

ENFERMEDAD DE CUSHING: DESCRIPCIÓN DE UN CASO TRATADO CON CIRUGÍA TRANSESFENOIDAL.

CUSHING'S DISEASE: DESCRIPTION OF A CASE TREATED TRANSESFENOIDAL WITH SURGERY

Ríos, Carlos*; Kravcio, Walter†; Gutiérrez, Avelino‡

*Médico General; †Neurocirujano, Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo A. Madrid; ‡Neurocirujano y Profesor de la Universidad de Panamá, Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo A. Madrid.

RESUMEN:

Se presenta un caso de Enfermedad de Cushing tratado exitosamente en el Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo A. Madrid, a través de cirugía transesfenoidal. Paciente mujer de 33 años de edad, hospitalizada en el Complejo Hospitalario, debido a herida en miembro inferior derecho, la cual no mejoraba a pesar de tratamiento médico convencional. Todo esto asociado a características físicas cushingoides.

Se le realizó una prueba de supresión de dexametasona la cual arrojó resultados anormales. Entre los estudios de neuroimagen realizados están: tomografía cerebral que muestra nubosidad en área de silla turca y resonancia magnética con gadolínio que revela un microadenoma de hipófisis.

Dos meses después se realizó la cirugía sin complicaciones. Durante su seguimiento por endocrinología, no fue necesaria la administración exógena de hormonas. Actualmente pesa 190 libras (previo a la cirugía, 260 libras), ha desaparecido la hipertensión, acné, la giba de búfalo y demás sintomatología. Este es el primer reporte documentado de Enfermedad de Cushing tratado exitosamente por medio de cirugía transesfenoidal en Panamá, en un seguimiento a dos años.

Palabras claves: enfermedad de Cushing, ACTH, hipercortisolismo, microadenoma de hipófisis.

ABSTRACT:

A case of Cushing's disease that was successfully treated with transsphenoidal surgery in the Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo A. Madrid is presented. The patient is a 33-year-old woman who was admitted at the Complejo Hospitalario due to an injury on the right lower limb, which did not improve in spite of conventional medical treatment. All of this was associated with symptoms of Cushing's disease.

Dexamethasone suppression testing was conducted and produced abnormal results. Neuroimaging investigations revealed "cloudiness in the sella turcica" in brain tomography and pituitary microadenoma in magnetic resonance image with gadolinium injection.

The surgery was performed, without any complications, two months after. Endocrinologic follow-up did not require exogenous hormone therapy. The patient currently weighs 190 pounds compared to 260 pounds prior to surgery. Hypertension, acne, "buffalo hump," and other clinical symptoms have since disappeared. This is the first report of Cushing's disease being successfully treated with transsphenoidal surgery, at two-year follow-up, documented in Panama.

Keywords: Cushing's disease, ACTH, hypercortisolism, pituitary microadenoma.

INTRODUCCIÓN

Los adenomas de hipófisis son tumores benignos, pero localmente invasivos, de la glándula hipofisaria, alojados en la silla turca. Representan el 10% de las neoplasias del sistema nervioso central (tercera neoplasia más frecuente). Afecta por igual a hombres y mujeres de la tercera y cuarta década de la vida y su origen es principalmente a partir de la adenohipófisis; los tumores de la neurohipófisis son raros.¹

Se clasifican según el tamaño en: microadenomas, los tumores hipofisarios que tienen menos de 1 cm de diámetro y macroadenomas, los tumores de mayor tamaño. Según la secreción hormonal en:

tumor no funcionante y tumor funcionante, y este se subdivide a su vez según el tipo de hormona que secreta.

El sistema de Leavens toma en cuenta el tipo de célula y el tipo de hormona secretada: tumores productores de hormona adenocorticotrópica (ACTH) (basófilo), productores de prolactina, productores de hormona de crecimiento y tumores no funcionantes.

Fue Harvey Williams Cushing quien describió en el período de 1918 a 1928, la asociación de los tumores basófilos pituitarios con el síndrome clínico que lleva su nombre: Enfermedad de Cushing (E.C.) o Síndrome de Cushing (S. C) tipo I.^{2,3}

Los adenomas hipofisarios corticotropos son la causa del 70 % de los casos de SC endógeno. Sin embargo debe recordarse que el hipercortisolismo iatrogénico es la causa más frecuente de manifestaciones cushingoides.⁴

La prevalencia de esta afección es de 40 casos por millón de personas. Representan del 10 al 15 % de todos los tumores hipofisarios.⁵ Suelen diagnosticarse pronto a causa de las manifestaciones clínicas del S.C., de forma que la mayoría de los tumores productores de ACTH son microadenomas. Sin embargo, también se encuentran macroadenomas, y algunos adenomas productores de ACTH son clínicamente silentes.

La EC es cinco a diez veces mayor en mujeres que en varones. Estos adenomas hipofisarios secretan ACTH sin limitaciones, con la consiguiente hipercotisolemia.⁶ Sin embargo, dosis altas de glucocorticoides pueden inhibirlos parcialmente, lo que proporciona la base para las pruebas dinámicas que permiten distinguir entre la causa hipofisaria y no hipofisarias de SC.

Presentamos un caso de EC (SC secundario a una fuente hipofisaria) en Panamá, con el interés de sensibilizar a la comunidad médica a considerar esta posibilidad diagnóstica.

El interés de esta publicación radica en la inexistencia en la literatura nacional de casos de seguimientos de E.C. con postcirugía transesfenoidal (A. Gutiérrez, Comunicación Personal).

Queremos dejar por sentado que, a pesar de las limitaciones tecnológicas en algunas partes de nuestro país, a través de la clínica y una prueba de supresión de dexametasona podemos tener la fuerte sospecha diagnóstica y referir a un centro adecuado a los pacientes, para su manejo definitivo.

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente femenina de 33 años, Grava 1 Para 1 Aborto 0; que desde los 17 años ha presentado progresivamente: quemaduras que demoran en cicatrizar, acné generalizado, aumento de peso,

estrías rojas, moretones en tronco y extremidades, caída del cabello y cabello quebradizo, manchas oscuras en la piel, osteoporosis. Durante el embarazo empeoraron algunos síntomas, padeció de preclamsia severa por lo cual fue sometida a una cesárea, persistiendo la hipertensión después de la misma; posteriormente apareció el hirsutismo, astenia y la hipertensión se hizo severa.

Fue hospitalizada en el Complejo Hospitalario debido a una herida en miembro inferior derecho, la cual no sanaba a pesar del tratamiento médico. Se ingresó a cargo del servicio de Medicina Interna y se le realizaron estudios hormonales (prueba de supresión de dexametasona) cuyos resultados estuvieron fuera de los valores normales.

HISTORIA ANTERIOR

Antecedentes Personales Patológicos: hipertensión arterial (HTA) la cual inicio como preeclampsia severa y persistió después del embarazo, osteoporosis, artralgias.

Antecedentes Heredo-Familiares: HTA la madre, abuelo materno murió de cáncer metastático.

Antecedentes Personales no Patológicos: fumaba y consumía alcohol ocasionalmente.

Medicamentos: enalapril de 20 mg 1 tableta diaria, dyazide 1/2 tableta diaria.

Se le realizó cesárea y desde entonces refiere ciclos irregulares.

EXAMEN FÍSICO

Signos vitales normales, obesidad mórbida, acné generalizado en cara y tronco, fascie de luna llena, giba cervical inferior grande, manchas color café en tórax, evaluación cardiopulmonar dentro de límites normales, abdomen globoso con abundantes estrías, extremidades inferiores con edema 1+, el examen neurológico fue normal.

Diagnóstico Clínico: cuadro clínico compatible con un SC de origen por determinar.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe efectuarse especialmente con: administración exógena de glucocorti-

coides, secreción ectópica de ACTH o de hormona liberadora de corticotropina (CRH), tumores suprarrenales, hipotiroidismo y tumores productores de ACTH; como es el caso de tumores carcinoides bronquiales.⁸

PRUEBAS DE LABORATORIO Y DE GABINETES

Hemograma, química sanguínea, perfil de coagulación y pruebas de función tiroidea dentro de límites normales. Prueba de supresión de dexametasona (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Variación del Cortisol Pre y Post-operatorio

Prueba	Valores Normales males	Pre-operatorio	Post operatorio
Cortisol sérico	5-25	44.4 mcg/dL	7.06 mcg/dL
Supresión de dexametasona			
Dexametasona		1 mg	8mg
Cortisol Plasmático		34.8 mcg/dL	7.06 mcg/dL

Fuente: Expediente clínico de la paciente, revisado del 3 de diciembre de 2002 al 10 de diciembre de 2002

Radiografía de tórax, reportada como normal; tomografía cerebral reportó "nubosidad" en área de silla turca, resonancia magnética cerebral con gadolínio demostró un microadenoma de hipófisis localizado hacia la izquierda de la adenohipófisis de 3.1 mm x 3.3 mm. No hay signos de extensión supraselar o paraselar.

DISCUSIÓN

En la Enfermedad de Cushing los avances tecnológicos facilitan el diagnóstico en aquellos pacientes en los que se manifiesta la enfermedad. La cuidadosa caracterización clínica y sospechar el diagnóstico de la Enfermedad de Cushing es primordial para la detección de nuevos y potenciales casos.

Presentamos un caso de E.C. en una paciente de 33 años que desde la pubertad presentaba

manifestaciones clínicas de aumento de ACTH e hipercortisolismo consecuente y que fue sometida a cirugía transesfenoidal sin complicaciones.

Diagnóstico de Laboratorio: determinación de cortisol libre en orina de 24 horas, la prueba de supresión de dexametasona, respuesta a metirapona; las cuales ponen en evidencia el aumento de ACTH y cortisol en plasma mas no así la lesión estructural.⁹

La obtención de muestras de sangre venosa petrosa inferior mediante cateterización; se administra CRH ovina¹⁰ microgr/Kg IV. Se toman muestras de ambos senos petrosos inferiores y plasmática en situación basal, a los 2, 5 y 10 min.

Un cociente aumentado (mayor de 2) de ACTH de seno petroso inferior versus ACTH periférica, es indicador confiable de EC.¹¹ Un cociente mayor o igual a 3, confirma la presencia de un tumor secretor de ACTH en la hipófisis. La sensibilidad de esta prueba es de un 99 %, con pocos falsos positivos.¹²

Exámenes de Gabinete: una tomografía axial computarizada puede demostrar una anomalía consistente con adenoma en más del 25 % de los pacientes. La resonancia magnética con gadolínio es el procedimiento de gabinete de elección. Su sensibilidad va de 55 a 100 % para visualizar adenomas en la Enfermedad de Cushing.

Procedimientos Invasivos: la literatura hace mención de la utilidad de la exploración microquirúrgica de la pituitaria, pero dicha prueba no supera en sensibilidad a la obtención de muestras de la sangre venosa petrosa inferior, siendo esta mayor de 2, apoya la recomendación de hipofisectomía parcial o total en un paciente cuya exploración microquirúrgica fue negativa.

Tratamiento: se subdivide en: médico, radioterapia y cirugía. El tratamiento médico solo es paliativo, se utiliza en aquellos pacientes no candidatos para cirugía o tumor irresecable no tratado completamente, para preparar al paciente para cirugía en conjunto con la irradiación pituitaria o luego que la radioterapia y la cirugía han fallado. La finalidad es disminuir la secreción de ACTH por la pituitaria o interrumpir la génesis adrenal de cortisol.

Algunos ejemplos son: Ciproheptadina (24mg/día), bromocriptina (2.5mg bid /tid), hallazgos recientes reportan la utilidad de la naloxona, octreótide¹³, valproato y reserpina.

El mitotano, el ketoconazol (600 – 1 200 mg/día), la metapirona (2 a 4 g/día), la aminoglutetimida (250 mg tid), el trilostano (200 a 1 000 mg/día), el etomidato intravenoso a (0.3 mg/Kg/hora).

Radioterapia y cirugía como tratamientos definitivos persiguen como objetivos: 1. eliminar la secreción inapropiada de ACTH¹⁴ e hipercortisolismo; 2. erradicar la lesión responsable y 3. prevenir la dependencia permanente de reemplazo hormonal por la deficiencia endocrina. Como tratamiento primario, la radioterapia puede llevar a una remisión de un 50 a 80 % de los pacientes¹⁵. Algunos autores citan hasta un 80% de curaciones en niños, pero en adultos solo un 15 %. Sin embargo la mayoría de los pacientes que reciben radioterapia pueden desarrollar hipopituitarismo. No se tiene experiencia suficiente con el gamma-knife que permita administrar 100 Grays de radiación en una región muy localizada¹⁶. La extirpación transesfenoidal selectiva, con la que se consigue una tasa de remisión de

alrededor del 80 %¹⁷⁻¹⁹ en los microadenomas y un 50% para los macroadenomas^{20,21}, ha probado ser el método más efectivo para obtener los objetivos del tratamiento^{22,23}. Algunos autores hablan hasta de remisión en más del 90% de los microadenomas.²⁴ La hipofisectomía debe ser considerada una opción si no se demuestra anomalía al momento de la cirugía.

La craniectomía debe ser restringida a aquellos casos en donde el tumor tiene extensión paraselar o una silla turca pequeña que excluye un acceso adecuado por vía transesfenoidal.²⁵⁻²⁸

A la paciente se le dio un seguimiento postoperatorio de dos años, en el cual se manifestaron las bondades de este tratamiento, siempre y cuando este indicado y en manos profesionales entrenadas para realizar dicha cirugía. (Ver fig. 2)

Con la presentación de este trabajo hacemos un llamado de atención a los colegas para que tengan presente esta enfermedad en sus diagnósticos diferenciales, ya que a pesar de no ser muy común, ésta se observa en nuestro país. La detección temprana y tratamiento oportuno permite mejorar pronóstico y calidad de vida en estos pacientes.



Figura 1: Resonancia magnética nuclear con Gadolinio, se identifica masa en hipófisis compatible con microadenoma (dimensiones: 3.1mm. x 3.3 mm.)

Figura 2: Muestra imágenes comparativas preoperatorias y postoperatorias, fechadas: preoperatorias (12 de Febrero de 2003) postoperatorias (29 de Septiembre de 2005).

Obsérvese los cambios.



Figura 2. A y B Comparación de Fascie Cushingoide, C y D Comparación de Obesidad Central.

REFERENCIAS

- Derome PJ, Peillon F, Bard RH, Jedynak CP, Racadot J, Guiot G. Prolactin secreting adenomas: surgical treatment and results. 120 female cases, 30 males cases (traducción del autor)[Artículo en francés] *Nouv Presse Med.* 1979 Feb 17;8(8):577-83.
- Hardy J. The history of Cushing's disease. [Artículo en francés] *Neurochirurgie.* 2002 May; 48(2-3 Pt 2):144-8.
- Lindholm J. Cushing's syndrome: historical aspects. *Pituitary.* 2000 Oct; 3(2):97-104.
- Giraldi FP, Moro M, Cavagnini F; Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr; 88(4):1554-8.
- Neurosurgery second edition volumen I. Editors Robert H. Wilkins, M.D. Settis Renganchary, M.D. Mc Graw Hill 1996 Part VI. Neuro-Oncology Section I, Sellar and Parasellar Tumors 1221-1481.
- Lamberts SW. Glucocorticoid receptors and Cushing's disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2002 Nov;197(1-2):69-72.
- Stratakis CA, Mastorakos G, Mitsiades NS, Mitsiades CS, Chrousos GP. Skin manifestations of Cushing disease in children and adolescents before and after the resolution of hypercortisolemia. *Pediatr Dermatol.* 1998 Jul-Aug;15(4):253-8.
- Farreras Valenti, P. Rozman, Medicina Interna 15a edición volumen II. Editores: Dr E. Vilardell-Latorre, Dr Felipe Casanueva Feijo Ediciones Harcourt S.A. 2004. Endocrinología Sección 16, Enfermedad de las glándulas suprarrenales 2129 – 2135.
- Harrison, Principios de Medicina Interna 15a edición volumen II Editores: Eugene Braunwald, M.D. Dan L. Longo, M.D. Mc Graw Hill 2002 13ra parte. Endocrinología y Metabolismo Sección I, Cap. 328, Trastornos de la adenohipofisis y del hipotálamo 2395- 2397.
- Reimondo G, Paccotti P, Minetto M, Termine A, Stura G, Bergui M et al. The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Jun; 58(6):718-24.
- Kai Y, Hamada J, Nishi T, Morioka M, Mizuno T, Ushio Y. Usefulness of multiple-site venous sampling in the treatment of adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary adenomas. *Surg Neurol.* 2003 Apr; 59(4):292-8; discussion 298-9.
- Lefournier V, Martinie M, Vasdev A, Bessou P, Passagia JG, Labat-Moleur F et al. Accuracy of bilateral inferior petrosal or cavernous sinuses sampling in predicting the lateralization of Cushing's disease pituitary microadenoma: influence of catheter position and anatomy of venous drainage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jan; 88(1):196-203.
- Losa M, Mortini P, Giovanelli M. The role of somatostatin analogues in the treatment of hypophyseal adenomas [Artículo en italiano] *Minerva Endocrinol.* 2003 Mar; 28(1):39-51.
- Flitsch J, Knappe UJ, Ludecke DK. The use of postoperative ACTH levels as a marker for successful transsphenoidal microsurgery in Cushing's disease. *Zentralbl Neurochir.* 2003; 64(1):6-11.
- Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH. Radiation therapy for Cushing's disease: a review. *Pituitary.* 2002; 5(3):175-80.
- Kobayashi T, Kida Y, Mori Y. Gamma knife radiosurgery in the treatment of Cushing disease: long-term results. *J Neurosurg.* 2002 Dec; 97(5 Suppl):422-8.
- Inder WJ, Espiner EA, MacFarlane MR. Outcome from surgical management of secretory pituitary adenomas in Christchurch, New Zealand. *Intern Med J.* 2003 Apr; 33(4):168-73.
- Dickerman RD, Oldfield EH. Basis of persistent and recurrent Cushing disease: an analysis of findings at repeated pituitary surgery. *J Neurosurg.* 2002 Dec;97(6):1343-9.
- Kadashev BA, Trunin IuK, Kasumova Slu, Nersesian GD, Arapova SD. The results of neurosurgical treatment in Itsenko-Cushing's disease. [Artículo en ruso] *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko.* 1997 Oct-Dec;(4):7-12.
- Cannavo S, Almoto B, Dall'Asta C, Corsello S, Lovicu RM, De Menis E et al. Long-term results of treatment in patients with ACTH-secreting pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* 2003 Sep; 149(3):195-200.
- Blevins LS Jr, Christy JH, Khajavi M, Tindall GT. Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jan; 83(1):63-7.
- Reitmeyer M, Vance ML, Laws ER Jr. The neurosurgical management of Cushing's disease. *Mol Cell Endocrinol.* 2002 Nov 29; 197(1-2):73-9.
- Welbourn RB. The evolution of transsphenoidal pituitary microsurgery. *Surgery.* 1986 Dec;100(6):1185-90.
- Martinez Ruiz M, Gomez Bueno O, Molina Rodriguez MA, Gonzalez Casado I, Gracia Bouthelier R. [Diagnosis, treatment and long-term outcome in Cushing's disease][Article in Spanish] *An Pediatr (Barc).* 2003 Aug; 59(2):183-6.
- Day JD. Surgical approaches to suprasellar and parasellar tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2003 Jan; 14(1):109-22.
- Nakagawa T, Takashima T, Tomiyama K, Asada M. Approaches to sella turcica in endoscopic pituitary surgery. [Artículo en japonés] *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 2001 Jan; 104(1):1-8.
- Das K, Spencer W, Nwagwu CI, Schaeffer S, Wenk E, Weiss MH, Couldwell WT. Approaches to the sellar and parasellar region: anatomic comparison of endonasal-transsphenoidal, sublabial-transsphenoidal, and transthemoidal approaches. *Neurol Res.* 2001 Jan; 23(1):51-4.
- Calvo A, Purriel JA, Bastarrica E, Haberbeck MA. Tumors of the sellar region and the cavernous sinus. Evaluation of diagnostic procedures and therapeutic orientation. *Acta Neurol Latinoam.* 1980; 26(2):111-22.