- Secreción ectópica de CRH

Independiente de ACTH

- Adenoma suprarrenal
- Carcinoma suprarrenal
- Hiperplasia macronodular bilateral
- Hiperplasia micronodular bilateral
- iatrogénico

solismo endógeno en la prueba de supresión con dosis altas de dexametasona. Esta resistencia parcial del corticotropo adenomatoso a la inhibición por retroalimentación negativa puede, en algunos casos, estar reflejando anomalías en la expresión del receptor de glucocorticoides tipo 2 en las células tumorales.¹⁷ Se han encontrado mutaciones somáticas en el gen de este receptor en las células tumorales de algunos pacientes con síndrome de Nelson,¹⁸ pero los estudios moleculares realizados en adenomas hipofisarios productores de ACTH no han arrojado resultados consistentes.¹⁰ Los adenomas del corticotropo muestran otras alteraciones moleculares y subcelulares como lo es la expresión inadecuada de receptores de secretagogos como el péptido liberador de hormona del crecimiento-6 o hexarelina (GRP-6).¹⁹

Conforme las glándulas suprarrenales se vuelven progresivamente más hiperplásicas, comienzan a secretar proporcionalmente más cortisol en respuesta a un incremento determinado de ACTH. Lo anterior ayuda a restringir la secreción de ACTH al grado de la "autosupresión" y es particularmente evidente en los pacientes con hiperplasia macronodular bilateral.²⁰ En estos casos, la ACTH puede no estar muy elevada (menos de 15 pg/ml) y pueden ser clasificados erróneamente como síndromes de Cushing independientes de ACTH.²⁰ Aunque no se ha documentado objetivamente en ningún paciente, algunos autores especulan que la hipersecreción prolongada de ACTH con la consecuente hiperplasia macronodular bilateral puede llegar a un punto en el que uno o varios nódulos suprarrenales logren una completa autonomía de ACTH.²¹

Síndrome de secreción ectópica de ACTH. Los reportes originales de este síndrome describen pacientes oncológicos, generalmente con carcinomas pulmonares de células avendulares, con debilidad, hiperpigmentación e hipokalemia como producto de niveles extremadamente elevados de ACTH y cortisol.²² La neoplasia maligna subyacente, con frecuencia en estadio terminal, impide la aparición de otros síntomas y signos más comunes de hipercortisolismo. Lo anterior se conoce como el síndrome agudo de secreción ectópica de ACTH y ha sido descrito en el contexto de otras neoplasias malignas que se originan de las células neuroendocrinas de Kulchitzky, tales como el carcinoma pancreático y colónico y el cáncer medular de

tiroides.²³ En la actualidad, los tumores que con mayor frecuencia secretan ACTH ectópicamente son los carcinoides bronquiales seguidos por los carcinoides del páncreas endocrino y del timo.^{6,23} El síndrome de secreción ectópica de ACTH es responsable de aproximadamente 10 a 15% de los casos de hipercortisolismo endógeno en el adulto.²³ Los tumores carcinoides productores de ACTH producen un síndrome crónico ya que son de crecimiento lento y muchas veces son difíciles de localizar, por lo que en estos pacientes encontramos datos clínicos indistinguibles del síndrome de Cushing hipofisario.²³ Aunque se consideran lesiones completamente autónomas, 10 a 20% de estos tumores llegan a suprimir su secreción de ACTH después de la administración de dosis altas de dexametasona, lo que complica el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Cushing.^{6-7,23}

Síndrome de secreción ectópica de CRH. Existen reportes de pacientes con carcinoides bronquiales y pancreáticos cuyos tumores sintetizan y liberan CRH.²⁴ Esto resulta en hipersecreción hipofisaria de ACTH, hipersecreción de cortisol e hiperplasia suprarrenal bilateral.²⁵ Estudios de inmunohistoquímica han demostrado que algunos de estos tumores cosecretan también ACTH.²⁶ Tanto el comportamiento hormonal como la respuesta a maniobras de estimulación y supresión del eje corticotrópico de este síndrome son similares a los del síndrome de secreción ectópica de ACTH.^{6-7,25}

Síndrome de Cushing independiente de ACTH

Adenoma suprarrenal. Generalmente unilaterales, son la causa de hipercortisolismo endógeno en el adulto en 5 a 10% de los casos.⁶⁻⁷ Se trata de tumores completamente autónomos de ACTH que producen cortisol muy eficientemente.⁶⁻⁷ Lo anterior resulta en inhibición de la secreción tanto de CRH como de ACTH, así como en atrofia de los corticotropos hipofisarios y de la corteza suprarrenal no tumoral.⁶⁻⁷ A nivel molecular, los adenomas productores de ACTH muestran un alto nivel de expresión del RNAm de varias enzimas esteroideogénicas (CYP21B, CYP17 y CYP11A1).²⁷ No se han encontrado mutaciones activadoras del gen del receptor de ACTH en estas lesiones benignas,²⁸ pero algunos de ellos expresan inapropiadamente receptores

de interleucina^{1,29} péptido inhibidor gástrico³⁰ y vasopresina.³¹

Carcinoma suprarrenal. Son tumores grandes y agresivos que constituyen de 4 a 8% de las causas de hipercortisolismo endógeno en el adulto.⁶⁻⁷ El impacto que tienen sobre la regulación del eje corticotrópico es similar al de los adenomas; sin embargo, además de producir grandes cantidades de cortisol, producen también otros esteroides suprarrenales, particularmente andrógenos, con la consecuente elevación de 17-cetoesteroides urinarios.⁶⁻⁷ Característicamente, son ineficientes en cuanto a la producción de aldosterona, por lo que los niveles plasmáticos de esta hormona son bajos y sus precursores (desoxicorticosterona, corticosterona) se encuentran elevados.³² Un estudio demostró pérdida de la heterocigocidad para un polimorfismo en la región promotora del gen del receptor de ACTH en 2 de 4 carcinomas y en ninguno de 15 adenomas suprarrenales.³³ Lo anterior pudiera significar que la delección del gene de este receptor quizás contribuya a la desdiferenciación celular del carcinoma suprarrenal, o bien, sea su resultado.

Hiperplasia micronodular bilateral. Representa menos de 1% de los casos de síndrome de Cushing.³⁴ Los nódulos son pequeños y poseen un pigmento café.³⁴ Existen dos formas, la familiar y la esporádica.³⁴ La forma familiar se conoce como síndrome o complejo de Carney, el cual se hereda en forma autosómica dominante.³⁴ Los pacientes con este síndrome presentan lentiginos pigmentadas y nevos azules en cara, labios, conjuntivas, escleras, cuello y tronco así como tumores múltiples.³⁴ Los tumores más frecuentemente reportados son schwannomas, mixomas auriculares, tumores de las células de Sertoli y ocasionalmente tiroideos, hipofisarios y suprarrenales.³⁴ Se ha localizado parcialmente el gen del complejo de Carney en el cromosoma 2p16.³⁵ En algunos de estos pacientes se ha descrito la presencia de una inmunoglobulina que estimula la esteroidogénesis y el crecimiento de células suprarrenales, sin embargo, no se ha reportado la coexistencia de otros trastornos autoinmunes en estos pacientes ni en sus familiares.³⁴⁻³⁵

Hiperplasia macronodular bilateral. Esta también es una causa rara de hipercortisolismo (menos de 1%) y se caracteriza por glándulas suprarrenales que pueden llegar a pesar hasta 500 g y que

contienen múltiples nódulos no pigmentados mayores de 5 mm de diámetro, espaciados por una corteza internodular hiperplásica.³⁶ En algunos casos, se han encontrado mutaciones somáticas de la subunidad alfa de la proteína G, que producen activación constitutiva del receptor de ACTH, pero este hallazgo no ha sido consistente.³⁷ En algunos pacientes, las glándulas macronodulares responden a la ingesta de alimento produciendo cortisol, lo que se conoce como Cushing dependiente de alimentos.³⁸ En esta última situación se ha demostrado que la ingesta de alimento induce la liberación de péptido inhibidor gástrico, el cual actúa sobre receptores expresados aberrantemente en la corteza suprarrenal de estos pacientes, estimulando la esteroidogénesis.³⁹ También se han reportado casos aislados de pacientes con Cushing por hiperplasia macronodular, cuyas concentraciones de cortisol responden a la administración de vasopresina⁴⁰ y de agonistas beta-adrenérgicos.⁴¹ Estudios *in vitro* de las glándulas suprarrenales de estos pacientes han demostrado sobreexpresión de los receptores para estos dos ligandos.

Diagnóstico diferencial de síndrome de Cushing

La evaluación del paciente con síndrome de Cushing consiste primero en documentar la presencia de hipercortisolismo (estudios diagnósticos) y posteriormente en ubicar el origen del problema (estudios de localización). Para la documentación bioquímica del hipercortisolismo, se utilizan estudios con alta sensibilidad y relativamente baja especificidad con el objeto de disminuir los falsos negativos, aun cuando en las evaluaciones subsecuentes en varios de estos casos quede descartada la enfermedad. Como siempre en endocrinología, los estudios bioquímicos deben preceder a los estudios de imagen (Figura 2).

Estudios diagnósticos de escrutinio

Cortisol libre urinario. En condiciones normales, aproximadamente 10% del cortisol circula en forma libre y es por lo tanto biológicamente activo.^{6-7,42} Una fracción de este cortisol libre pasa a través de los túbulos renales y es excretado en la orina. El

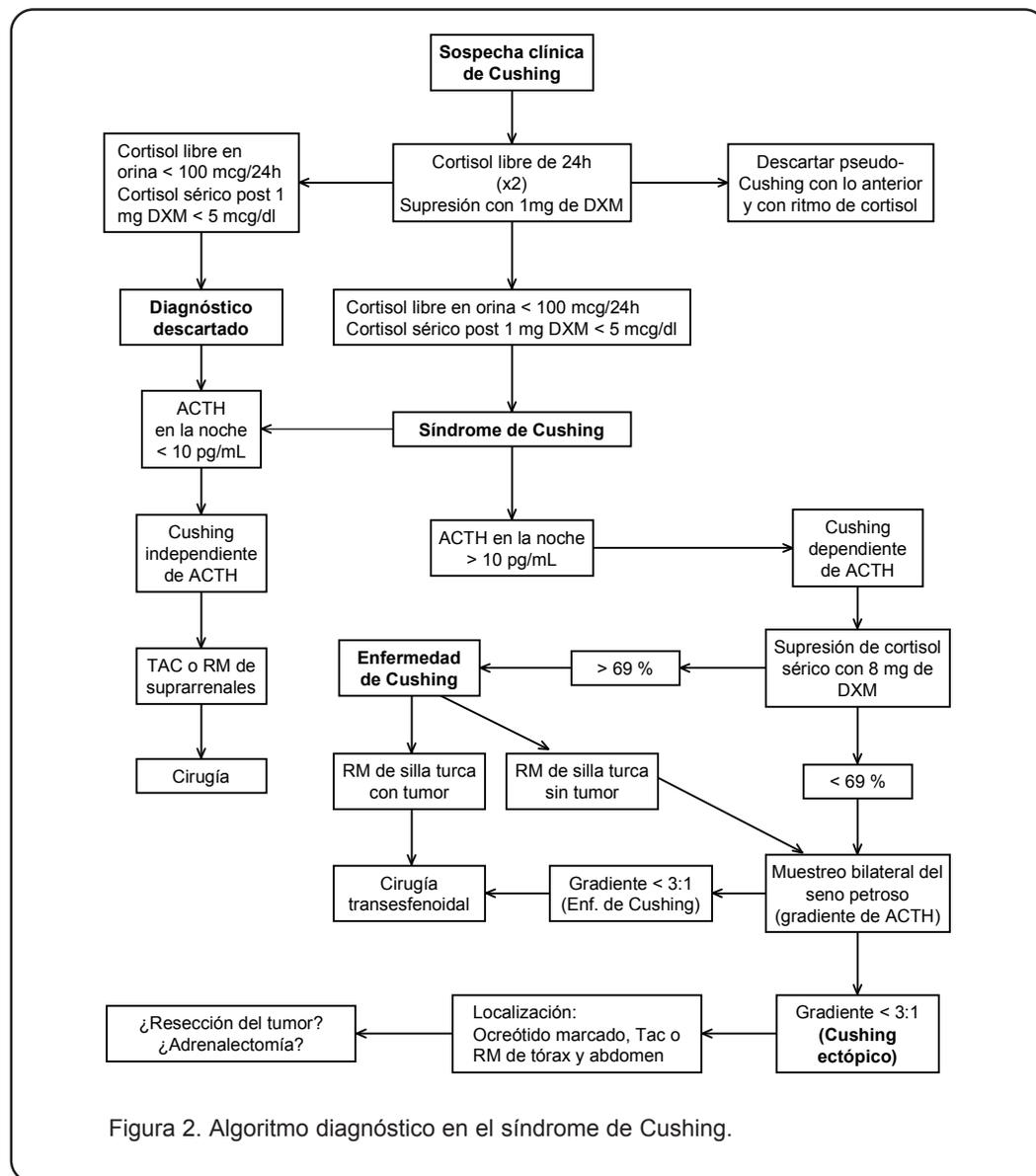


Figura 2. Algoritmo diagnóstico en el síndrome de Cushing.

exceso de cortisol de cualquier etiología, satura a la globulina transportadora de cortisol (CBG) con lo que aumenta la fracción libre y consecuentemente, la fracción que es excretada en la orina.^{6-7,42} La medición de cortisol libre en orina de 24 horas refleja la secreción integrada de cortisol y es actualmente el estudio de escrutinio de elección para la documentación de hipercortisolismo. En el adulto sano, los niveles de cortisol libre en orina de 24 horas no exceden los 20 a 50 μg .⁴³ Se considera hipercortisolismo cuando el nivel cortisol libre urinario es mayor de 100 μg en 24 horas. Este estudio tiene una sensibilidad y especificidad del 100 y 98% respectivamente para la documentación de

hipercortisolismo.⁴⁴ No obstante lo anterior, algunos autores reportan niveles elevados de cortisol libre urinario hasta en 40% de sujetos con depresión severa.⁴⁵ Para documentar hipercortisolismo se requieren de dos a tres muestras de orina de 24 horas con cortisol libre por arriba de 100 μg en 24 horas. Es muy importante determinar simultáneamente la creatinina en orina para verificar que la muestra ha sido colectada adecuadamente.

Supresión con dosis bajas de dexametasona. En condiciones normales, la administración de dexametasona, que no "cruza" con los ensayos de cortisol, resulta en una completa supresión del eje corticotrópico. En el protocolo original descrito por

Liddle en 1960, se administraban 0.5 mg de dexametasona cada seis horas por dos días, determinando niveles de 17-hidroxiesteroides urinarios cada día.⁴⁶ Actualmente, se administra una dosis única de dexametasona de entre 0.5 a 2 mg (usualmente 1 mg) a las 23:00 horas y se mide el cortisol sérico a la mañana siguiente.⁴⁷ No se requiere de la determinación de los niveles basales de cortisol, porque independientemente de éstos, en un eje corticotrópico sano los niveles de cortisol sérico deben suprimir por debajo de 5 µg/dL.⁴⁷ Existen pacientes con síndrome de Cushing que poseen una supresibilidad inusual cuando se les administran dosis bajas de dexametasona, y por ello algunos autores han sugerido considerar como adecuadamente suprimidos niveles de cortisol posdexametasona menores de 2 µg/dL.⁴⁸ La sensibilidad de esta prueba es cerca de 100% con una especificidad de 87.5%.⁴⁹ Existen estudios que demuestran que la prueba de supresión clásica, según el protocolo de Liddle, no ofrece ninguna ventaja en cuanto a sensibilidad y especificidad sobre la prueba rápida. Medicamentos como la fenitoína, los barbitúricos, la carbamacepina y la rifampicina incrementan el metabolismo hepático de la dexametasona, por lo que pueden dar lugar a falsos positivos.⁵⁰ Por otra parte, los estrógenos orales aumentan las concentraciones de CBG y dado que los ensayos de cortisol miden tanto la hormona unida como la libre, se pueden sobrestimar los niveles de hipercortisolemia hasta en 50% de las pacientes que toman anticonceptivos orales.⁶

Pérdida del ritmo circadiano. En condiciones normales la secreción de cortisol comienza a elevarse a las 4:00 horas y alcanza su cenit entre las 7:00 y las 9:00 horas, para disminuir progresivamente durante el resto del día. De manera que las concentraciones de cortisol en la tarde o en las primeras horas de la noche son muy bajas. En todos los estados de hipercortisolismo, estas variaciones circadianas se pierden y este hecho fisiológico se ha utilizado para documentar el diagnóstico de síndrome de Cushing.⁵¹⁻⁵² Distintos autores usan diferentes protocolos para documentar la pérdida del ritmo circadiano. Los autores, midimos cortisol sérico a las 8:00, 16:00 y 23:00 horas. En otros centros utilizan la determinación de cortisol a las 00:00 horas cuando el paciente está dormido, y consideran una concentración de menos de 2 µg/dL

como criterio suficiente para descartar síndrome de Cushing. La determinación del ritmo circadiano ha sido considerada por algunos autores como un buen discriminador entre el síndrome de Cushing y el pseudo-Cushing.⁵³ No obstante lo anterior, aunque su sensibilidad es cercana a 100%, su especificidad no alcanza el 75%.⁵³

Estudios de localización

Determinación de ACTH. Una vez que se ha documentado bioquímicamente la presencia de hipercortisolismo, el siguiente paso es determinar si es dependiente o independiente de ACTH. En el pasado, la medición de ACTH era difícil por lo lábil de la molécula y la ausencia de ensayos adecuados. En la actualidad existen ensayos comerciales confiables, tanto RIA como IRMA. Un nivel de ACTH menor de 5 pg/mL por IRMA o menor de 10 pg/mL por RIA, en por lo menos dos muestras separadas es indicativo de Cushing de origen suprarrenal.⁶⁻⁷ Lo anterior es suficiente para orientar la subsecuente evaluación hacia obtener imágenes (tomografía axial computada o resonancia magnética) de suprarrenales. Aunque infrecuente, la duda surge cuando los niveles de ACTH son consistentemente bajos pero no absolutamente suprimidos (arriba de los niveles anteriormente expuestos). En alguno de estos últimos casos existe evidencia clara de tumor de suprarrenales por TAC o RM. Sin embargo, los autores recomiendan realizar supresión con dosis altas de dexametasona y estimulación con CRH, porque las lesiones suprarrenales no responden a estas maniobras por ser completamente autónomas. En el síndrome de Cushing ectópico agudo por cáncer de células avendulares, las concentraciones de ACTH se encuentran importantemente elevadas, generalmente por arriba de 100 pg/mL.⁶⁻⁷ Sin embargo, el síndrome de ACTH ectópico crónico secundario a tumores carcinoides es mucho más frecuente y en él, los niveles de ACTH se elevan mas moderadamente, empalmándose con aquellos encontrados en la enfermedad de Cushing. De manera que el nivel basal de ACTH no es útil para discriminar entre secreción eutópica o ectópica de ACTH.⁶⁻⁷

Supresión con dosis altas de dexametasona. Esta prueba está orientada a diferenciar Cushing

hipofisario de secreción ectópica de ACTH. Se basa en el hecho de que a diferencia de la secreción ectópica de ACTH, en la enfermedad de Cushing se conserva la retroalimentación negativa, si bien a niveles elevados de glucocorticoides. El protocolo original descrito por Liddle consiste en la medición de 17-hidroxiesteroides en una muestra basal de orina de 24 horas, seguido por la administración de dexametasona a razón de 2 mg cada seis horas durante dos días, midiendo nuevamente 17-hidroxiesteroides urinarios en el segundo día.⁴⁶ Originalmente se consideraba como supresión una disminución de 50% en el nivel de 17-hidroxiesteroides urinarios, después de los dos días de dexametasona a dosis altas.⁴⁶ Datos más recientes indican que una supresión de 64% de 17-hidroxiesteroides o de 90% de cortisol libre en orina, resultan en una especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de Cushing hipofisario de 100% y 83%, respectivamente.⁵⁴ Una variante simplificada pero confiable de esta prueba es la administración por vía oral de una dosis única de dexametasona de 8 mg a las 23:00 seguida por la medición de cortisol sérico a la mañana siguiente (9:00 horas). Si en la versión anterior se considera como supresión la disminución del cortisol sérico en por lo menos 68%, la sensibilidad y especificidad resultantes son de 71 y 100%, respectivamente.⁵⁵ Dado que en este punto del protocolo diagnóstico lo que se pretende es mayor especificidad, aun a expensas de disminuir la sensibilidad, la supresión con dosis única de dexametasona es igual de adecuada que el protocolo original de Liddle y, por supuesto, mucho más fácil de realizar. En el paciente que suprime adecuadamente, lo que procede es realizar una resonancia magnética nuclear (RMN) de silla turca de alta resolución. La capacidad de la RMN para detectar microadenomas hipofisarios es considerablemente mayor que la de la TAC (70 vs. 50%). Si hay tumor, el paciente puede ser programado para cirugía transesfenoidal. Si no hay tumor demostrable, se recomienda realizar muestreo bilateral de seno petroso, el cual se comenta más adelante.

La prueba de la metirapona. Dado que inhibe a la 11 β -hidroxilasa, esta sustancia impide la conversión de 11-desoxicortisol a cortisol.⁵⁶ El 11-desoxicortisol así acumulado es metabolizado y se excreta en la orina en forma de 17-hidroxiesteroides, sin embargo la disminución en el cortisol provoca

aumento en la secreción hipofisaria de ACTH. Debido a que son condiciones autónomas que no responden a retroalimentación negativa, en el Cushing de origen suprarrenal o por secreción ectópica de ACTH, la administración de metirapona no resulta en una elevación de la ACTH plasmática o de los 17-hidroxiesteroides urinarios. En contraste, el Cushing de origen hipofisario, debido a que mantiene cierto grado de inhibición de ACTH por retroalimentación negativa, responde a la metirapona con elevación de los niveles plasmáticos de ACTH y 11-desoxicortisol y la excreción urinaria de 17-hidroxiesteroides. Aunque esta prueba es poco usada en la actualidad, tiene una sensibilidad y especificidad parecidas a la supresión con dosis altas de dexametasona para diferenciar entre enfermedad de Cushing y secreción ectópica de ACTH.⁵⁷

Estimulación con CRH. En pacientes con enfermedad de Cushing, la administración intravenosa de CRH provoca incremento importante en ACTH y cortisol. Esta respuesta se observa en sólo una minoría de pacientes con secreción ectópica de ACTH y en menor magnitud. El paciente debe estar en ayunas y en posición supina, se obtienen muestras para cortisol y ACTH antes y 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos después de la administración de un bolo intravenoso de CRH a razón de 1 μ g por Kg de peso. Si se considera un incremento de ACTH \geq 50% y de cortisol \geq 20%, en cualquiera de los tiempos de muestreo, la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad de Cushing es de 86% y 95%, respectivamente.⁵⁸ Es importante hacer notar que la mayoría de los estudios que han validado la prueba de estimulación con CRH, lo ha hecho usando el péptido de origen ovino (o CRH). La CRH humana obtenida por técnicas de DNA recombinante (hCRH) es el péptido utilizado en la actualidad para esta prueba. Algunos autores han sugerido que la estimulación con hCRH es menos confiable que la que utiliza oCRH, si bien esto no parece ser el caso en la práctica.⁵⁹

Estimulación con desmopresina. La vasopresina es un secretagogo conocido de ACTH. Interactúa con un receptor específico del corticotropo denominado V3 o V1b y potencia además el efecto de CRH.⁶⁰ La desmopresina es un análogo de larga acción de la vasopresina y usado a dosis de 5 a 10 μ g por bolo intravenoso, estimula la liberación de ACTH y cortisol en la mayoría de los pacientes con enfermedad de

Cushing.⁶¹ Se considera una prueba positiva (indicativa de enfermedad de Cushing) cuando se alcanzan incrementos de 20% en el cortisol y de 35% en la ACTH, con respecto a la basal.⁶¹ Combinando los resultados de tres series, esta prueba tiene una sensibilidad de 84% y una especificidad de 83% cuando se usa la respuesta de cortisol como criterio, y una especificidad de 73% y una sensibilidad de 77% cuando se usa la respuesta de ACTH.⁶¹

Muestreo bilateral del seno petroso inferior. El drenaje venoso de la adenohipófisis es hacia los senos petrosos. El cateterismo y muestreo de los mismos, con la obtención simultánea de muestras de sangre periférica para la medición de ACTH, permite establecer si esta hormona se está secretando eutópica o ectópicamente. Este procedimiento no distingue entre la secreción de ACTH en sujetos normales o con pseudo-Cushing de la enfermedad de Cushing.⁶² El protocolo incluye la determinación de ACTH en ambos senos petrosos y sangre periférica, antes y después de la administración de 100 µg de CRH.⁶³ De esta forma, se establecen gradientes entre las concentraciones centrales y periféricas de ACTH. Un gradiente petroso-periférico de ACTH ≥ 2 antes ó ≥ 3 después de la estimulación con CRH indican enfermedad de Cushing y descartan secreción ectópica con una sensibilidad y especificidad del 100%.⁶³ Aunque no muy eficientemente, el muestreo de ambos senos petrosos permite "lateralizar" el problema.⁶⁴ Lo anterior es de utilidad para el neurocirujano cuando la RM no demuestra una imagen franca de microadenoma. Las indicaciones del muestreo de seno petroso son: 1) pruebas bioquímicas no concluyentes para enfermedad de Cushing, y 2) ausencia de tumor en RM con documentación bioquímica de Cushing hipofisario.⁶² En manos expertas, el procedimiento es bien tolerado, aunque se ha reportado raramente daño vascular del tallo cerebral. Otros abordajes menos invasivos como lo es el muestreo de yugular interna no parecen ofrecer ninguna ventaja.

Diagnóstico diferencial con pseudo-Cushing

Cerca de 80% de los pacientes con trastorno depresivo mayor tiene alteraciones en la regulación de la secreción de cortisol, probablemente originadas a nivel hipotalámico y suprahipotalámico,

aunque la hipersecreción de cortisol es mínima.⁴⁵ En ocasiones, estos pacientes son obesos, diabéticos e hipertensos además de deprimidos, lo cual genera confusión clínica. Una causa más rara aún de pseudo-Cushing es el alcoholismo crónico, el cual puede producir aumento en la secreción de CRH y/o una disminución en la depuración de cortisol. En los estados de pseudo-Cushing se pueden encontrar incrementos moderados en el cortisol libre urinario y ausencia de supresión con 1 mg de dexametasona.^{6,7} En los pacientes con pseudo-Cushing el nadir nocturno en el cortisol sérico entre las 23:00 y las 1:00 horas se encuentra preservado (usualmente <5 µg/dL), mientras que esto no ocurre en el hipercortisolismo verdadero.⁶⁻⁷ Otra prueba consiste en la administración en secuencia de CRH y dexametasona.⁶⁵ Los pacientes con pseudo-Cushing tienen concentraciones bajas de cortisol después de dexametasona y no se incrementan con la administración de CRH, mientras que en el síndrome de Cushing, el cortisol no suprime con dexametasona pero se incrementa con la CRH.⁶⁵ En condiciones normales, la naloxona, un antagonista opioide, estimula la liberación de CRH y consecuentemente, de ACTH y cortisol.⁶⁻⁷ En pacientes con enfermedad de Cushing, la naloxona libera menos ACTH y cortisol que en pacientes deprimidos. Finalmente, la hipoglucemia inducida por insulina produce una liberación aguda de cortisol en sujetos normales y deprimidos pero no en pacientes con síndrome de Cushing verdadero.⁶⁻⁷

Métodos de imagen

Ya se ha comentado la utilidad de la TAC y la RMN en la localización de adenomas hipofisarios en la enfermedad de Cushing. Es importante recordar que los "incidentalomas" hipofisarios se reportan hasta en 26% en estudios postmortem.⁶⁶ Debido a esto, es fundamental no indicar estudios de imagen hasta no tener buena evidencia bioquímica de la enfermedad. Es interesante que la posición del microadenoma en RMN de alta resolución (Figura 3), correlaciona con los hallazgos quirúrgicos en el 75 a 98%.⁶⁷

En general, la RMN y TAC con cortes menores de 3 mm son comparables en la identificación de lesiones suprarrenales únicas.⁶⁸ La centellografía

con norcolecsterol (^{131}I -NP59) muestra captación unilateral en los adenomas y carcinomas suprarrenales pero bilateral en el hipercortisolismo ACTH-dependiente y en los casos de hiperplasia macro y micronodular.

El octreótido marcado con ^{111}In se usa con frecuencia en la localización del síndrome de ACTH ectópica oculto⁶⁹ (Figura 4), aunque recientemente se ha cuestionado su utilidad comparándolo con TAC o RMN de tórax, abdomen y pelvis.⁷⁰

Tratamiento

Como siempre en medicina, el tratamiento del síndrome de Cushing debe ser lo más etiológico posible. Los objetivos en el manejo de estos pacientes son: 1) desaparición de las manifestaciones clínicas mediante la restauración de una secreción normal de cortisol, 2) erradicar cualquier tumor que ponga en peligro la vida del paciente, 3) evitar dependencia de medicamentos y 4) evitar deficiencia permanente de hormonas.



Figura 3. Resonancia magnética de hipófisis con gadolinio (corte coronal) que muestra asimetría de la glándula por lesión hipointensa en ala derecha.

Enfermedad de Cushing

La resección transesfenoidal del microadenoma es el tratamiento más racional de esta enfermedad. Para lo anterior, se debe contar con un neurocirujano con vasta experiencia en hipófisis. En centros donde se concentran este tipo de casos se reportan tasas de curación inicial de hasta 80% para microadenomas⁷¹ y 50% para macroadenomas.⁷² No es necesaria la sustitución preoperatoria de glucocorticoides a menos de que se hayan utilizado fármacos que bloqueen la síntesis de cortisol. Durante la cirugía y en el primer día postoperatorio se recomienda la administración de hidrocortisona ya sea en infusión continua (200 μg en 24 horas) o en bolos de 100 μg cada ocho horas. La dosis debe reducirse paulatinamente en el transcurso de dos a tres días hasta dejar al paciente con dosis sustitutivas orales de hidrocortisona (20 mg) o prednisona (5 mg).



Figura 4. Centellografía con ^{111}In -octreótido ("octreoscan") en un caso de carcinóide bronquial. Se demuestra captación del radiofármaco cerca del hilio pulmonar izquierdo y arriba del diafragma de ese mismo lado.

Un nivel indetectable ($<1-5 \mu\text{g/dL}$, dependiendo del ensayo) de cortisol sérico 24 horas después de la última dosis de hidrocortisona en el postoperatorio es la mejor evidencia de que el paciente ha curado.⁷³⁻⁷⁴ Lo anterior se debe a que al resear todos los corticotropos tumorales, los corticotropos normales que quedan están atróficos, lo cual provoca un estado de hiposecreción de ACTH con la consecuente insuficiencia suprarrenal secundaria. Si este cortisol postoperatorio se encuentra dentro de límites normales, se puede estar seguro de que el paciente va a recurrir, aun cuando haya mejorado clínicamente.⁷³⁻⁷⁴ Se han utilizado otras pruebas para evaluar la curación bioquímica de la enfermedad de Cushing. Tal es el caso de la determinación postoperatoria de ACTH y la medición de cortisol libre urinario; sin embargo, ninguno de estos estudios tiene el valor predictivo del hipocortisolismo posoperatorio para establecer cura y/o posibilidades de recurrencia. De manera que no obstante los porcentajes de curación inicial antes mencionados, la tasa de curación a largo plazo es de alrededor de 60%.⁷⁵⁻⁷⁷ Después de la resección exitosa del microadenoma estos pacientes permanecen hipocortisolémicos por hasta 12 meses y por lo tanto, requieren de una sustitución adecuada de glucocorticoides. Aunque la diabetes insípida transitoria es común (aproximadamente 40%), la deficiencia permanente de vasopresina ocurre en 25% de los pacientes y depende de la extensión de la cirugía.⁷³ El porcentaje de hipopituitarismo varía entre 10 y 20%, siendo el hipotiroidismo e hipogonadismo secundarios los déficits más frecuentes.⁷³

Se ha propuesto que los pacientes que no muestran hipocortisolismo franco en la primera semana después de la cirugía inicial, deben ser sometidos a una segunda operación antes de que se desarrolle fibrosis.⁷⁷ Lo anterior realmente depende de la existencia de remanente tumoral por RMN. En los pacientes que no pueden ser reintervenidos, las alternativas terapéuticas son la radioterapia (ya sea convencional o estereotáctica) y la adrenalectomía médica o quirúrgica. La tasa de curación para la radioterapia varía entre 15 y 50%, sin embargo, hay que recordar que el efecto de la radioterapia tarda meses o años y el riesgo de panhipopituitarismo es muy alto.⁷⁸ La adrenalectomía médica se ve limitada por la toxicidad de los fármacos utilizados. En la actualidad, el más comúnmen-

te utilizado es el ketoconazol, el cual produce con frecuencia elevación de transaminasas.⁷⁹ La adrenalectomía bilateral, ya sea laparoscópica o abierta es la última opción en pacientes con enfermedad de Cushing. La resección bilateral de las glándulas suprarrenales en estos pacientes se ve complicada por el síndrome de Nelson en 20 a 25% de los adultos y en 50% de los niños.⁸⁰ El síndrome de Nelson resulta de una hiperplasia masiva de los corticotropos tumorales al eliminarse con la adrenalectomía la retroalimentación negativa que el hipercortisolismo ejercía. Clínicamente, se caracteriza por hiperpigmentación y alteraciones campimétricas por compresión del quiasma óptico. Estos pacientes tienen concentraciones muy elevadas de ACTH que van desde 800 a 20000 pg/mL y los tumores del corticotropo que desarrollan son lo suficientemente invasivos como para considerarse como malignos.⁸⁰ Algunos centros proponen que la radioterapia hipofisaria previa a la adrenalectomía puede prevenir el desarrollo de síndrome de Nelson.⁸¹ Nuestra conducta es individualizar el caso, ya que el riesgo de síndrome de Nelson depende fuertemente de la edad del paciente. De manera que en menores de 40 años administramos radioterapia profiláctica mientras que en mayores de 40 años no.

Secreción ectópica de ACTH y CRH

En el caso del síndrome agudo de secreción ectópica de ACTH, el tumor primario es altamente agresivo y no operable. En estos pacientes, el tratamiento es en realidad paliativo con inhibidores de enzimas suprarrenales como el ketoconazol y la aminoglutetimida.⁸² Así mismo, menos de 10% de los tumores carcinoides productores de ACTH y/o CRH son operables.⁸² Cuando lo son, la resección quirúrgica de los mismos resulta en hipocortisolismo postoperatorio y en curación del síndrome de Cushing.⁸² Análogamente a lo que sucede en la enfermedad de Cushing, cuando se reseca el carcinóide productor de ACTH, el paciente queda en un estado de insuficiencia suprarrenal secundaria por la atrofia de los corticotropos normales. De manera, que estos pacientes también requieren de sustitución glucocorticoidea mientras el eje corticotrópico vuelve a funcionar. La adrenalectomía bilateral debe considerarse como la última opción en el manejo de estos pacientes.

Tumores suprarrenales

En el caso de los adenomas suprarrenales, la adrenalectomía unilateral, ya sea laparoscópica o abierta, es curativa en 100% de los casos. El carcinoma suprarrenal es un tumor muy agresivo y el tiempo de supervivencia después del diagnóstico es de seis a 12 meses.⁸³ Aún si se logra una resección aparentemente completa del tumor, la tasa de recurrencia es mayor de 90%. Estos tumores son altamente resistentes a quimio y radioterapia. Lo único que se les puede ofrecer es el tratamiento paliativo con ketoconazol, mitotane o aminoglutetimida que por supuesto, no prolonga la supervivencia.⁸³

Enfermedad nodular bilateral

Ya que se trata de entidades independientes de ACTH, los casos de hiperplasia suprarrenal macro y micronodular deben ser tratados con adrenalectomía bilateral.⁸⁴ Lo anterior puede hacerse por laparoscopia o en forma abierta por abordaje posterior y deja al paciente con insuficiencia suprarrenal que requiere de sustitución tanto de glucocorticoides como de mineralocorticoides. No se ha reportado síndrome de Nelson en estas circunstancias. Nuevamente, el manejo médico con ketoconazol o mitotane está limitado por la toxicidad de estas sustancias y debe usarse solamente en forma temporal para mejorar las condiciones generales del paciente antes de la cirugía.

Cushing y embarazo

Debido a la alta frecuencia de amenorrea y ciclos anovulatorios, es raro que una mujer con síndrome de Cushing se embarace. A la fecha, se han reportado aproximadamente 70 casos de Cushing y embarazo, de los cuales 50% ha sido por tumores suprarrenales, 30% por microadenomas hipofisarios y el resto por enfermedad suprarrenal nodular bilateral. El diagnóstico clínico en estas circunstancias es difícil ya que datos como la obesidad, las estrías, la hipertensión arterial y la intolerancia a carbohidratos ocurren con frecuencia en el embarazo. Si no es tratado, el síndrome de Cushing durante el embarazo puede causar abor-

tos espontáneos, trabajo de parto prematuro y hasta insuficiencia suprarrenal neonatal. Las complicaciones maternas incluyen hipertensión descontrolada, diabetes gestacional e insuficiencia cardíaca. Si el Cushing es de origen hipofisario la resección transesfenoidal del adenoma durante el segundo trimestre es el tratamiento de elección. En los casos de tumores suprarrenales o en enfermedad de Cushing que no es curada con cirugía transesfenoidal, la morbimortalidad es considerable.⁸⁵ El ketoconazol no debe usarse antes del final del segundo trimestre y otras drogas como el mitotane no deben usarse en lo absoluto durante el embarazo.⁸⁵

Cushing en el Hospital de Especialidades

El Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional, es un centro de concentración de patología neuroendocrina. De enero de 1994 a junio de 1999, hemos estudiado 33 pacientes por sospecha de síndrome de Cushing.

De estos, tres resultaron tener pseudo-Cushing, en todos los casos por depresión. De los 30 pacientes restantes con hipercortisolismo verdadero, 27 son mujeres y tres hombres con una edad promedio de 36 años. La etiología del hipercortisolismo se determinó como hipofisaria en 23 (76%), suprarrenal en 5 (16%) y ectópica en 2 (6.6%). De los pacientes con enfermedad de Cushing (hipofisario) 21 tenían microadenomas (91%) y 2 macroadenomas (9%). Ninguno de los dos macroadenomas suprimió con dosis altas de dexametasona y ninguno de ellos curó con la cirugía transesfenoidal y una de ellas murió en el posoperatorio temprano. De los microadenomas, 70% curó después de la cirugía transesfenoidal, usando como criterio de curación un cortisol posoperatorio indetectable y/o hipocortisolemia con normalización de cortisol urinario y supresión con 1 mg de dexametasona. Del 30% que no curó, la mitad fue sometida a adrenalectomía con lo que se resolvió el hipercortisolismo; ninguno ha presentado datos de síndrome de Nelson. Del total de los pacientes con Cushing hipofisario, sólo 65% suprimió sus niveles de cortisol con la administración de dosis altas de dexametasona, lo cual está discretamente por debajo de la sensibilidad reportada para este estudio.⁵⁵ Se han realizado ocho muestreos bilaterales

del seno petroso inferior, con lo cual se diagnosticaron seis pacientes como hipofisarios y dos como ectópicos; hasta la fecha, no hemos tenido morbimortalidad en el procedimiento. Los dos casos de secreción ectópica de ACTH ocurrieron en mujeres y se debieron a carcinoides bronquiales; la resección del tumor carcinóide resultó en curación del hipercortisolismo en ambos casos. La medición de ACTH en las primeras etapas del protocolo de localización tuvo una sensibilidad y especificidad de 100% para diagnosticar Cushing de origen suprarrenal (ACTH por debajo de los límites de detección del ensayo). Los cinco casos de Cushing suprarrenal ocurrieron en mujeres y se debieron a adenomas.

No hemos tenido ningún caso de Cushing por hiperplasia macro o micronodular suprarrenal bilateral completamente independiente de ACTH.

Pronóstico

El síndrome de Cushing no tratado es fatal. Las causas más importantes de muerte son complicaciones cardiovasculares y tromboembólicas, así como sepsis. A mediados de siglo, la tasa de mortalidad del síndrome de Cushing no tratado era de 50% cinco años después del inicio de los síntomas. En la actualidad, el pronóstico no es tan ominoso. Aunque la tasa de éxito a largo plazo de la cirugía transesfenoidal es de alrededor de 60%, la enfermedad de Cushing casi siempre es curable, aunque esto implique adrenalectomía bilateral con o sin radioterapia a hipófisis. Los pacientes con Cushing ectópico tienen por lo general un mal pronóstico debido a la malignidad del tumor subyacente.

Cuando el tratamiento ha sido efectivo, los síntomas y signos del síndrome de Cushing desaparecen gradualmente en el transcurso de dos a 12 meses. En algunos casos, la hipertensión y la diabetes no se resuelven, pero siempre se mejoran. La evolución de la osteoporosis del síndrome de Cushing varía en función de la edad y sexo del paciente y de la presencia de condiciones asociadas como el hipogonadismo. En los pacientes considerados como curados, la densidad mineral ósea comienza a aumentar seis meses después de la resolución del hipercortisolismo y continúa mejorando hasta dos o tres años después.

Referencias

1. **Cushing HW.** The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp* 1932;50:137-195.
2. **Ross EJ, Linch DC.** Cushing's syndrome-killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* 1982;2:646-9.
3. **Yanovski JA, Cutler GB Jr.** Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1994;23:487-509.
4. **Danese RD, Aron DC.** Cushing's syndrome and hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1994;23:299-324.
5. **Lukert BP, Raisz LG.** Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-64.
6. **Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A.** The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998;19:647-72.
7. **Orth DN.** Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:791-803.
8. **Quddusi S, Browne P, Hirsch IB.** Cushing's syndrome due to surreptitious glucocorticoid administration. *Arch Intern Med* 1998;158:294-6.
9. **Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB.** Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a report of 216 cases. *Ann Intern Med* 1988;109:487-93.
10. **Dahia PLM, Grossman AB.** The molecular pathogenesis of corticotroph tumors. *Endocr Rev* 1999;20:136-55.
11. **Katznelson L, Bogan JS, Trob JR, et al.** Biochemical assessment of Cushing's disease in patients with corticotroph macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1619-23.
12. **Atkinson AB, Kennedy AL, Carson DJ, et al.** Five cases of cyclical Cushing's syndrome. *Br Med J* 1985;291:1453-7.
13. **Boyar RM, Witkin M, Carruth A, Ramsey J.** Circadian cortisol secretory rhythms in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:760-5.
14. **Liu JH, Kazer RR, Rasmussen DD.** Characterization of the 24-hour secretion patterns of adrenocorticotropin and cortisol in normal women and patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1027-35.
15. **Van den Berg G, Frolich M, Veldhuis JD, Roelfsema F.** Combined amplification of the pulsatile and basal modes of adrenocorticotropin and cortisol secretion in patients with Cushing's disease: evidence for decreased responsiveness of the adrenal glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3750-7.
16. **Stewart PM, Penn R, Gibson R, et al.** Hypothalamic abnormalities in patients with pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:453-8.
17. **Huizenga NATM, de Lange P, Koper JW, et al.** Human ACTH-secreting pituitary adenomas show frequent loss of heterozygosity at the glucocorticoid receptor gene locus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:917-21.
18. **Karl M, Von Wichert G, Kempter E, et al.** Nelson's syndrome associated with a somatic frame shift mutation in the glucocorticoid receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:124-9.

19. **Korbonits M, Jacobs RA, Aylwin SJB, et al.** Expression of the growth hormone secretagogue receptor in pituitary adenomas and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3624-30.
20. **Smais AG, Pieters GF, van Haelst VJ, et al.** Macronodular adrenocortical hyperplasia in long standing Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:25-31.
21. **Hermus AR, Pieters GF, Smals AG, et al.** Transition from pituitary-dependent to adrenal-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1988;318:966-70.
22. **Meador CK, Liddle GW, Island DP, et al.** Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from "non-endocrine" tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1962;22: 693-703.
23. **Wajchenberg BL, Mendonea BB, Liberman B, et al.** Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Res* 1994;15:752-87.
24. **Carey RM, Varma SK, Drake CR Jr, et al.** Ectopic secretion of corticotropin releasing factor as a cause of Cushing's syndrome. A clinical, morphologic and biochemical study. *N Engl J Med* 1984;311:11-20.
25. **Orth DN.** Corticotropin releasing hormone in humans. *Endocr Rev* 1992;13:164-91.
26. **O'Brien T, Young WF, Davila DG, et al.** Cushing's syndrome associated with ectopic production of CRH, corticotropin and vasopressin by a pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:460-467.
27. **Beuschlein F, Schulze E, Mora P, et al.** Steroid 21-hydroxylase mutations and 21-hydroxylase mRNA expression in human adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2585-8.
28. **Latronico AC, Reincke M, Mendonca BB, et al.** No evidence of oncogenic mutations in the adrenocorticotropin receptor gene in human adrenocortical neoplasms. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:875-7.
29. **Willenberg HS, Stratakis CA, Marx C, et al.** Aberrant interleukin-1 receptors in a cortisol secreting adenoma causing Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:27-31.
30. **Chabre O, Liakos P, Vivier J, et al.** Cushing's syndrome due to a GIP-dependent adrenal adenoma: Insight into hormonal control of adrenocortical tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3134-43.
31. **Arnaldi G, Gase JM, de Koyer Y, et al.** Variable expression of the VI vasopressin receptor modulates the phenotypic response of steroid secreting adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:29-35.
32. **Aupetit-Faisant B, Battaglia C, Zenatti M, et al.** Hypoaldosteronism accompanied by normal or elevated mineralocorticoid steroid pathway. A marker of adrenal carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:38-43.
33. **Reincke M, Mora P, Beuschlein F, et al.** Deletion of adrenocorticotropin receptor gene in human adrenocortical tumors. Implications for tumorigenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3054-8.
34. **Carney JA, Young WF.** Primary pigmented nodular adrenocortical disease and its associated conditions. *The Endocrinologist* 1992;2:6-14.
35. **Stratakis CA, Carney JA, Liu JP, et al.** Carney complex: a familiar multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of eleven kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. *J Clin Invest* 1996;97:699-705.
36. **Findlay JC, Sheeler LR, Engeland WC, Aron DC.** Familial adrenocorticotropin-independent Cushing's syndrome with bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:189-91.
37. **Boston BA, Mandel S, LaFranchi S, et al.** Activating mutations in the stimulatory guanine nucleotide-binding protein in an infant with Cushing's syndrome and nodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:890-3
38. **Lacroix A, Bolte E, Tremblay J, et al.** Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion- a new cause of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:981-6.
39. **N'Diaye N, Tremblay J, Hamet P, et al.** Adrenocortical overexpression of GIP receptor underlies food-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 2781-5.
40. **Horiba N, Suda T, Alba M, et al.** Lysine vasopressin stimulation of cortisol secretion in patients with ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2336-41.
41. **Lacroix A, Tremblay J, Rousseau G, et al.** Propranolol therapy for ectopic beta-adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:1429-34.
42. **Trainer PJ, Grossman A.** The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:317-30.
43. **Contreras LN, Hane S, Tyrrell JB.** Urinary cortisol in the assessment of pituitary-adrenal function: utility of 24 hour and spot determinations. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:965-9.
44. **Mengden T, Hubman P, Muller J, et al.** Urinary free cortisol vs. 17-hydroxy corticosteroids: a comparative study of their diagnostic value in Cushing's syndrome. *Clin Invest* 1992;70:545-8.
45. **Carroll BJ, Curtis GC, Davies BM, et al.** Urinary free cortisol excretion in depression. *Psychol Med* 1976;6:43-50.
46. **Liddle GW.** Test of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1960;20:1539-60.
47. **Nugent CA, Nichols T, Tyler FH.** Diagnosis of Cushing's syndrome-single dose dexamethasone. *Arch Intern Med* 1965;116:172-6.
48. **Wood PJ, Barth JH, Freedman DB, et al.** Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome-recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem* 1997;34:222-9.
49. **Cronin L, Igoe D, Duffy MJ, et al.** The overnight dexamethasone suppression test is a worthwhile screening procedure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33:296-8.
50. **Putignano P, Kaltsas MA, Satha MA, et al.** The effects of anticonvulsant drugs on adrenal function. *Horm Metab Res* 1998;30:387-9.
51. **Hagen C, Kehlet H, Binder C.** Diurnal variation in plasma cortisol and prolactin in patients with Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1978;88:737-43.
52. **Boyar RM, Witkin M, Carruth A, Ramsey J.** Circadian cortisol secretory rhythms in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:760-5.
53. **Pfohl B, Sherinan B, Schiechte J, Stone R.** Pituitary-adrenal axis rhythm disturbances in psychiatric depression. *Arch Gen Psychiatr* 1985;42:897-903.

54. **Flack NIR, Oldfield EU, Cutler GB Jr, et al.** Urine free cortisol in the high-dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1992;116:211-17.
55. **Tyrrell JB, Findling JW, Aron DC, et al.** An overnight high-dose dexamethasone suppression test for the rapid differential diagnosis of the Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1985;104:180-6.
56. **Caballeira A, Fishman LM, Jacobu JD.** Dual sites of inhibition by metyrapone of human adrenal steroidogenesis: correlation of *in vivo* and *in vitro* studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:687-95.
57. **Averignos PC, Yanovsky JA, Oldfield EH, et al.** The metyrapone and dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a comparison. *Ann Intern Med* 1994;121:318-27.
58. **Kaye TB, Crapo L.** The Cushing syndrome: an update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1990;112:434-44.
59. **Nieman LK, Cutler GB Jr, Oldfield EH, et al.** The ovine corticotropin releasing hormone (CRH) stimulation test is superior to the human CRH stimulation test for the diagnosis of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:165-9.
60. **DeBold CR, Sheldon WR, DeChemey GS, et al.** Arginine vasopressin potentiates adrenocorticotropin release induced by ovine corticotropin releasing factor. *J Clin Invest* 1984;73:533-8.
61. **Malerbi DA, Mendonca BB, Libennan B, et al.** The desmopressin stimulation test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:463-72.
62. **Landolt AM, Schubiger O, Maurer R, Girard J.** The value of inferior petrosal sinus sampling in diagnosis and treatment of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:485-92.
63. **Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, et al.** Petrosal sinus sampling with and without corticotropin releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:897-905.
64. **Oldfield EH, Chrousos GP, Schuttle 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.
65. **Yanovsky JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK.** Corticotropin releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration: a new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *JAMA* 1993;269:2232-8.
66. **Molitch NM.** Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1997;26:725-40.
67. **De Herder WW, Uitterlinden P, Pieterman U, et al.** Pituitary tumor localization in patients with Cushing's disease by magnetic resonance imaging. Is there a place for petrosal sinus sampling? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:87-92.
68. **Fig LM, Gross NO, Shapiro B, et al.** Adrenal localization in the adrenocorticotropin hormone-independent Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 109:547-53.
69. **Phlipponneau M, Nocaudie M, Epelbaum J, et al.** Somatostatin analogues for the localization and preoperative treatment of an adrenocorticotropin secreting bronchial carcinoid tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:20-4.
70. **Torpy DJ, Chen CC, Mullen N, et al.** Lack of utility of ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy in localizing ectopic ACTH-producing tumors: Follow-up of 18 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1186-92.
71. **Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB.** Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med* 1988;109:487-93.
72. **Aron DC, Findling JW, Fitzgerald PA, et al.** Cushing's syndrome: problems in management. *Endocr Rev* 1982;3:229-44.
73. **McCance DR, Besser M, Atkinson AB.** Assessment of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:1-6.
74. **Trainer PJ, Lawrie HS, Verhelst J, et al.** Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;38:73-8.
75. **Guilhaume 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.
76. **Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M.** The European Cushing's Disease Survey Study Group. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery: a retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3114-20.
77. **Invitti C, Pecori-Giraldi F, De Martin M, Cavagnini M.** Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:440-8.
78. **Estrada J, Boronat M, Mielgo M.** The long-term outcome of pituitary radiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 1997;336:172-7.
79. **McCance DR, Hadden DR, Kennedy L, et al.** Clinical experience with ketoconazole as a therapy for patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;27:593-8.
80. **Kemink SAG, Smais AGH, Hermus ARMM, et al.** Nelson's syndrome: a review. *The endocrinologist* 1997;7:5-9.
81. **Jenkins PJ, Trainer PJ, Plowman PN, et al.** The long-term outcome after adrenalectomy and prophylactic pituitary radiation in ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:165-71.
82. **Miller CA, Ellison EC.** Therapeutic alternatives in metastatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin North Amer* 1998;863-70.
83. **Pommier RF, Brennan W.** An 11-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery* 1992;112:963-70.
84. **Malchoff CD, MacGilvary D, Malchoff DM.** Adrenocortical hormone-independent adrenal hyperplasia. *The endocrinologist* 1996;6:79-85.
85. **Beuscher NU.** Cushing's syndrome in pregnancy. *The endocrinologist* 1996;6:357-65.