

Diagnóstico, tratamiento y evolución de la enfermedad de Cushing

M. Martínez Ruiz, O. Gómez Bueno, M.A. Molina Rodríguez,
I. González Casado y R. Gracia Bouthelier

Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

La enfermedad de Cushing tiene baja prevalencia en la población infantil. Generalmente está producida por microadenomas hipofisarios secretores de hormona adrenocorticotropa (ACTH). La sintomatología puede pasar desapercibida largo tiempo, siendo los síntomas más constantes retraso del crecimiento y obesidad. Se presentan 4 pacientes diagnosticados de enfermedad de Cushing en un hospital terciario, desde enero de 1995 a diciembre del 2002. Dos eran chicos y 2 chicas, con edades entre 10 y 15 años. Las primeras manifestaciones fueron estancamiento estatural con rápida ganancia ponderal. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 2,5-5 años. Todos presentaban facies de "luna llena" con aumento de grasa cervicodorsal. El cortisol libre urinario estaba elevado en los 4 pacientes. Había desaparecido el ritmo circadiano del cortisol en sangre (3/3), con una supresión de la cortisolemia y cortisoluria a menos del 50% de los valores basales con dosis altas pero no bajas de dexametasona (2/2). En 3 pacientes se visualizó microadenoma hipofisario en la resonancia magnética (RM) con contraste; en el cuarto no se observó tumor pituitario y se realizó cateterismo de senos petrosos inferiores, mostrando lateralización izquierda de la secreción central de ACTH. Se practicó cirugía transesfenoidal en todos los pacientes: dos están en remisión; un tercero presentó recidiva de la enfermedad y hubo que realizar hipofisectomía total por imposibilidad de resección; en el cuarto paciente la enfermedad fue persistente tras una segunda cirugía y recibió radioterapia hipofisaria. Dos de los 4 pacientes presentan hipopituitarismo secundario.

Palabras clave:

Enfermedad de Cushing. Adenoma pituitario. Cirugía transesfenoidal. Talla baja. Obesidad.

DIAGNOSIS, TREATMENT AND LONG-TERM OUTCOME IN CUSHING'S DISEASE

Cushing's disease is uncommon in childhood. It is usually caused by the oversecretion of adrenocorticotrophic

hormone (ACTH) by a pituitary corticotroph adenoma. Clinical abnormality is often undetected for long periods of time. The principal clinical features are growth retardation and obesity. We present four patients who were diagnosed with Cushing's disease in a tertiary hospital from January 1995 to December 2002. There were two boys and two girls, aged 10-15 years. The main clinical features at presentation were growth failure and excessive weight gain. The interval between onset of symptoms and diagnosis ranged from 2.5 to 5 years. All patients presented moon face and increased fat around the neck. In all patients, 24-hour urinary free cortisol was high and loss of normal serum cortisol circadian rhythm (3/3) and suppression of cortisol to less than 50% of the basal level with high-dose but not with low-dose dexamethasone (2/2) were observed. Pituitary microadenoma was detected by magnetic resonance imaging in three patients; no tumor was detected in the fourth patient and inferior petrosal sinus sampling was performed, showing left lateralization of ACTH central secretion. Therapy consisted of transsphenoidal surgery in all patients. Two patients are in remission, one patient presented disease recurrence requiring total hypophysectomy because the tumor could not be completely removed and one patient had persistent disease after a second intervention and required pituitary radiotherapy. Two patients showed pituitary hormone deficiency after therapy.

Key words:

Cushing's disease. Pituitary adenoma. Transsphenoidal surgery. Short stature. Obesity.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Cushing está causada por una secreción elevada de hormona adrenocorticotropa (ACTH) por un tumor corticotropo pituitario, que origina hiperplasia suprarrenal bilateral con hipercortisolemia. Los tumores son generalmente microadenomas (inferiores a

Correspondencia: Dra. M. Martínez Ruiz.
Avda. Monforte de Lemos, 169, 11º 3ª 28029 Madrid. España.
Correo electrónico: milamr74@hotmail.com

Recibido en febrero de 2003.
Aceptado para su publicación en abril 2003.

1 cm de diámetro); los macroadenomas, hiperplasia corticotropa y carcinoma son raros¹. La enfermedad aparece con más frecuencia en mayores de 7 años y sobre todo en los años peripuberales, con predominio de niños sobre niñas. Su desarrollo es muy lento y cuando se diagnostica puede llevar meses e, incluso, años de evolución²⁻⁴. En la revisión de Savage et al, el tiempo medio transcurrido fue de 2,7 años (límites, 0,5-4,5 años)⁵.

Los síntomas son variados y ninguno patognomónico. Las formas oligosintomáticas, las más frecuentes, pueden ser difíciles de reconocer sin las pruebas diagnósticas apropiadas. Los dos síntomas más constantes son el entecimiento de la velocidad de crecimiento y la rápida ganancia ponderal. En ocasiones, el hipocrecimiento es el único síntoma, por lo que en todos los casos de talla baja idiopática se debería excluir esta enfermedad. La obesidad predomina en la cara y parte superior de espalda, originando la "cara de luna llena" y el "cuello de búfalo". La acumulación de grasa en tórax y abdomen es tardía. A menudo, se observan estrías purpúreas en abdomen, muslos, nalgas y axilas. La cara redondeada, las mejillas rojas, el bigote incipiente y la boca de carpa, constituyen la típica facies cushingoide. Otros síntomas son acné, hirsutismo, fatiga e hipertensión arterial. El desarrollo puberal puede retrasarse, o bien en las niñas aparece amenoreea tras la menarquia. En ocasiones, hay deterioro del rendimiento escolar y labilidad emocional¹⁻⁵. A continuación, se presentan 4 pacientes diagnosticados de enfermedad de Cushing desde enero de 1995 a diciembre de 2002, en el servicio de endocrinología infantil de un hospital terciario.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se presentan los casos de 2 niñas de 10 y 12 años, un niño de 14 años con sospecha de enfermedad de Cushing en su hospital de origen, y un niño de 15 años que consultó por obesidad y talla baja, sin respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (GH) en su hospital de referencia.

Manifestaciones clínicas

Todos ellos mostraban estancamiento estatural con aumento progresivo de peso desde hacía 2,5-5 años (tabla 1).

Además presentaban facies de "luna llena", con aumento de grasa cervicodorsal (4/4), estrías purpúreas en muslos y acné (3/4). La PA estaba elevada en uno de ellos. La obesidad era de predominio troncular. Uno de ellos mostraba hiperpigmentación en nudillos de los dedos de las manos y areolas.

Auxología del crecimiento

En el momento del diagnóstico (tabla 1), la talla media era de -2,5 DE (límites de -0,95 a -4,4 DE), con una talla inferior a -1,8 DE en el 75% de los casos. El índice de masa corporal (IMC) medio era de +2,67 DE (límites de +1,62 a +3,68 DE). La edad ósea (EO), determinada mediante el método de Greulich y Pyle, estaba retrasada respecto a la cronológica en más de un año en todos los casos.

Pruebas de laboratorio

1. *Cortisol libre urinario en orina de 24 h (CLU) (normal, 20-90 µg/día)*. Elevado en los 4 pacientes (421,150, 248 y 261 µg/día, respectivamente).

2. *ACTH en plasma (normal, 10-55 pg/ml)*. Elevado en 2 pacientes y normal en otros 2 casos (20, 34, 79 y 115 pg/ml, respectivamente).

3. *Ritmo circadiano del cortisol*. Se realizó en 3 de los 4 pacientes y se encontró alterado en los tres (matutino/vespertino: 22/20, 21/17 y 21/19 µg/dl, respectivamente).

4. *Test de supresión con dosis bajas de dexametasona*. Se realizó en 2 de los 4 pacientes, sin que se produjera reducción de la cortisolemia ni de la cortisoluria.

5. *Test de supresión con dosis altas de dexametasona*. Se llevó a cabo en 2 de los 4 pacientes, con una disminución de la cortisolemia y cortisoluria a las 48 h superior al 50% de los valores basales.

6. *Técnicas de imagen*. La resonancia magnética (RM) con contraste de gadolinio visualizó microadenoma hipofisario izquierdo en 2 pacientes y derecho en otro; en el cuarto paciente no se observó adenoma pituitario, por lo que se realizó cateterismo de senos petrosos inferiores (CSPI) con estímulo de hormona liberadora de corticotropina (CRH), obteniéndose un gradiente venoso de ACTH central/periférico (c/p) superior a 2 en las muestras ba-

TABLA 1. Demografía y manifestaciones clínicas

Caso nº	Sexo	Edad	Tiempo de evolución	Ganancia de peso	Talla (DE)	Edad ósea	IMC (DE)	Síntomas			
								HTA	Estrías	Acné	Cara luna llena giba de búfalo
1	V	15	5 años	+	-4,4	14	+2,77	-	+	+	+
2	M	10	2,5 años	+	-0,95	9	+3,68	-	+	+	+
3	M	12	3,5 años	+	-2,5	11	+1,62	+	+	+	+
4	V	14	3 años	+	-2,25	11	+2,63	-	-	-	+

IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; M: mujer; V: varón.

TABLA 2. Técnicas de imagen, CSPI, tratamiento quirúrgico y resultado anatomopatológico

Casos	RM con gadolinio	CSPI	Cirugía transesfenoidal	Anatomía patológica
1	Microadenoma izqdo.		Adenomectomía izquierda	Adenoma cromóforo
2	Normal	Gradiente ACTH c/p > 2 Interpetroso izqdo. > 7	Hemihipofisectomía izquierda	Adenoma cromóforo
3	Microadenoma dcho.		Adenomectomía derecha	No adenoma
4	Microadenoma izqdo.		Adenomectomía izquierda	Adenoma cromóforo

CSPI: cateterismo de senos petrosos inferiores; CTE: cirugía transesfenoidal; RM: resonancia magnética.

sales, con un gradiente interpetroso superior a 7 con lateralización izquierda de la secreción de ACTH (tabla 2).

Tratamiento

En los 4 pacientes se realizó cirugía transesfenoidal (tabla 2).

Evolución

1. *Paciente 1.* Recidiva clínica y bioquímica a los 12 meses de la intervención. La RM con gadolinio fue normal. En el CSPI se obtuvo un gradiente c/p superior a dos en muestras basales y superior a 12 tras estímulo con CRH, con un gradiente interpetroso superior a ocho con lateralización izquierda. Se realizó hipofisectomía total por imposibilidad de resección, recibiendo previo a cirugía tratamiento con ketoconazol 600 mg/día. En la actualidad, toma tratamiento de restitución hormonal por panhipopituitarismo.

2. *Paciente 2.* Presenta normalidad clínica y bioquímica a los 5 años y 6 meses de la cirugía transesfenoidal.

3. *Paciente 3.* Tras la cirugía transesfenoidal, persistencia de la enfermedad. En la RM con contraste se observó microadenoma derecho. Se realizó una nueva intervención, extirpándose el adenoma sin hallazgos anatomopatológicos de éste. Por persistencia de la enfermedad, recibió radioterapia estereotáxica fraccionada (5.400 cGY, fraccionada en 200 cGY/día, 5 días a la semana) y ketoconazol (200-600 mg/día). En la actualidad, 5 años después de la radioterapia hipofisaria, presenta hipopituitarismo secundario en tratamiento de restitución hormonal.

4. *Paciente 4.* Es de reciente diagnóstico. En la RM se visualizó microadenoma izquierdo. Adenomectomía hace un mes, en tratamiento sustitutivo transitorio con hidrocortisona (tabla 2).

DISCUSIÓN

La enfermedad de Cushing es un trastorno hormonal de baja prevalencia en la infancia. Con frecuencia, la sintomatología pasa desapercibida largo tiempo, siendo las primeras manifestaciones el estancamiento estatural, con una rápida ganancia ponderal⁵. Nuestros pacientes mostraban estos síntomas desde hacía 2,5-5 años.

El CLU en orina de 24 h es la primera prueba que debe realizarse en el cribado de un hipercortisolismo. Tiene una

sensibilidad y especificidad próximas al 100%^{2,3,6}. En nuestra serie se encontraba elevado en los 4 pacientes. Además suele haber pérdida del ritmo circadiano del cortisol en sangre, con concentraciones elevadas matutinas y vespertinas⁴. En los 3 pacientes en los que se determinó el ritmo circadiano estaba alterado, lo que coincide con lo descrito en otras series^{5,7}.

La concentración plasmática de ACTH es de limitado interés, ya que hay muchos pacientes con enfermedad de Cushing que tienen valores normales^{2,4}. En la revisión de Savage et al⁵, la media de ACTH en plasma fue de 28 ng/l (límites normales, 10-50 ng/l). En nuestra casuística, fue normal en 2 pacientes.

La prueba de supresión con dexametasona se utiliza para identificar si el hipercortisolismo es o no dependiente de ACTH^{1,4}. En nuestros pacientes (2/2) se produjo supresión de la cortisolemia y cortisoluria a las 48 h superior al 50% de los valores basales con dosis altas, pero no bajas de dexametasona. En la revisión de Weber et al⁷, a 11 pacientes con hipercortisolismo se realizó prueba de supresión con dosis altas de dexametasona; en ocho se produjo una supresión de la cortisolemia superior al 50% de los valores basales, confirmándose posteriormente enfermedad de Cushing tras cirugía transesfenoidal (CTE).

Las técnicas de imagen hipofisarias para localizar el lugar de secreción de ACTH ofrecen poca ayuda en algunos casos, puesto que suelen ser microadenomas, muchos de ellos no visibles⁵. Así, la tomografía computarizada (TC) visualiza el microadenoma en una tercera parte de los casos y la RM con contraste en el 50-70%^{2,3,6}. Cuando las pruebas diagnósticas no permitan distinguir enfermedad de Cushing de síndrome de ACTH-ectópica se debería realizar CSPI, que tiene un valor predictivo del 91% para localizar correctamente el tumor⁸. En nuestra casuística, la RM con contraste visualizó microadenoma hipofisario en 3 de 4 pacientes; hubo un paciente en el que no se observó tumor pituitario por lo que se realizó CSPI, que demostró lateralización izquierda de la secreción central de ACTH, confirmada tras la intervención.

La adenomectomía transesfenoidal es el tratamiento de elección cuando se ha conseguido localizar el tumor, con remisión de la enfermedad a largo plazo en el 60-80% de los casos, y en una segunda intervención transesfenoidal, en el 50%^{5,7-10}.

El tratamiento de elección de la enfermedad de Cushing persistente o recidivante tras cirugía transesfenoidal es realizar una nueva intervención quirúrgica o, como segunda opción, aplicar radioterapia hipofisaria, con una tasa de remisión en torno al 40-80 % según las series^{5,6,10-12}. En nuestros 4 pacientes se realizó cirugía transesfenoidal: dos están en remisión, un tercero presentó recidiva de la enfermedad y hubo que realizar hipofisectomía total por imposibilidad de resección; en el cuarto paciente la enfermedad fue persistente tras la segunda CTE y recibió radioterapia hipofisaria.

Un porcentaje significativo de pacientes tiene posteriormente deficiencias hormonales hipofisarias múltiples^{5,10-12}. Dos de nuestros pacientes reciben tratamiento hormonal sustitutivo por hipopituitarismo secundario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Orth DN. Cushing's Syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:791-803.
2. Rodríguez Hierro F, Ibáñez L. Hiperfunción e hipofunción suprarrenal. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, editores. *Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. 2.ª ed. Barcelona: Doyma, 2000; p. 1063-71.
3. Díez JJ, Rodríguez-Arno MD, Gómez-Pan A. Hiperfunción suprarrenal: Síndrome de Cushing e hiperaldosteronismo primario. En: Pombo M, editor. *Tratado de endocrinología pediátrica*. 3.ª ed. Madrid: McGrawHill-Interamericana, 2002; p. 1006-17.
4. Levine LS, DiGeorge AM. Síndrome de Cushing. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editores. *Nelson. Tratado de Pediatría (ed. esp)*. 4.ª ed. Madrid: McGrawHill-Interamericana, 2000; p. 1895-7.
5. Savage MO, Lienhardt A, Lebrethon MC, Johnston LB, Huebner A. Cushing's Disease in childhood: Presentation, investigation, treatment and long-term outcome. *Horm Res* 2001;55(Suppl 1):24-30.
6. Cushing's Syndrome. 2002. Disponible en: <http://www.niddk.nih.gov/health/endo/pubs/cushings/cushings.htm>
7. Weber A, Trainert PJ, Grossman AB, Afshar F, Medbak S, Perry LA, et al. Investigation, management and therapeutic outcome in 12 cases of childhood and adolescent Cushing's Syndrome. *Clin Endocrinol* 1995;43:19-28.
8. Lienhardt A, Grossman AB, Dacie JE, Evanson J, Huebner A, Afshar F, et al. Relative contributions of inferior petrosal sinus sampling and pituitary imaging in the investigation of children and adolescents with ACTH-dependent Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5711-4.
9. Lamberts SWJ, Van der Lely AJ, De Herder WW. Transsphenoidal selective adenomectomy is the treatment of choice in patients with Cushing's disease. Considerations concerning preoperative medical treatment and the long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3111-3.
10. Utiger RD. Treatment, and retreatment, of Cushing's disease. *N Engl J Med* 1997;336:215-7.
11. Savage MO, Scommegna S, Carroll PV, Ho JTF, Monson JP, Besser GM, et al. Growth in disorders of adrenal hyperfunction. *Horm Res* 2002;58(Suppl 1):39-43.
12. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallón R, Millán I, Díez S, et al. The long term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's Disease. *N Engl J Med* 1997;336:172-7.