



## Síndrome de Cushing

J.A. DE LA HOZ, MD, SCC; S. MARULANDA, MD, SCC.

**Palabras claves:** Glándulas suprarrenales (o adrenales), Cortisol, Adenoma suprarrenal, Adrenalectomía, Hiperkortisolismo.

*Se hace una revisión del estado actual del síndrome de Cushing. Se pone énfasis en diferenciar las tres principales causas del síndrome. Es importante, ante la sospecha del mismo, determinar bioquímicamente su presencia. Con la introducción de finas pruebas con inmunoensayo, al alcance de muchos laboratorios, es rápida la confirmación del diagnóstico. Conociendo los niveles plasmáticos de cortisol y de ACTH y el cortisol libre en la orina de 24 horas, se puede establecer si el síndrome es ACTH dependiente o independiente (adrenal).*

*Gracias al perfeccionamiento de la imaginología radiológica, la TAC o CT abdominal y la RM o MRI de la hipófisis, la localización de la causa se ha facilitado en el 95% de los casos. La hipofisectomía anterior trasfenoidal y la adrenalectomía uni o bilateral, según el cuadro clínico-patológico, permiten mejorar el pronóstico de esta entidad.*

### DEFINICION CONCEPTUAL

El síndrome de Cushing se caracteriza por excesiva producción de glucocorticoides. Es una entidad clínica que incluye: obesidad centrípeta (del tronco), extremidades delgadas, facies de luna llena, joroba cervicodorsal, estrías abdominales, hipertensión arterial, hirsutismo, cambios mentales, oligomenorrea, osteoporosis e intolerancia a la glucosa. Este síndrome no es específico para los adenomas de la corteza suprarrenal, también ocurre en forma secundaria a la administración exógena de esteroides suprarrenales, al exceso de la hormona pituitaria adrenocorticotrópica, a la producción ectópica de ACTH o al carcinoma adrenocortical. La presentación de la casuística de este artículo, gira alrededor de la experiencia obtenida en casos de síndrome de Cushing endógeno debido a neoplasias adrenales autónomas, tanto benignas (la mayoría), como

malignas. La sospecha clínica de hiperkortisolismo endógeno, debe ser confirmada bioquímicamente mediante la determinación de niveles séricos elevados de cortisol o sus niveles libres en la orina de 24 horas. Históricamente, la prueba más frecuentemente aplicada para hacer el diagnóstico y dilucidar la causa del síndrome, es la supresión con la dexametasona. En la actualidad, algunos clínicos omitirán la prueba de supresión, si la sospecha clínica de hiperkortisolismo es confirmada por exceso de cortisol en la orina y en la sangre, circunstancias en las cuales se dirigen directamente a obtener la localización. La tomografía axial computarizada (TAC), es capaz de obtener imágenes de tumores adrenales que producen síndrome de Cushing en el 95% de los casos. La adrenalectomía unilateral es el tratamiento de escogencia para los pacientes con síndrome de Cushing debido a neoplasias adrenales.

### INTRODUCCION

El síndrome de Cushing se refiere a los signos y síntomas que resultan de una excesiva acción de los glucocorticoides, generalmente debidos a su producción endógena o a la administración exógena (1). Aunque William Osler describió un caso en 1898 parecido al síndrome de Cushing, cuya publicación apareció en la primera década del siglo XX, fue la revisión de Harvey Cushing de 12 casos en su clásica monografía de 1932, que definió el síndrome clínico (2, 3). La historia del síndrome de Cushing como una entidad clínica, incluye los esfuerzos de muchos investigadores, tanto clínicos como científicos, algunos de los cuales son reconocidos ahora como gigantes en la historia de la Endocrinología. Por ejemplo, Edward Kendall, quien aisló la tiroxina, fue partícipe en el aislamiento de los esteroides. James Collip, con reputación en el desarrollo de la insulina, tomó parte en la purificación de la ACTH. Fuller Albright ayudó a establecer el síndrome de Cushing como un desorden de hiperkortisolismo (4).

Se habían reseñado tres períodos en la evolución del síndrome de Cushing (5): la descripción del síndrome clínico, la explicación del síndrome como hiperkortisolismo y el delineamiento de tres causas de hiperkortisolismo. La tercera fase aún continúa con la descripción de nuevas causas como la displasia micronodular y el síndrome de Cushing inducido por alimentos. Pero además, podemos decir que

*Doctores: Jaime A. de la Hoz, Prof. Emérito de la Fac. de Med. de la Univ. Nal, Expresidente de la Sociedad Colombiana de Cirugía; Stevenson Marulanda Plata, Prof. Asist. del Dpto. de Cirugía del Hosp. Universitario San Juan de Dios, Fac. de Med, Univ. Nal., Bogotá, D. C., Colombia.*

**Tabla 1.** Incidencia de las neoplasias adrenales.

Neoplasia adrenal	Presentación	Incidencia %
Adenoma productor de hipercortisolismo	Síndrome de Cushing	20-25
Adenoma productor de aldosterona	Paciente hipertenso	0.5/millón/año
Carcinoma adrenocortical	Síndrome de Cushing	0.6
Masa adrenal incidental		0.1-0.2
Feocromocitoma	Hipertensión, esporádico familiar-MEN II*	80-90
Metástasis adrenales de:		
Carcinoma mamario	Muere de la enfermedad	58
Carcinoma del pulmón		36
Carcinoma del páncreas		18

\* MEN = Neoplasia endocrina múltiple.

hemos entrado en la cuarta fase, es decir, la aplicación de técnicas de biología molecular, para entender la patogénesis y la fisiopatología del desorden. Las causas naturales para que ocurra el síndrome incluyen la enfermedad de Cushing (hipersecreción de la hormona adrenocorticotrópica por la pituitaria, ACTH), síndromes de secreción ectópica de ACTH y de hormona liberadora de corticotropina (CRH), tumores adrenales (benignos y malignos) e hiperplasia micro y macronodular.

La incidencia de las neoplasias que afectan la glándula adrenal, se muestra en la Tabla 1.

Las neoplasias adrenocorticales benignas funcionales, como muchos otros tumores endocrinos, se presentan con signos y síntomas de exceso de producción de hormonas, más bien que por síntomas locales o regionales referibles a la glándula endocrina de origen. Las hormonas secretadas en exceso por estos tumores, son glucocorticoides o mineralocorticoides. Por lo tanto, el diagnóstico del síndrome de Cushing reposa en el reconocimiento del síndrome clínico, seguido por pruebas bioquímicas apropiadas para confirmar el hipercortisolismo. Una vez hecho el diagnóstico, el paso que debe seguir el clínico, es identificar la causa del exceso de secreción de cortisol. En el 80% de los casos, la glándula adrenal secreta exceso de cortisol en respuesta a la estimulación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) producida por un adenoma de la hipófisis anterior, pero ocasionalmente proviene de una fuente ectópica de ACTH. En el 20% restante de los casos, la glándula adrenal secreta exceso de cortisol independientemente de la ACTH.

En el síndrome de Cushing ACTH-dependiente, la glándula adrenal desarrolla una hiperplasia difusa y aparece uniformemente alargada en los estudios de imágenes radiológicas (TAC, resonancia magnética).

En el síndrome ACTH-independiente, la glándula se muestra asimétrica, con un nódulo unilateral y supresión de la glándula contralateral.

En el síndrome ACTH-dependiente, enfermedad de Cushing, la causa espontánea más común del síndrome ocurre con más frecuencia en mujeres jóvenes. Los adenomas de la hipófisis se encuentran en más del 80% de los casos; 80 a 90% son microadenomas (< 1 cm). Los macroadenomas causan agrandamiento de la silla turca y tienden a invadir localmente (6). La extirpación completa de los microadenomas pituitarios por microcirugía trasfenoidal, no sólo corrige la hipersecreción de ACTH y el hipercortisolismo, sino que también produce temporal, aunque a veces prolongada deficiencia de ACTH con hipoadrenalismo secundario y retorno eventual al ritmo circadiano normal de ACTH y cortisol (7).

El síndrome ACTH ectópico ocurre más frecuentemente en los hombres (8). En pacientes con evidencia clínica de neoplasia como cáncer del pulmón de células pequeñas, el síndrome se presenta, en un 5% de los casos, con debilidad rápidamente progresiva, desgaste muscular, alcalosis hipocalémica, edema, hipertensión y diabetes. Son de pobre pronóstico. Otros tumores asociados con carcinoides, especialmente del bronquio, feocromocitomas y carcinomas medulares del tiroides (9).

Un 15% de los adultos con síndrome de Cushing ACTH independiente tienen un solo adenoma adrenal que secreta exceso de cortisol. Un porcentaje menor (0.5/millón) tienen un carcinoma (10). En contraste, el 65% de los niños con síndrome de Cushing tienen una enfermedad adrenal; 15% albergan un adenoma y 50% un carcinoma.

La hiperplasia adrenal macronodular es un desorden hereditario, en el cual uno o dos nódulos se encuentran en

ambas glándulas adrenales, variando en tamaño, desde el microscópico hasta el de varios centímetros de diámetro (11). Puede resultar de una hipersecreción prolongada de ACTH y se ha informado que ocurre en el 20% de los pacientes con enfermedad de Cushing (12). Estos casos de "tumores adrenales" funcionales que ocurren en asociación con tumores hipofisarios, pueden representar una transición de una fase ACTH-independiente; se han descrito casos en los cuales un macronódulo unilateral se transforma en autónomo, resultando un hipercortisolismo que progresó de una enfermedad pituitaria dependiente a un proceso adrenal dependiente (13). La presentación de este desorden con un nódulo solitario en la tomografía computarizada (CT) de la glándula adrenal y con resultados variables de las pruebas dinámicas bioquímicas, causa dificultades diagnósticas; la supresión alterada con altas dosis de dexametasona ocurre en un alto porcentaje de los casos. El polipéptido inhibitorio gástrico (GIP) recientemente fue implicado en el desarrollo de hiperplasia nodular adrenal; una sensibilidad anormal al GIP fue asociada con alimento dependiente para incrementar el cortisol sérico (14).

La displasia adrenocortical primaria o hiperplasia adrenal micronodular, es un tipo distinto de enfermedad nodular adrenal (15). Esta entidad generalmente se caracteriza por su iniciación durante la infancia, niveles bajos de ACTH, no supresión del cortisol por altas dosis de dexametasona y nódulos microscópicos pigmentados adrenales bilaterales. Puede ser parte del complejo de Carney, un desorden hereditario (autosómico dominante), del que son componentes mixomas, lesiones pigmentadas de la piel, tumores de los nervios periféricos y otras glándulas endocrinas. Se cree que en su patogenia está comprometida una inmunoglobulina adrenal estimulante (16).

En resumen, las causas del síndrome de Cushing son ACTH-dependiente o ACTH-independiente.

Las ACTH-dependientes (hiperplasia adrenal bilateral) son:

- Síndrome de Cushing pituitaria-dependiente (Enfermedad de Cushing)
- Síndrome ACTH ectópico
- Hormona liberadora de corticotropina ectópica (CRH)

Las ACTH-independientes están constituidas por:

- Adenoma
- Carcinoma
- Hiperplasia adrenal micronodular
- Hiperplasia adrenal macronodular
- Administración de glucocorticoides

## MATERIAL Y METODOS

Esta presentación reúne 21 casos de síndrome de Cushing ACTH-independiente. Predomina el sexo femenino (20 casos). El único carcinoma del grupo es del sexo masculino. Las edades oscilan entre 15 y 52 años. Desde el punto de

vista histológico, 18 son adenomas, 2 hiperplasias macronodulares y 1 carcinoma. Doce adenomas son del lado izquierdo y 6 del derecho. En este último grupo se localizó el único carcinoma, el cual se consideró inoperable por invasión a la vena cava inferior, con metástasis hepáticas y a los ganglios regionales. El tumor primario midió en el estudio (CT), más de 8 cm de diámetro. El promedio del tamaño de los adenomas fue de 2.5 cm. Los análisis bioquímicos del suero mostraron una secreción sostenida de cortisol medido a las 8 a.m. y a las 4 p.m. En todos se empleó el método tradicional de supresión con altas dosis de dexametasona (2 mg c/6 horas por 2 días) para establecer el diagnóstico diferencial con el síndrome de ACTH-dependiente de origen hipofisario. En todos, la localización exacta de la causa se logró con el estudio de imágenes por CT. Los signos y síntomas más llamativos fueron: obesidad central, hipertensión arterial, estrías violáceas abdominales y en los muslos, cara de luna, equimosis, gibosidad cervicodorsal y amenorrea. La hiperglicemia fue una manifestación constante. En algunos casos hubo hirsutismo. En una mujer, además de los síntomas anotados, predominó el cuadro clínico del síndrome adrenogenital. No hubo mortalidad en los 20 pacientes intervinidos.

## DISCUSION

El síndrome de Cushing, como se ha anotado precedentemente, tiene como origen muchas causas, pero cualquiera que ella sea comparte un invariable cuadro común: la producción excesiva sostenida de cortisol por la corteza adrenal. El hipercortisolismo crónico endógeno, casi siempre indica una neoplasia. Es fundamental establecer un diagnóstico etiológico preciso para un óptimo tratamiento del síndrome, ya que ello permite una terapia específica, tal como una microcirugía sobre la hipófisis o la extirpación de una fuente ectópica de ACTH. Sólo en una minoría de pacientes, las adrenales son la causa del síndrome; sin embargo, siendo ellas la fuente de la hipersecreción de cortisol, se constituyen por este hecho, en el objetivo para la terapia potencial en cualquier paciente con síndrome de Cushing. El tratamiento dirigido a las adrenales puede ser subdividido en quirúrgico y médico. Evidentemente, la extirpación de las glándulas adrenales cura inmediatamente la hipercortisolemia, pero en ausencia de un tumor adrenal, está contraindicada como terapia primaria, a menos que el origen de la secreción de ACTH sea incierta o la hipercortisolemia no pueda ser controlada médicamente. Antes de que la secreción trasfenoidal de un tumor hipofisario se convierta en el tratamiento primario del síndrome de Cushing ACTH-dependiente (enfermedad de Cushing), la adrenalectomía era el tratamiento preferido.

## Origen

Las glándulas suprarrenales o adrenales, son un par de estructuras localizadas en cada lado del cuerpo, en la parte superior de los riñones. Cada una pesa 5 g, aproximadamente. Existen tres arterias adrenales predominantes. La superior es una rama de la arteria frénica inferior; la media se origina directamente de la aorta, mientras que la infe-

**Diagrama secuencial N° 1.** Definiciones y secuencias de las neoplasias adrenocorticales.

<b>Histología</b>	<b>Estado endocrino</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Presentación clínica</b>
Benigna	Funcional	Adenoma Aldosteronoma	Sínd. Cushing Sínd. Conn
	No funcional	Adenoma Quiste Mielolipoma	“Incidentaloma”
Maligno primario	Funcional	Carcinoma adrenal	Sínd. Cushing Virilización Feminización Sínd. Conn
	No funcional	Carcinoma adrenal	Pérdida de peso, fiebre, dolor, anemia. Masa en CT y MRI
Maligno secundario	No funcional	Primario conocido	Insuficiencia adrenal. Masa CT y MRI
	No funcional	Primario desconocido	Insuficiencia adrenal “Incidentaloma”

rior procede de la arteria renal. El drenaje venoso se hace fundamentalmente a través de una simple y bien definida vena central, la cual en el lado derecho se evacua en la cava, y la del lado izquierdo lo hace en la vena renal. La glándula adrenal está compuesta de dos regiones distintas, la más extensa, amarillo brillante llamada corteza, cargada de lípidos, da a la glándula la apariencia externa característica. Cubierta por las capas de la corteza, está la otra región de color gris oscuro, la médula adrenal.

La corteza es de origen mesodérmico. Su desarrollo comienza en un grupo de células conocidas como primordio cortical. Estas células están localizadas cerca de las gonadas sobre la cresta adrenogenital en la quinta semana de la gestación. Esta localización explica porqué algunos fragmentos de tejido cortical (restos adrenales) se encuentran en sitios como los ovarios, cordón espermático y testículos. Las células crecen rápidamente y penetran al mesénquima retroperitoneal, superior al mesonefros para formar la corteza primitiva o fetal.

Durante la séptima semana del embarazo, un grupo de células migran del primordio cortical y se organizan en una corteza permanente. En esta misma época, la corteza es invadida por células que han migrado de la cresta neural y forman la médula adrenal. La asociación íntima entre la corteza y la médula adrenal, se ve sólo en los mamíferos (17).

La corteza fetal crece rápidamente y en la cuarta semana, las glándulas adrenales son más grandes que los riñones. El crecimiento de la corteza es altamente dependiente de la hormona adrenocorticotrópica. La corteza se atrofia inmediatamente después del parto. Poco después, la corteza permanente comienza su diferenciación en zona glomerulosa, fascicular y reticular, lo cual se completa al tercer año de vida.

La zona glomerulosa, la más extensa, se encuentra justamente debajo de la cápsula fibrosa de la glándula. Es muy delgada y es el sitio de producción de los mineralocorticoides (aldosterona). La zona media, llamada fascicular, elabora glucocorticoides, cortisol y esteroides sexuales adrenales. La capa o zona más interna, la reticular, es adyacente a la médula, y secreta cortisol, andrógenos y estrógenos.

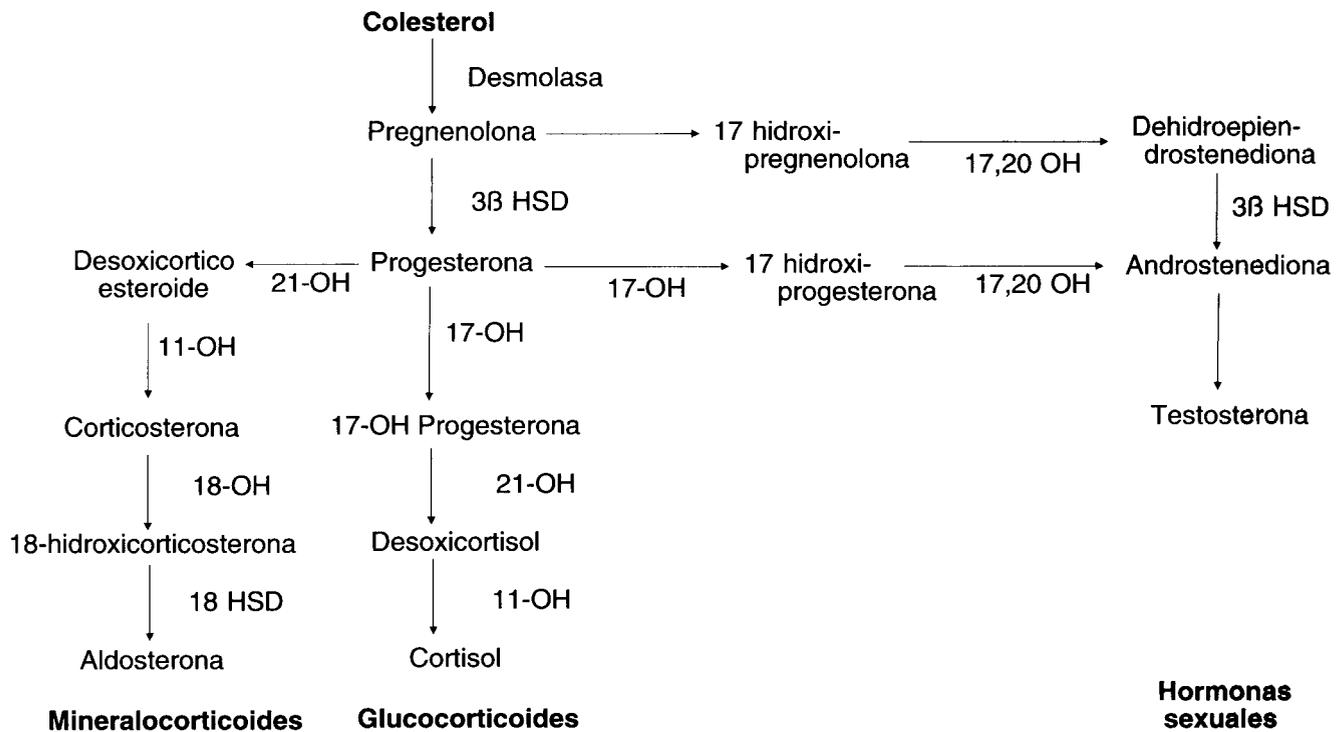
Un resumen de las neoplasias adrenocorticales, su estado funcional y su presentación clínica, se muestra en el Diagrama Secuencial N° 1.

Como se puede observar en el Diagrama, se ha introducido el término “Incidentaloma” que es un nuevo hecho que ha surgido con el advenimiento de la CT y la resonancia magnética (MRI) y que es el ocasional descubrimiento de una masa adrenal, asintomática e incidental durante uno de estos procedimientos de imágenes diagnósticas. En forma más rara, tales masas son descubiertas en el curso de una pielografía intravenosa, ultrasonografía, arteriografía, en una radiografía simple o en una intervención quirúrgica (18). Sin embargo, como el uso de la CT está cada vez más extendido, un mayor número de estas masas serán descubiertas, y el clínico tendrá que determinar el significado clinicopatológico de cada una de ellas.

**Secreción y síntesis de las hormonas adrenocorticotrópicas**

Aunque el control de la secreción de los productos corticoides de mayor categoría difiere algo entre sí, la vía primaria de la esteroidogénesis es común para todos los esteroides. La sustancia fundamental es el **colesterol**, (Diagrama de flujo N° 1). El colesterol es convertido en pregnenolona, progesterona, 17-OH progesterona, y de aquí a andrógenos adrenales o a cortisol. La progesterona es convertida a aldosterona por una vía diferente (21-hidroxila-

**Diagrama de flujo N° 1.** Vías de la esteroidogénesis de la corteza adrenal. Hormonas sexuales, mineralocorticoides y glucocorticoides, las mismas etapas iniciales de síntesis.



sa). Los 17-cetosteroides (andrógenos adrenales) son producidos en cantidades de 25 a 30 mg/día, los 17-hidroxisteroides (cortisol) de 15 a 20 mg/día, y la aldosterona de 75 a 125 mcg/día. Como ya se mencionó, la aldosterona es producida en la zona glomerulosa, mientras que los 17-cetosteroides y los 17-hidroxisteroides son producidos en las zonas fasciculada y reticular. La zona más externa y las dos internas, están bajo mecanismos reguladores separados.

### Control de la secreción del cortisol

El estimulador próximo de la producción de cortisol, es el péptido, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que se origina en el lóbulo anterior de la hipófisis y es regulada por la hormona liberada de corticotropina (CRH); ésta es almacenada en el hipotálamo anterior y al ser estimulada, se libera en el sistema portal hipofisario donde alcanza la hipófisis anterior para liberar ACTH. La estimulación de la CRH es controlada por varias influencias neurales. Es probable que el sistema nervioso central esté implicado en las variaciones de la secreción diurna. La producción incrementada del cortisol durante el miedo u otras emociones productoras de estrés, es otro indicador de la regulación del sistema nervioso central. Por otro lado, el notorio incremento de la secreción de cortisol durante el dolor y el trauma físico, atestiguan la importancia de las

vías sensoriales periféricas en la estimulación de la producción de cortisol.

La liberación de CRH está sometida a la influencia inhibitoria de la retroalimentación negativa del cortisol. Aunque existen evidencias de un asa corta de retroalimentación de ACTH sobre CRH, son clínicamente notables tanto la retroalimentación lenta como la rápida del cortisol sobre los mecanismos de liberación de la hipófisis. En circunstancias normales, el punto para la retroalimentación negativa inhibitoria de la secreción de ACTH, está en la extensión de las concentraciones fisiológicas del cortisol en el plasma; esto es, una concentración plasmática del cortisol en el límite superior normal de 15 a 20 mcg/dL de plasma, resulta en supresión de la secreción de ACTH y una consecuente baja de la secreción de cortisol por la corteza adrenal.

Hay pruebas que sugieren que la elevación aguda de las concentraciones de cortisol en el plasma, puede suprimir tanto la liberación de CRH como la respuesta de la ACTH, en el estímulo de la CRH.

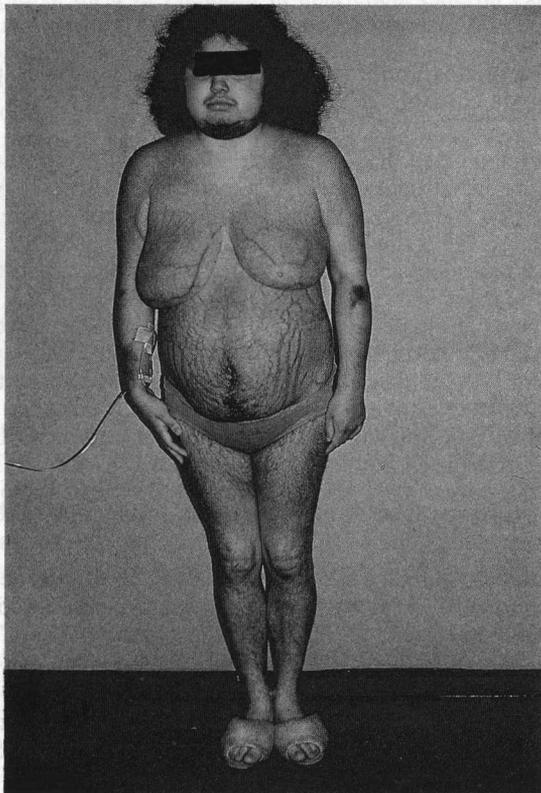
La secreción de andrógenos adrenales, los cuales son convertidos periféricamente a estrógenos, es básicamente controlada por los mismos mecanismos de la secreción del cortisol. Esto es diferente a los estrógenos y andrógenos secretados por las gonadas, los cuales son regulados por

un conjunto completamente distinto de péptidos hipofisarios.

### Mecanismo de acción de los glucocorticoides

Los glucocorticoides ejercen la mayoría de sus efectos a través de su unión con receptores citosólicos específicos y ubicuos (19). Los glucocorticoides circulan en la sangre en forma libre o unidos a una globulina, pero sólo la hormona libre parece ser capaz de difundir a través de la membrana externa celular para unirse a los receptores citoplasmáticos de alta afinidad. Estos receptores constituyen una gran familia en la que se incluyen los receptores para la triyodotironina, vitamina D y ácido retinoico (20). Una vez se unen al receptor que está presente en el núcleo, puede actuar sobre la transcripción con acción sobre la DNA, afectando la transcripción genética mediante la formación de complejos intranucleares (21).

Los glucocorticoides tienen un profundo efecto sobre los adipocitos al alterar tanto la acumulación como la movilización de los lípidos. La actividad de la lipoproteína-lipasa, el principal determinante enzimático de la captación de los triglicéridos, está incrementada por el cortisol (22). Los glucocorticoides, también tienen un efecto permisivo sobre la movilización de los lípidos estimulada por las catecolaminas (23), y pueden tener un efecto sinérgico particular sobre la acumulación de grasa, cuando están presentes niveles altos de insulina.

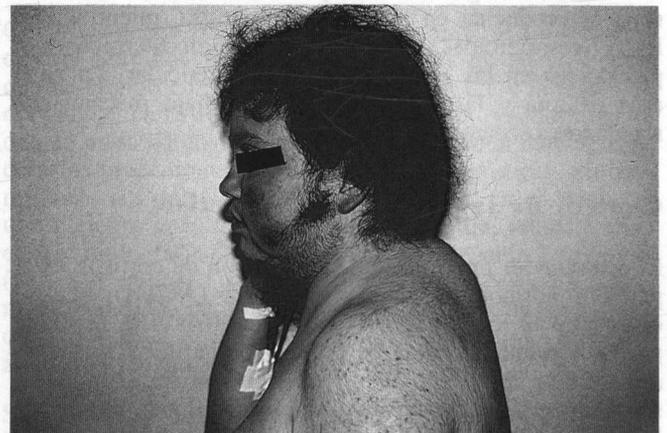


**Fig. 1.** Cambios en la distribución de los depósitos grasos en el síndrome de Cushing. Nótase la obesidad central.

Virtualmente todos los pacientes con hipercortisolismo causado por síndrome de Cushing, tienen incrementados los depósitos de grasa como uno de los signos más tempranos de este desorden (Fig. 1). Las cantidades incrementadas de grasa, se depositan en el peritoneo, mediastino y sitios subcutáneos de la cara y el cuello. En el 50% de los pacientes los depósitos abdominales son "centrípetos", también llamados obesidad troncal. La acumulación es tanto subcutánea como intraabdominal, pero más prominente alrededor de las vísceras debido a que la grasa intraabdominal parece tener receptores de glucocorticoides en una población más densa que otros tejidos. Depósitos significativos aparecen en las mejillas ("facies de luna llena"), fosas supraclavicular o temporal, o en el área cervicodorsal ("giba de búfalo") (Figs. 2 y 3).



**Fig. 2.** Alteración de la facies y de los depósitos grasos supraclaviculares.



**Fig. 3.** Alteración de los depósitos de grasa en el área cervicodorsal ("giba de búfalo").

Los glucocorticoides inhiben la división de las células epidérmicas y la síntesis de DNA (24), disminuyen la síntesis de colágeno por los fibroblastos, bloqueando la producción de colagenasa. Estas alteraciones llevan a cambios dermatológicos como atrofia de la piel, adelgazamiento de la

epidermis con separación y afinamiento de las fibras elásticas y colágenas, debilidad de la fascia muscular y exposición del tejido vascular subcutáneo. Un trauma mínimo puede causar equimosis. Se ven telangiectasias y púrpura. Acné por esteroides, tipificado por numerosas lesiones pustulosas (lo que refleja incremento de los andrógenos) o lesiones papulares (exceso de glucocorticoides), pueden ocurrir en la cara, pecho y dorso.

Un signo que es virtualmente patognomónico del síndrome de Cushing, es la presencia de estrías violáceas de más de 1 cm de diámetro, que aparecen con mayor frecuencia en el abdomen, pero que se pueden encontrar en muslos, nalgas y parte baja del abdomen (Fig. 4). Estas estrías se deben diferenciar de aquellas que frecuentemente se ven después del parto o en los obesos con ganancia rápida de peso, las cuales son generalmente rosadas o rojizas, menos pigmentadas.



**Fig. 4.** La apariencia patognomónica de las estrías en el síndrome de Cushing.

Como en cualquier condición que cause hiperinsulinismo o resistencia a la insulina, la acantosis *nigricans* puede ser encontrada en el síndrome de Cushing. Se cree que su mecanismo de aparición, se debe a una disminución de la viscosidad en la matriz extracelular de la piel causada por una pobre calidad en la formación del glicosaminoglicán (25).

El cambio más común en el pelo del cuerpo en este síndrome es el desarrollo de hipertrichosis en la frente y parte superior de las mejillas. La virilización franca es poco común y puede sugerir un tumor adrenal primario secretor de andrógenos.

Existe una profunda atrofia de las fibras musculares sin que se induzca a la necrosis tisular (26). Los glucocorticoides deprimen la síntesis de proteína muscular y convierten al tejido muscular profundamente resistente a la insulina, probablemente por defecto, en un receptor posinsulina. Incrementan la actividad de la glutamo-sintetasa, una de las vías a través de las cuales el músculo esquelético suple la demanda sistémica para el carbono de los aminoácidos.

Los glucocorticoides causan destrucción del tejido linfoide. La involución del timo, del bazo y de los nódulos linfáticos, ocurre por vía de muerte celular programada, denominada apoptosis. Mientras que los linfocitos T y B bien diferenciados son susceptibles a los efectos de los glucocorticoides, las células madres precursoras, que son inmunocompetentes pero en vía de maduración, no son sensibles a la muerte celular inducida por el cortisol. Una vez que el hipercortisolismo se resuelve, el sistema linfático retiene la capacidad de renovarse (27).

Tanto la función de las células T como la de las B son afectadas por una concentración supra fisiológica de glucocorticoides. También ocurre neutrofilia, causada por liberación de un número de neutrófilos a partir del fondo común de granulocitos, los cuales normalmente constituyen más de la mitad de la población de leucocitos, reduciendo la migración de granulocitos desde el torrente sanguíneo e incrementando en la médula, la síntesis de neutrófilos. El conteo de eosinófilos y basófilos, está también disminuido (28).

La actividad fagocítica de los neutrófilos y de todo el sistema reticuloendotelial está reducida. Los glucocorticoides inhiben la diferenciación de los macrófagos, deprimen la mielopoyesis, bloquean la liberación de citoquinas como la interleuquina-1, la interleuquina-6, el factor de necrosis tumoral alfa, y mengua la producción de prostaglandina y leucotrienos que forman normalmente parte de la respuesta inflamatoria. Estos eventos llevan a un incremento del riesgo de infecciones micóticas de la piel, tales como candidiasis mucocutánea, pitiriasis y pobre cicatrización de la herida. Pacientes con extremo hipercortisolismo (cortisol en el plasma, 70 mcg/dL) tienen riesgo de perforación de vísceras y de infecciones oportunistas y micóticas como *pneumocistis carinii*, aspergilosis, nocardiosis, criptococosis, histoplasmosis y cándida (29, 30).

Sobre el esqueleto, los glucocorticoides también tienen un efecto marcado. En los niños, suprimen la velocidad del crecimiento óseo, como resultado de la inhibición de la secreción de la hormona del crecimiento, elaboración de inhibidores de somatomedín, y efectos directos en la placa

de crecimiento, en donde los glucocorticoides causan depresión de la producción de mucopolisacáridos, lo cual reduce la matriz ósea cartilaginosa y la proliferación epifisaria (31).

La osteopenia es común. Los glucocorticoides deterioran la absorción intestinal de calcio e inhiben los efectos de la vitamina D en el intestino o deprimen la hidroxilación hepática de esta vitamina, lo cual conduce a un hiperparatiroidismo secundario. Más adelante, la reabsorción tubular renal de calcio también se deteriora. Otro efecto importante es la reducción de la producción osteoclástica. Fracturas del pie, costillas o vértebras, pueden ser los signos de presentación del síndrome de Cushing, especialmente en hombres (32).

Con frecuencia se observa ulceración péptica en pacientes que están tomando altas dosis de glucocorticoides, pero parece ser rara en pacientes con hipersecreción endógena de cortisol. La mayoría de las úlceras inducidas por esteroides se encuentran en el píloro, menos del 25% están en el duodeno.

La pancreatitis aguda es otra complicación del hipercortisolismo exógeno, no vista con tanta frecuencia en el endógeno.

Los glucocorticoides ejercen varios efectos en el sistema cardiovascular dando origen a morbilidad en el síndrome de Cushing. La hipertensión arterial ocurre en tres cuartas partes de los pacientes con este síndrome y es multifactorial en su causa (33). El desarrollo de hipertensión refleja la interacción de factores que regulan el volumen sanguíneo, la resistencia vascular periférica y el gasto cardíaco, todos los cuales están incrementados en el síndrome de Cushing (34). Estos factores incluyen el paso del sodio al líquido del espacio extracelular inducido por los glucocorticoides, incremento de la acción mineralocorticoide, aumento del tono vascular y efectos en el sistema renina-angiotensina. Hay alza en la presión sistólica, asociada con antinatriuresis, expansión en el volumen del líquido extracelular y del volumen plasmático. Los niveles del factor natriurético atrial generalmente están aumentados en el síndrome de Cushing y se correlaciona con los niveles de cortisol, pero no con la presión sanguínea, lo que sugiere un sodio incrementado en el líquido extracelular (35).

Los glucocorticoides ejercen un efecto permisivo en el tono vascular. Realzan la respuesta presora a las sustancias vasoactivas. Hay un incremento, en el síndrome de Cushing, de la secreción del vasoconstrictor endotelina, y de la captación del calcio. El óxido nítrico recientemente fue identificado como un factor de relajación, derivado de la célula endotelial. Los glucocorticoides inhiben la síntesis del óxido nítrico, sugiriendo un papel en la vasoconstricción (33). Se ha encontrado en estos pacientes una disminución de la excreción urinaria de prostaglandina-E<sub>2</sub> y calicreína, conocidos vasodilatadores.

Otro papel, que ha sido investigado, es el efecto del cortisol en el sistema renina-angiotensina. Los niveles del

sustrato plasmático de la renina (angiotensinógeno) están elevados en aproximadamente dos veces el normal, debido a un efecto directo de los glucocorticoides sobre la síntesis hepática del mismo, en pacientes con síndrome de Cushing espontáneo o iatrogénico.

Las anomalías en los lípidos, la hipertensión, y la diabetes *mellitus* encontradas en el síndrome de Cushing, conducen a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (36). Las complicaciones cardiovasculares causantes de mortalidad en el síndrome de Cushing, informadas por Plotz (en el 40%) fueron falla cardíaca, accidente cardiovascular e insuficiencia renal (37).

El cortisol y varios de sus análogos sintéticos, son referidos como glucocorticoides, debido a que estos agentes aumentan el gasto hepático de glucosa, estimulando la gluconeogénesis hepática. Después de la administración de glucocorticoides las enzimas hepáticas glucosa-6-fosfatasa, la fructosa-6-difosfatasa y la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, todas incluidas en la gluconeogénesis, tienen aumentada su concentración y actividad. Al mismo tiempo que las vías gluconeogénicas hepáticas son activadas, la síntesis proteica muscular es inhibida y su catabolismo estimulado. Se puede observar una masiva liberación de alanina resultante de la glucogenólisis muscular, combinada con producción de nitrógeno derivado del catabolismo de las proteínas.

La hiperalbuminemia no sólo suministra el sustrato para la gluconeogénesis hepática, sino que también estimula la secreción de glucagón por las células pancreáticas, que en parte explican el marcado incremento del gasto hepático de glucosa, después de la administración de glucocorticoides (38).

El hipercortisolismo también estimula el aumento de la síntesis hepática de lipoproteínas de muy baja densidad, LDL, HDL, y triglicéridos, y suprime el eje tiroideo; T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, y T<sub>4</sub> libre están reducidos. Los niveles de testosterona en el hombre y estrógenos en la mujer están bajos. Ocurren comúnmente irregularidades menstruales, amenorrea, infertilidad e impotencia. Hay disminución de las gonadotropinas e inhibición de LH y FSH (39, 40).

Generalmente no se observan anomalías electrolíticas en el síndrome de Cushing, pero cuando la excreción de cortisol en la orina es mayor de 1.500 mcg/día, se puede encontrar hipocaliemia con alcalosis metabólica, lo que puede representar una acción mineralocorticoide en el túbulo renal.

Finalmente, se sabe que el exceso de glucocorticoides altera los innumerables procesos cognoscitivos y psicológicos. Los pacientes muestran síntomas que van desde fatiga, irritabilidad, ansiedad, disminución de la libido, insomnio, pérdida de la memoria y la concentración, cambios en el apetito, depresión, euforia, manía y alucinaciones. La forma exacta de los efectos psicológicos del hipercortisolismo no sólo dependen del sistema endocrino sino también de otros factores, tales como la constitución per-

sonal del paciente, el desarrollo de la personalidad, y las capacidades intelectuales y el estado emocional (41).

Como ya se ha esbozado, las anormalidades clínicas y de laboratorio en el síndrome de Cushing primariamente resultan de los efectos farmacológicos de los glucocorticoides que se anotan en el Listado de signos y síntomas N° 1.

### Listado de signos y síntomas N° 1. Aspectos Clínicos del síndrome de Cushing.

#### Generales

Obesidad del tronco  
Hipertensión  
Cefalea

#### Cutáneos

Plétora facial  
Hirsutismo  
Estrías

#### Neuropsiquiátricos

#### Disfuncionales gonadales

Desórdenes menstruales  
Impotencia  
Disminución de la libido

#### Músculo-esqueléticos

Osteopenia  
Debilidad

#### Metabólicos

Intolerancia a la glucosa  
Cálculos renales

Algunas de las manifestaciones se relacionan con el incremento de la secreción de andrógenos adrenales (Dihidroepandrosterona DHEA, sulfato de dihidroepandrosterona DHEA-S y androstenediona) que en alguna forma son ACTH-dependiente o que en el caso de los tumores adrenales, pueden ser secretados autónomamente.

## DIAGNOSTICO

La administración exógena de esteroides es fácilmente excluida por la historia clínica del paciente. Las otras posibles etiologías del exceso de producción de glucocorticoides, son determinadas por un progresivo análisis bioquímico.

Normalmente el cortisol es secretado en forma episódica con un ritmo diurno paralelo a la secreción de ACTH. Los niveles son más altos en las primeras horas de la mañana y declinan gradualmente a lo largo del día, alcanzando su nadir en la noche. El síndrome de Cushing se caracteriza

por la pérdida del patrón circadiano de secreción de ACTH y cortisol, con deterioro de la retroalimentación negativa sobre la secreción de cortisol y disminución de la respuesta a la hipoglicemia. La tasa de producción de glucocorticoides está incrementada, como se refleja por los valores elevados de cortisol libre en la orina y de los 17-hidroxycorticosteroides (17-OHCS), o en las diferentes muestras del plasma.

La etapa inicial en el diagnóstico es la documentación bioquímica de hipercortisolismo endógeno y por anormal supresión del cortisol en respuesta a bajas dosis de dexametasona, así como también a unos niveles basales elevados de cortisol libre en la orina de 24 horas. En sujetos normales, 1 mg de dexametasona suprimirá la secreción de ACTH, particularmente en el pico de la mañana temprano y, por lo tanto, la secreción de cortisol disminuirá. Esta dosis pequeña no suprimirá la excesiva producción patológica de cortisol que resulta de un tumor adrenocortical autónomo o una glándula adrenal que está siendo estimulada por la secreción de ACTH autónoma o semiautónoma.

Los niveles urinarios de esteroides pueden estar incrementados en varias circunstancias. La obesidad puede causar una elevación de los 17-OHCS urinarios, pero los niveles libres de cortisona en la orina generalmente son normales. Estados con altos niveles de estrógenos (embarazo, terapia con estrógenos), suben los niveles plasmáticos de cortisol. Los anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital y primidona), inducen a las enzimas hepáticas microsómicas que aceleran el metabolismo de la dexametasona, durante la prueba de supresión con bajas dosis de ésta, a que los niveles que se logren de la dexametasona sean mucho más bajos. El cortisol libre que se obtenga en la orina será normal, como será la supresión de la corticosterona en el plasma por la hidrocortisona oral en pacientes que reciben anticonvulsivos (42).

Existe un estado de pseudo-Cushing que está caracterizado por una tasa secretoria alta de cortisol sin signos clínicos del síndrome de Cushing y está relacionado con el estrés, enfermedad psiquiátrica o alcoholismo. El hipercortisolismo asociado con estos estados de pseudo-Cushing, parece ser mediado en forma central a través de una secreción incrementada hipotalámica de CRH en el contexto de un eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, apropiadamente restringido por la retroalimentación negativa del cortisol. En el síndrome de Cushing verdadero, por otro lado, está suprimida la secreción hipotalámica de CRH, debido al hipercortisolismo.

#### Pruebas bioquímicas

El estudio clínico más útil en la confirmación del síndrome de Cushing es la medición de la tasa de secreción de cortisol, utilizando la determinación de cortisol libre en la orina de 24 horas (43, 44). Recientemente la introducción de un líquido cromofotográfico de alto rendimiento ha probado ser de una valoración más específica de la secreción de cortisol libre. Los sujetos normales, generalmente

tienen resultados que son de menos de 50 mcg/24 h. Independientemente del método utilizado, un cortisol libre en la orina de 24 horas, en la mayoría de los pacientes con hipercortisolismo endógeno, excede los 100 mcg.

### **Prueba de supresión con dexametasona**

Descrita inicialmente en 1965, la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona suministrada por la noche, continúa siendo de valor como prueba de tamización en pacientes con sospecha de hipercortisolismo (45). El estudio requiere de la administración de 1 mg de dexametasona por la noche (23:00 H.) con la determinación del cortisol en el plasma en las primeras horas de la mañana. Los sujetos normales suprimen su cortisol a menos de 3 mcg/dL. Sin embargo, este estudio se debe emplear únicamente como un instrumento de tamización, para la consideración del síndrome de Cushing, pero la confirmación bioquímica debe confiarse a la secreción de cortisol libre en la orina de 24 horas.

### **Diagnóstico diferencial**

Después de que el diagnóstico del síndrome de Cushing espontáneo ha sido documentado, debe establecerse su causa específica. La diferenciación de un tumor hipofisario secretante de ACTH de otras causas de hipercortisolismo, debe basarse en estudios bioquímicos que incluyen la determinación de los niveles plasmáticos basales de ACTH, respuesta supresora a las altas dosis de dexametasona, e incluso en algunos centros especializados, utilizan las muestras obtenidas del seno petroso inferior para determinar niveles de ACTH. Las investigaciones radiológicas de la hipófisis y de las adrenales, se usan más para localizar tumores diagnosticados bioquímicamente.

### **Niveles plasmáticos de la hormona adrenocorticotrópica**

La medida de los niveles plasmáticos de ACTH, diferencia la enfermedad ACTH-dependiente (hiperplasia adrenal bilateral, - enfermedad de Cushing - y el síndrome de ACTH ectópico), y la ACTH-independiente (tumores adrenales primarios). En el ACTH-dependiente se ven niveles plasmáticos de ACTH normales o elevados; en la enfermedad ACTH-independiente existe una función autónoma, y los altos niveles de cortisol suprimen el eje hipotálamo-hipófisis, con los consecuentes niveles subnormales de ACTH plasmático. Debido a que la ACTH es secretada episódicamente y tiene una vida media corta, deben obtenerse varias muestras. Los individuos con la enfermedad de Cushing, tienen modestamente elevados los niveles de ACTH, entre 20 y 500 picogramos/dL (normal entre 9-52). Los bajos niveles son indicativos de un tumor adrenal que funciona autónomamente, y niveles más altos de 500 pg/mL, sugieren una neoplasia ectópica secretante de ACTH (46). Un hombre con enfermedad ACTH-dependiente debe considerarse portador del síndrome ACTH ectópico hasta comprobar otra cosa.

### **Prueba de supresión con altas dosis de dexametasona**

Aunque todos los pacientes con síndrome de Cushing tienen una regulación desordenada de la retroalimentación de

glucocorticoides en el nivel hipotálamo-pituitaria, la mayoría de los tumores hipofisarios secretantes de ACTH, mantienen alguna retroalimentación negativa con los glucocorticoides y, por lo tanto, demuestran supresión de los niveles de esteroides, tanto plasmáticos como urinarios, en respuesta a altas dosis de dexametasona. En contraste, las neoplasias adrenales que funcionan autónomamente, rara vez suprimen la secreción de cortisol con altas dosis de dexametasona. Las neoplasias malignas ectópicas secretantes de ACTH (ejemplo, carcinoma pulmonar de células en avena), casi nunca se suprimen con altas dosis de dexametasona; pero tumores más benignos ectópicos que secretan ACTH (ej: carcinoides bronquiales) frecuentemente demuestran supresión.

El protocolo para la supresión con altas dosis de dexametasona, incluye la administración de 2 mg de dexametasona cada 6 horas por 2 días, y la toma de múltiples muestras de orina, y la prueba nocturna que implica la administración de 8 mg de dexametasona por vía oral a las 11 p.m., y la medición del cortisol plasmático en las horas de la mañana siguiente. Se considera positiva una supresión del cortisol en un 50% para los tumores de la hipófisis secretantes de ACTH. La sensibilidad de la supresión con altas dosis de dexametasona ha sido informada como del 70 al 90% con una especificidad del 85 al 100% (47).

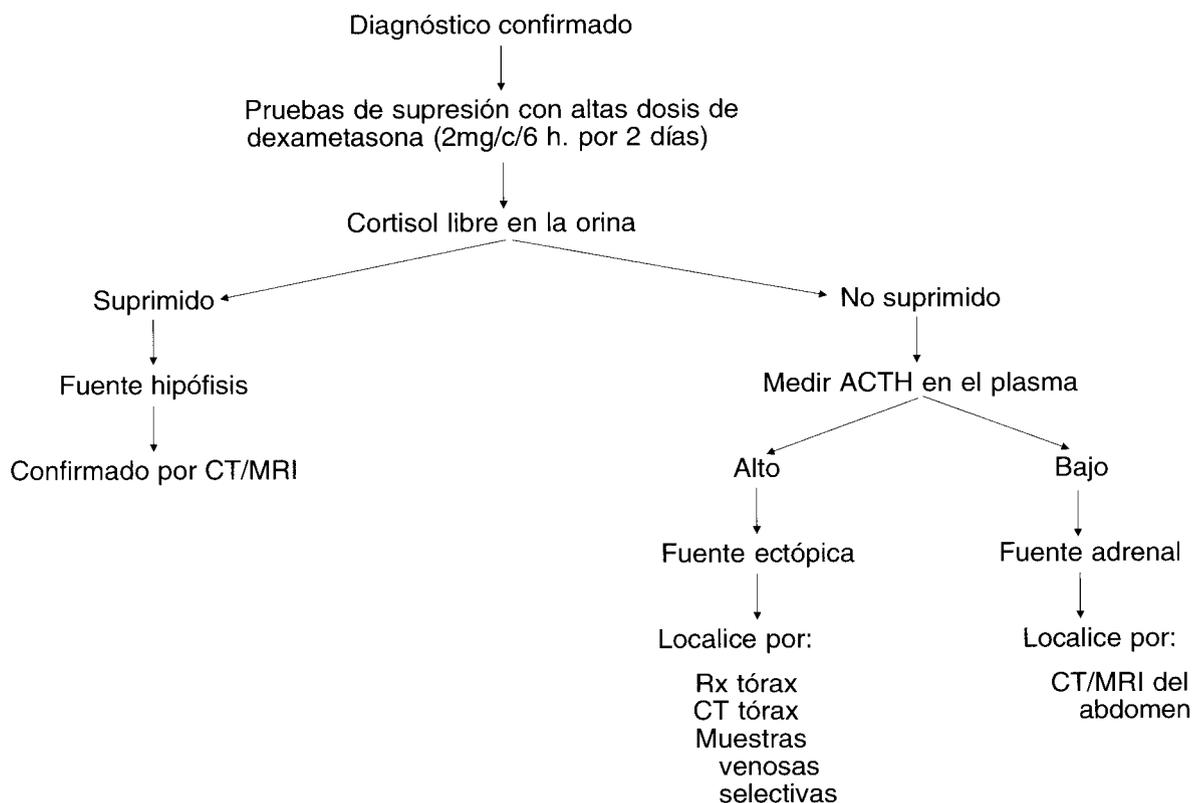
### **Muestras del seno petroso inferior**

La toma de muestras bilaterales simultáneas del seno petroso inferior después de la estimulación con CRH, es la más exacta y confiable manera para distinguir el síndrome ACTH-dependiente pituitario del no pituitario (48). Este estudio representa el estándar de oro en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. La sangre deja el lóbulo anterior por numerosas venas pequeñas de la hipófisis, las cuales se evacúan directamente en las venas adenohipofisarias laterales. Estas se reúnen en un confluente de venas pituitarias en la superficie de la glándula para después unirse, en cada lado, en el seno cavernoso. Este último desemboca en el seno petroso inferior, el cual cursa posterior y caudalmente desde el seno cavernoso hasta terminar en el bulbo yugular en la base del cráneo. Muestras simultáneas de ACTH del seno petroso inferior y periféricas, antes y después de la CRH estimulación, confirmarán la presencia o ausencia de un tumor de la hipófisis ACTH secretor. La sola limitante de la obtención de muestras del seno petroso inferior, es técnica. En pacientes con enfermedad de Cushing, la relación de la ACTH de las muestras del seno petroso con la de las muestras periféricas, debe ser mayor de 2:1 para ser considerada diagnóstica. En pacientes con síndrome ACTH ectópico, no se demuestra gradiente en esa relación.

El flujo en forma de diafragma para determinar la etiología del síndrome de Cushing, se muestra en el Diagrama de flujo N° 2.

### **El complejo de Carney**

En 1985, Carney y col, en la Clínica Mayo, notaron una asociación entre la displasia adrenal nodular pigmentada primaria (PPNAD) y mixomas cardíacos en unos pocos

**Diagrama de flujo N° 2.** Flujograma para determinar la etiología del síndrome de Cushing.

CT = Tomografía computarizada. MRI = Resonancia Magnética.

pacientes. En los últimos años ha aparecido dentro del síndrome de Cushing ACTH-independiente, una entidad debida a pequeños nódulos adrenales pigmentados bilaterales. A este síndrome se le ha dado varios nombres. Ya en 1992, hubo 88 casos publicados de pacientes con esta patología que, aunque no todos, tenían el síndrome de Cushing (49). La PPNAD puede ser esporádica o familiar.

Los síntomas del síndrome generalmente ocurren durante la segunda década de la vida. Como en los adenomas o carcinomas adrenales, las pruebas bioquímicas en el síndrome debido a PPNAD, revelan niveles elevados de cortisol libre en la orina. Los estudios radiológicos en pacientes con PPNAD, señalan nodularidad unilateral o bilateral, con nódulos desde muy pequeños hasta de 3 cm. En un estudio de pacientes que recibieron adrenalectomía bilateral, todos los nódulos más grandes de 4 mm de diámetro, eran aparentes en la CT y hubo excelente correlación radiológico/patológica del tamaño y número de nódulos (50). La PPNAD puede ser una enfermedad autoinmune, causada por producción de inmunoglobulina adrenal estimulante. Esto podría explicar su iniciación temprana y naturaleza progresiva y familiar de algunos casos. Los pacientes con PPNAD y síndrome de Cushing deben recibir adrenalectomía bilateral, la cual es curativa (51).

Carney y col, basados en sus observaciones, revisaron la literatura en busca de posibles vínculos entre las dos entidades (PPNAD y mixomas cardíacos). La descripción de sus resultados es de aproximadamente 40 sujetos y desde entonces ha sido denominado complejo de Carney (49). Esta entidad es hereditaria, autosómica dominante, debida a tumores multicéntricos en muchos órganos, de causa desconocida. Los órganos afectados son los siguientes:

1. Mixomas cardíacos (72%). Los mixomas pueden ser simples o múltiples, y tienden a recurrir.
2. Displasia adrenal nodular pigmentaria primaria (45%).
3. Lesiones de la piel (80%) con lesiones pigmentadas, mixomas cutáneos o ambos.
4. Lesiones en el seno (45% de las mujeres tiene fibroadenomas mixoides bilaterales del seno).
5. Lesiones testiculares (56% tienen tumores testiculares).
6. El 10% de los pacientes tienen adenomas pituitarios secretores de hormona del crecimiento.
7. Un pequeño número de pacientes tienen tumores en los nervios periféricos.
8. También se han descrito mixomas uterinos, neuromas acústicos, neoplasias tiroideas y hepatomas fibrolamellares.

## Imágenes radiológicas

Los tumores pituitarios tienden a ser pequeños y difíciles de visualizar radiográficamente. Debido a que el tamaño promedio de los tumores de la hipófisis causantes del síndrome de Cushing son menores de 6 mm, la sensibilidad global de la CT, es de 40 a 50%. La resonancia magnética (MRI) es más sensible (cerca del 75%) (52), pero ocurren falsos positivos, especialmente debido a que los microadenomas incidentales de la hipófisis, son comunes (10% de la población) en grupos de edad entre los 20 y los 40 años (53). Además, los tumores carcinoides bronquiales, la causa más común del síndrome ACTH ectópico, pueden ser tan pequeños como los microadenomas de la hipófisis (1 cm) y precisamente pueden simularlos bioquímicamente. En estos casos donde las muestras del seno petroso, en centros especializados, están indicadas si los estudios bioquímicos no soportan el diagnóstico de la enfermedad de Cushing.

Cuando los estudios de laboratorio y las muestras del seno petroso indican la presencia de un síndrome de ACTH ectópico, deben ser efectuadas tamizaciones para carcinoma medular del tiroides (calcitonina sérica) y feocromocitoma (catecolaminas séricas). Si éstas son negativas, la CT del tórax y del abdomen, revelarán otras fuentes potenciales de producción de ACTH ectópico, como carcinoides bronquiales o tímicos, tumores de los islotes pancreáticos, carcinoides intestinales, etc.

Cuando la fuente oculta de producción de ACTH no se encuentra y el paciente no responde a la supresión con tratamiento médico, la adrenalectomía bilateral es necesaria. Aun después de este procedimiento, tamizaciones (CT torácica y abdominal) para tumores ocultos secretantes de ACTH, deben efectuarse anualmente, ya que muchos de estos tumores, particularmente los carcinoides bronquiales y tímicos, son localmente invasores.

Las glándulas adrenales, en el síndrome de Cushing ACTH-dependiente, debido al tumor de la hipófisis o a la producción de ACTH ectópico, están hiperplásicas, con o sin nódulos. La CT o TAC es capaz de obtener imágenes de tumores (95%) productores del síndrome de Cushing, con un diámetro de 1 cm o más, ya que los tumores más pequeños rara vez producen síntomas. Los depósitos de grasa retroperitoneales aumentados en pacientes con ese síndrome, ayudan a delinear las glándulas adrenales de las estructuras vecinas en la CT (54).

Cuando el síndrome de Cushing es debido a un adenoma adrenal autónomamente funcional, se observará una masa unilateral en la CT. El resto de la glándula ipsilateral no incluida y la contralateral, aparecerán normales o atróficas (Fig. 5). En la Fig. 6 se muestra la glándula adrenal extirpada con el tumor observado en la CT de la Fig. 5. Los adenomas tienden a ser esféricos y pequeños, mientras que los carcinomas son más grandes de 5 cm y tienen una forma irregular o lobular.

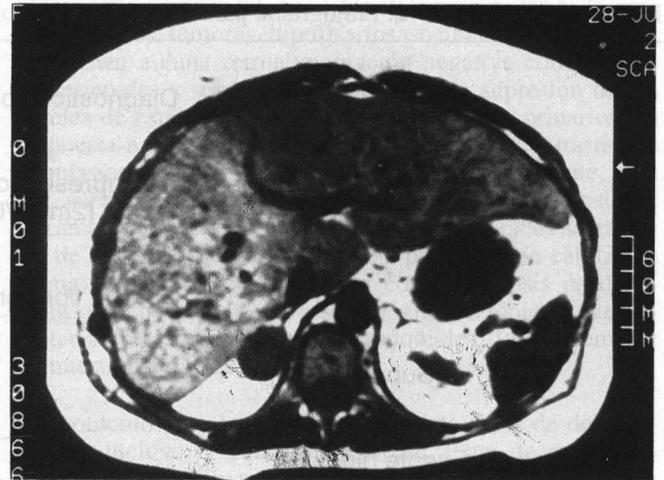


Fig. 5. Tomografía axial que señala la presencia de un adenoma de la suprarrenal izquierda.



Fig. 6. Glándula adrenal extirpada con un adenoma, en un paciente con síndrome de Cushing ACTH-independiente.

En la hiperplasia macronodular masiva, entidad ACTH-independiente, el contorno de la glándula en la CT, está remplazado completamente por múltiples nódulos, y su peso es de más de 60 g. Puede aparecer como un nódulo solitario y confundirse con una neoplasia autónomamente funcional. En resumen, la CT de la glándula adrenal seguida por la MRI de la hipófisis, son los estudios iniciales de imágenes diagnósticas y confirmarán muchos de los diagnósticos en pacientes con síndrome de Cushing.

La MRI de la glándula adrenal no agrega información útil. La CT de la hipófisis, detecta sólo el 30% de los adenomas corticotrópicos (55).

## TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome de Cushing, aunque generalmente directo en la teoría, puede ser demasiado complicado en la práctica (56).

En todos los pacientes con síndrome de Cushing, debe intentarse un tratamiento definitivo, tal como la hipofisectomía trasfenoidal o la extirpación de una fuente ectópica de secreción de ACTH o la de un adenoma adrenocorticotrópico.

Se puede decir, en forma teórica, que existe un tratamiento médico y uno quirúrgico.

### Enfermedad de Cushing

La resección trasfenoidal selectiva de adenomas de la hipófisis secretantes de ACTH, es el tratamiento inicial de escogencia. Varias series de centros diferentes, han confirmado la eficacia (80 a 90%) y muy baja morbilidad de este procedimiento (7). La hipertensión y la hiperglicemia, deben ser controladas antes de la cirugía. Deben ser dados glucocorticoides perioperatorios. La mayoría de los pacientes tratados exitosamente, desarrollan una ligera insuficiencia adrenal secundaria, así que el manejo postoperatorio debe incluir control de hipocortisolemia. Se requiere el mantenimiento de la terapia con hidrocortisona por un período de 6 a 24 meses. Se ha informado la recurrencia de la hipercortisolemia después de una selectiva resección del tumor (57). No se tiene la certeza de si tal recurrencia es debida a generación de un nuevo adenoma, a nuevo crecimiento del tejido tumoral no resecado o a hiperplasia corticotrópica concurrente.

Antes de la introducción de la microcirugía trasfenoidal, la adrenalectomía bilateral era el tratamiento preferido de la enfermedad de Cushing. Esta conducta es aún empleada en pacientes en quienes otras terapias no son exitosas o no están disponibles (58). La adrenalectomía bilateral generalmente corrige el hipercortisolismo, pero produce permanente hipoadrenalismo, lo que requiere una terapia de por vida con gluco y mineralocorticoides.

En la enfermedad de Cushing la irradiación convencional en dosis de 4.500 a 5.000 cGy conduce a la mejoría clínica y bioquímica en un 70% de los casos, pero la respuesta es demorada y la cura es apenas del 40% (59). Las tasas de repuesta son más altas en niños. Existen varias complicaciones serias de la radioterapia; el hipopituitarismo es común y muy rara vez puede ocurrir necrosis del nervio óptico y del cerebro.

La terapia médica para la enfermedad de Cushing generalmente es usada antes de la cirugía, y existen relativamente pocos datos del uso a largo plazo de las drogas como el único tratamiento de la enfermedad de Cushing; sin embargo, la terapia médica puede ser demasiado importante en el tratamiento del síndrome de ACTH ectópico oculto.

El tratamiento médico puede incluir drogas que actúan en la corteza adrenal, sin tener en cuenta la causa, o aquellas que ayudan a reducir los niveles de ACTH. Sólo las drogas que actúan en la corteza son efectivas en el control de la secreción de cortisol. La metirapona, la aminoglutetamida, el ketoconazol y la o,p<sup>7</sup> DDD (mitotane) actúan principalmente en la corteza adrenal y han sido capaces de

controlar el hipercortisolismo. Agentes que actúan centralmente como la bromocriptina, ciproheptadina y el valproato de sodio, pueden ocasionalmente inducir a remisión, pero generalmente inefectivas y deben ser reservadas para pacientes refractarios a drogas que actúan en la corteza adrenal. La metirapona, un inhibidor de la 18 $\beta$ -hidroxilasa, y la aminoglutetamida, la cual inhibe la conversión de colesterol a pregnenolona, han sido usadas en el tratamiento de la enfermedad de Cushing (60). Estas drogas son costosas y sus mejores efectos se logran usándolas juntas (1 g diario de cada una, oralmente, y en dosis divididas), se reducen las dosis de requerimiento y se limitan los efectos gastrointestinales colaterales. Los síntomas por deficiencia esteroidea son inevitables, y se requiere el remplazo con esteroides. La hidrocortisona es el glucocorticoide de preferencia; la dexametasona no debe ser usada, porque la aminoglutetamida acelera su metabolismo.

El ketoconazol es un derivado imidozólico, inicialmente marcado como un agente antimicótico de amplia actividad y baja toxicidad. Es un potente inhibidor de la metilación C<sub>14</sub> del lanosterol al ergosterol y por eso impide el desarrollo de la membrana de los hongos. El ketoconazol actúa en el sistema de enzimas citocrómicas P-450 de varios órganos, como hígado, riñones, testículos y adrenales. Su principal efecto es inhibir la acción de la 11-beta-hidroxilasa, 18-hidroxilasa y en la fragmentación de las cadenas laterales del colesterol. Se requieren dosis entre 200 y 1.200 mg/día para normalizar la secreción de cortisol en pacientes con enfermedad de Cushing (61). La hepatotoxicidad es el efecto colateral más importante del ketoconazol.

El o,p<sup>7</sup> DDD (orto, para-diclodifenil, dicloroetano, mitotane), es un isómero del insecticida p,p<sup>7</sup> DDD y un congenero químico del insecticida DDT. Fue desarrollado como una consecuencia de que el DDT administrado a perros, causó atrofia adrenal. Inicialmente se introdujo para el tratamiento del carcinoma adrenal. Bloquea la síntesis del cortisol inhibiendo la 11-beta-hidroxilación y fragmentación de la cadena lateral del colesterol. La remisión de la hipercortisolemia se logra en el 80% de los pacientes con enfermedad de Cushing, pero la mayoría recidiva después de discontinuar la terapia. Su respuesta puede demorar semanas o meses (62).

### Síndrome de Nelson

La presencia de un adenoma hipofisario secretor de ACTH después de una adrenalectomía bilateral en pacientes con enfermedad de Cushing, el denominado síndrome de Nelson, probablemente represente la progresión clínica de un adenoma preexistente después de la remoción del hipercortisolismo que restringía la secreción de ACTH y el crecimiento del tumor (1, 6). La estimulación de la ACTH, inducida por metirapona en la enfermedad de Cushing, sugiere que los niveles de cortisol circulantes no limitan la secreción de ACTH en tales tumores. Los niveles de ACTH son suprimidos en el tumor del síndrome de Nelson, aunque pueden ser requeridas dosis más grandes que en la enfermedad de Cushing no tratada. Después de la

adrenalectomía cuando los efectos supresores del cortisol no son tan grandes, la secreción de ACTH se incrementa y el adenoma puede agrandarse. La irradiación antes o después de la adrenalectomía, no previene el desarrollo de este síndrome. Aproximadamente el 30% de los pacientes que son sometidos a adrenalectomía para la enfermedad de Cushing, desarrollan el clásico síndrome de Nelson, con hiperpigmentación progresiva y obviamente un tumor secretante de ACTH; otro 50% desarrolla evidencia de un microadenoma sin marcada progresión, y un 20% nunca desarrolla tumor progresivo. Estos tumores pueden ser muy agresivos. Se localizan por CT o MRI. La cirugía de la hipófisis, generalmente por vía trasfenoidal, es la manera de efectuar el tratamiento inicial, pero la completa resección de grandes tumores generalmente no es posible.

### Adenoma adrenal

La adrenalectomía unilateral es curativa, pero el soporte con glucocorticoides es necesario por 6 a 24 meses, mientras se recupera la secreción de ACTH de la hipófisis que ha estado suprimida y la secreción de la glándula contralateral.

### Hiperplasia adrenal macronodular y displasia micronodular adrenal

Cuando la dependencia a la ACTH puede ser demostrada en la hiperplasia macronodular adrenal, se debe considerar la exploración trasfenoidal.

En los casos de ACTH-independiente, está indicada la adrenalectomía bilateral. La misma conducta debe seguirse cuando la displasia micronodular es ACTH-independiente.

### Carcinoma adrenocortical

El carcinoma adrenocortical es una enfermedad maligna temible, con un pronóstico sombrío. Afortunadamente es un tumor excesivamente raro (1 por 2 millones de personas) (63). La distribución por sexos es sensiblemente igual y se ha informado que ocurre en todas las edades. Bioquímicamente, los tumores funcionales son aún más comunes, porque al menos dos terceras partes de los carcinomas adrenales producen excesivas hormonas cuando son medidas en los metabolitos urinarios (64). Hay una alta frecuencia de virilización por la producción de andrógenos por el tumor lo que explica que, en algunos casos, es clínicamente silencioso en el hombre. La feminización por la producción de estrógenos, es menos común.

Algunos creen que los carcinomas surgen *de novo* de la corteza adrenal. Otros opinan que pueden manifestarse de una hiperplasia adrenal cortical nodular preexistente, basados en la evidencia de que algunos pacientes con carcinoma adrenal, han tenido por décadas, producción elevada de esteroides adrenales antes del desarrollo de la malignización (65).

Tradicionalmente los carcinomas adrenocorticales han sido clasificados en funcionales y no funcionales. Aproximadamente el 75% pertenecen a la primera categoría. Estos se

presentan con síntomas que se desarrollan por exceso de producción de glucocorticoides, estrógenos, andrógenos o aldosterona. Los no funcionales sólo dan a conocer su presencia cuando el tumor es grande, y entonces aparecen debilidad, dolor abdominal, masa, anemia o fiebre inexplicable probablemente debida a necrosis de la porción central del tumor. La mayoría de estos carcinomas adrenocorticales son grandes (mayores de 6 cm) y con frecuencia comprometen e invaden los tejidos vecinos. Las metástasis ocurren más comúnmente en el pulmón, hígado, nódulos linfáticos y huesos (66).

Los pacientes con tumores clínicamente funcionales pueden ser divididos en tres grupos: aquellos con exceso de glucocorticoides; los que producen demasiados esteroides sexuales y los hipersecretadores de aldosterona (67).

Los que producen exceso de glucocorticoides son, con mucho, los más comunes (50%). Su cuadro clínico es el síndrome de Cushing. En ellos los problemas psiquiátricos son frecuentes. La depresión puede ser tan profunda, que los intentos de suicidio son la regla (67).

Un 25% de los pacientes se presentan con exceso de producción de esteroides sexuales (67). La virilización es más común que la feminización. El cuadro de virilización en la mujer incluye hirsutismo, amenorrea, hipertrofia del clítoris, acné. Los hallazgos de feminización en el hombre son ginecomastia, pigmentación de la areola, atrofia testicular y del pene, disminución de la libido y de la potencia sexual (68).

El exceso de producción de esteroides sexuales en niños resulta en una pubertad precoz. Es importante distinguir el síndrome adrenogenital, el cual está presente desde el nacimiento, de la pubertad precoz que ocurre más tarde. El síndrome adrenogenital es debido a un defecto enzimático que previene la conversión de los esteroides precursores a cortisol, con el resultado en la fabricación de andrógenos.

El carcinoma que se presenta con signos de demasiada producción de aldosterona es muy raro (2%) (67). Su presentación es similar a la del hiperaldosteronismo primario, pero la hipocaliemia es más severa.

Aunque la presentación de un carcinoma adrenocortical puede ser clínicamente indistinguible de la de un adenoma benigno, existen algunas características clínicas que hacen particularmente sospechosa la aparición del carcinoma. La iniciación rápida de un síndrome de Cushing florido en el curso de meses más que de años, es particularmente sugestivo de carcinoma, lo mismo que la combinación del síndrome con la virilización; ésta o la feminización solas, son siempre sospechosas de carcinoma. Una masa palpable en el abdomen con síndrome de Cushing, es sinónimo de carcinoma. Cushing y pubertad precoz en niños, es una indicación para pensar en carcinoma adrenocortical.

Como en los adenomas adrenales, las pruebas bioquímicas en el síndrome de Cushing debido a un carcinoma adre-

nocortical, revelan niveles elevados de cortisol libre en la orina (valores extremadamente altos, con más de 100 mg/24 h), fallas en la supresión de los niveles de cortisol en la orina o en el plasma con dosis altas de dexametasona; niveles plasmáticos indetectables de ACTH y fallas en la estimulación de niveles de ACTH o de cortisol con la administración de CRH.

La evaluación radiológica (CT o MRI) en el carcinoma adrenal, generalmente revela una gran masa con más de 5 cm de diámetro, lobulada, no homogénea con necrosis central y hemorragia. Algunos presentan calcificaciones centrales. La CT también da información acerca de la resecabilidad, de la presencia de metástasis a los nódulos linfáticos, hígado y otros sitios en el abdomen. La CT y la MRI son capaces de detectar invasión a la vena renal o a la cava inferior. La radiografía del tórax y la cuidadosa evaluación del hígado en la CT, constituyen pruebas suficientes para determinar la presencia de metástasis; cuando éstas se detectan comúnmente por CT en los nódulos linfáticos abdominales, no deben excluir la operación.

El tratamiento disponible para el carcinoma adrenocortical es insatisfactorio. La cirugía ofrece la única esperanza de remisión por largo tiempo o de cura, aunque el tumor esté con frecuencia demasiado avanzado para permitir una adecuada resección o reducción de su masa. Sin embargo, si la cura no es posible, determinados pacientes deben recibir reducción quirúrgica de su masa tumoral, ya que esto conduce a una mejoría de su hipercortisolismo.

Resección limitada de múltiples metástasis hepáticas, la extirpación de metástasis en el epiplón y de implantes peritoneales, están indicadas para la paliación de la endocrinopatía, debido a que el grado de alivio es proporcional a la cantidad de tumor resecado (69).

La radioterapia y la quimioterapia no han producido beneficios a largo plazo en esta enfermedad, aunque la primera puede ofrecer paliación temporal de la enfermedad local o de las metástasis óseas. Se ha informado que la radioterapia suministra paliación significativa en las metástasis óseas; por lo tanto, ella está indicada en pacientes con tales metástasis óseas sintomáticas (67, 70). La supervivencia de pacientes con carcinoma adrenocortical es pobre. No tratados, tienen un promedio de 4 meses. Informes de supervivencia después de resección o reducción repetida de la masa tumoral, es de 4 años.

Se han usado drogas que bloquean la esteroidogénesis en un intento de mejorar la morbimortalidad. Aunque se logra alguna regresión importante, las respuestas son generalmente parciales y temporales.

### ABSTRACT

*Current concepts on Cushing's syndrome are reviewed. The differences of the three principal causes of the syndrome are emphasized. It is important under suspicion, to identify its presence biochemically. With the introduction of new available immunoassay tests, the rapid and highly accurate confirmation of the diagnosis can be made. By analyzing the serum levels of cortisone and ACTH and of free cortisone in 24 hour urine studies, it can be established if the syndrome is ACTH dependent or not.*

*It is now easier to localize the cause of the syndrome thanks to the mastering of radiological studies, abdominal CT scans and MRI studies of the pituitary gland. Thanks to the resection of the pituitary gland through an anterior trans-sphenoidal approach and a unilateral or bilateral adrenalectomy, the prognosis of this disease has improved.*

### REFERENCIAS

1. Aron D C, Findling J W, Tyrrell J B: Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987; 16: 705-30
2. Altschule D M: A near miss: Osler's early description of Cushing's syndrome with, regrettably, no post-mortem examination. *N Engl J Med* 1980; 302: 1153-8
3. Cushing H: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1932; 50: 137-45
4. Albright F, Parson W, Bloomberg E: Cushing's syndrome interpreted as hyperadrenocorticism leading to hyperglucocorticogenesis, results of treatment with testosterone propionate. *J Clin Endocrinol* 1941; 1: 375-81
5. Liddle G W, Shute A M: The evolution of Cushing's syndrome as a clinical entity. *Adv Int Med* 1969; 15: 155-75
6. Grua J R, Nelson D H: ACTH-producing pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 319-62
7. Mampalam T J, Tyrekk J B, Wilson C B: Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease. *Ann Intern Med* 1988; 109: 487-93
8. Delisle L, Boyer M J, Warr D et al: Ectopic corticotropin syndrome and small-cell carcinoma of the lung. *Arch Intern Med* 1993; 153: 746-52
9. Scheingart D E: Ectopic secretion of peptides of the proopiomelanocortin family. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 453-71
10. Trainer P J, Grossman A: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1991; 54: 317-24
11. Orth D N, Licdelle G W: Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1971; 285: 243-7
12. Orloff D G, Cutler G B Jr: The spectrum of macronodular adrenal disease in Cushing's syndrome. *Diagnosis and treatment. Adv Endocrinol* 1993; 3: 199-211
13. Hermus A R, Pieters G F, Smals A G et al: Transition from pituitary dependent to adrenal-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1988; 318: 966-70
14. Bertagna X: New causes of Cushing's syndrome. *Editorial. N Engl J Med* 1992; 327: 1024-5
15. Hodge B O, Froesch T A: Familial Cushing's syndrome: Micronodular adrenocortical dysplasia. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1133-6

16. Young W F Jr, Carney J A, Mus a Bu et al: Familial Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease. Reinvestigation 50 years later. *N Engl J Med* 1989; 321: 1659-64
17. Liddle G W: The adrenals. In: Williams R H (ed): *Textbook of Endocrinology*, ed 6, Philadelphia, W B Saunders, 1981; pp. 249-92
18. David R, Shirkhoda A, Fisher R G: The adrenal glands; Plain film, excretory urographic and angiographic findings. *Semin Roentgenol* 1988; 23: 259-70
19. Baxter J D Rousseau G G: *Glucocorticoid Hormone Action*. New York, Springer Verlag, 1979
20. Evans R M: The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 1988; 240: 889-95
21. Yang-Yen H F, Chambard J C, Sun Y L et al: Transcriptional interference between c-jun and the glucocorticoid receptor: Mutual inhibition of DNA binding due to directo protein-protein interaction. *Cell* 1990; 62: 1205-15
22. Bjorntorp P, Ottosson M, Rebuffe-Serive M et al: Regional obesity and steroid hormone interactions in human adipose tissue. *UCLA Symp Cell Biol* 1990; 132: 147-58
23. Fain J N, Klovacer V P, Scow R O: Effects of Growth hormone and dexamethasone on lipolysis and metabolism in isolated fat cells of the rat. *J Biol Chem* 1965; 240: 3522-8
24. Fisher B, Maibach H F: The effect of corticosteroids on human epidermal mitotic activity. *Arch Dermatol* 1971; 103: 39-43
25. Acanthosis nigricans-decreased extracellular matrix viscosity; Cancer, obesity, diabetes, corticosteroids, somatotrophin. *Med Hycer, obesity, diabetes, corticosteroids, somatotrophin. Med Hythese* 1993; 40: 154-7
26. Afifi A K, Bergman R A, Harvey J C: Steroids myopathy. *Johns Hopkins Med J* 1968; 123: 158-74
27. Craddock C G: Corticosteroid-induced lymphopenia, immunosuppression and body defense. *Ann Intern Med* 1978; 564-6
28. Juhlin L: The effect of corticotropin and corticosteroids on the basophil and eosinophil granulocytes. *Blood* 1963; 29: 157-66
29. Dale D C, Petersdorf R G: Corticosteroids and infectious diseases. *Med Clin North Am* 1973; 57: 1277-87
30. Graham B S, Tucker W J: Opportunistic infections in endogenous Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101: 334-8
31. Kingsley G H, Hikling P: Polyarthropathy associated with Cushing's disease. *Br Med J* 1986; 292: 1363-8
32. Vertebral compression fractures with accelerated bone turnover in a patient with Cushing's disease. (Clinicopathologic Conference). *Am J Med* 1980; 68: 932-40
33. Saruta T, Susuki H, Handa M et al: Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 275-9
34. Agrest A, Finkeilman S, Elijevich F: Hemodinámica de la hipertensión arterial en el Síndrome de Cushing. *Medicina* 1974; 34: 457-62
35. Connell J M C, Whitworth J A, Davies D L et al: Effects of ACTH and cortisol administration on blood pressure, electrolyte metabolism, atrial natriuretic peptide, and renal function in normal man. *J Hypertens* 1987; 5: 425-33
36. Welbourn R B, Montgomery D A, Kennedy T L: The natural history of treated Cushing's syndrome. *Br J Surg* 1971; 58: 1-16
37. Ptoz C M, Knowlton A I, Ragan C: The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1952; 13: 597-614
38. Thompson E B, Lippman M E: Mechanism of action of the glucocorticoids. *Metabolism* 1974; 23: 159-203
39. Lannacone A, Gabrilove J L, Sohval A R et al: The ovaries in Cushing's syndrome. *N Eng Med* 1959; 261: 775-81
40. Luton J P, Thieblot P, Valeke C et al: Reversible gonadotropin deficiency in male Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 488-95
41. Starkman M N, Scherngart D E: Neuropsychiatric manifestations of patients with Cushing's syndrome. Relation ship to cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels. *Arch Intern Med* 1981; 141: 215-19
42. Meikle A W, Stanchfield J B, West C D et al: Hydrocortisone Suppression test for Cushing's syndrome. *Arch Intern Med* 1974; 134: 1068-71
43. Crapo L: Cushing's syndrome: A review of diagnostic test. *Metabolism* 1979; 28: 955-77
44. Trainer P J, Grossman A: The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 317-30
45. Fok A C K, Tank T, Jacob E et al: Overnight (1 mg) dexamethasone suppression testing reably distinguishes non cushingoid obesity from Cushing's syndrome. *Steroids* 1992; 56: 549-51
46. Findling J W, Engelan W C, Raff: The use of immunoradiometric assay for the measurement of ACTH in human plasma. *Trens Endocrinol Metab* 1991; 1: 283-7
47. Flack M R, Oldfield E H, Cutter G B Jr et al: Urine free cortisol in the high-dase dexamethasone suppression test for the differential diagnosis Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1992; 116: 211-7
48. Findling J W, Kehoe M E, Shaker J L et al: Routine inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin (ACTH) dependent Cushing's syndrome: early recognition of the occult ectopic ACTH syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 408-13
49. Carney J A, Young W F: Primary pigmented nodular adrenocortical disease and its associated conditions. *The Endocrinologist* 1992; 2: 6-10
50. Doppman J L, Travis W D, Nieman L et al: Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease: Finding at CT and MR Imaging. *Radiology* 1989; 172: 415-9
51. Teing Van Berkhout F, Croughs R J M, Kater L et al: Familial Cushing's syndrome due to nodular adrenocortical dysplasia: A putative receptor-antibody disease? *Clin Endocrinol* 1986; 24: 299-309
52. Peck W N, Dillon W P, Norman D et al: Hight resolution imaging of pituitary microadenomas at 1.5 T: Experience with Cushing's disease. *A J R* 1989; 152: 145-51
53. Molitch M E, Rusell E J: The pituitary "incidentaloma". *Ann Intern Med* 1990; 112: 925-31
54. Carpenter P C: Cushing's syndrome update of diagnosis and management. *Mayo Clin Prac* 1986; 61: 49-58
55. Garis S C, Patronas N J, Doppman J L et al: Cushing's syndrome pituitary. *CT Scan Radiol* 1987; 162: 775-7
56. Aron D C, Findling J W, Fitzgerald P A et al: Cushing's syndrome: Problems in management. *Endocrinol Rev* 1982; 3: 229-44
57. Tahir A H, Sheeler L R: Recurrent Cushing'+++ disease after transphenoidal surgery. *Arch Intern Med* 1992; 152: 977-87
58. Sarkart R, Thompsson N, McLeod M K: The role of adrenalectomy in Cushing's syndrome. *Surgery* 1990; 108: 1079-84

59. Howlett T A, Plowman P N, Wass J A H et al: Megavoltage pituitary irradiation in the management of Cushing's disease and Nelson's syndrome. Long-term follow-up. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 309-23
60. Verheist J A, Trainer P J, Howlett T A et al: Short and long term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1991; 169-78
61. Mc Cane D R, Ritchie C M, Sheridan B et al: Acute hypoadrenalism and hepatotoxicity after treatment with ketoconazole. *Lancet* 1987; 1: 573-7
62. Buton J P, Mahoudeau J A, Bouchard P et al: Treatment of Cushing's disease by o, p' DDD. Survey of 62 cases. *N Engl J Med* 1979; 300: 459-64
63. Brennan M F: The adrenal gland. In: De Vita V T Jr, Hellman S R, Rosenberg S A, (eds). *Cancer: Principles and practice of oncology*. Ed 2, Philadelphia, J. B. Lippincott, 1985; pp. 1192- 206
64. King D R, Back E F: Adrenal cortical adenoma. A Clinical and pathologic study of 49 cases. *Cancer* 1979; 44: 239-45
65. Hamwi G J, Serbin R A, Kruger F A: Does adrenocortical hyperlasia result in adrenocortical carcinoma?. *N Engl J Med* 1957; 257: 11-53-7
66. Didolkan M S, Bescher A, Elias E G et al: Natural history of adrenal cortical carcinoma: A Clinicopathologic study of 42 patients. *Cancer* 1981; 47: 2153-7
67. Cohn K, Gottesman L, Brennan M F: Adrenocortical carcinoma. *Surgery* 1986; 100: 1170-7
68. Gabrilove J L, Nicolis G K, Hausknecht R G, Wartz H H: Feminizing adrenocortical carcinoma in a man. *Cancer* 1970; 25: 153-60
69. Hutter A M Jr, Kayhoe D E: Adrenal cortical carcinoma: Clinical features of 138 patients. *Am J Med* 1966; 41: 572-80
70. Percaripio B, Knowlton A H: Radiation therapy of adrenal cortical carcinoma. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1976; 15: 288-92

---

En la página 73 de la entrega anterior (Vol. 10 No. 2, abril - junio de 1995), las figuras 4 y 5 fueron trastocadas. En consecuencia, el pie de foto de la No. 4 corresponde a la No. 5 y viceversa.

---