

Consideraciones actuales sobre la enfermedad y el síndrome de Cushing a propósito de un caso clínico de carcinoma córtico suprarrenal

*Rafael Salvador Ruiz Malo**

*Javier González Comeche***

*Julio Rivera Rocamora***

*José Ortiz Chaparro***

*Julio García Muñoz***

*Julio Huertas Sepulcre****

RESUMEN

Publicamos un caso clínico de síndrome de Cushing producido por un adenocarcinoma de la glándula suprarrenal izquierda. Con este motivo hacemos una revisión actual de la clínica, la etiopatogenia y los medios diagnósticos hormonales, radiográficos, ecográficos, TAC y RNM, en la enfermedad y el síndrome de Cushing. Señalamos finalmente los avances terapéuticos de ambos procesos y cuáles son los más adecuados en cada uno de ellos.

SUMMARY

Present day considerations upon Cushing disease and Cushing syndrome a clinical case of adrenocortical carcinoma.

We present a clinical case of Cushing syndrome produced by adenocarcinoma of left adrenal gland, and a review of etiology, pathogenesis and clinical as well as complementary test diagnosis including hormonal lab determinations, X-ray procedures, ultrasounds and CT and MNR scans in both disease and syndrome under this epônimo, pointing out therapeutic advances in them and which is most suitable for each.

INTRODUCCION

En 1932, el insigne neurocirujano Harvey Cushing, con motivo de un caso propio que había publicado en 1912, revisa la literatura y encuentra 12 casos análogos (uno de ellos de Marañón, en 1926).

La enfermedad que lleva su nombre estaba caracterizada por obesidad, amenorrea, hipertrichosis, plétora y diabetes (1). En la enferma de Cushing

AGRADECIMIENTO

Nuestro sincero agradecimiento al Ilmo. Sr. Don José Moya Rodríguez, Coronel Médico del Ejército, que efectuó la anatomía patológica y las fotos de ella. Al Teniente Coronel Médico Don Jesús González Lobo, y a su equipo, que realizaron la intervención quirúrgica. Al Comandante Médico Don Antonio de Miguel Gavira, que nos envió todos los análisis hormonales del posoperatorio, y las fotos de la pieza operatoria. Todos ellos del Hospital Militar Central «Gómez Ulla», sin cuya colaboración el caso no hubiera llegado a feliz término, ni hubiera sido posible su publicación.

También agradecemos la colaboración de Don Fernando Peñarrubia García, Comandante Médico de la Armada; Don Manuel García Hernández, Capitán Médico de la Armada, y de Don Francisco Martínez Torregrosa, Médico Civil contratado, que realizaron las exploraciones radiográficas, ecográficas y TAC, así como las composiciones fotográficas de estas exploraciones.

* *Teniente Médico de la Armada.*

** *Capitanes Médicos de la Armada Especialistas en Medicina Interna.*

*** *Teniente Coronel Médico de la Armada. Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Naval del Mediterráneo. Cartagena.*

existía un adenoma basófilo en la adenohipófisis. En 6 de los casos revisados también existían alteraciones hipofisarias, por lo que Cushing no dudó en atribuir el cuadro clínico a la existencia de tumores hipofisarios, sin relacionarlo con las suprarrenales, pese a que en el caso de Marañón y en otros 3 había tumoraciones en estas glándulas.

Marañón combatió la teoría de Cushing, y en 1939 habló de la obesidad pletórica suprarrenal. Los rusos, por otra parte, reclaman la descripción primitiva de este cuadro clínico, ya que parece cierto que Itsenko, en 1924, describió un caso similar y lo relacionó con lesiones hipotalámicas. También el francés Apert y Gallais (2), en 1912, antes que Cushing, hizo las primeras descripciones clínicas. Sicart y Reilly (3) sospecharon un origen diencefalo-hipofisario, y proponen ya la radioterapia hipofisaria para tratar a estos enfermos. Crooke (4), en 1935, describe anomalías histológicas hipofisarias difusas frecuentes en estados de

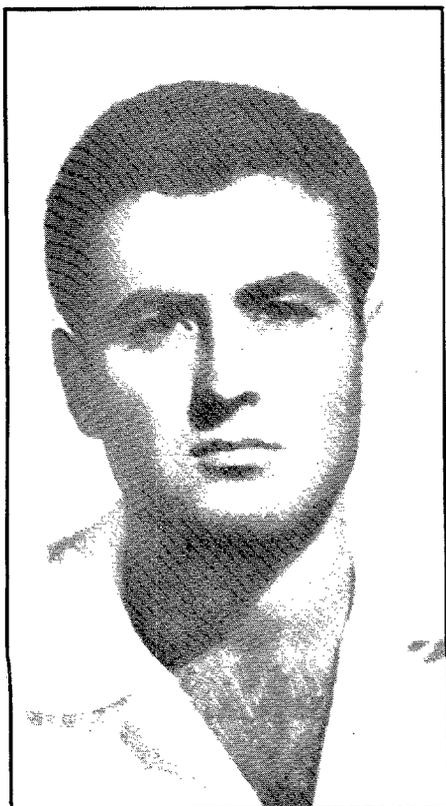


Fig. 1

hipercorticismo de causas diversas. Asmann (5), en 1935, describe casos con los mismos síntomas de la enfermedad de Cushing, en que la hipófisis es normal. En 1939, Crooke y Callow (6) describen los primeros casos de síndrome de Cushing producidos por un tumor maligno de la corteza suprarrenal. Golberg (7), Cluxton (8) y Walters y Sprague (9) publican varios casos clínicos en los que el síndrome está producido por un adenoma o carcinoma de la corteza suprarrenal. En 1950, Gebauer y Linke (10) publican cuatro casos, de los cuales dos tienen basofilia y los otros dos una neoplasia benigna de la corteza suprarrenal.

Fue Albright (11) el primero que sugirió que la causa del síndrome de Cushing fuera una hiperproducción de hormonas suprarrenales, hecho que más tarde se ha confirmado plenamente. Años después se identifica el cortisol (el glucocorticoide humano) y la corticotropina humana (ACTH).

En 1961, Grant Liddle y sus colegas (12) establecen lo que Cushing había supuesto, que la hipófisis es el sitio de afectación primaria en la hiperplasia suprarrenal bilateral. Y llaman a esta alteración enfermedad de Cushing, para distinguirla del síndrome de Cushing, causado por secreción ectópica de ACTH por tumores no hipofisarios o por secreción de cortisol excesivo por neoplasias benignas o malignas de las suprarrenales.

Por otro lado, Haymaker y Andersen, en 1938, demuestran que la administración continuada de extractos suprarrenales produce un cuadro clínico análogo al de Cushing.

Por último, Carey y cols. (13), en julio de 1984, publican el primer caso de síndrome de Cushing producido por un tumor no secretor de ACTH, sino de hormona liberadora de la corticotropina.

Así, pues, actualmente se habla de enfermedad de Cushing cuando la alteración primaria radica en la hipófisis. Y de síndrome de Cushing en todos los demás casos. Si bien esta separación es muy difícil de establecer a veces.

ETIOPATOGENIA

La enfermedad de Cushing se da en todas las edades y en ambos sexos. También se ha descrito en animales. Hardy (14) ha encontrado importantes hallazgos anatómicos en 72 pacientes sometidos a exploración transfenoidal por enfermedad de Cushing. En 52 pacientes encuentra microadenomas, de los cuales los más pequeños estaban

profundos en la parte central de la hipófisis, en la proximidad de la neurohipófisis. Sólo 3 casos se encontraban excéntricos, extendiéndose del eje central de la hipófisis a las alas laterales. Sólo 8 tumores eran mayores de 10 mm. de diámetro, y la mitad de ellos eran invasivos. Sin embargo, la localización central posterior de adenomas corticotropos no es encontrada por Boggan y otros (15), que describen una serie de 100 pacientes tratados quirúrgicamente por Wilson. Estos autores consideran que el tumor se localiza lateralmente en 60 de 82 casos.

El pequeño tamaño de la mayoría de los adenomas corticotropos y su localización profunda dentro de la parte central de la hipófisis, cosa que ocurre frecuentemente, hacen difícil su descubrimiento en el acto operatorio.

Cushing encontró que el 58% de sus 12 enfermos originales tenían adenoma hipofisario y, como comentamos al principio, atribuyó la causa de la enfermedad a tumores hipofisarios o a «basofilia hipofisario». Estudios recientes en adultos afectados (16) y la serie de Conte y otros (17) en niños y adolescentes confirman de 93 a 95% la incidencia de adenoma hipofisario en la enfermedad de Cushing. Se han descrito algunos casos de enfermedad de Cushing sin adenoma hipofisario, en los cuales la extirpación de la zona mu-

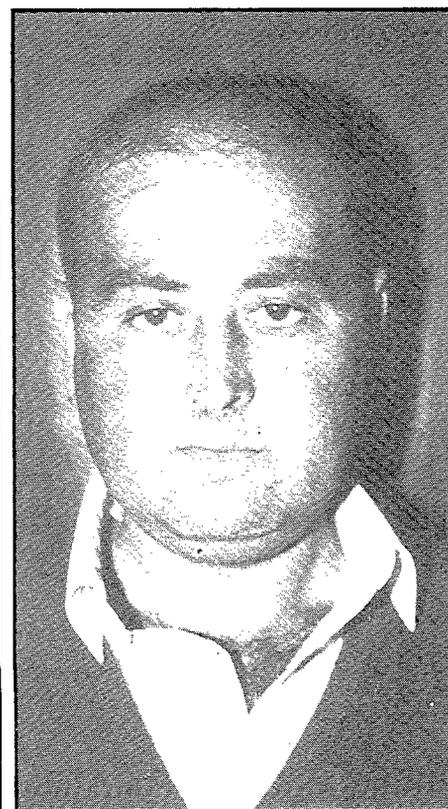


Fig. 2

cosa central de la hipófisis fue seguida de la remisión del cuadro clínico (18).

Actualmente, es evidente que sólo una minoría de casos de enfermedad de Cushing están asociados a la hipersecreción de ACTH por células corticotropas no neoplásicas. La larga serie neuroquirúrgica de Hardy (14) y Wilson (15) indican que más del 80% de casos de la enfermedad de Cushing son atribuibles a tumores corticotropos. En un 17% de casos en ambas series no se encontró tumor. En muchos de estos pacientes se alcanzó la curación con hipofisectomía. Estos casos pueden ser debidos a una regulación hipotalámica anormal con una hipersecreción de ACTH por células normales corticotropas. En estos casos estaría implicado el factor liberador de la corticotropina. Desgraciadamente, hoy día no es posible determinar por radioinmunoensayo el factor liberador de la corticotropina humana (se ha determinado en ovinos y ratas). Cuando esto ocurra es posible que se puedan aclarar algunos misterios que aún quedan por desvelar de la enfermedad de Cushing.

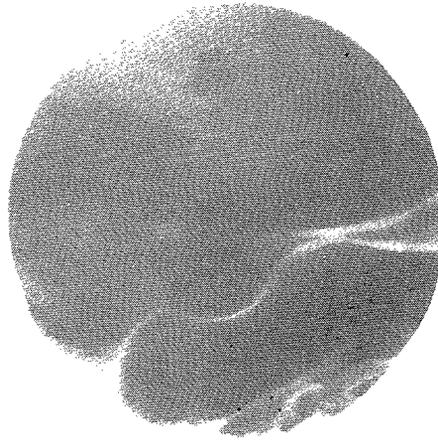


Fig. 3

El síndrome de Cushing es una afección rara, en particular en los niños y adolescentes, y muy excepcional en los primeros años de la vida. En una serie de Luton y cols. (19), de 329 casos recogidos de 1953 a 1980, 231 (70%) tenían enfermedad de Cushing, 84 (26,5%) tenían un tumor suprarrenal (de ellos 39 adenomas benignos y 45 malignos), 14 (3,5%) tenían un síndrome de Cushing paraneoplásico. Predominan las mujeres en la tercera y cuarta década de la vida. De estos 329 casos, 259 eran mujeres (78%). Las mismas etiologías se observan en los niños, pero la frecuencia de los tumores

suprarrenales es tanto más grande cuanto el niño es más pequeño.

Otra causa importante de síndrome de Cushing es la secreción ectópica de ACTH o síndrome paraneoplásico. Lo producen en ocasiones los tumores bronquiales en un 40% (puede tratarse de células en «granos de avena», cánceres anaplásicos o tumores carcinoides), tumores del timo, pancreáticos (normalmente, adenocarcinomas o carcinomas langerhansianos), medular de tiroides, ováricos, feocromocitoma, hígado, vesícula, colon, esófago, testículo, mama, carcinoides y fibrosarcomas retroperitoneales.

Ya hemos citado que Carey (13) ha publicado un caso de carcinoma de próstata que producía un síndrome de Cushing y que en el tumor no se encontró ACTH, sino el factor liberador de la hormona corticotropa.

Otra causa frecuente de síndrome de Cushing es el yatrógeno producido por el empleo de corticoides. Hemos visto muchos casos en niños cuando existía un preparado de vitaminas con dexametasona (Plexovit), que naturalmente producía un gran apetito, que era el efecto buscado por las madres, y que seguían recetándolo por su cuenta. Afortunadamente ha sido retirado del mercado. Hoy lo vemos en enfermos crónicos de reumatismos, colagenosis, asmáticos, neoplasias malignas, hemopatías y trasplantados de órganos, tratados con corticoides.

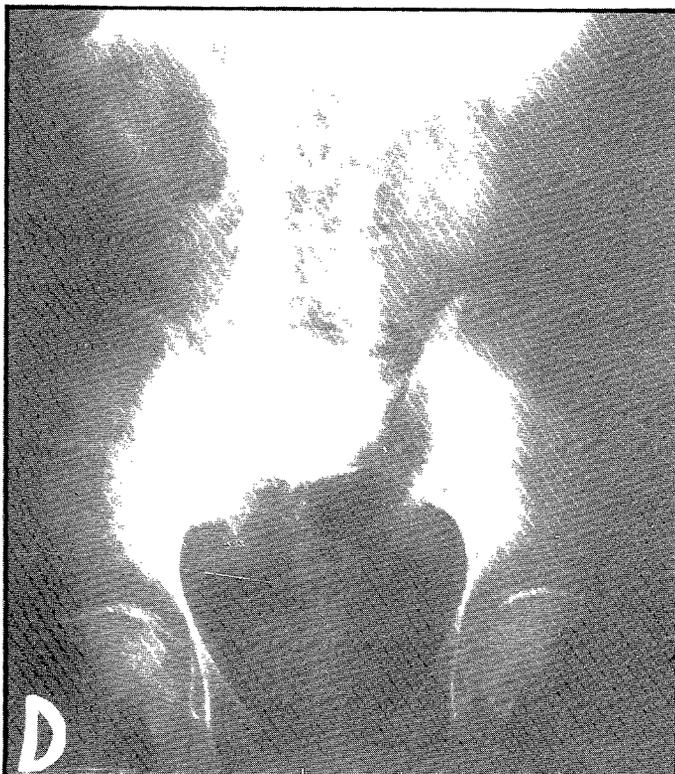


Fig. 4

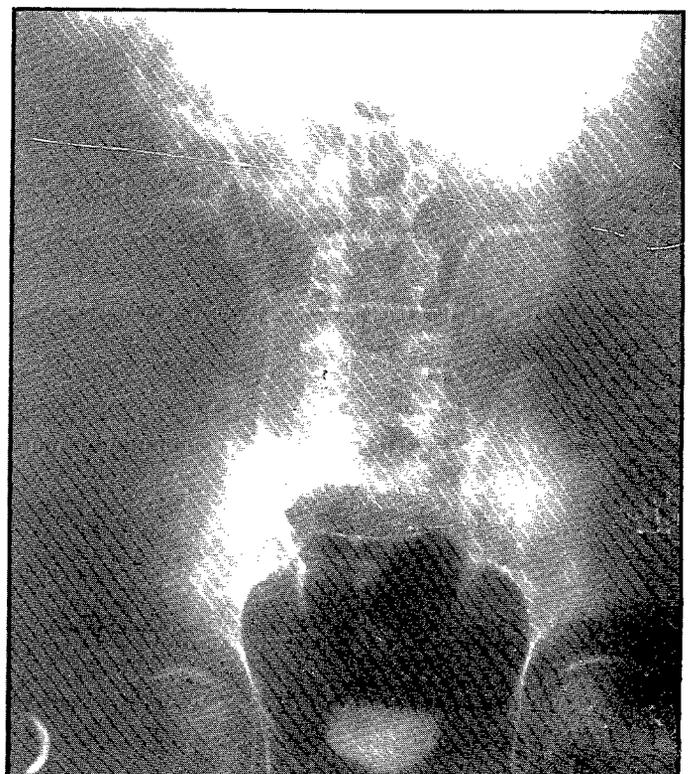


Fig. 5

MANIFESTACIONES CLINICAS

Tanto la enfermedad como el síndrome de Cushing producen casi los mismos síntomas, ya que éstos son consecuencia del aumento de la producción de los corticoides, bien por un estímulo en exceso de ACTH o del factor liberador de la hormona corticotropa (como se da en la enfermedad de Cushing y en ciertos síndromes de Cushing), o bien por aumento autóctono (como se produce en los adenomas y carcinomas suprarrenales), o en los enfermos citados tratados con corticoides.

Obesidad: De disposición faciotroncular. Las extremidades permanecen delgadas. La cara gruesa, con intensa secreción sebácea, sobre todo en las mejillas, que suelen estar enrojecidas, con discreta cianosis, constituyendo la típica facies pletórica de «luna llena». El tronco presenta también una intensa obesidad. El cuello es corto y muy grueso. La grasa se deposita sobre la porción alta del dorso «giba de búfalo». La gran obesidad troncular contrasta con la delgadez de las extremidades. Cuando la obesidad inicial es sustituida por una caquexia es síntoma inequívoco de un tumor maligno.

Alteraciones cutáneas: Piel seca y delgada. Frecuentes brotes de acné. Eritrosis facial, a veces intensa, otras

ligera cianosis. Fragilidad capilar, lo que produce con cierta frecuencia petequias o equimosis. A veces hiperpigmentación cutánea de tipo melánico (se da más en la enfermedad que en el síndrome). La alteración cutánea más característica son las «estrias vinosas». Se localizan principalmente en los flancos, abdomen, nalgas, caderas, raíz de los muslos, tórax, región axilar, hombros y mamas. Según Albright se deben a un catabolismo exagerado de las proteínas de la piel producido por el exceso de corticoides. Las heridas cicatrizan mal.

Hipertriosis: Afecta a la cara. A veces es un verdadero hirsutismo (aumento del vello sexual axilopubiano). Ocurre cuando la causa (generalmente un tumor maligno suprarrenal) produce un cuadro mixto de síndrome de Cushing y adrenogenital.

Aparato locomotor: Atrofia muscular, motivada por la acción antianabólica de los glucocorticoides. A veces la circunferencia de las extremidades no disminuye porque existe un acúmulo de grasas en ellas, pero el enfermo pierde la fuerza y el tono muscular. En los huesos existe osteoporosis difusa, más manifiesta en la columna vertebral, que puede ocasionar deformación de los cuerpos vertebrales con formas de «vértebras en pez o en cuña», llegando a producir cifosis y fracturas. También se puede afectar la pelvis, costillas, cráneo y huesos de las extremidades. Se producen algias frecuentes y fracturas espontáneas.

Aparato circulatorio: Hipertensión arterial de máxima y de mínima. Esta se sitúa habitualmente en los 100 mm.

de Hg. Puede ocasionar nefroesclerosis, daño miocárdico y accidentes cerebrovasculares.

Gónadas: Es frecuente el hipogonadismo, que se manifiesta en la mujer por amenorrea, menstruaciones irregulares, y en el hombre por pérdida de la libido y de la potencia sexual. Existe atrofia gonadal demostrada anatómicamente. La mayoría de las mujeres con Cushing son estériles.

Metabolismo hidrocarbonado: Se puede producir la diabetes de los corticoides. No es una diabetes genuina por déficit de insulina. Está disminuida la tolerancia a la glucosa. No suele producirse cetosis. Suele haber una hiperinsulinemia. Se aumenta la neoglucogenia y disminuye el consumo periférico de glucosa.

Metabolismo de las grasas: El cortisol produce un aumento de los ácidos grasos, del colesterol y de los triglicéridos. La grasa se localiza en los sitios preferentes ya comentados. Puede producir una aterosclerosis acelerada.

Metabolismo proteico: Aunque a dosis fisiológicas el cortisol se comporta como anabolizante, en exceso produce un aumento del catabolismo proteico intracelular, con balance negativo y elevación de la creatinuria. Todo ello produce la miopatía proximal, la fragilidad de la piel, las estrias cutáneas, las equimosis y la falta de reacción a la hormona de crecimiento (en los niños, un síntoma precoz del Cushing puede ser el retraso de crecimiento).

Metabolismo hidroelectrolítico: Hay un aumento del volumen plasmático por retención de agua. Debida a su vez a que disminuye la eliminación urinaria de sodio, que se reabsorbe en forma de bicarbonato. Hay también una pérdida de potasio por acción directa en el túbulo renal.

Aparato digestivo: Es frecuente la gastritis y la úlcera de estómago y duodeno. No se ha descrito la mayor frecuencia de perforaciones en estos enfermos, como ocurre en los acromegálicos por adenomas eosinófilos de la hipófisis.

Trastornos psíquicos: Es frecuente la irritabilidad, inestabilidad, confusión, agitación maniaca, alucinaciones y delirios como en la esquizofrenia. Pero lo más frecuente es un estado maniaco depresivo.

Otras alteraciones: Neuropatías periféricas tipo Guillén-Barré. Exoftalmía por acúmulo graso retroorbitario. Cálculos urinarios por hipercalciuria. Poliuria y polidipsia (aun sin diabetes). Alcalosis en casos severos. A veces au-

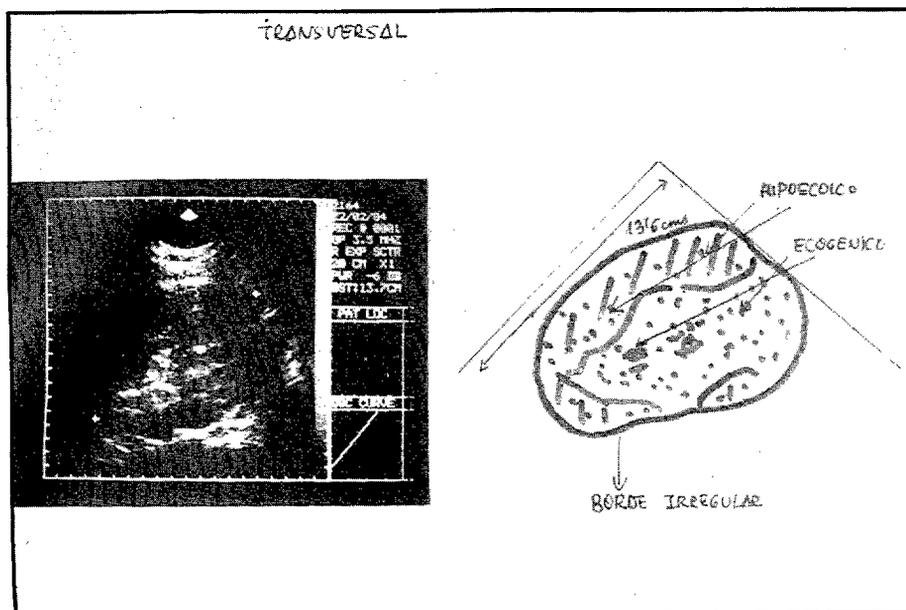


Fig. 6

mento de hidroprolinuria debido al hipercatabolismo proteico. Poliglobulia, hiperleucocitosis con disminución de linfocitos y eosinófilos. Cuando existe un gran adenoma de hipófisis se encuentran cefaleas, diplopias y cuadro de hipertensión craneal.

La frecuencia relativa de los diferentes signos o síntomas, en una serie de Ross y cols. (20), sacados de 601 pacientes de la literatura y con una prevalencia de más del 50% y por orden decreciente, son: obesidad, eritrosis facial, hipertensión, hirsutismo, debilidad muscular y alteraciones de la menstruación. Para Nugent y cols. (21), en unos 52 casos de síndrome de Cushing confirmados, éstos fueron los síntomas más frecuentes: osteoporosis, obesidad facio-troncular, debilidad muscular, eritrosis facial, hiperleucocitosis superior a 11.000 mm³, acné, estrías vinosas, presión diastólica superior a 105 mmHg, edema, hirsutismo, equimosis y el potasio plasmático inferior a 3,6 mEq/l.

DIAGNOSTICO

Una buena historia clínica y una buena exploración siguen siendo los mejores medios para un buen diagnóstico. De ellas sacaremos la impresión de que estamos ante un cuadro de hipercortisolismo. La determinación del

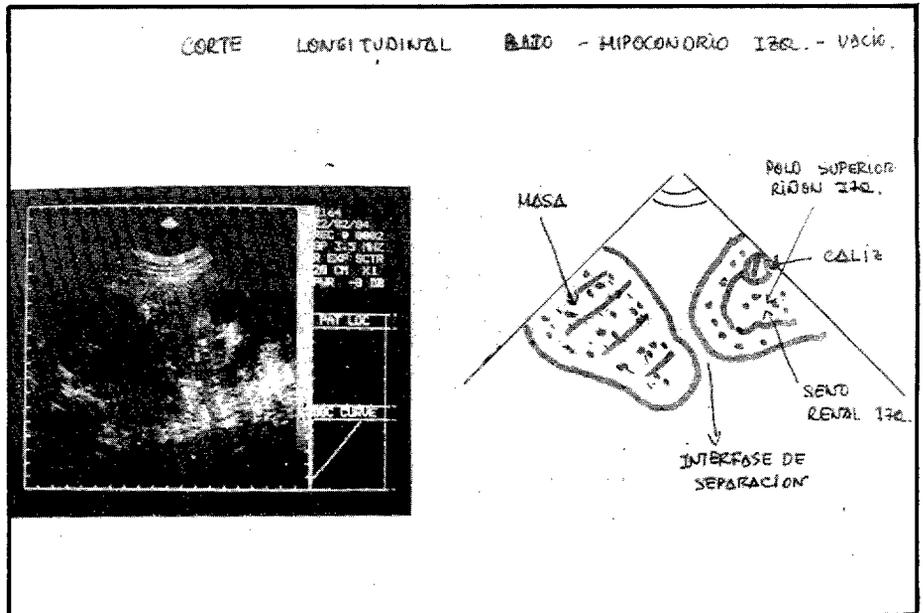


Fig. 7

cortisol plasmático nos permitirá confirmarlo. Pero hay muchos procesos que producen hipercortisolismo y no son ni enfermedad ni síndrome de Cushing como: la obesidad simple, la obesidad prepuberal, el síndrome adrenogenital, las depresiones endógenas, algunas cirrosis hepáticas, la menopausia, la toma de anticonceptivos, la anorexia mental, tratamientos con estrógenos, con insulina, cuadros de estrés intensos, el etilismo (síndrome de Eisenmenger-Bongiovanni), la diabetes descompensada, el embarazo y algunos tratamientos con medicamentos no corticoides.

De ahí que con frecuencia haya que recurrir a diversas pruebas hormonales

y radiológicas para un diagnóstico exacto.

El hipercortisolismo del Cushing (enfermedad y síndrome) se confirma por la ausencia de la variación diurna de las concentraciones basales del cortisol en plasma (los niveles en los sujetos normales es mayor por la mañana que por la tarde, es el ritmo circadiano habitual), por la marcada elevación del cortisol libre urinario y por el fallo de la baja dosis de dexametasona para suprimir los 17-hidroxicorticoides o para disminuirlos en orina, así como el cortisol libre y el cortisol plasmático.

Una vez confirmado el hipercortisolismo del Cushing haremos diversas pruebas hormonales para tratar de ver si se trata de enfermedad o síndrome. El ACTH es siempre detectable en el plasma de los enfermos de enfermedad de Cushing y en los síndromes paraneoplásicos productores de ACTH ectópico. Es prácticamente indetectable en los tumores suprarrenales unilaterales, ya que el cortisol que éstos producen en gran cantidad frenan la producción de ACTH. Las cifras matutinas de ACTH están elevadas en la enfermedad de Cushing. En el síndrome de Cushing por ACTH ectópico las cifras suelen ser más altas que en la enfermedad de Cushing. El síndrome de Cushing descrito recientemente por Carey (13) se caracteriza por hipercortisolismo, elevación de los niveles circulantes de ACTH, hiperplasia corticotropa hipofisaria y fallo en la supresión del eje hipófiso-adrenal con los glucocorticoides exógenos. Este síndrome está producido, como hemos comentado al principio, por un tumor

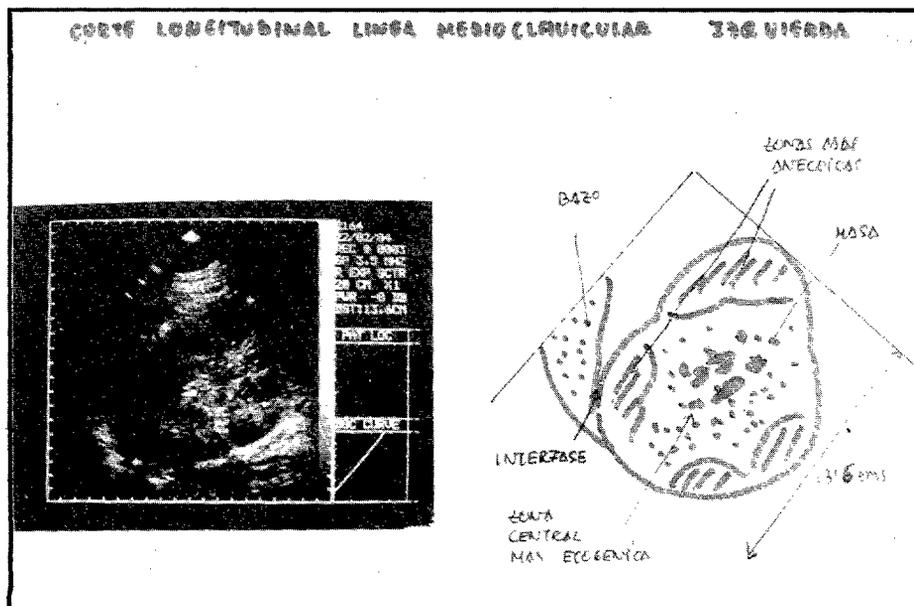


Fig. 8

Consideraciones actuales sobre la enfermedad y el síndrome de Cushing a propósito de un caso clínico de carcinoma córico suprarrenal

de próstata productor del factor liberador de la hormona corticotropa.

Chrousos y otros (22) afirman poder diferenciar fácilmente la enfermedad de Cushing del síndrome de Cushing con el test del factor liberador de la hormona corticotropa. Describen los resultados en 13 pacientes con adenomas de hipófisis secretores de ACTH y en 9 pacientes con otros procesos de síndrome de Cushing, a los que se les inyecta el factor liberador de la hormona corticotropa. En la enfermedad de Cushing hay un aumento mayor en las cifras previas ya elevadas de ACTH y cortisol. En el síndrome de Cushing por ACTH ectópico, que también tienen cifras altas en plasma de ACTH y

cortisol, estas cifras no aumentan al inyectar la hormona liberadora de la corticotropina.

La secreción de ACTH por la hipófisis está normalmente regulada por una inhibición negativa-feedback por el cortisol. La única característica de la enfermedad de Cushing es su relativa resistencia a esta inhibición.

Los pacientes con síndrome de Cushing de origen suprarrenal, que tienen niveles de cortisol en plasma altos y niveles de ACTH indetectables, tampoco aumentan el ACTH ni el cortisol al inyectar la hormona liberadora de la corticotropina.

Con respecto al cortisol ya hemos dicho que sus niveles están alterados, así como su ritmo de secreción en el Cushing. En los síndromes de Cushing el cortisol plasmático a 20 horas es excepcionalmente inferior a 10 microgramos por 100 ml. En los individuos normales el cortisol a las 20 horas es excepcionalmente superior a 10 microgramos por 100 ml.

En relación con el cortisol, Liddle desarrolló dos test diagnósticos de gran utilidad. El test de la dexametasona a dosis bajas (2 mg/día). Con este test los pacientes con síndrome de Cushing son identificados por la ausencia de la supresión normal de la secreción de ACTH y en consecuencia de la excreción urinaria de cortisol y sus metabolitos (17-hidroxicorticoides). Y el test de altas dosis de dexametasona (8 mg/día). En este test la excreción de esteroides en pacientes con tumores suprarrenales, en los cuales la secreción de ACTH está ya suprimida por la hipersecretión de cortisol, y en los pacientes con síndrome de Cushing por ACTH ectópico, en los cuales la secreción de ACTH está aumentado por el tumor, el test no suprime el ACTH ni la excreción esteroidea.

En contraste, la excreción de esteroides está parcialmente suprimida en pacientes de enfermedad de Cushing.

Orth (23) realiza el test oral de la metopirona durante dos días: los 17-hi-

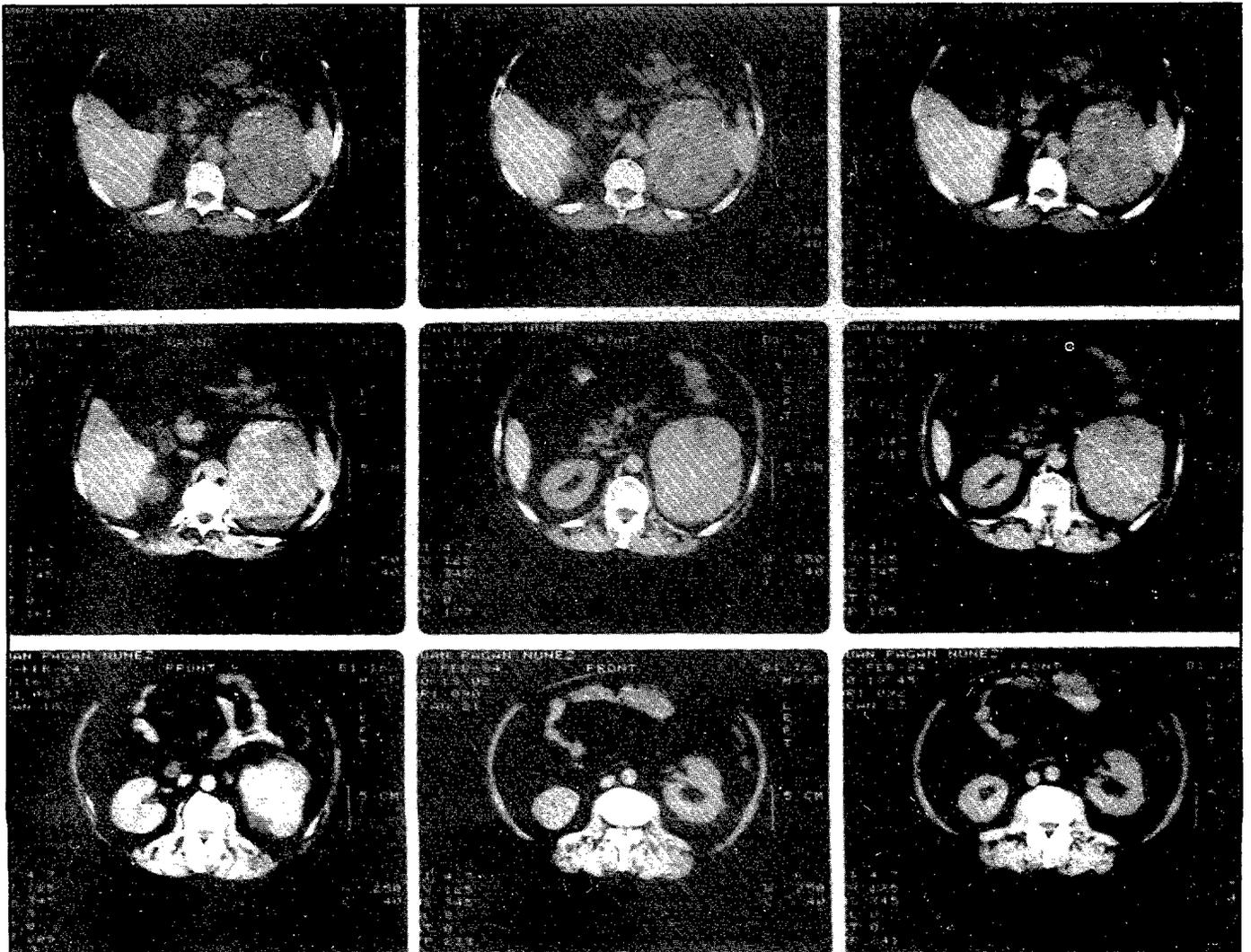


Fig. 9

drocorticoides en orina se elevan normalmente en la enfermedad de Cushing, permanecen igual en el síndrome de Cushing por ACTH ectópico e invariablemente disminuyen en el síndrome de Cushing por tumor suprarrenal.

Este mismo autor piensa que la demostración de la relativa resistencia absoluta a la inhibición a los glucocorticoides, como en el test de la dexametasona, permanecerá como el mejor método para diferenciar la enfermedad de Cushing del síndrome de Cushing debido a tumor suprarrenal o a secreción ectópica de ACTH. Y que la medida de los niveles en plasma de ACTH permanecerá como el mejor camino para distinguir estos dos últimos procesos.

Los test de las lipoproteínas (beta y gamma LPH), de la lisina vasopresiva (LVP), la bromocriptina, de los precursores del cortisol, de la inyección intravenosa de TRH, la somatostatina, la ciproheptadina y la respuesta del cortisol a la hipoglucemia insulínica no mejoran los resultados de las otras pruebas citadas.

Pruebas diagnósticas no hormonales: La radiografía. De poco valor en la enfermedad de Cushing, ya que, como han demostrado Hardy (14) y Boggan (15), la mayoría de estos pacientes tienen microadenomas menores de 10 mm. Cuando el tumor es grande puede mostrar alteraciones de la silla turca: agrandamiento, erosión de las clinoides posteriores e imagen de doble fondo. Las tomografías pueden mejorar las imágenes radiográficas. En síndrome de Cushing las radiografías tienen más valor. La radiografía simple de abdomen puede mostrar masas suprarrenales (como en nuestro caso), desviaciones renales y calcificaciones suprarrenales, que pueden ponernos en el camino diagnóstico. Las pielografías con contraste pueden ser muy útiles para precisar la etiología suprarrenal. Las imágenes radiográficas pueden mejorar con el neumoperitoneo, que cada vez se emplea menos al disponer de otras técnicas mejores y más inocuas.

Ecografía. Eficaz para despistar tumores suprarrenales de más de 3 cm. Menores de este tamaño es muy difícil diagnosticarlos. En nuestro caso la ecografía fue muy útil, pero el tumor

era muy grande. Los microadenomas hipofisarios escapan a esta exploración. La ecografía tropieza con la dificultad de que estos enfermos suelen ser muy gruesos, con mucha grasa, y, por tanto, difíciles de explorar.

Gammagrafía. Util en el estudio de las suprarrenales. Las hiperplasias bilaterales se traducen por una fijación intensa en ambas suprarrenales. Una franca asimetría va a favor de una hiperplasia adenomatosa. A veces en enfermos con una gran hiperlipemia no hay captación del radiocolesterol. En los tumores malignos de suprarrenales la gammagrafía puede ocasionar cierta confusión, como ocurrió en nuestro caso, debido a que ciertos tumores malignos captan mal el iodo-colesterol, y la captación puede ser unilateral, del lado sano.

Tomografía axial computarizada (TAC). Muy útil en el estudio de las suprarrenales. Alteraciones de 1 a 0,5 cm. pueden ser individualizadas, lo que permite un diagnóstico muy precoz de tumoraciones suprarrenales. Las hiperplasias bilaterales muestran unas suprarrenales aumentadas de tamaño. El TAC tiene también valor en el estudio de la hipófisis. Sin embargo, con las técnicas actuales no es posible detectar microadenomas inferiores a 7 mm., aun con la ayuda de la opacificación cisternal con metrizamida.

Por este camino, perfeccionando las técnicas, y con otras nuevas como la resonancia nuclear magnética, es posible que muy pronto podamos hacer diagnósticos de microadenomas hipo-

fisarios y de suprarrenales que hoy día se escapan a estos medios de exploración.

La flebografía intracavernosa en el estudio de la hipófisis es muy peligrosa en enfermos con la conocida fragilidad capilar. Lo mismo puede decirse de la arteriografía y la flebografía selectiva de las suprarrenales, técnicas muy mejoradas actualmente con la angiografía digital, pero son exploraciones que se van sustituyendo por otras más seguras y menos peligrosas.

TRATAMIENTO

Enfermedad de Cushing. Actualmente la microcirugía transfenoidal hipofisaria es la mejor terapéutica en esta enfermedad debida a microadenomas o adenomas hipofisarios secretores de ACTH (24). Se han descrito casos en que sin encontrar microadenomas se ha resuelto la enfermedad al extirpar la zona mucosa central de la hipófisis (17). Hasta hace poco, en la infancia y en la adolescencia se recomendaba la adrenalectomía bilateral. McArthur y colaboradores tienen resultados favorables con esta técnica. Presenta el inconveniente de la hiperpigmentación, la elevación del ACTH al faltar el freno del cortisol, y la producción del síndrome de Nelson en un 25 a 45% de pacientes (25), además de la necesidad de la administración continua de glucocorticoides y mineralocorticoides. Jennings y otros han descrito que la irradiación de la hipófisis en la enfermedad de Cushing fue más efec-

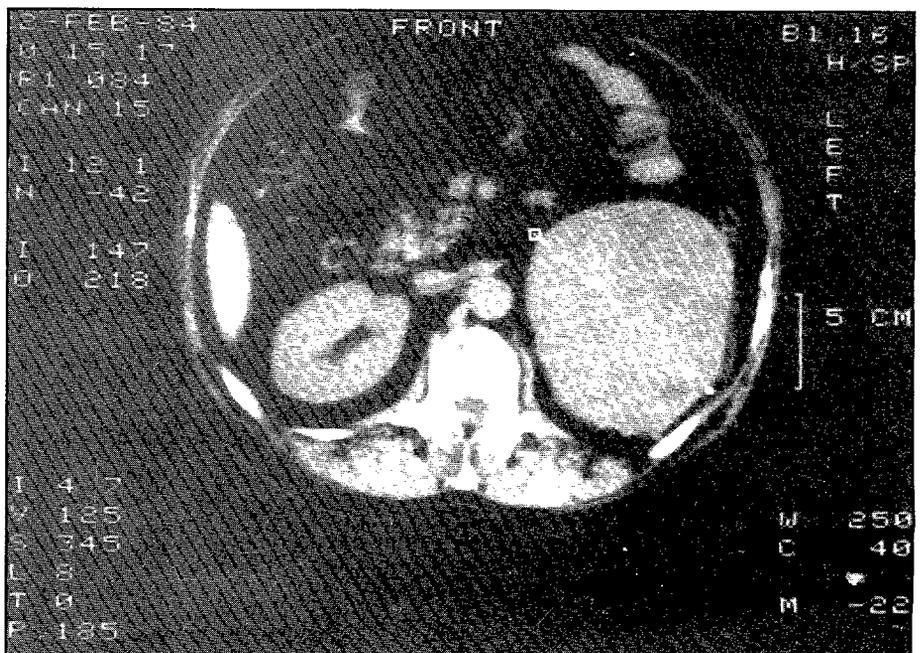


Fig. 10

Consideraciones actuales sobre la enfermedad y el síndrome de Cushing a propósito de un caso clínico de carcinoma córico suprarrenal

tiva en los niños que en los adultos (26). Sin embargo, la radioterapia puede producir cambios de comportamiento e hipopituitarismo en los niños (27).

El tratamiento con ciproheptadina, bromocriptina, metirapone y mitotane producen efectos indeseables y no son muy efectivos.

Síndrome de Cushing. El tratamiento depende de la etiología. En los adenomas de suprarrenales la extirpación quirúrgica solucionan el problema definitivamente. Los tumores malignos de suprarrenales, cuando están encapsulados, suelen tener un buen pronóstico con la extirpación quirúrgica, seguida de una terapéutica sustitutiva con glucocorticoides. En los síndromes de Cushing paraneoplásicos producidos por tumores secretores de ACTH o de hormona liberadora de la corticotropina, la terapéutica es la de estos tumores. A veces, cuando es posible su extirpación, el síndrome remite al dejar de producir el exceso de ACTH. Otras veces hay que conformarse con medidas paliativas como radioterapia, cobaltoterapia y quimioterapia. Cuando el síndrome de Cushing está producido por exceso de administración de corticoides, la retirada de éstos o una dosificación menor hace remitir el síndrome lentamente.

CASO CLINICO

Enfermo J. P. N., casado, de 42 años, natural de Cartagena, de profesión mecánico de la Maestranza de la Armada.

A. F. Padres sanos. Una hermana, litiasis biliar. No recuerda enfermedades endocrinológicas en sus familiares.

A. P. Infantiles. Fractura traumática de radio izquierdo hace 28 años. Operado de quiste de dedo índice izquierdo. Más tarde, amputación traumática de falange distal de ese dedo. Fiebre tifoidea hace 5 años, con recidiva un año después, tratada con cloranfenicol. No fumador. Bebedor moderado.

E. A. Acude a consulta externa de Medicina Interna de nuestro hospital el 31-1-84, aquejando debilidad muscular progresiva, que dice haberle comenzado en octubre de 1983, edemas periorbitarios y maleolares, astenia, aumen-

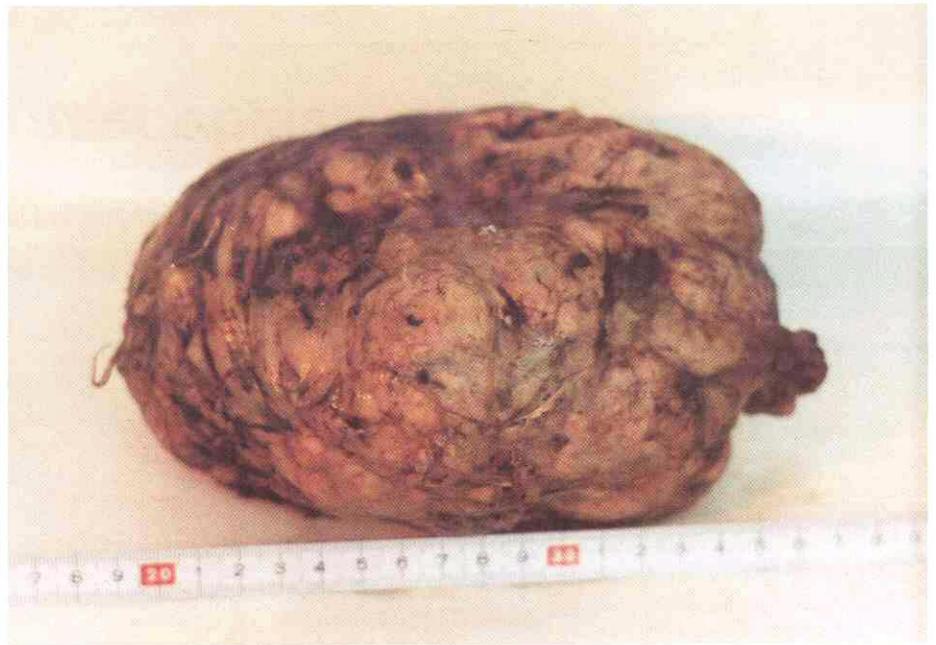


Fig. 11

to del vientre, con adelgazamiento proximal de brazos y piernas, eritrosis facial e hinchazón de ambas mejillas, disminución progresiva de la libido y de la potencia sexual, con impotencia total en los dos últimos meses, caída del pelo de la cabeza en zona frontal y disminución del vello en barba y piernas.

En la anamnesis por aparatos se objetiva una polidipsia y una poliuria discretas. No cefaleas. Visión defectuosa por el ojo izquierdo, de siempre. Buen apetito. Frecuentes calambres musculares. No molestias gástricas. Buen ritmo intestinal. Ligera irritabilidad psí-

quica en los últimos meses. No seborrea ni acné.

E. F. Obesidad androide. Eritrosis facial con hipertrofia de región parotídea (cara de luna llena). Ver Figura 1 (tres años antes de la enfermedad) y Figura 2 (en plena enfermedad). No jiba de búfalo. No estrías cutáneas. No adenopatías. Auscultación cardíaca normal. En abdomen no se palpa ni hígado, ni bazo, ni masas. Disminución proximal de masas musculares y evidente disminución de la fuerza muscular. Tensión arterial 15/11.

Analítica. Los análisis habituales de sangre y orina son normales, salvo dis-

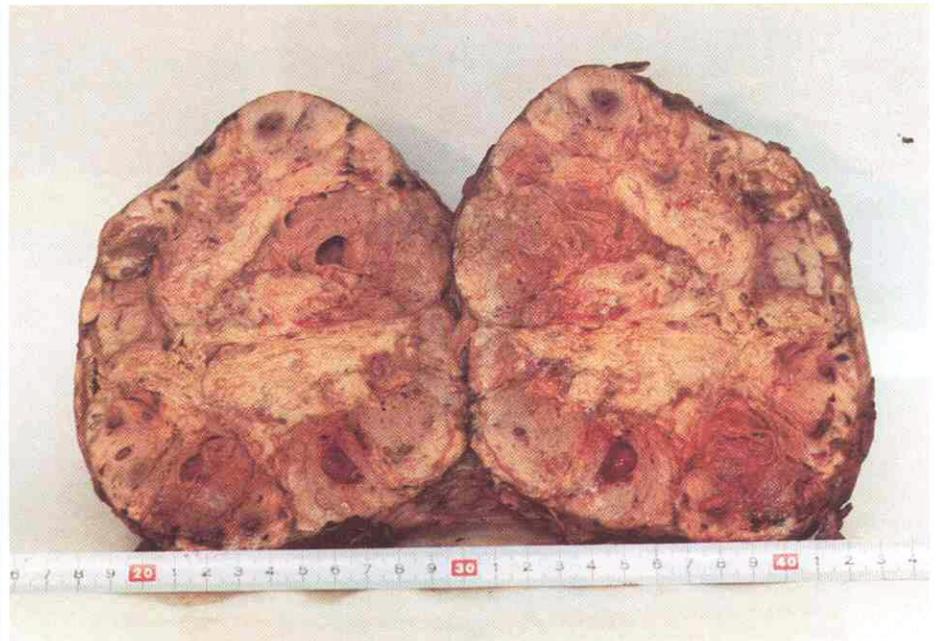


Fig. 12

creta leucocitosis sin eosinófilos. Velocidad de sedimentación normal.

El enfermo, por su historia clínica y por su aspecto físico, sugiere una enfermedad o un síndrome de Cushing, y en este sentido es estudiado.

El proteinograma es normal. El sodio en sangre da valores normales-altos, y el potasio, valores normales-bajos.

17-OH: 22 mg. (v.n.3-12). 17-CO: 20,5 mg. (v.n.8-26). VAM: 2,16 (v.n.7).

Cortisol basal: 48 mcg/dl. (v.n.5,4-15,9). Tras frenado débil: 41,5 mcg/dl.

Tras frenado fuerte: 35,5 mcg/dl.

La cifra alta de cortisol basal y su escasa reducción en las pruebas de frenado con dexametasona sugiere un síndrome de Cushing de origen suprarrenal. Las pruebas radiológicas nos iban a poner rápidamente en la pista diagnóstica.

Radiología y otras exploraciones. La radiografía de tórax y de silla turca (Fig. 3) son normales. La radiografía simple de abdomen (Fig. 4) muestra un riñón izquierdo descendido por una masa suprarrenal que rechaza el riñón hacia abajo. Las pielografías descendentes (Fig. 5) muestran lo mismo con más nitidez.

A continuación solicitamos una gammagrafía suprarrenal que realiza el Dr. Nuño de la Rosa con selenometil-19-norcolesterol, que muestra una suprarrenal derecha de mayor actividad y una suprarrenal izquierda muy poco activa.

La ecografía en cortes transversal y longitudinales (Figs. 6, 7, 8) delimita perfectamente la masa correspondiente a suprarrenal izquierda.

La exploración con TAC (Figs. 9, 10) nos muestra con toda nitidez la gran tumoración suprarrenal izquierda.

No hay duda de que se trata de un síndrome de Cushing por tumoración suprarrenal izquierda, que por sus características clínicas, analíticas y por el resto de las exploraciones realizadas sugiere fuertemente un carcinoma suprarrenal.

Con este diagnóstico se envía al enfermo al Hospital Militar Central «Gómez Ulla» para ser intervenido quirúrgicamente.

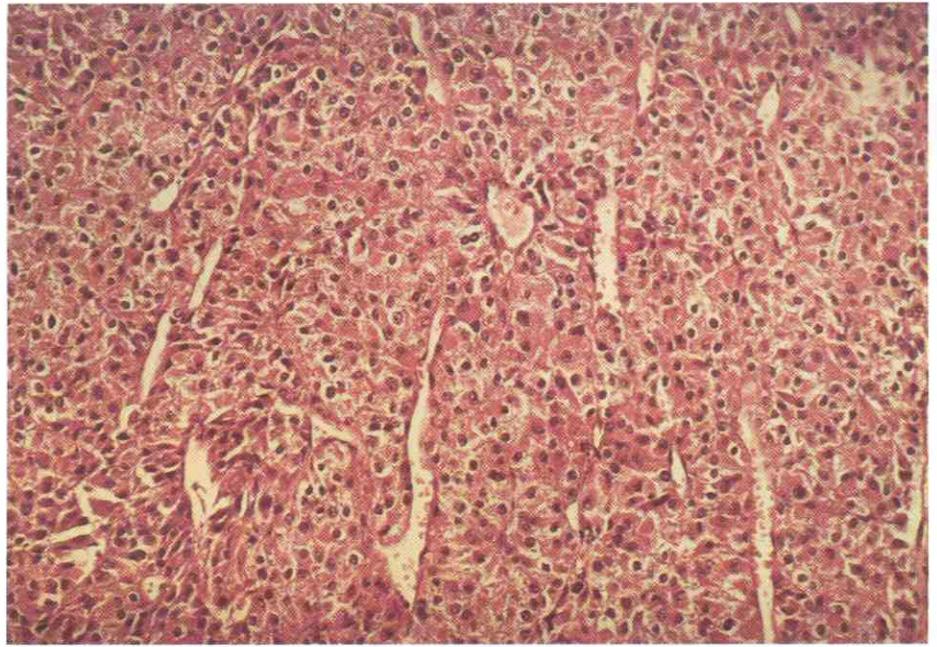


Fig. 13

La operación se realiza el 24-5-84, efectuándose una laparatomía con adrenalectomía izquierda. La pieza operatoria (Figs. 11, 12) pesa 1.260 gramos. El estudio anatomopatológico demuestra que se trata de un adenocarcinoma suprarrenal (Figs. 13, 14).

Las determinaciones hormonales posquirúrgicas, realizadas en el Hospital «Gómez Ulla», son las siguientes: ACTH 49 y 46, DHEA-S mayor de 8.000, LH 5,2; FSH 2,1; PRL 7,9. Estrógenos 108. Progesterona 2. Testosterona 268. TSH 1,6. T3 0,11. T4 37. T3L 0,72. TGB 13. Renina 3,32. Aldosterona 155.

El enfermo es dado de alta con tratamiento de hidroalterosona 20 mg. en el desayuno y 10 en la cena.

Los estudios realizados después de la operación, de radiografías, gammagrafías y ecografías no evidencian ninguna metástasis en huesos o hígado. Actualmente el paciente se encuentra perfectamente.

COMENTARIOS

El caso clínico que publicamos es típico de síndrome de Cushing por carcinoma suprarrenal. El diagnóstico ha sido fácil desde el primer momento. La

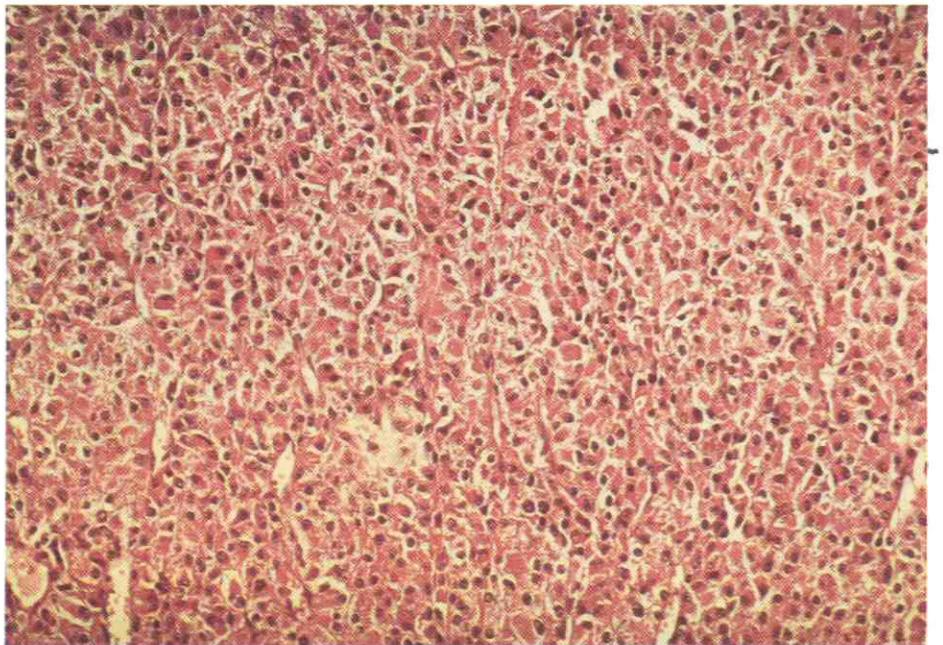


Fig. 14

historia clínica y la analítica hormonal han coincidido plenamente en lo que hoy sabemos del Síndrome de Cushing. Una radiografía simple de abdomen nos ha puesto inmediatamente en el camino etiológico y en su localización. Las demás pruebas (pielografías, ecografías, gammagrafía y TAC) no han hecho más que precisar y confirmar lo que ya mostraba la radiografía abdominal.

No siempre el diagnóstico y la localización son tan fáciles. A veces, pese a las numerosas pruebas hormonales y a las avanzadas técnicas radiológicas de hoy día, no es posible saber con seguridad si se trata de una enfermedad o un síndrome de Cushing, con lo que ello conlleva a diferente actitud terapéutica. Suele ocurrir cuando se trata de microadenomas de hipófisis o de suprarrenales, o de tumores secretores de ACTH que todavía no han dado signos de localización. Hay que recurrir entonces a la exploración neuroquirúrgica de la hipófisis, a la laparotomía exploradora de las suprarrenales, y en el caso de los tumores secretores de ACTH a todos los medios analíticos y radiográficos que hoy disponemos. Aun así, a veces no se aclara el diagnóstico.

No obstante, con las técnicas actuales de ecografía, TAC, RNM (resonancia nuclear magnética), que se van perfeccionando cada día más, y con los avances en las determinaciones hormonales por radioinmunoensayo, cada día es más fácil el diagnóstico diferencial entre la enfermedad y el síndrome de Cushing.

ADDENDUM

El día 5-10-84, el enfermo pasó revisión en el Hospital Militar Central «Gómez Ulla». La analítica hormonal fue la siguiente: 17-KS y 17-OH en orina de 24 horas 9,31 y 7,9 mg. respectivamente.

El test de reserva suprarrenal prolongado (Nuvacthen 1 mg. durante tres días) dio el siguiente resultado: el cortisol basal de 93 ng/ml. bajó a 50,2 ml y el ACTH se modificó de 50,2 pg/ml a 55,6 pg/ml. La testosterona media por RIA fue de 3.100 pg/ml. y la DHEA de 638 (la DHEA prequirúrgica era superior a 8.000).

El test demuestra una ausencia de reserva suprarrenal. El TAC efectuado en el citado hospital, y según informe del Capitán Médico Serrano da una imagen tomográfica de dudosa recidiva.

En la actualidad (14-11-84, fecha en que damos cerrado el caso para su pu-

blicación), hemos hecho una revisión al enfermo, al que encontramos muy bien, y en el TAC de suprarrenales efectuado en nuestro hospital, el Servicio Radiológico informa: «Suprarrenal derecha visible y de aspecto normal. No se visualiza suprarrenal izquierda, estando ocupado su lugar habitual por asas de intestino y el bazo».

BIBLIOGRAFIA

- CUSHING, H.: «The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism)» *Bull Johns Hosp.*, 1932, 50: 137-95.
- GALLAIS, A.: «Le syndrome surreno-genital». *Thèse Paris*, 1932.
- SICARD, J. A., et REILLY, J.: «Dissociation des fonctions de pilosité avec dyssecretion endocrinienne. Reaction hypophysaire avec hyperalbuminose rachidienne». *B. M. Soc. Med. Hop. Paris*, 1913, 36, 708.
- CROOKE, A. C.: «A change in the basophil cells of the pituitary gland common to conditions which exhibit the syndrome attributed to basophil adenoma». *J. Pathol. Bact.*, 1935, 41-339.
- ASSMANN, K.: «Klind». *Wslor.*, 14, 1663 (1935).
- CROOKE, A. L., y CALLOW, R. K.: «Quart». *Med. J. Med.*, 8, 233 (1939).
- GOLBERG, M.: *Staff Proceed. Univ. Calif. Hosp.*, 1, 6 (1949).
- CLUXTON, H., y cols.: *J. Clin. Endocri.*, 5, 61 (1949).
- WALTERS, W., y SPRAGUE, R. G.: *J.A.M.A.*, 141, 653 (1949).
- GEBAUER, A., y LINKE, A.: *Deutsh. Med. Wslor.*, 75, 932 (1950).
- ALBRIGHT, F.: *The Harvey Lectures*, 38, 123 (1942).
- WILLIAMS, E. C. Jr.; ISLAND, D.; OLFIELD, R. A. A. Jr.; LIDDLE, G. W.: «Blood Corticotropin (ACTH levels in Cushing disease)». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1932, 50: 137-95.
- ROBERT, M. CAREY; CHALENDRA, K. VARMA; CHARLES R. DRAKE Jr.; MICHAEL, O THORNER; KALMAN KORACS; JEAN RIVIEV, and WYLIE VALE.: *N. England. J. Med.*, 1984, 311: 13-20.
- HARDY, J.: «Cushing's disease. 50 years later». *Can. J. Neurol. Sci.*, 1982, 9: 375-80.
- BOGGAN, J.E.; TYVRELL, J. B.; WILSON, C. B.: «Transphenoidal microsurgical management of Cushing's disease: report of 100 cases». *J. Neurosurg.*, 1983, 59: 195-200.
- TYVRELL, J. B.; BROOKS, R. M.; COFOID, P. B.; FORSHAM, P. H.; WILSON, C. B.: «Cushing disease: selective trans-phenoidal resection of pituitary microadenomas». *N. England. J. Med.*, 1978, 298: 753-8.
- CONTE FELIX, A. N.: *N. England J. Med.*, 1984, 310: 889-93.
- SCHNALL, A. M.; KOVACS, K.; BRODKEY, J. S.; PEARSON, O. H.: «Pituitary Cushing's disease without adenoma». *Acta Endocrinol.*, 1980, 94: 297-303.
- LUTON, J. P.; GUILHAME, B.; BIRTAGNA, X.; KHUN, J. M.; BRICAIRE, H.: «Le Syndrome de Cushing». *Enciclopedie Médico-Chirurgicale*, 1015-B10, 9-1981.
- ROSS, E. J.; MARSHAL JONES, P., et FRIEDMAN, M.: «Cushing's Syndrome: diagnostic criteria». *Quart. J. Med.*, 1966, XXXV, 149-192.
- NUGENT, C. A.; WARNER, H. R.; DUNN, J. T., et TYLER, F. H.: «Probability Theory in the diagnosis of Cushing's Syndrome». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1964, 24: 621-627.
- CHROSUS, G. P., and alters: «The corticotropin-releasing factor stimulation test: an aid in the evaluation of patients with Cushing Syndrome». *N. England. J. Med.*, 1984, 310: 622-6.
- ORTH, D. N.: «The old and the new in Cushing's Syndrome». *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310: 649-51.
- DENNIS M. STYNE; MELVIN M. CRUMBACH; SELNA L. KAPLAN; CHARLES B. WILSON; FELIX A. CONTE: *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310: 889-93.
- McARTHUR, R. G.; HAYLES, A. B.; SALANA, R. M.: «Childhood Cushing disease: results of bilateral adrenalectomy». *J. Pediatr.*, 1979, 95: 214-9.
- JENNINGS, A. S.; LIDDLE, G. W.; ORTH, D. N.: «Results of treating childhood Cushing's disease with pituitary irradiation». *N. Engl. J. Med.*, 1977, 297: 957-62.
- RICHARDS, G. E.; WARA, S. N.; CRUMBACH, M. M.; KAPLAN, S. L.; SHELIN, G. E.; CONTE, F. A.: «Delayed onset of hypopituitarism: sequelae of therapeutic irradiation of central nervous system, eye, and middle ear tumors». *J. Pediatr.*, 1976, 89: 553-9.
- PALACIOS MATEOS, J. M.: «Endocrinología y metabolismo». Págs. 377-398. *E. Paz Montalvo. E.*, 1977.
- WILLIAMS ROBERT, H.: «Tratado de Endocrinología». Págs. 342-358. *E. Salvat E.*, 1969.
- WILKINS LAWSON; BLIZZARD ROBERT, M.; MIGEON CLAUDE, J.: «Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades endocrinas en la infancia y adolescencia». Págs. 401-413. *E. Espaxs. E.*, 1965.
- ENCICLOPEDIÉ MEDICO-CHIRURGICALE. GLANDES ENDOCRINES-NUTRITION. Explorations morphologiques des glandes surrenales. 10014 F10. 3-1982. Págs. 1-12. *Le Syndrome de Cushing*, 1015 B10. 9-1981. Págs. 1-22. *E. Paris*, 1976.
- BOTELLA LLUSIA, J.: «Endocrinología de la Mujer». Págs. 637-641. *E.C.M. 5.ª E.*, 1976.
- PEDRO PONS, A.: «Patología y clínicas médicas». Tomo V. Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos. Glándulas endocrinas. Págs. 984-996. *Salvat Editores, S. A. 4.ª E. Barcelona*, 1969.