

Características clínicas y epidemiológicas del síndrome de Cushing. Medellín, 1986-2010

Clinical and epidemiological features of Cushing's Syndrome. Medellín, 1986-2010

Johnayro Gutiérrez Restrepo MD¹, Juan David Gómez Corrales MD², Lina Marcela Restrepo Giraldo MD³, Carlos Alfonso Builes Barrera MD⁴, Catherine Toro Lugo MD⁵, Andrés Felipe Tobón Escobar MD⁵, Juan Manuel Toro Escobar MD⁶, Federico Uribe Londoño MD⁷, Guillermo Latorre Sierra MD⁸

Introducción: El síndrome de Cushing, aunque poco frecuente, se asocia a una morbimortalidad significativa. En nuestro medio, no se cuenta aún con estudios que reporten las características clínicas y epidemiológicas de esta entidad. Por esta razón, en este estudio se describen los datos recopilados durante 24 años en 30 pacientes con síndrome de Cushing en la ciudad de Medellín, Colombia. **Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo, donde se evaluó el diagnóstico, tratamiento y desenlaces de pacientes con síndrome de Cushing, atendidos entre mayo de 1986 y enero de 2010 en los servicios de Endocrinología de la Universidad de Antioquia, Hospital Universitario de San Vicente Fundación. **Resultados:** Se encontraron seis casos de síndrome de Cushing independiente de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), cuatro de origen ectópico y 20 de origen hipofisario. En las pruebas bioquímicas, solo hubo diferencias significativas en la prueba de supresión con dosis altas de dexametasona en la enfermedad de Cushing. La mayoría de pacientes con enfermedad de Cushing (13 pacientes) requirieron resección transesfenoidal, solo tres de nueve pacientes que completaron el seguimiento obtuvieron curación. La tasa de recaídas fue del 69%, con un tiempo promedio hasta la reintervención por recaída de 17 meses. En el síndrome de Cushing independiente de ACTH, se realizó adrenalectomía abierta en cinco casos y laparoscópica en uno; hubo dos recaídas por lesiones en la glándula residual. En los tumores ectópicos hubo una recaída tras la resección del tumor, con resolución tras una segunda cirugía; en dos casos hubo resolución del hipercortisolismo tras adrenalectomía bilateral. **Conclusiones:** Se encontró una menor tasa de éxito quirúrgico y una alta frecuencia de recaídas con respecto a estudios publicados previamente, probablemente por la falta de experiencia en el manejo de las lesiones selares y adrenales. Se requieren más estudios para determinar el impacto de esta enfermedad en Medellín y Colombia e implementar intervenciones que mejoren los desenlaces.

¹ Médico Internista y Endocrinólogo. Docente del Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia. Endocrinólogo Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. Teléfonos 2635397, 4459101. Correo electrónico: johnayro@hotmail.com

² Médico Internista y Endocrinólogo. Docente del Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia. Endocrinólogo Hospital Universitario de San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

³ Médico Internista y Endocrinólogo. Endocrinóloga Clínica Medellín. Medellín, Colombia.

⁴ Médico Internista y Endocrinólogo. Docente del Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia. Endocrinólogo Hospital Universitario de San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

⁵ Médico y cirujano. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

⁶ Médico Internista y Endocrinólogo. Docente del Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁷ Médico Internista y Endocrinólogo. Docente del Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia.

⁸ Médico Internista y Endocrinólogo. Profesor Titular de la Universidad de Antioquia, Endocrinología & Metabolismo. IPS Clínica Miembro Honorario de la Asociación Colombiana de Endocrinología. Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2013; 19: 473-486

Módulo 19 (Investigación), número 19. Editora Médica Colombiana S.A. 2013^o

Recibido el 22 de agosto de 2013; aceptado el 29 de octubre de 2013

Palabras clave: síndrome de Cushing, hipersecreción de la hormona adrenocorticotrópica pituitaria, radioterapia, quimioterapia.

Introduction: Although Cushing's syndrome is an uncommon disease, it is associated with significant morbidity and mortality. Thus far, there are no reports of the clinical and epidemiological characteristics of this entity in our country. Consequently, this study was conducted to analyze data collected over 24 years in 30 patients with Cushing's syndrome in the city of Medellín, Colombia. **Methods:** A retrospective descriptive study was conducted to evaluate the diagnostic approach, treatment and outcomes of patients with Cushing's syndrome between May, 1986 and January, 2010 in the Endocrinology Service at the University of Antioquia and in the Hospital Universitario San Vicente Fundación. **Results:** We found six cases of ACTH-independent Cushing's syndrome, four ectopic tumors and 20 tumors of pituitary origin. Regarding biochemical tests, there was statistically significant difference in suppression test with high-dose dexamethasone in Cushing's disease. Most patients (13) with Cushing's disease required transphenoidal resection. Only three of nine patients who completed the follow-up were cured. The relapse rate was 69%, with a mean time to reoperation of 17 months. In ACTH independent Cushing's syndrome, open adrenalectomy was performed in five cases and laparoscopic in one. There were two relapses due to the presence of residual tumor. In ectopic tumors, there was one relapse following tumor resection with resolution after a second surgery. In two cases, there was resolution of hypercortisolism after bilateral adrenalectomy. **Conclusions:** This review found a lower surgical success rate and a high rate of relapse compared to previous studies, probably due to a lack of experience in the management of sellar and adrenal lesions. Further studies are needed to determine the impact of this disease in Medellín and Colombia, as well as the implementation of interventions to improve patient outcomes.

Key words: Cushing's syndrome, pituitary ACTH hypersecretion, radiotherapy, drug therapy.

Gutiérrez Restrepo J, Gómez Corrales JD, Restrepo Giraldo LM, Builes Barrera CA, Toro Lugo K, Tobón Escobar AF, et al. Características clínicas y epidemiológicas del síndrome de Cushing, Medellín, 1986-2010. *Medicina & Laboratorio* 2013; 19: 473-486.

El síndrome de Cushing es una entidad poco común, con una frecuencia reportada de 0,7 a 2,4 casos por cada millón de personas. Sin embargo, la morbilidad asociada a ella es bastante importante, pues estos pacientes pueden tener muchas complicaciones como hipertensión arterial, prediabetes o diabetes, dislipidemia, aterosclerosis, osteoporosis, fenómenos tromboembólicos, urolitiasis, cataratas, infertilidad y amenorrea, entre otras; y una mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular [1-4]. Se ha descrito, que en estos pacientes la mortalidad es dos veces mayor con respecto a la población general, debido a la presencia de factores como resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2, obesidad abdominal, hipertensión arterial, dislipidemia e hipercoagulabilidad. A pesar del restablecimiento bioquímico, el riesgo cardiovascular y de mortalidad continúa elevado y no se equipara con el de la población general [1-4]. Además, aunque las cifras reportadas en la literatura son muy variables, el síndrome de Cushing tiene una alta tasa de recaídas en el tiempo, cercanas al 26%. En un estudio de cohorte en Stoke-on-Trent, se encontró tras un seguimiento promedio de 15 años, que la tasa estandarizada de mortalidad fue de 10,7 en pacientes con enfermedad de Cushing persistente contra 3,3 en aquellos pacientes en remisión, encontrando que la hipertensión arterial y la diabetes eran los dos principales predictores de mortalidad en esta población [5]. También se hizo un metanálisis de este y otros 6 estudios y se encontró una tasa estandarizada de mortalidad de 2,2 (en pacientes con persistencia de la enfermedad y en remisión) [5]. Por tal razón es de vital importancia conocer las características de esta entidad en nuestra población y determinar la incidencia de enfermedades asociadas y la mortalidad en nuestro medio, implementando medidas que faciliten su diagnóstico y tratamiento temprano con el fin de prevenir complicaciones a largo plazo.

En Antioquia, no se han realizado hasta ahora estudios que muestren la incidencia de esta entidad, y se desconoce la frecuencia de los distintos tipos del síndrome de Cushing (hipofisario, adrenal, ectópico) y sus características bioquímicas, clínicas y epidemiológicas. En el presente trabajo se recopiló de forma retrospectiva como ha sido el abordaje diagnóstico, el tratamiento recibido y el desenlace de los pacientes con síndrome de Cushing, atendidos en los servicios de endocrinología y neurocirugía de la Universidad de Antioquia, en un centro de remisión en la ciudad de Medellín, Hospital Universitario de San Vicente Fundación, entre mayo de 1986 y enero de 2010.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo

Población

La población estuvo conformada por todos los pacientes atendidos entre mayo de 1986 y enero de 2010, en el Hospital Universitario San Vicente Fundación en el servicio de endocrinología clínica y en la consulta privada de los doctores Gutiérrez, Latorre y Uribe que fueron remitidos al staff de hipófisis del Hospital San Vicente de Paúl. No se realizó muestreo.

■ Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes con sospecha de síndrome de Cushing endógeno mayores de 16 años, con confirmación bioquímica mediante los siguientes exámenes de laboratorio: cortisol posdexametasona a dosis bajas (1 mg a 1,5 mg) mayor de 1,8 µg/dL con o sin cortisol en orina de 24 horas o dos a tres veces mayor que el valor superior de referencia del laboratorio en dos o más muestras tomadas en días diferentes.

■ Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos pacientes con síndrome de Cushing secundario a consumo de esteroides exógenos.

■ Recolección de la información

La información se recolectó mediante la realización de formatos de tablas de Excel® (Office® 2007), en las cuales se registraron los datos demográficos de los pacientes, el tiempo de evolución (meses) de los síntomas antes del diagnóstico del síndrome de Cushing y al momento de la recaída (meses), los hallazgos bioquímicos, como cortisol basal en la mañana y en la noche (valor de referencia: 6,2 µg/dL a 19,4 µg/dL en la mañana, y 2,3 µg/dL a 12,3 µg/dL en la noche), cortisol post 1 mg (valor de referencia: <1,8 µg/dL), 2 mg y 8 mg de dexametasona, cortisol libre en orina de 24 horas (valor de referencia 20 µg/día a 148 µg/día) y hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (valor de referencia 0 pg/mL a 46 pg/mL). También se registraron los hallazgos en estudios de imágenes (resonancia magnética, tomografía computarizada), las enfermedades asociadas al síndrome de Cushing, el tipo de tratamiento recibido (quimioterapia, radioterapia o cirugía) y los desenlaces después de las diferentes alternativas de tratamiento recibido en los tres grupos (síndrome de Cushing de-

pendiente de ACTH: enfermedad de Cushing, tumores ectópicos e independiente de ACTH: lesiones adrenales), la mortalidad y sus causas. Además, se compararon los parámetros de laboratorio y la tasa de remisiones y recaídas encontradas en los pacientes con enfermedad de Cushing con micro y macroadenomas. Por último se registraron las características de los pacientes con enfermedad de Cushing en quienes se documentó un síndrome de Nelson durante el seguimiento. La mayoría de los pacientes se evaluaron de forma ambulatoria, por lo cual no se contó con un laboratorio de referencia en el que se hicieran todas las mediciones hormonales. Para evitar el sesgo de extracción de la información, todas las historias de los pacientes candidatos a ser incluidos en la investigación fueron revisadas en forma independiente por dos investigadores.

■ Análisis estadístico

El análisis estadístico se hizo con el programa SPSS® versión 13. Para verificar la normalidad de la distribución de los datos, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks. Para establecer si existían diferencias en las variables numéricas entre los grupos (todos, ectópico, adrenal e hipofisario) se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, para definir la categoría responsable se utilizaron pruebas de Mann-Whitney para comparación de varios grupos; si se encontraba diferencia se hicieron comparaciones seriadas entre dos grupos utilizando la corrección de Bonferroni. Para comparar variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado. Para todas las comparaciones se estableció un nivel de significancia de 0,05.

Resultados

Tabla 1. Distribución de los pacientes y datos demográficos.

Variable	Categoría	Resultado
Género (porcentaje)	Femenino	29 (96,7%)
	Masculino	1 (3,3%)
Edad en años (rango)	Todos	38,12 (18 - 64)
	Hipofisario	38,5 (18 - 64)
	Tumor ectópico	33,5 (25 - 46)
	Adrenal	40,2 (27 - 53)
Tiempo de evolución de los síntomas al momento del diagnóstico en meses (rango)	Todos	36,7 (2 - 240)
	Hipofisario	43,2 (2 -240)
	Tumor ectópico	29 (8-96)
	Adrenal	20,5 (3-48)
Distribución porcentual según etiología	Hipofisario	67%
	Tumor ectópico	20%
	Adrenal	13%

En total se analizaron 30 casos de síndrome de Cushing (ver tabla 1), que cumplían los requisitos de selección: presencia de signos y síntomas de hipercortisolismo, asociados a un valor de cortisol plasmático mayor de 1,8 µg/dL en la prueba con 1-1,5 mg de dexametasona oral a las 11:00 p.m., como se ha descrito por diferentes autores [6-9]. Se reportan los pacientes seguidos a lo largo de 24 años (mayo de 1986 a enero de 2010), los cuales tuvieron un promedio de edad de 38,12 años (18 a 64 años).

Del total de pacientes, seis (20%) se clasificaron como síndrome de Cushing independiente de ACTH (tres

adenomas, un carcinoma, una hiperplasia macronodular bilateral y uno no identificado); cuatro (13%) como síndrome de Cushing dependiente de ACTH secundario a tumores ectópicos (dos carcinoides: bronquial y pancreático, un carcinoma medular de tiroides con expresión de ACTH y calcitonina y un tumor no identificado), y 20 (67%) como síndrome de Cushing dependiente de ACTH por enfermedad de Cushing. La mayoría de los pacientes fueron del género femenino y sólo se identificó un caso en un paciente de género mas-

Tabla 2. Enfermedades asociadas al síndrome de Cushing.

Enfermedad	Frecuencia
Obesidad	90%
Hipertensión	65%
Diabetes	35%
Dislipidemia	35%
Osteoporosis	20%
Depresión mayor	15%
Hipogonadismo central, deficiencia hormona de crecimiento	10%
Nefrolitiasis	5%
Hígado graso	5%

culino, que correspondió al grupo de tumores ectópicos. En la **tabla 2** se describen las enfermedades asociadas al síndrome de Cushing que se observaron en los pacientes.

Hallazgos de laboratorio

En todos los pacientes se encontró hipercortisolemia matutina y en los 12 pacientes en los que se evaluó la cortisolemia en horas de la tarde, también se encontraron concentraciones plasmáticas elevadas (ver **tabla 3**).

Las concentraciones de cortisol urinario más elevadas se encontraron en los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH de origen ectópico; sin embargo, no se obtuvo una diferencia significativa entre las diferentes categorías etiológicas; tampoco se encontró una diferencia significativa en los valores de ACTH a pesar de que los valores fueron más altos en el grupo de pacientes con tumores ectópicos. En la enfermedad de Cushing, un caso tuvo valores de esta hormona por debajo de 20 pg/mL (16,8 pg/mL) y en este caso se encontró una hiperplasia adrenal bilateral asociada. En el síndrome de Cushing independiente de ACTH se encontró un valor promedio de ACTH mayor de 5 pg/mL, lo que obligó a la realización de otras pruebas diagnósticas para poder confirmar el diagnóstico en dos de los pacientes.

Tabla 3. Medianas y rangos intercuantiles de valores de laboratorio al momento del diagnóstico en toda la cohorte y según subtipo etiológico.

Resultados pruebas de laboratorio	Subtipo etiológico				Valor p
	Todos (n=26)	Hipofisiario (n=20)	Adrenal (n=3)	Tumor ectópico (n=3)	
Cortisol posterior 1 mg dexametasona (µg/dL). VR <1,8 µg/dL	20,9 (22,4 - 38,4)	19,99 (8,5 - 44,8)	20,7 (17,9 - 26)	16,3 (8,7 - 24)	0,325*
Cortisol 8:00 a. m. VR 6,2 µg/dL - 19,4 µg/dL	27,02 (20,6 - 30,7)	31,55 (17,3 - 98)	22,9 (12,5 - 36)	32,7 (21 - 59)	0,317*
Cortisol 4:00 p. m. VR 2,3 µg/dL - 12,3 µg/dL	27,8 (22,4 - 38,4)	35,2 (26,7 - 52)	20,1 (13 - 25,6)	Sin datos	0,221*
Cortisol urinario libre. VR 20 µg/24h - 148 µg/24h	634,7 (381,5 - 924)	579 (72,5 - 924)	649,2 (305 - 1.138)	2.975 (2.600 - 3.350)	0,103*
Casos (%) con Supresión post 8mg dexametasona >50%	67%	85% ***	33%	67% (2 de 3)	< 0,004**
ACTH. VR 0 pg/mL - 46 pg/mL	40,8 (32,8 - 76)	45,53 (16,9 - 118)	9,8 (5-14,2)	130,9 (32,8-229)	0,117*

*Prueba de Kruskal-Wallis **Prueba de Chi-cuadrado ***Diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (a favor de enfermedad de Cushing versus las otras etiologías). Convenciones: VR, valor de referencia, ACTH, hormona adrenocorticotrófica.

En el 85% de los pacientes con enfermedad de Cushing, la cortisolemia luego de dosis altas de dexametasona (8 mg) descendió en más del 50% respecto a la concentración basal; este fue el único hallazgo bioquímico que logró diferencia significativa entre los grupos etiológicos. Esta prueba también fue positiva en uno de tres casos de síndrome de Cushing de origen adrenal y en dos de tres casos de síndrome de Cushing de origen ectópico.

El mayor grado de hipocalcemia se encontró en los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH de origen ectópico, pero debido a la falta de información en muchas de las historias clínicas, no se pudo hacer un análisis estadístico. En este mismo grupo se encontraron concentraciones elevadas de marcadores de tumores neuroendocrinos (cromogranina A) en dos casos (datos no mostrados).

Imaginología

■ Enfermedad de Cushing

En 18 casos (90%), se encontró un adenoma hipofisario en las imágenes (tomografía o resonancia). En 13 pacientes la lesión fue un microadenoma con un tamaño promedio de 5,1 mm (3 mm a 8 mm) y de localización lateral en la mayoría de los afectados. Se encontraron cinco macroadenomas, con un tamaño promedio de 27,5 mm (14 mm a 60 mm), de los cuales tres tenían invasión del seno cavernoso, uno desplazaba el tallo hipofisario a la izquierda, dos estaban en contacto con el quiasma óptico sin causarle compresión, y de éstos últimos, uno también causaba compresión sobre el hipotálamo. En los pacientes con síndrome de Nelson, no se encontró el adenoma en las imágenes iniciales de tomografía computarizada de dos pacientes y de resonancia magnética en el otro caso, pero se identificó después durante el seguimiento en las imágenes de resonancia magnética de los tres pacientes. El tamaño de la lesión fue de 6 mm (3 mm a 8 mm). En este grupo se encontró hiperplasia adrenal nodular bilateral en tres individuos e hiperplasia adrenal difusa bilateral en otro.

■ Síndrome de Cushing independiente de ACTH

En la tomografía computarizada de abdomen se encontró un adenoma en cuatro casos (uno fue catalogado luego de cirugía como hiperplasia macronodular bilateral), con un tamaño entre 15 mm y 31 mm de diámetro. Una lesión fue compatible con carcinoma adrenal, sin evidencia de invasión a otros órganos ni de enfermedad metastásica. En el paciente restante, no se encontró alteración en las imágenes de las adrenales ni de la hipófisis y se clasificó como adrenal por tener un patrón bioquímico que sugería hipercortisolismo de origen adrenal. En otros dos casos se hizo resonancia magnética de hipófisis ante el valor obtenido de ACTH, sin que se encontrara lesión sellar.

■ Síndrome de Cushing dependiente de ACTH por tumores ectópicos

En tres de estos casos, las lesiones se identificaron por tomografía computarizada de tórax o de abdomen. En el caso restante no se logró establecer el sitio de origen del tumor primario, a pesar de múltiples estudios de imágenes (resonancia magnética de hipófisis, tomografía computarizada toracoabdominal y octreoscan). Al momento de la evaluación de este último paciente, no contábamos con la posibilidad de realizar cateterismo de senos petrosos.

Tabla 4. Características de los pacientes con micro y macroadenomas al momento del diagnóstico*.

Característica	Microadenoma	Macroadenoma
Número total	13	5
Tamaño tumoral (mm)	5,1	27,5
Rango tamaño tumoral (mm)*	3 - 8	14 - 60
Promedio cortisol 8 am (µg/dL)*	33,2	26,9
Promedio cortisol post 1mg DXM (µg/dL)*	22,1	10,2
Promedio cortisol urinario libre (µg/24h)*	511,2	759,9
Supresión post 8 mg dexametasona ≥ 50%*	80%	100%
% supresión de cortisol post 8 mg dexametasona*	73,1	87,1
Promedio ACTH (pg/mL)*	51,3	56,8
Cirugía transesfenoidal	10	3
Curación definitiva	3	0
Lesión residual luego de cirugía	5/10	3/3
Pérdida del seguimiento antes de cirugía transesfenoidal	3	1
Pérdida del seguimiento después de la primera cirugía transesfenoidal	1	1

Tratamiento

A 13 pacientes con enfermedad de Cushing se les practicó resección tumoral transesfenoidal como primer procedimiento con intento curativo, mientras que en dos pacientes estaba pendiente la realización de esta cirugía al momento de redactar este artículo y a la fecha no contamos con información respecto a su evolución. En uno de los casos, se hizo resección de dos adenomas, uno en cada lóbulo hipofisario, ante la imposibilidad de realizar un cateterismo de senos petrosos antes de la intervención. Dos pacientes a quienes se les propuso esta cirugía no continuaron en seguimiento.

A tres pacientes se les realizó adrenalectomía bilateral como primer procedimiento quirúrgico y después desarrollaron un síndrome de Nelson, definido como la aparición o crecimiento

de una lesión hipofisaria junto con concentraciones elevadas de ACTH e hiperpigmentación cutánea luego de la realización de adrenalectomía bilateral primaria [10-14]. En la [tabla 4](#) se presentan los desenlaces de los pacientes de acuerdo con el tamaño tumoral.

En los pacientes con síndrome de Cushing independiente de ACTH se realizó adrenalectomía abierta en cinco casos y laparoscópica en un caso; no se presentaron complicaciones relacionadas con los procedimientos. En los casos de tumores ectópicos, se obtuvo buena respuesta en las dos pacientes con carcinoide después de la resección exitosa del tumor y la adrenalectomía bilateral abierta en la paciente con carcinoide pancreático; la paciente con tumor medular de tiroides con diferenciación neuroendocrina y expresión de ACTH y calcitonina tenía enfermedad metastásica avanzada que impidió la resección tumoral, pero tuvo mejoría de las manifestaciones del síndrome de Cushing luego de la adrenalectomía bilateral. Este último caso también requirió tratamiento con análogo de somatostatina por evidencia de diarrea crónica y flushing, probablemente como manifestación de su tumor de base.

En siete pacientes se utilizó ketoconazol como terapia complementaria (cuatro con enfermedad de Cushing sin control con otras modalidades terapéuticas, uno con tumor ectópico no identificado y un caso de enfermedad adrenal no identificado en imágenes) o como alternativa a la cirugía en un caso de enfermedad de Cushing con alto riesgo quirúrgico. La dosis administrada a los pacientes fluctuó entre 400 mg y 1.200 mg al día y se utilizó por periodos entre

seis meses y dos años, con buena tolerancia, excepto en un caso que tuvo hepatotoxicidad reversible al suspender el medicamento.

Se realizó radioterapia convencional en dos pacientes y radiocirugía en un paciente con enfermedad de Cushing, como tratamiento para las recaídas, después de dos o tres cirugías transesfenoidales. A pesar de esa intervención, dos de los pacientes persistieron con hiper-cortisolismo a los cuatro y siete años de seguimiento, y requirieron tratamiento médico y adrenalectomía bilateral en un caso.

Evolución

Tabla 5. Desenlaces de acuerdo al grupo etiológico.

Característica	Frecuencia
Recaídas luego del manejo inicial	
▪ Enfermedad de Cushing	69%
▪ ACTH Independiente	33%
▪ Tumor ectópico	25%
Mortalidad	
▪ Enfermedad de Cushing	7,1%
▪ ACTH Independiente	0
▪ Tumor ectópico	25%

En la enfermedad de Cushing se encontró una tasa de recaídas del 69% en quienes se sometieron a cirugía transesfenoidal (ver [tabla 5](#)), con un tiempo de seguimiento promedio hasta el momento de la reintervención por recaída de 17,2 meses. En ninguno de los casos se obtuvo una curación completa luego del primer procedimiento. En los nueve pacientes, a quienes se les hizo un seguimiento completo y que fueron sometidos inicialmente a cirugía transes-

fenoidal, se requirieron varios procedimientos quirúrgicos u otro tipo de intervenciones para tratar de controlar la enfermedad de Cushing. Al final, sólo en tres de estos casos se logró una curación completa, definida como la ausencia de lesiones en las imágenes, concentraciones bajas o suprimidas de ACTH, cortisoluria normal en 24 horas o la necesidad de dar suplencia con glucocorticoides [6]. Una paciente con enfermedad no controlada luego de la primera cirugía transesfenoidal falleció por enfermedad cardiovascular isquémica antes de la realización de radioterapia hipofisaria. En los tres pacientes a quienes se les hizo adrenalectomía bilateral como primer procedimiento quirúrgico, se confirmó la presencia de un síndrome de Nelson luego de 77,3 meses (13 a 111 meses) de la cirugía, con un valor promedio de ACTH al momento del diagnóstico de 669,3 pg/mL (375 pg/mL a 968 pg/mL). Uno de los casos fue sometido a resección del adenoma, con caída significativa de los niveles de ACTH sérica, aunque sin que se normalizaran por completo (451 pg/mL tras un valor máximo de 1.250 pg/mL), y en las imágenes de control se encontró la persistencia de una lesión hipofisaria de 4 mm que no se ha modificado en los últimos 5 años (2006 a 2010). Los otros dos pacientes se siguieron por dos y ocho años, y no presentaron aumento del tamaño de la lesión (6 mm y 5 mm), han tenido concentraciones estables de ACTH (665 pg/mL y 484 pg/mL) y solo uno tiene hiperpigmentación cutánea. En estos pacientes no se han realizado nuevos procedimientos quirúrgicos ni se ha propuesto radioterapia ante la estabilidad de la lesión y ausencia de efectos compresivos en el encéfalo.

En el síndrome de Cushing de origen adrenal, el seguimiento duró cinco años en promedio (0,6 a 12,2 años); cuatro casos tuvieron resolución del hiper-cortisolismo (67%), mientras

que hubo dos recaídas por lesiones en la glándula contralateral, una en un paciente con carcinoma adrenal que presentó un adenoma en la glándula residual un año después de la cirugía y otra en una paciente con diagnóstico de adenoma, quien presentó uno nuevo en la glándula no reseada cuatro meses después de la cirugía. Ambas lesiones se detectaron en una nueva tomografía; en el segundo caso se evaluaron las placas iniciales, sin que se encontrara evidencia del tumor que se reseó en el segundo acto quirúrgico. Las dos pacientes tuvieron resolución del síndrome de Cushing tras la segunda cirugía. Ninguno de los pacientes había fallecido al final del periodo evaluado (ver [tabla 5](#)).

En cuanto a los tumores ectópicos, en la paciente con carcinoide bronquial hubo una recaída local, 17 años después de la cirugía inicial, con resolución definitiva del hipercortisolismo con la segunda cirugía. La paciente con tumor neuroendocrino con comportamiento de carcinoma medular de tiroides tuvo resolución del hipercortisolismo endógeno tras la realización de adrenalectomía bilateral abierta, pero falleció tres meses después ante la extensa enfermedad tumoral residual. Finalmente, en el paciente con tumor de sitio desconocido no se ha identificado el origen de la lesión neoplásica (ver [tabla 5](#)).

Discusión

En el presente estudio la frecuencia de las diferentes etiologías y la edad de presentación del síndrome de Cushing fueron muy similares a lo descrito en las diferentes series que han evaluado esta entidad, con un predominio de la enfermedad de Cushing sobre los tumores adrenales y de éstos últimos sobre los tumores ectópicos [1-4, 6-8, 15]. También fue notorio el predominio del síndrome de Cushing en pacientes de sexo femenino. En el síndrome de Cushing dependiente de ACTH de origen ectópico se ha demostrado una frecuencia de presentación similar entre ambos sexos, la cual no se encontró en nuestro estudio, aunque se debe tener en cuenta que fueron muy pocos los pacientes encontrados, lo que no permite sacar conclusiones definitivas sobre el predominio por sexo en este grupo de pacientes [1, 4, 16].

Las concentraciones elevadas de cortisol plasmático en horas de la mañana confirman la hipersecreción hormonal autónoma e inapropiada característica de este síndrome, y los valores de cortisol plasmático elevados a las 4 p.m. demuestran claramente la pérdida del ritmo circadiano típico de esta entidad [1-4]. En cuanto a la prueba de supresión con altas dosis de dexametasona (8 mg), con los datos obtenidos se confirma la menor autonomía de los tumores hipofisarios con respecto a las otras etiologías del síndrome de Cushing, tal y como se ha descrito en otros estudios [7, 17, 18], y se demuestra la gran utilidad de esta prueba en el diagnóstico de la enfermedad de Cushing.

A diferencia de lo informado en la literatura, en nuestros pacientes con tumores ectópicos hubo supresión con dosis altas de dexametasona en dos de tres casos sometidos a la prueba, con confirmación de la neoplasia ectópica en dos de ellos y en el último sin evidenciar tumor ectópico ni hipofisario. En este subtipo etiológico también fue mucho más frecuente encontrar las concentraciones más altas de cortisol urinario libre al igual que los casos más severos de hipocalemias (dato no mostrado), lo cual se ha informado por diversos autores en la literatura médica [1, 3, 9]. Sin embargo, por el limitado número de pacientes no se pudo encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, excepto por la supresión con dosis altas de dexametasona en los casos de enfermedad de Cushing.

Por otra parte, la frecuencia de las enfermedades asociadas al síndrome de Cushing es menor de la reportada corrientemente en la literatura médica [1, 3], pero se debe tener en cuenta el escaso número de pacientes que se pudo analizar en este estudio que no permitió hacer un análisis de acuerdo a los diferentes subtipos etiológicos, y el carácter retrospectivo asociado a datos clínicos incompletos en algunas de las historias analizadas.

Al evaluar de forma separada cada una de las categorías etiológicas del síndrome de Cushing, se encontró que en los pacientes con síndrome de Cushing independiente de ACTH, la concentración media de la ACTH estaba ligeramente por encima del valor referido en la literatura [7, 8], pero ubicada en el intervalo de 5 pg/mL a 20 pg/mL dentro del que se pueden encontrar algunos tumores hipofisarios o ectópicos y, de forma muy ocasional, adrenales. En muchos casos se requiere la realización de pruebas dinámicas para aclarar el diagnóstico etiológico, como se pudo apreciar en varios de estos pacientes [7, 8]. En este grupo, como era de esperarse, predominaron los adenomas como principal causa del síndrome de Cushing [1-4], mientras que se encontró un solo caso de hiperplasia macronodular y otro de carcinoma adrenal; este último se ha descrito como una causa muy rara de síndrome de Cushing [15, 16]. La tasa de recurrencias en el grupo de pacientes con enfermedad adrenal fue mucho mayor al 5% reportado en las distintas series; en las que se ha visto un mejor resultado cuando la intervención se realiza mediante laparoscopia [19].

Las pacientes con enfermedad de Cushing tenían un promedio de edad similar a lo reportado en la literatura médica, al igual que los valores de ACTH y los valores de cortisol post 8 mg de dexametasona [1, 4, 16]. En el caso con concentraciones de ACTH plasmática por debajo de 20 pg/mL, se encontró una hiperplasia adrenal bilateral, la cual puede explicar el valor bajo de la ACTH por la posible adquisición de autonomía por parte de ambas suprarrenales [7, 8].

En el grupo de los pacientes con enfermedad de Cushing, los microadenomas fueron las lesiones más frecuentes; sin embargo, se encontró una mayor proporción de macroadenomas (25%) con respecto del 10% al 17% informado en la literatura [20, 21]. Por otra parte, contrario a lo informado por otros autores [20] no se evidenció una menor tendencia a la supresión con dosis altas de dexametasona en los macroadenomas, ni se encontraron diferencias significativas entre éstos y los microadenomas con respecto a las concentraciones de cortisol basal y en orina de 24h, cortisol post 1 mg de dexametasona, ni en las concentraciones de ACTH. No obstante, no se tiene claridad sobre cuáles factores pueden explicar este hallazgo, o si los pacientes del contexto local tienen un comportamiento menos agresivo que los descritos en otras series.

Nueve de los 13 pacientes sometidos a cirugía transesfenoidal presentaron recaídas durante su evolución (69%), y en cuatro casos se desconoce la evolución posterior a la cirugía. Lo anterior, se traduce en una tasa de curación muchísimo menor a la descrita en la literatura médica [6, 22, 23], como se demuestra en una serie reciente, en la cual la curación después de la cirugía transesfenoidal es del 72%, con un porcentaje de recurrencias del 11% [24]. En nuestra cohorte se encontró un menor intervalo de tiempo transcurrido al momento del diagnóstico de la recaída (17,2 meses *versus* 24 meses en la serie más reciente [24]). En ninguno de nuestros pacientes hubo curación luego de la segunda cirugía transesfenoidal y se requirió la realización de otros procedimientos, logrando curación finalmente en sólo dos casos. En seis de los casos evaluados se desconoce la evolución final de las pacientes debido a su pérdida durante el seguimiento.

En los pacientes evaluados, el menor porcentaje de éxito con el tratamiento quirúrgico puede ser secundario a varios factores, como la falta de experiencia en la realización de este tipo de cirugías en el medio y a la carencia de un centro de remisión único que concentre a la mayoría de los pacientes con esta entidad tan poco frecuente; sólo unos pocos pacientes fueron intervenidos por un neurocirujano experto en hipófisis y cirugía endoscópica en el caso de enfermedad de Cushing o por un cirujano laparoscopista en los pacientes que requirieron adrenalectomía. También se debe considerar que muchos de estos pacientes se intervinieron antes de los años 1990 (dos pacientes sometidos a cirugía transesfenoidal y tres pacientes sometidos a adrenalectomía bilateral), época en la cual no se contaba con estudios de imágenes de la calidad que se tiene en la actualidad, y aun a la fecha son pocos los centros en nuestro medio con la experiencia suficiente para hacer cateterismo de senos petrosos, procedimiento que permite hacer el diagnóstico etiológico de enfermedad de Cushing en muchos de los pacientes.

En los tres pacientes con síndrome de Nelson, la evolución fue estable a pesar de la persistencia de valores elevados de ACTH, y hasta el 2010 no se habían requerido nuevos procedimientos quirúrgicos ni radioterapia; solo un paciente ha requerido tratamiento médico para control de hipercortisolismo, posiblemente por presencia de restos adrenales. Esta conducta expectante, está de acuerdo con las recomendaciones de los autores con mayor experiencia en el manejo de este síndrome [10-14].

En los pacientes con tumores ectópicos, llama la atención el hallazgo de supresión del cortisol sérico mayor del 50% después del estímulo con 8 mg de dexametasona en dos de tres pacientes, lo cual no coincide con la cifra del 10% de supresión con dosis altas de dexametasona informada en este tipo de pacientes [7]. El número tan limitado de pacientes no permite sacar conclusiones concretas, pero se debe tener en cuenta que aunque no es muy frecuente, hasta el 10% de estos tumores pueden tener un menor grado de autonomía y se suprime con dosis altas de dexametasona [25-27]. Los resultados de este estudio concuerdan con la literatura médica, donde la mayoría de los casos se deben a tumores carcinoides y carcinomas pulmonares de células pequeñas, y la tasa de curación es buena siempre que se logre erradicar exitosamente el tumor primario [25-27]. La mortalidad encontrada fue baja, sin embargo, estos datos no son confiables debido a que se perdieron varios pacientes durante el seguimiento. Dentro de las limitaciones del estudio cabe resaltar su naturaleza retrospectiva, la falta de algunos datos en varios pacientes y la falta de un laboratorio único de referencia para la medición de las hormonas; para minimizar esto se utilizó un mismo punto de corte para el diagnóstico de Cushing por cortisol y de independiente de ACTH a partir de la fecha del diagnóstico del paciente y del laboratorio utilizado.

En conclusión, el síndrome de Cushing es una entidad poco frecuente en nuestro medio, que se presenta en personas entre la cuarta y quinta década de la vida, con un predominio en el sexo femenino. La mayoría de los casos corresponden a enfermedad hipofisaria, seguidos de tumores adrenales y por último de tumores ectópicos productores de ACTH o CRH. En muchos casos, es difícil establecer un diagnóstico etiológico preciso, debido a que las pruebas diagnósticas no son 100% sensibles y específicas y se pueden encontrar valores de exámenes de laboratorio que pueden ser similares en las diferentes etiologías del síndrome.

Esta enfermedad se acompaña de otras enfermedades y manifestaciones que afectan la calidad de vida y que pueden disminuir la esperanza de vida de los pacientes, aunque la

mortalidad fue baja en la cohorte estudiada. En este estudio se encontró una baja tasa de remisión y una alta tasa de recaídas, tal vez por la falta de personal experto en el tratamiento quirúrgico de las lesiones de la silla turca y adrenales, y por no contar con la experiencia necesaria para la realización de ayudas diagnósticas como el cateterismo de los senos petrosos que permite la confirmación del diagnóstico en casos difíciles.

En este estudio se presentó la experiencia con los casos recopilados durante 24 años en un centro de remisión como el Hospital Universitario de San Vicente Fundación, y se deja una ventana abierta para hacer una evaluación a mayor escala en conjunto con otras instituciones de la ciudad y del país para poder obtener una idea más global del impacto de la enfermedad en Medellín y en Colombia, y a su vez, adquirir una mayor experiencia en el tratamiento de estos pacientes que a largo plazo permita obtener mejores resultados.

Bibliografía

1. **Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A.** Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 135-149, ix.
2. **Orth DN.** Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 791-803.
3. **Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK.** Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367: 1605-1617.
4. **Teves DA.** Clinical approach of Cushing syndrome resulting from ACTH-producing metastatic neuroendocrine tumor. *The Endocrinologist* 2005; 15: 401-404.
5. **Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW.** Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 632-642.
6. **Invitti C, Pecori Giraldo F, de Martin M, Cavagnini F.** Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 440-448.
7. **Kola B, Grossman AB.** Dynamic testing in Cushing's syndrome. *Pituitary* 2008; 11: 155-162.
8. **Makras P, Toloumis G, Papadogias D, Kaltsas GA, Besser M.** The diagnosis and differential diagnosis of endogenous Cushing's syndrome. *Hormones (Athens)* 2006; 5: 231-250.
9. **Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al.** The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526-1540.
10. **Assie G, Bahurel H, Bertherat J, Kujas M, Legmann P, Bertagna X.** The Nelson's syndrome... revisited. *Pituitary* 2004; 7: 209-215.
11. **Assie G, Bahurel H, Coste J, Silvera S, Kujas M, Dugue MA, et al.** Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's Disease: A reappraisal of Nelson's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 172-179.
12. **Hornyak M, Weiss MH, Nelson DH, Couldwell WT.** Nelson syndrome: historical perspectives and current concepts. *Neurosurg Focus* 2007; 23: E12.
13. **Kemink SA, Grotenhuis JA, De Vries J, Pieters GF, Hermus AR, Smals AG.** Management of Nelson's syndrome: observations in fifteen patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 45-52.
14. **Munir A, Newell-Price J.** Nelson's Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51: 1392-1396.
15. **Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al.** Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 117-123.
16. **Hutter AM, Jr., Kayhoe DE.** Adrenal cortical carcinoma. Clinical features of 138 patients. *Am J Med* 1966; 41: 572-580.
17. **Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A.** The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19: 647-672.
18. **Yanovski JA, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, Nieman LK.** Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *JAMA* 1993; 269: 2232-2238.
19. **Utz AL, Swearingen B, Biller BM.** Pituitary surgery and postoperative management in Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 459-478, xi.
20. **Katznelson L, Bogan JS, Trob JR, Schoenfeld DA, Hedley-Whyte ET, Hsu DW, et al.** Biochemical assessment of Cushing's disease in patients with corticotroph macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1619-1623.
21. **Robert F, Hardy J.** Cushing's disease: a correlation of radiological, surgical and pathological findings with therapeutic results. *Pathol Res Pract* 1991; 187: 617-621.
22. **Sonino N, Zielezny M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M.** Risk

- factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2647-2652.
23. Swearingen B, Biller BM, Barker FG, 2nd, Katznelson L, Grinspoon S, Klibanski A, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease. *Ann Intern Med* 1999; 130: 821-824.
 24. Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, Arlt W, Ayuk J, Toogood AA, et al. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1194-1201.
 25. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4955-4962.
 26. Wajchenberg BL, Mendonca B, Liberman B, Adelaide M, Pereira A, Kirschner MA. Ectopic ACTH syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53: 139-151.
 27. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, Pereira MA, Carneiro PC, Wakamatsu A, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev* 1994; 15: 752-787.



Muelle de Santa Bárbara
 Santa Bárbara, California
 John Fredy Castro. infoedi@edimeco.com



sangre

