

ENFERMEDAD DE CUSHING EN VARÓN DE 25 AÑOS

CUSHING'S DISEASE IN A 25 YEAR-OLD MALE

Norman E. Bustamante J. M.D.*, José Pinto Llerena†

* Médico Residente de II año de Medicina Interna en el Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid.

†Estudiante de XII semestre de la carrera de Doctor en Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Panamá.

e-mail: fox_oll@hotmail.com

Recibido: 20 de enero de 2010

Aceptado: 30 de julio de 2010

Norman B, José LI. Enfermedad de Cushing en varón de 25 años. Rev méd cient. 2009;22(2):71-81.

RESUMEN

Introducción. El término síndrome de Cushing es utilizado para describir una condición que resulta de una exposición prolongada a un exceso de glucocorticoides. La causa más frecuente es la administración exógena de corticoides. Si la causa del síndrome es una alteración en la adenohipófisis como los adenomas hipofisarios, se le denomina enfermedad de Cushing, que es la causa más frecuente una vez se ha descartado el uso de corticoides en estos pacientes.

Caso Clínico. Presentamos el caso clínico de un paciente masculino de 25 años previamente sano que presenta un cuadro de 7 meses de evolución caracterizado por taquicardia, hipertensión arterial, debilidad muscular proximal, estrías cutáneas abdominales, fascie de luna llena, joroba en la espalda, visión borrosa, alteraciones neurológicas, osteomusculares, cutáneas y auditivas. Al examen físico se evidenció todo un conjunto de alteraciones que hacen sospechar de un cuadro clínico muy característico. Se le realizan pruebas diagnósticas que orientan hacia una posible causa hipofisiaria y se decide realizar una resonancia magnética cerebral que revela una masa de 6 mm en adenohipófisis que deforma ligeramente la estructura de la glándula hipofisiaria, lo que confirma el diagnóstico del paciente como una enfermedad de Cushing.

Discusión. Lo primordial en el diagnóstico de un síndrome de Cushing es determinar la presencia de hipercortisolismo y la etiología del mismo, ya que el tratamiento de este síndrome varía de acuerdo a su etiología.

Palabras clave: Enfermedad de Cushing, Hipercortisolismo, ACTH, Adenoma hipofisiario.

ABSTRACT

Introduction. The term Cushing's syndrome is used to describe a condition resulting from prolonged exposure to excessive glucocorticoids. The most common cause is exogenous administration of corticoids. If the cause of the syndrome is an alteration in the anterior pituitary like a pituitary adenoma, it is called Cushing's disease, which is the most common cause once you have been ruled out the excessive of corticoids in these patients.

Case report. We present the case of a 25 year-old man, previously healthy who presented a history of 7 months of evolution characterized by tachycardia, arterial hypertension, proximal muscle weakness, abdominal striae, moon face, hump back, blurred vision, neurological, musculoskeletal, skin and hearing alterations. Physical examination revealed a whole series of changes that raised suspicions of a characteristic clinical syndrome. Diagnostic tests showed positive results for a possible pituitary cause and a brain magnetic resonance was performed, with a mass of 6 mm in the anterior pituitary that slightly distorts the structure of the pituitary gland, confirming the diagnosis of the patient as Cushing's disease.

Discussion. Paramount in the diagnosis of Cushing's syndrome is the presence of hypercortisolism and its etiology, since treatment of this syndrome varies according to the etiology that caused the hypercortisolism.

Key words: Cushing's disease, Hypercortisolism, ACTH, Pituitary adenoma.

INTRODUCCIÓN

El término **Síndrome de Cushing** es utilizado para describir una condición que resulta de una exposición prolongada a un exceso de glucocorticoides. La causa más frecuente es la administración exógena de corticoides, razón por la cual se debe considerar esta causa inicialmente, mientras que se reserva el nombre de enfermedad de Cushing cuando es causado por la secreción excesiva de hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés) debida a un tumor de la hipófisis, usualmente un adenoma en 70 % de los casos. Luego se encuentran los síndromes causados por secreción ectópica de ACTH y por la suprarrenal con 10-15 % cada uno. (1,2)

La incidencia en Estados Unidos, se ha estimado en 13 casos por millón de habitantes, la relación mujer-hombre es de 3,5-5:1 y se observa más entre los 25 a 40 años. Para establecer su diagnóstico es necesario tener la sospecha clínica de un síndrome de Cushing, ya que es una enfermedad con un cuadro clínico muy característico. Luego de la sospecha clínica se necesita probar que el paciente presenta un hipercortisolismo por medio de los niveles de cortisol plasmático: y cortisol libre en orina de 24 horas o salival. Una vez se confirma la presencia de hipercortisolismo es necesario buscar una etiología. Si se logra probar la etiología, la misma debe ser confirmada por un examen imagenológico, tal es el caso de la resonancia magnética cerebral o tomografía axial computarizada de abdomen dependiendo cuál sea la causa más probable. El tratamiento varía de acuerdo a la etiología y el pronóstico sin tratamiento oportuno es muy sombrío, llevando a la muerte al 50 % de los pacientes en 5 años; sin embargo, si el tratamiento se logra aplicar a tiempo la remisión del cuadro puede alcanzar hasta un 90 %. (1-8)

La enfermedad de Cushing fue ampliamente estudiada durante el siglo pasado, siempre ha llamado la atención por su gama de hallazgos

clínicos tan característicos, y su rara incidencia en nuestro país la convierte en un tema fascinante para seguir estudiándola a fondo.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 25 años previamente sano, refirió que hace 7 meses comenzó a presentar dolor muscular generalizado leve sin predominio de horario asociado a debilidad proximal de las extremidades inferiores. Negó ingesta de medicamentos para control del dolor.

Desde hace 6 meses refirió la presencia de lesiones maculopapulosas violáceas en todo el cuerpo asociadas a caída de cabello, vello frágil, hipertrichosis con cambio en la distribución del vello corporal, dolores articulares, taquicardia, visión borrosa, temblor distal, edema en cara y presencia de joroba en la espalda.

Desde hace 3 meses refirió la aparición de estrías cutáneas abdominales color violáceas y obesidad abdominal central, parestesias en los dedos de ambas manos asociados a adelgazamiento de las 4 extremidades y cefalea 7/10, difusa, sin predominio de horario, que no mejoró con analgésicos.

Otros síntomas reportados por el paciente en las últimas semanas incluyen escozor generalizado asociado a descamación y piel fina, hipoacusia bilateral, agitación, trastorno de la memoria reciente e insomnio.

Historia Anterior

Antecedentes personales patológicos

- Alergia a las sulfas
- Negó antecedentes personales patológicos de importancia

Hábitos personales:

- Tabaquismo: Un paquete y medio por día hasta hace 10 meses. Índice paquete-año es 7,5 paquetes/año.
- Ingiere alcohol ocasionalmente durante reuniones familiares

- Niega uso de drogas ilícitas

Antecedentes personales no patológicos:

- Escolaridad: Incompleta (tercer año de secundaria)
- Alimentación: comida casera principalmente, alta ingesta de carbohidratos y comida condimentada.
- Agua que toma: Potable

Antecedentes heredo-familiares:

- Diabetes: abuelo paterno y ambos padres.
- Hipertensión arterial: ambos padres
- Cardiopatía: Tía materna.
- Niega que algún familiar presente: anemia falciforme, artritis, cáncer, tuberculosis, sífilis, demencia, epilepsia, bocio, gastritis, niega otros trastornos.

Niega intervenciones quirúrgicas y uso de medicación previa.

Revisión por aparatos y sistemas

1. **Síntomas Generales:** refirió astenia, adinamia y negó fiebre.
2. **Digestivo:** refirió epigastralgia punzante de hace 1 mes.
3. **Respiratorio:** refirió tos ocasional con salida de esputo claro.
4. **Genital:** refirió presencia de pápulas rojo-violáceas en la región inguinal.
5. **Sistema Nervioso:** refirió hipoacusia bilateral y nerviosismo desde hace 3 meses.
6. **Endocrino:** refirió polidipsia desde hace 3 meses.
7. **Músculo Esquelético:** debilidad proximal, dolor muscular en hemitórax izquierdo y tórax posterior superior izquierdo, artralgiás a nivel de los artejos de ambas manos y pies e hiperpigmentación de sus dedos en los últimos 6 meses.

Examen Físico

Signos Vitales: PA: 150/90 mmHg T°: 37,2 °C FC: 72 lpm FR: 20 cpm

Inspección General: edad aparente coincide con la cronológica. Alerta, consciente, cooperador, orientado en tiempo y espacio. Ligero edema en cara que impresiona fascie de luna llena.

Cráneo: normocéfalo, sin exostosis, depresiones o cicatrices. No se evidencia caída de cabello.

Ojos: sin alteraciones al examen físico.

Nariz: sin alteraciones al examen físico.

Oídos: sin alteraciones al examen físico.

Boca: sin alteraciones al examen físico.

Cuello: Se observan lesiones máculopapulosas violáceas de aproximadamente 2 mm. No se palpan adenopatías cervicales.

Corazón: a la inspección se aprecia latido apexiano. Punto de mayor impulso sin desplazamiento, en 5to espacio intercostal, línea media clavicular izquierda. Se auscultan ruidos cardíacos de buena intensidad, ritmo normal, sin frémitos, no hay soplos ni galope.

Pulmones y Tórax: Lesiones maculopapulares purpúricas de 2 a 3 mm en tórax anterior. En tórax superior posterior presenta aumento de panículo adiposo a manera de joroba con máculas que confluyen formando otras más grandes (Figura 1).

Abdomen: globoso a expensas de panículo adiposo, con estrías violáceas abundantes sobretudo en región periumbilical (figura 2). Blando, depresible, no presenta dolor a la palpación superficial ni profunda, no se palpan masas ni hepatoesplenomegalia. Matidez en todo el abdomen secundario a panículo adiposo abundante. Puño percusión positiva del lado derecho. Ruidos hidroaéreos presentes en los cuatro cuadrantes abdominales.

Extremidades: simétricas y sin hipocratismo digital.

Músculo Esquelético: hipotrofia muscular tanto distal como proximal en las cuatro extremidades.

Piel y Mucosas: lesiones máculopapulares de 2 a 3 mm con tonalidad violácea, no dolorosas, predominante en cuello, tronco y extremidades superiores con petequias, el vello de las piernas es frágil, abundantes estrías abdominales violáceas predominantes en región periumbilical, en cara interna del muslo y hombros. Se observó piel fina.

Sistema Nervioso: paciente orientado en tiempo y espacio, cooperador. Pruebas cerebelosas normales. Glasgow 15/15. Se observa temblor generalizado del paciente. No hay alteración de la sensibilidad táctil, ni de la coordinación. No presenta reflejos patológicos. Fuerza muscular 3/5 en ambos miembros inferiores y reflejos osteotendinosos sin alteraciones.

Pares Craneales (PC) evaluados: II PC: disminución de campo visual derecho en comparación con el izquierdo en la prueba de campos visuales por confrontación. III, VI, VI, V, VII PC sin alteraciones.

Vascular Periférico: sin alteraciones al examen físico.



Figura 1. Joroba en la espalda y pápulas en la piel.



Figura 2. Estrías abdominales violáceas.

Interconsultas y Estudios realizados

1. Laboratorios de ingreso revelan cortisol sérico y ACTH sérica aumentados y pruebas de función tiroidea normales (Tabla 1).

Tabla 1. Pruebas de laboratorio del paciente

Parámetro	Valor Registrado (Valor Normal)	Condición
ACTH	34 pg/ml (0-10 pg/ml)	Aumentado
TSH	0,39 IU/mL (0,27-4,20)	Normal
T4	5,81 ug/dL (5,1-14,1)	Normal
Cortisol sérico	38,0 ug/dl (a.m. 6,2-19,4 p.m. 2,3-11,9)	Aumentado
VES (WESTERGREEN)	102 mm/hora (0-20)	Aumentado
Glicemia en ayunas	118 mg/dl (70-110)	Aumentada

Fuente: expediente clínico del paciente.

2. Biometría hemática de ingreso, química sanguínea, electrocardiograma (ECG) y radiografía de tórax, que revelan una leucocitosis con neutrofilia. El resto de los exámenes fueron normales.

Tabla 2. Pruebas diagnósticas con DST en el paciente.

Prueba de supresión con DST Do bajas 1 mg VO a las 11 pm	Valor Registrado	Condición
Cortisol sérico a las 11 pm del Día # 1	33,52 ug/dL (5-25)	Aumentado
Cortisol sérico a las 8 am del Día # 2	23,06 ug/dL (5-25)	No suprime
Prueba de supresión con DST Do altas 8 mg VO a las 11 pm	Valor Registrado	Condición
Cortisol sérico a las 11 pm del Día # 1	17,27 ug/dL	Normal
Cortisol sérico a las 8 am del Día # 2	5,57 ug/dL	Limítrofe Punto de corte < 5 ug/dL

Fuente: expediente clínico del paciente.

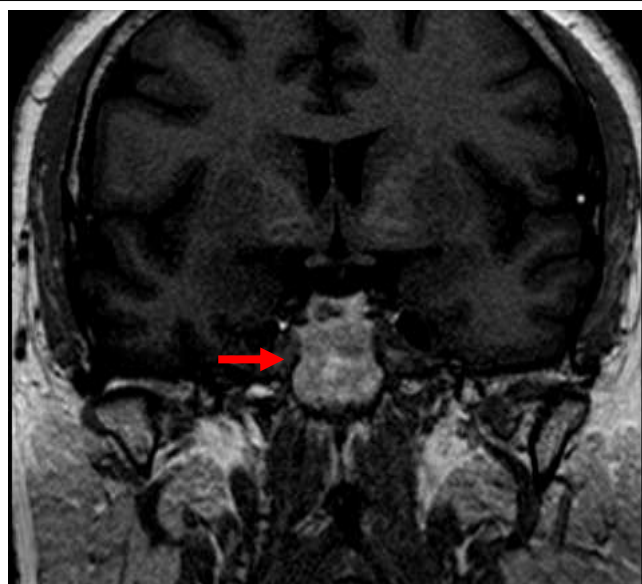


Figura 3. Resonancia Magnética Cerebral. Secuencia T1. La flecha roja indica la ubicación del microadenoma hipofisiario de 6 mm en adenohipófisis.

- Al tercer día de hospitalización se repite la biometría hemática que muestra una mejoría de la leucocitosis y la neutrofilia.
- Se decide realizar pruebas diagnósticas de hipercortisolismo suprimiendo con bajas dosis de dexametasona (*DST*, por sus siglas en inglés) la cual mostró un cortisol sérico elevado que no suprime luego de la dosis (Ver tabla 2). Se procedió a realizar la prueba de supresión con *DST* a altas dosis, la cual mostró un resultado

limítrofe para el cortisol sérico (Ver tabla 2).

- Se realiza una resonancia magnética (RM) cerebral que reveló la presencia de un microadenoma hipofisiario de 6 mm en la adenohipófisis. (Ver figura 3).

IC a Neurocirugía para evaluación por hallazgo de resonancia magnética de microadenoma hipofisiario de 6 mm en adenohipófisis, quienes decidieron el traslado del paciente para hipofisectomía transesfenoidal con el fin de retirar el microadenoma hipofisiario.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

- Hipercortisolismo:** es un síndrome que se caracteriza por exceso de acción glucocorticoide y su efecto sobre diversas vías metabólicas, situación conocida como síndrome de Cushing. Se le ha clasificado en dos tipos: dependientes de ACTH e independientes de ACTH, lo cual es importante pues el manejo cambia de acuerdo al tipo. El cuadro clínico se caracteriza por obesidad centrípeta, aumento de peso corporal, astenia y debilidad, hipertensión arterial, hirsutismo, estrías cutáneas violáceas (característica más específica del síndrome), cambios de personalidad, equimosis, miopatía proximal, edema, poliuria, polidipsia, cara de luna llena y

joroba de búfalo. Más del 70 % de los pacientes pueden cursar con síntomas psiquiátricos como labilidad emocional, depresión, pérdida de memoria a corto plazo, confusión y psicosis. También causa acné en mujeres, diabetes o intolerancia a la glucosa, caída del pelo, hipertensión, osteoporosis y litiasis renal en 50 % de los pacientes. La Disfunción gonadal es común entre ambos sexos. Los niveles de cortisol en sangre y orina están aumentados. El diagnóstico se realiza en 2 etapas. La primera, se basa en demostrar el hipercortisolismo y la imposibilidad de suprimir la secreción del mismo con DST. Una vez se establece el diagnóstico de hipercortisolismo es necesario pasar a la segunda etapa que consiste en establecer un diagnóstico etiológico. El paciente presenta toda una serie de manifestaciones clínicas que concuerdan con el hipercortisolismo y fue comprobado con el laboratorio a través de niveles elevados de cortisol plasmático y pruebas de supresión con DST, luego de establecer el hipercortisolismo se procedió a realizar el diagnóstico etiológico que fue demostrado por la imagen de RM cerebral. (1,2)

2. **Hipotiroidismo:** los pacientes presentan un cuadro clínico caracterizado por cansancio, debilidad, resequedad en la piel, intolerancia al frío, caída del pelo, dificultad para concentrarse y mala memoria, estreñimiento, aumento de peso con escaso apetito, disnea, voz ronca, parestesias y déficit auditivo. En cuanto a los signos que se pueden observar en estos pacientes se encuentra la piel seca y áspera, extremidades frías, mixedema, alopecia difusa, bradicardia, edema periférico; síndrome del túnel carpiano; derrames en cavidades serosas. Pueden cursar con bocio. El comienzo del cuadro suele ser gradual. Para diagnosticarlo se requiere de un nivel de hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) elevada que hace sospechar de un hipotiroidismo primario. Si la TSH está normal se debe pensar

en un hipotiroidismo secundario o hipofisiario. Si la TSH está elevada, es necesario determinar el nivel de T4 libre, el cual al encontrarse que los niveles de TSH y T4 eran normales, sin detectarse bocio o nódulos tiroideos al examen físico, por lo que se descartó este diagnóstico.

3. **Síndrome Pseudo-Cushing:** un estado pseudo-Cushing puede ser definido como algunos o todos los hallazgos clínicos del hipercortisolismo con alguna evidencia de laboratorio. La resolución de la causa subyacente resulta en la desaparición del cuadro cushingoide. Entre las causas podemos mencionar el alcohol, la depresión y la obesidad. El alcohol eleva los niveles de cortisol en plasma y orina las cuales no suprime con DST. El ACTH plasmático puede estar normal o aumentado, generalmente estos pacientes cursan con alguna enfermedad hepática crónica que provoca una disrupción en el metabolismo del cortisol y un incremento en la producción del mismo. Por otro lado, la depresión causa una alteración hormonal que provoca un incremento en la producción de cortisol, que se corrige una vez se soluciona el trastorno depresivo. La obesidad incrementa medianamente los niveles de cortisol por activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; sin embargo, los niveles circulantes de cortisol son normales y los niveles urinarios de cortisol se encuentran normales o ligeramente aumentados, aparentemente está relacionado a una conversión aumentada de cortisona en cortisol por la 11 β hidroxilasa y éste a su vez se convierte en derivados de 5 alfa reductasa.(4) Se descarta el diagnóstico porque el paciente no presenta antecedentes de ninguna de las 3 causas subyacentes; sin embargo, no se realizó ninguna prueba para evaluar alcoholismo o depresión. Por otro lado, su índice de masa corporal previo al cuadro clínico estaba entre 25 y 29 Kg/m² que corresponde a sobrepeso.

Diagnóstico Definitivo

Enfermedad de Cushing secundaria a microadenoma hipofisiario ACTH positivo.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El hipercortisolismo fue descrito por primera vez en una monografía del prominente médico cirujano estadounidense Harvey Williams Cushing en 1912, quien describió un síndrome caracterizado por obesidad central, hipertensión, fatiga y debilidad, amenorrea, hirsutismo, estrías abdominales violáceas, edema, glucosuria, osteoporosis y tumor basófilo de la hipófisis en una paciente conocida como Minnie G, desde entonces este síndrome es conocido como síndrome de Cushing (1,8-10).

El síndrome de Cushing se refiere a todas las causas de exceso de cortisol tanto exógenos como endógenos (1,4). Para facilitar el diagnóstico y manejo del síndrome de Cushing se ha establecido 2 grandes tipos, uno dependiente de ACTH y otro independiente de ACTH.(2,4,8,11) Dentro de todas estas causas, el paciente presentaba un síndrome ACTH dependiente secundario a la hiperproducción de ACTH por el microadenoma hipofisiario.

Fisiopatológicamente, la enfermedad de Cushing se caracteriza por una alteración del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal debido a la presencia de un tumor basófilo de adenohipófisis conocido como tumor corticotrópico que secreta excesivamente la hormona ACTH provocando una hiperplasia adrenal o una secreción excesiva de cortisol que conlleva a las manifestaciones clínicas observadas en los pacientes. Estos tumores presentan marcadores de alta actividad proliferativa como una baja expresión del inhibidor dependiente de ciclina p27, sobreexpresión de ciclina E y una elevada expresión de Ki67. Además se presenta una mayor expresión del gen de la proopiomelanocortina (POMC, por sus siglas en inglés) que subsecuentemente producirá exceso de POMC y al ser clivada dará origen a ACTH. La mayor prevalencia en mujeres se asocia al rol de los estrógenos, por lo que en el sexo masculino hay predominio en edades prepuberales cuando todavía

no hay una acción predominantemente androgénica. Usualmente, los tumores corticotrópicos son microadenomas de 6 mm de diámetro en promedio y sólo en 6 % se presenta mayor a 1 cm. (1,2)

El hipercortisolismo implica alteraciones en las vías metabólicas del paciente tales como aumento de la respuesta catabólica en los tejidos de sostén que produce debilidad, osteoporosis y fatiga fácil. La fragilidad y rotura del colágeno ocasiona equimosis y estrías violáceas. El aumento de la gluconeogénesis hepática y resistencia a la insulina provocan la intolerancia a la glucosa y diabetes en estos pacientes. Se favorece el depósito de tejido adiposo en áreas corporales específicas que dan origen a la obesidad truncal, centrípeta y la joroba de búfalo. En estudios imagenológicos puede evidenciarse esteatosis hepática en 20 % de los pacientes. La hipertensión está asociada a un aumento de la activación del receptor mineralocorticoide originando una retención de sodio y agua. Los desórdenes visuales se explican por la compresión a nivel del quiasma óptico producto del adenoma hipofisiario. Los cambios mentales como la pérdida de memoria y alteración de la cognición son producidos por una reducción en el volumen cerebral que revierte lentamente una vez se trata el cuadro. En cuanto a pruebas de laboratorio, los pacientes pueden cursar con neutrofilia. En el ECG se puede observar una hipertrofia ventricular izquierda y taquicardia. La radiografía de tórax puede sugerir una probable etiología pulmonar (tumor de células pequeñas o metástasis pulmonar) ante un cuadro de secreción ectópica de ACTH, ya que se podría evidenciar un nódulo pulmonar (1,2).

Esta enfermedad se caracteriza por un cuadro clínico muy característico estudiado detalladamente durante el siglo pasado. (Ver tabla 3)

Se ha estudiado la presencia de un síndrome de Cushing cíclico, un raro desorden caracterizado por periodos de hipercortisolismo con un cuadro clínico florido seguido de intervalos de niveles de cortisol

Tabla 3. Manifestaciones Clínicas del síndrome de Cushing y enfermedad de Cushing comparadas con el paciente.

Manifestación	Síndromes de Cushing % de presentación	Enfermedad de Cushing % de presentación	Paciente
Obesidad	90	91	+
Hipertensión	80	63	+
Diabetes	80	32	-
Obesidad Centrípetas	80	-	+
Debilidad	80	25	+
Atrofia muscular	70	34	+
Hirsutismo	70	59	+
Anormalidad menstrual y disfunción sexual	70	46	-
Estrías púrpuras	70	46	+
Facie de luna llena	60	-	+
Osteoporosis	50	29	-
Equimosis fácilmente	50	54	+
Acné/pigmentación	50	32	+
Cambios mentales	50	47	+
Edema	50	15	-
Cefaleas	40	21	+
Mala cicatrización	40	-	-

Fuente: Síndrome de Cushing en una paciente de 35 años. Rév méd cient 2004. (17)

normal que muestran una respuesta paradójica en su secreción de ACTH y cortisol ante la dosis de supresión con DST. La causa más asociada a este cuadro es la enfermedad de Cushing, aunque se han descrito algunos casos con secreción ectópica de ACTH.(5) Para diagnosticar formalmente estos casos se debe demostrar tres aumentos y dos descensos de los niveles de cortisol. La fisiopatología de esta entidad es desconocida, pero se han propuesto teorías como episodios hemorrágicos acompañados de crecimiento y muerte sincronizada de las células tumorales, otro mecanismo puede ser la persistencia de una retroalimentación negativa que controla la secreción de ACTH por las células tumorales. Una tercera teoría involucra la presencia de sustancias de origen hipotalámico que promueven la liberación de ACTH, tales como hormona liberadora de corticotropina (CRH, por sus siglas en inglés), noradrenalina, dopamina y ácido gamma amino butírico. Las manifestaciones clínicas fluctuantes y los hallazgos bioquímicos discrepantes dificultan el diagnóstico. La medición frecuente de cortisol urinario o cortisol salival son herramientas convenientes para sospechar esta entidad. También se puede optar por pruebas de

estimulación y supresión de cortisol para facilitar el diagnóstico. Una vez se confirma la presencia del cuadro clínico se continúa con los estudios de imagen correspondientes. Se sospechó inicialmente que el paciente podría presentar un cuadro clínico cíclico por los resultados observados en las pruebas de laboratorio y la mejoría clínica ocasional que presentaba. Por medio de las pruebas diagnósticas en las que el cortisol y el ACTH se encontraron aumentados inicialmente y luego llegaron a niveles normales y limítrofes (Tabla 2). (12)

Para diagnosticar el síndrome de Cushing se requieren de dos etapas diagnósticas:

1. **Diagnóstico de Hiper cortisolismo:** es el primer paso cuando se tiene la sospecha clínica de un síndrome de Cushing.
 - a. **Cortisol libre en orina de 24 horas (UFC,** por sus siglas en inglés): **estándar de oro** para diagnosticar hiper cortisolismo, tiene la ventaja de medir el cortisol no unido a proteínas o metabólicamente activo cuyo valor es diagnóstico al ser mayor de 100 mg/día en al menos dos mediciones. Cuenta con una

- especificidad y sensibilidad de 98 % y 100 %, respectivamente. Otros autores han demostrado una sensibilidad entre 45-71 % y especificidad de 100 % para esta misma prueba. La desventaja es que puede ser alterado por la función renal del paciente y la presencia de medicamentos como carbamacepina o digoxina que incrementan el aclaramiento hepático de estos fármacos. (1-3,13-15)
- b. **Prueba de cortisol salival o sérico a las 11 de la noche o a la media noche:** para muchos representan un sustituto perfecto para el UFC debido a su gran sensibilidad, especificidad y capacidad de medir el cortisol libre plasmático, en donde se encuentran resultados alterados en al menos dos mediciones. Estas pruebas están basadas en que los pacientes con síndrome de Cushing no pueden alcanzar el nadir de la secreción de cortisol salival o sérico a las 11 y 12 de la noche, respectivamente. Se requiere verificar que el paciente presente un ciclo circadiano de sueño-vigilia típico y que la muestra sea tomada en el momento apropiado. Es muy útil para identificar pacientes con pseudo-Cushing. Tiene una sensibilidad y especificidad entre 90-95 %. (1-3,13-15)
- c. Otro estudio de primera línea para el diagnóstico es la **prueba de supresión con bajas dosis de DST**, en la cual el paciente toma 1 mg de DST vía oral a las 11 pm y el nivel de cortisol plasmático es medido a las 8 am del día siguiente (Valor normal: 5 µg/ dL). La sensibilidad reportada es de 98 % y la especificidad de 80 %. La sensibilidad y especificidad de esta prueba para distinguir entre enfermedad de Cushing y una causa ectópica es de 82 % y 79 %, respectivamente. Esta fue la prueba realizada en el paciente para diagnosticar el hipercortisolismo (Tabla 2), ya que las pruebas de UFC y cortisol salival no están disponibles en la Caja de Seguro Social. (1-3,5,7-9,13-16)
- d. Existen otras pruebas como **Liddle I** que consiste en administrar bajas dosis de DST (0,5 mg) cada 6 horas por 2 días consecutivos y se determinan los valores de cortisol al tercer día, se puede realizar si el UFC o la prueba de supresión con DST arrojan resultados limítrofes como los pacientes con un síndrome cíclico. (1-3,5,7-9,13,14)
- e. **Prueba de DST/CRH:** es muy útil para distinguir entre Enfermedad de Cushing y pseudo-Cushing. El concepto es que la secreción anormal de corticotropina puede responder a CRH inclusive bajo supresión con DST. La anorexia nerviosa puede dar falsos positivos. Es un estudio muy costoso y consume mucho tiempo en su realización. (1-3,5,7-9,13,14)
2. **Diagnóstico Etiológico:** una vez establecido el hipercortisolismo se necesita determinar la causa del mismo, para ello se pueden medir el nivel plasmático de ACTH. Esta prueba se realiza luego de la supresión con DST a bajas dosis si los niveles de cortisol no se suprimen debe sospecharse una causa de hipercortisolismo ACTH dependiente. Niveles plasmáticos de ACTH menores de 10 pg/mL con incremento en los niveles de cortisol deben hacernos pensar en una causa ACTH independiente; sin embargo si los niveles plasmáticos permanecen mayores de 20 pg/mL se sugiere pensar en enfermedad de Cushing o secreción ectópica de ACTH. En estos casos está indicado una prueba con CRH que consiste en administrar 1 ug/Kg de CRH intravenosa provocando un incremento de ACTH y cortisol que no se observa si la causa es ACTH independiente. La otra prueba es con altas dosis de DST. La prueba de altas dosis de DST o Liddle II se basa en que las altas dosis de glucocorticoides suprimen parcialmente la secreción de ACTH por la adenohipófisis, en un 80-90 % de los adenomas hipofisiarios. Consiste en administrar 8 mg de DST por vía oral a la medianoche y se evalúa el cortisol plasmático o urinario antes de la prueba y a las 8 a.m. del día

siguiente. Esta prueba distingue una hipersecreción hipofisiaria de ACTH de una secreción ectópica con una sensibilidad 60 a 80 % y una alta especificidad si se usa una caída del cortisol plasmático de 50 % con respecto a su valor normal e incrementa hasta 100 % de especificidad si se usa una caída de cortisol plasmático de 80 % respecto a su valor normal. En el paciente se empleó esta prueba obteniendo un resultado positivo con un cortisol plasmático que se suprimió en más del 50 % y los niveles de ACTH también descendieron, por ende, la causa es ACTH dependiente (Tabla 2). (1-7)

- a. **Diagnóstico por Imágenes:** una vez se obtiene un cuadro ACTH dependiente hay que descartar que el cuadro sea producto de un adenoma hipofisiario, para ello se realiza una RM con gadolinio reportando un discreto adenoma hipofisiario en 60 % de los casos. En este caso, una vez se estableció un cuadro ACTH dependiente, se realizó una RM en la que se observó un microadenoma hipofisiario de 6 mm (Figura 3). (1-7)

Tratamiento. Una vez se detecta un adenoma hipofisiario el tratamiento de elección es la extirpación transesfenoidal selectiva con la que se consiguen remisiones de los microadenomas de 80 % y hasta 90 % dependiendo de la experiencia del neurocirujano, pero menos del 50 % en los macroadenomas. Esta cirugía a su vez conlleva un periodo postoperatorio de insuficiencia suprarrenal que dura 12 meses aproximadamente y requiere el aporte de cortisol sintético como prednisona o hidrocortisona. (1-3)

Si la cirugía no es viable o fracasa puede emplearse como segunda línea terapéutica la radiación de la hipófisis más eficaz en niños que adultos, pues logra remisiones de 50 a 60 % a los 2 años. Existen otras alternativas terapéuticas como ketoconazol, un derivado imidazol que inhibe enzimas de la citocromo P450 y disminuye con eficacia la concentración de cortisol. La metirapona inhibe la

actividad de la 11 β -hidroxilasa y normaliza el cortisol plasmático en 75 % de los pacientes. El mitotano suprime la hipersecreción de cortisol de la misma forma que la metirapona y además inhibe las enzimas que segmentan la cadena lateral del colesterol y destruye las células adrenocorticales. Pueden emplearse otros agentes como la aminoglutetimida, trilostano, ciproheptadina y etomidato que también causan hipocortisolismo terapéutico. (1-5)

Pronóstico. Sin tratamiento oportuno 50 % de los pacientes con síndrome de Cushing pueden morir en 5 años por enfermedad vascular y esto es más frecuente cuando es secundario a neoplasias suprarrenales. Una vez que se da la corrección del hipercortisolismo puede ocurrir que paradójicamente el paciente se sienta peor. La descamación de la piel, artropatía por retiro de esteroides, letargia profunda y cambios de humor pueden tomar semanas a meses en resolverse. La hipertensión y la diabetes mellitus pueden no resolver completamente. La osteopenia de estos pacientes resuelve rápidamente a los 2 años de tratamiento. Las fracturas vertebrales y la osteonecrosis son irreversibles. La función sexual y reproductiva se recupera a los 6 meses de tratamiento siempre y cuando la causa no sea por adenoma hipofisiario, ya que de ser así, toma mucho más tiempo en mejorar. Puede presentarse el **Síndrome de Nelson** que fue descrito inicialmente como la aparición de un adenoma hipofisiario después de una adrenalectomía bilateral y se caracteriza por elevados niveles de ACTH y la hiperpigmentación. Es causado por un tumor secretor de ACTH preexistente que crece en la ausencia de retroalimentación inhibitoria por altos niveles de glucocorticoides; su incidencia varía entre 10 a 50%. (1,2,4,5)

REFERENCIAS

1. Melmed S, Jameson JL. Disorders of the anterior pituitary and hypothalamus. In Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL et al ed. Harrison's Principle of Internal

- Medicine. 17th edition. New York: McGraw-Hill. 2008: 2283-2303.
2. Newell J, Bertagna X, Grossman A, Nieman L. Cushing's Syndrome. Lancet 2006; 367: 1605-17
3. Adler GK. Cushing Syndrome. eMedicine [monografía en Internet]. 2009 Oct [citado 9 dic 2009]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/117365-overview>
4. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson A. B, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP et al. Diagnosis And Complications Of Cushing's Syndrome:A Consensus Statement. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 8(12): 5593-5602.
5. Stewart P. The Adrenal Cortex. In Kronenberg H, Melmed S, Polonksy K, Larsen PR editors. Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology. 11th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008: 120-28
6. Kirk L, Hash R, Katner H, Jones T. Cushing's Disease: Clinical Manifestations and Diagnostic Evaluation. Am Fam Physician. 2000;62:1119-27,1133-4.
7. Molitch M. Anterior Pituitary. In Goldman L, Ausiello D. editors. Goldman: Cecil Medicine. 23th edition. Philadelphia: Saunders-Elsevier. 2008. 234-36.
8. Menezes D. Cushing' Syndrome Laboratorial Diagnosis. MedStudents [Monografía en internet] 2007 Ene [citado 10 dic 2009]. Disponible en: <http://www.medstudents.com.br/endoc/endoc7.htm>
9. Grossman AB. Harvey Cushing & Cushing's Syndrome. Grand Rounds 2004; 4: L10-L11.
10. Aguirre C. Síndrome de Cushing. Epónimos médicos. [Monografía en internet]. Valencia: Departamento de historia de la ciencia y documentación; 1999. [Citado 29 Nov 2009]. Disponible en: <http://www.historiadelamedicina.org/cushing.html>
11. Hernández MI. Síndrome de Cushing. Medwave [Serie en Internet]. 2006 Ago [citado 12 Nov 2009]; 6 [aprox 5 p.]. Disponible en: <http://www.medwave.cl/casos/pediatriaSanBorja/agosto2006/index.act>
12. Meinardi J, Wolffenbuttel B, Dullaart R. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. Eur J Endocrinol. 2007; 157: 245-254.
13. Nieman LK, Biller B, Findling J, Newell-Price J, Savage M, Stewart P, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrinology Society Clinical Practice Guidelines. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 1526-40.
14. Ríos P, García A. Casos clínicos: paciente de 42 años con HTA pobremente controlada. Cad Aten Primaria. 2008; 15: 63
15. Findling J, Hershel R. Cushing's Syndrome: Important Issues in Diagnosis and Management. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(10): 3746-53.
16. Isidori A, Kaltsas G, Mohammed S, Morris D, Jenkins P, Chew S, et al. Discriminatory value of the Low Dose Dexamethasone Supression Test in Establishing the Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(11): 5299-5306.
17. Bermúdez R, Ramos I, Sánchez S. Síndrome de Cushing en una paciente de 35 años. Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid. Agosto 2004. Rev méd cient. 2004; 17 (2): 93-8.