

REPORTE DE CASOS

TUMORES DE HIPOFISIS, SINDROME DE CUSHING

Cushing's disease: Review article and presentation of four patients

Miguel Mejía*, Francisco Saborio**, Orlando Gei***, Teodoro Evans****, Fernando Alvarado*****

*Médico Residente 5 año Neurocirugía, Universidad de Costa Rica, Hospital México

Jefe del Servicio Neurocirugía, Hospital México, Universidad de Costa Rica; *Jefe del Servicio de Endocrinología, Hospital México, Universidad de Costa Rica; ****Profesor Asistente Neurocirugía, Hospital México, Universidad de Costa Rica; *****Jefe Servicio Patología, Hospital México, Universidad de Costa Rica

Departamento de Neurocirugía, Endocrinología y Neuropatología, Universidad de Costa Rica, Hospital México, Costa Rica

Miguel A. Mejía Rojas, Apdo. 1418-1000 San José, Fax: 289-4921, e-mail: mamejia@sol.racsaco.cr

RESUMEN

La Enfermedad de Cushing, representa para el neurocirujano y el endocrinólogo un reto interesante en su diagnóstico y tratamiento. Se han realizado numerosas investigaciones al respecto, desde que el Doctor Harvey W. Cushing describiera esta patología como un Síndrome Basófilo en 1932. Los cuatro casos clínicos presentados en este artículo, tienen las características clínicas como hormonales de la clásica Enfermedad de Cushing. Se realizaron pruebas hormonales basales que demostraron, el hipercortisolismo, la pérdida del ritmo circadiano de la secreción del cortisol y la supresión parcial con dexametasona en los niveles de cortisol. La región de la Silla Turca fue estudiada por radiografías simples, tomografía axial computarizada y las imágenes por resonancia magnética. Estas últimas demostraron la lesiones tumorales bien delimitadas a nivel de la hipófisis. Los tumores fueron resecados por vía transfrontal con una recuperación adecuada; el análisis histopatológico demostró las características células basófilas sin embargo, en uno de los casos bien documentado, éstas estaban acompañando una mayor cantidad de células nevosas y fibras nerviosas algunas con aspecto displásico. Algunos tumores que producen esta enfermedad se pueden originar del lóbulo intermedio de la hipófisis.

Palabras clave: * Enfermedad de Cushing
* Microadenomas Hipofisarios * Hipofisectomía.

ABSTRACT

Cushing's Disease represents for the neurosurgeon and the endocrinologist an interesting challenge for its' diagnosis and treatment. Since Harvey W. Cushing described it in 1932, named "The Basophilic Syndrome", to many studies were done for this purpose. This four patients represents the classical syndrome of Cushing's Disease and its' endocrinological diagnosis. All of them under went basal hormones tests, low and high dose

dexamethasone administration and the diagnosis was established by the presence of hypercortisolism, as measured by plasma cortisol, the absence of circadian cortisol plasma rhythm, an insufficient overnight suppression of plasma cortisol level after the administration of dexametasona. The Pituitary fossa was investigated by plain skull conventional x-rays, computer axial tomography and magnetic resonance imaging, the last two demonstrated the adenomas. The tumors were removed by transfrontal craniotomy with an excellent outcome; the pathological examination of the adenomas showed in three of them, the classic basophilic adenomatous cell nests but in the fourth one, we had nervous tissue only with a little component of basophilic cell nests. This suggests that probably, some basophilic adenomas originates from the intermediate lobe. Further research will be done to demonstrate this hypothesis.

Key Words: * Cushing's Disease * Pituitary microadenomas
* Hypophysectomy.

INTRODUCCION

La Enfermedad de Cushing continua siendo una patología interesante tanto en su forma de presentación clínica, como en su diagnóstico y tratamiento. A continuación se discutirán cuatro casos clínicos y se hace una revisión concisa de su historia, diagnóstico, tratamiento y la clasificación inmunohistoquímica de los tumores hipofisarios en la actualidad. El objetivo del presente estudio es estimular la investigación inmunohistoquímica y de microscopía electrónica de estos tumores, a fin de establecer un diagnóstico adecuado y establecer o descartar el potencial de la neurohipófisis o bien de la pars intermedia en la génesis de estos tumores benignos, pero que dada su ubicación, pueden comprometer estructuras nerviosas y/o vasculares vitales. Este objetivo surgió a raíz de la histopatología del segundo caso que se discutirá en el texto.

MATERIALES Y METODOS

El presente trabajo consiste en un análisis descriptivo de los cuatro expedientes clínicos de estos pacientes, el estudio de los exámenes radiológicos, pruebas endocrinológicas y la presentación de la histopatología e inmunohistoquímica, actualmente no se cuenta con microscopía electrónica en nuestro hospital; se hizo una revisión bibliográfica sobre la Enfermedad de Cushing. Todos fueron pacientes diagnosticados y tratados en los Servicio de Endocrinología, Neurocirugía y Patología del Hospital México durante 1997.

ENFERMEDAD DE CUSHING PRESENTACION DE CUATRO CASOS CLINICOS.

1. El primer paciente, es un masculino de 20 años de edad, estudiante universitario de economía, conocido sano. Se presentó con un cuadro clínico de 1 año de cefalea universal, aumento ponderal y cambios de su estado de ánimo tales como depresión y disminución de la libido. Posteriormente asoció alteraciones de su hábito externo y en las características de la piel. Al examen físico presenta fascies en luna llena, rubicundez facial, adiposidad retrocervical, obesidad centripeta, estrías purpúreas en abdomen, fondo ojo normal, desarrollo de genitales externos adecuado, PA 130/90. Dentro de los análisis practicados las radiografías simples de cráneo evidenciaron una silla turca de tamaño normal, la tomografía mostró una lesión intraselar en lado derecho de la silla turca (**Fig 1.1**) y la imagen por resonancia magnética destacó la presencia de un abultamiento en el contorno superior derecho de la glándula hipófisis con un lesión sólida hipointensa tanto en el estudio de pre como postcontraste que desplaza hacia la izquierda el infundíbulo selar, de 10 mm de diámetro (**Fig 1.2**). La tomografía abdominal mostró las suprarrenales hiperplásicas en relación con exceso de hormona adrenocorticotropa. La determinación basal de cortisol plasmático fue de 41,3 Og/dl ; se le realizó un examen de supresión con dexametasona a dosis bajas (1mg de Dexametasona) y dosis altas (8 mg) y se determinó a las 8 hrs dando como resultados 32,1 Og/dl y 2,3 Og/dl respectivamente (valores normales anexo 1). El resto de dinámica hormonal estableció un hipotiroidismo subclínico e hipogonadismo hipogonadotrófico. (Ver valores clínicos, tabla 1.1) El paciente fue intervenido realizándose una resección del adenoma por vía transfrontal derecha obteniendo una masa de tejido blanquecino de 10 mm de diámetro; descrita histológicamente como un adenoma hipofisario que resultó ser productor de varias hormonas estableciendo su naturaleza mixta (**Fig 1.3 y 1.4**); durante su postoperatorio desarrolló una diabetes insípida e insuficiencia suprarrenal tratadas actualmente con Desmopresina (DDAVP) 0,15 ml v. nasal bi.d e

Hidrocortisona 20 mg b.i.d. Su hipotiroidismo está compensado con dosis sustitutivas de Levotiroxina sódica 0,2 mg al día. El cortisol plasmático postoperatorio es de 0,63 Og/dl estableciendo su curación.

Tabla 1.1 Resultados hormonales del primer caso.

HORMONAS DE LA ADENOHIPOFISIS	VALORES PREOPERATORIOS	VALORES POSTOPERATORIOS
T3	0.74 ng/ml	No detectable
T4	40 ng/ml	2.1 ng/ml
TSH	0.42 OUI/ml	No detectable
PRL	14.1 ng/ml	No detectable
LH	1.57 OUI/ml	2.1 OUI/ml
FSH	3.8 OUI/ml	5.6 OUI/ml
TESTOSTERONA	5.9 pg/ml	0.42 pg/ml
CORTISOL	41.3 Og/ml	0.63 Og/ml

T3 (Triyodotironina)

T4 (Tiroxina)

TSH (Siglas en inglés de la Hormona Estimulante de la Tiroides)

PRL (Prolactina)

LH (Siglas en inglés de la Hormona luteinizante)

FSH (Siglas en inglés de la Hormona Foliculo estimulante)

IMAGENES DE LA TOMOGRAFIA AXIAL Y LA RESONANCIA MAGNETICA Y DE LA HISTOPATOLOGIA DEL PRIMER CASO CLINICO



Fig. 1.1 Corte axial del TAC. que evidencia un imagen intraselar hipodensa no capta el medio de contraste.

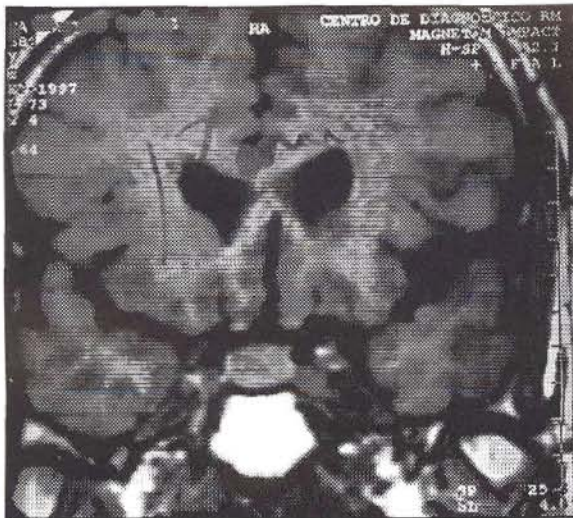


Fig 1.2 Corte Coronal de la IRM, T1 que muestra una lesión sólida hipointensa en el lado derecho de la glándula que deforma el contorno superior de la misma compatible con adenoma.

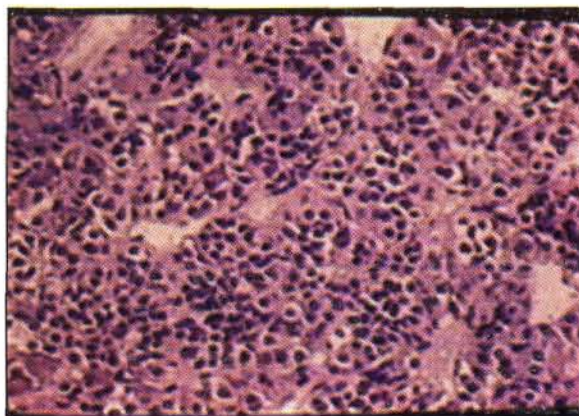


Fig 1.3. Tejido constituido por células uniformes de núcleo redondeado y citoplasma acidófilo y en otras áreas claro, formando una estructura pseudoacinar.

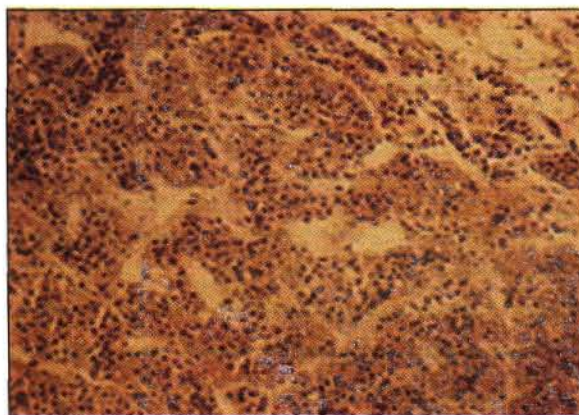


Fig 1.4. La inmunohistoquímica fue positiva para la hormona de crecimiento, la prolactina y la hormona estimulante de la corteza suprarrenal (ACTH).

2. Nuestro segundo caso es un paciente masculino de 20 años, agricultor, conocido sano que se presentó con un cuadro caracterizado por cefalea, aumento ponderal y cambios del hábito externo de 3 años de evolución. Al examen físico su presión arterial era de 120/95 mmHg, fascies cushingoide, obesidad centrípeta, pequeño para su edad cronológica, con adiposidad retrocervical, estrías purpúreas en abdomen, extremidades adelgazadas y piel seca. El fondo de ojo era normal y la campimetría por confrontación también. Dentro de los análisis de gabinete se realizaron unas radiografías simples de manos que establecieron una edad ósea de 11 años, el TAC de silla turca demostró una lesión hiperdensa intraselar y el abdominal una leve hiperplasia de las suprarrenales. En la imagen por resonancia magnética se comprobó la presencia de una lesión hipointensa en la glándula hipófisis de 0.5 cm de diámetro (Fig. 2.1 y 2.2). Desde el punto de vista hormonal (ver tabla 2.1), no suprimió con dosis nocturna de dexametasona. El Cortisol basal fue de 32.1 $\mu\text{g/dl}$ y con el examen de supresión descendió a 21.3 $\mu\text{g/dl}$. Fue llevado a cirugía, realizándose una resección del adenoma, obteniendo una lesión nodular blanquecina de 0.5 cm, que histológicamente y estructuralmente recuerda la neurohipófisis. (Ver descripción histológica 2.3 y 2.4). El paciente presentó una diabetes insípida que persiste hoy en día y se trata con DDAVP 0.15 ml por vía nasal b.i.d. Recibe también tratamiento con Levotiroxina Sódica 0.2 mg por día e Hidrocortisona 30 mg al día. Clínicamente su fascies de luna llena ha desaparecido lo mismo que su hipertensión arterial y su obesidad se han normalizado.

Tabla 2.1 Análisis hormonal del segundo caso.

HORMONAS DE LA ADENOHIPOFISIS	VALORES PREOPERATORIOS	VALORES POSTOPERATORIOS
T3	1.1 ng/ml	1.2 ng/ml
T4	40 ng/ml	6 ng/ml
TSH	0.46 $\mu\text{U/ml}$	1.4 $\mu\text{U/ml}$
LH	3.8 $\mu\text{U/ml}$	
FSH	4.6 $\mu\text{U/ml}$	
HGH	0.48 ng/ml	
PRL	11 ng/ml	
TESTOSTERONA	25 $\mu\text{g/ml}$	
CORTISOL	32.1 $\mu\text{g/ml}$	2.1 $\mu\text{g/ml}$

IMAGENES RADIOLOGICAS DEL SEGUNDO CASO

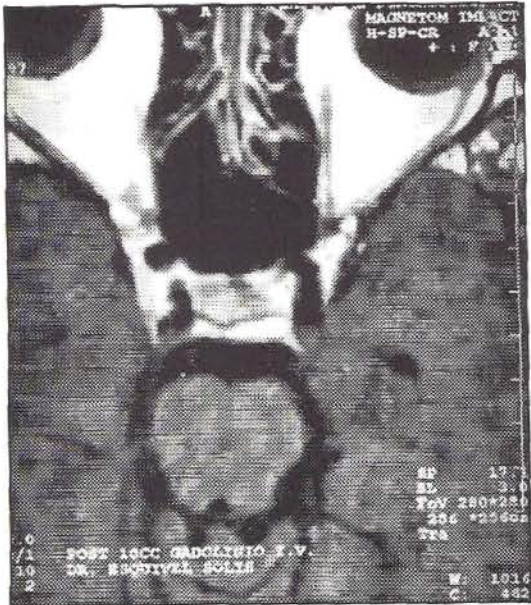


Fig. 2.1 IRM T1, corte coronal de la hipófisis y la lesión que deforma el contorno superior de la glándula y desplaza hacia la izquierda el tallo hipofisiario.

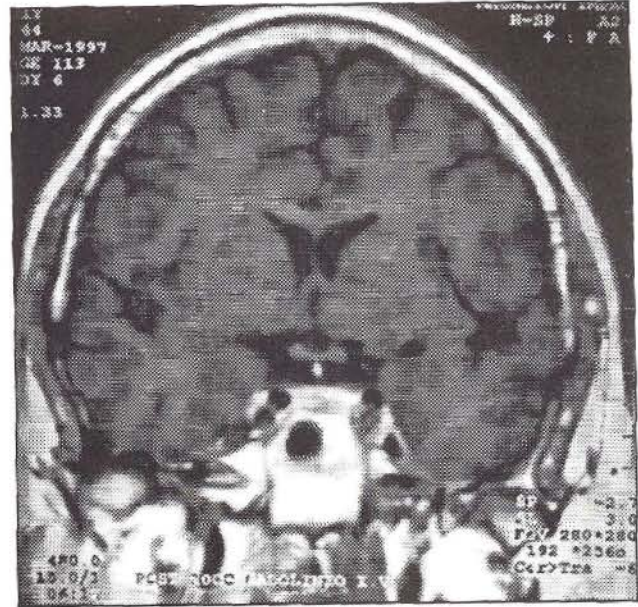
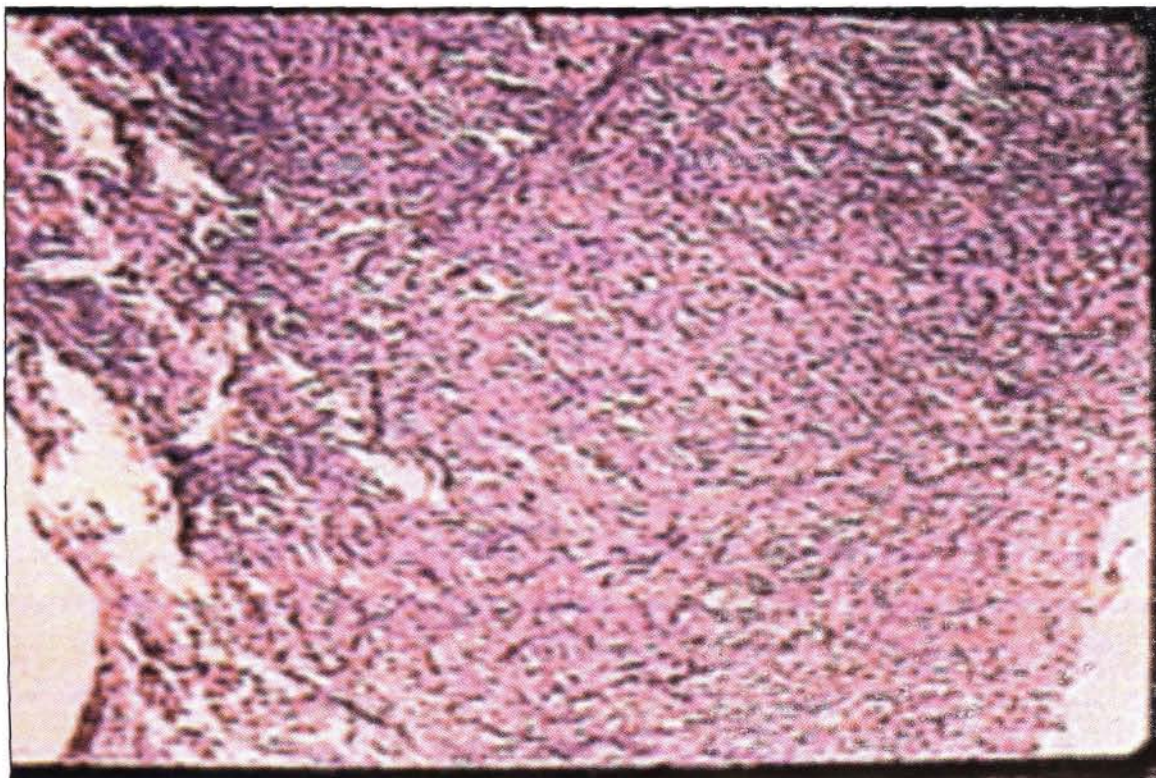
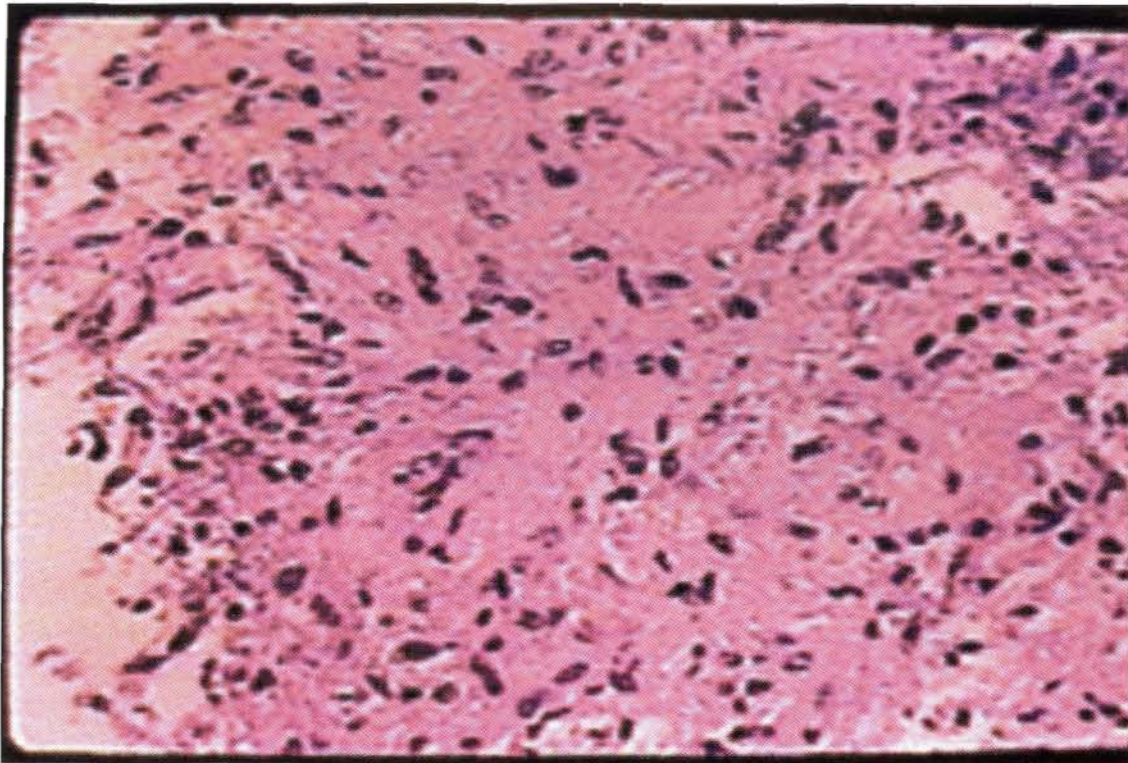


Fig. 2.2 IRM T1, corte axial de la glándula hipófisis que muestra una imagen hiperintensa en el lado derecho de la glándula que no capta el medio de contraste.

IMAGENES DE LA HISTOPATOLOGIA DEL SEGUNDO CASO





Figs 2.3 (aumento 4X) y 2.4 (aumento 20X). Se observa un tejido con células de núcleo ovoide o fusiforme, con citoplasma fibrilar alargado y que se dispone en haces paralelos. En algunas zonas las células tienen núcleos ligeramente irregulares e hiper cromáticos y tienden a formar remolinos, se observan células tipo fibroblastos. La inmunohistoquímica fue negativa para todas la hormonas.

3. El tercer caso es un paciente masculino de 13 años, agricultor, conocido sano, con un cuadro clínico de 3 años de evolución de aumento de peso y 3 meses de cefalea universal asociado a crisis hipertensivas por las cuales estaba recibiendo un beta bloqueador 100mg por día. El médico que lo recibió en emergencias le noto la fascies cushingoide, la obesidad centripeta, rubicundez facial y la adiposidad retrocervical. Estaba hipertenso, 150/110 mmHg y se quejaba de importante cefalea. El fondo de ojo tenía cruces arteriovenosos y arterias en hilo de cobre estableciendo un estado de hipertensión prolongado. El TAC demostró una imagen intraselar hiperdensa en el lado derecho de la glándula (Fig 3.1 y 3.2). La MRI confirmó la presencia de una imagen de 6x8x9mm intraselar hiperintensa compatible con un microadenoma hipofisario (Fig 3.3). Se realizaron dos exámenes de supresión con dexametasona; en el primero no suprimió el cortisol plasmático mientras que en el segundo tanto el cortisol plasmático disminuyó de 41.3 Og/dl a 22.3 Og/dl , como el urinario de 1026 Og/24hrs a 26.3 Og/24 hrs . Se realizó la extirpación por vía transfrontal derecha, de un nódulo

tumoral blanquecino cuyo reporte histológico fue adenoma (fig 3.3.4.5). Actualmente recibe Hidrocortisona 20 mg por día y testosterona 100 mg por semana.

Tabla 3.1 Valores hormonales del tercer caso.

HORMONAS DE LA ADENOHIPOFISIS	VALORES PREOPERATORIOS	VALORES POSTOPERATORIOS
T3	0,6 ng/ml	0.8 ng/ml
T4	117 ng/nl	112 ng/ml
TSH	1,2 (UI/ml	1.4 OUI/ml
CORTISOL PLASMA	41.3 Og/dl	0.78 Og/dl
CORTISOL ORINA	1024 OU/24 hrs	
TESTOSTERONA	6 pg/ml	3 pg/ml

IMAGENES RADIOLOGICAS DEL TERCER CASO TAC Y IRM



Fig 3.1 y 3.2 Corte axial de la IRM y del TAC con contraste que muestra la Lesión hiperdensa en la región derecha de la silla turca.

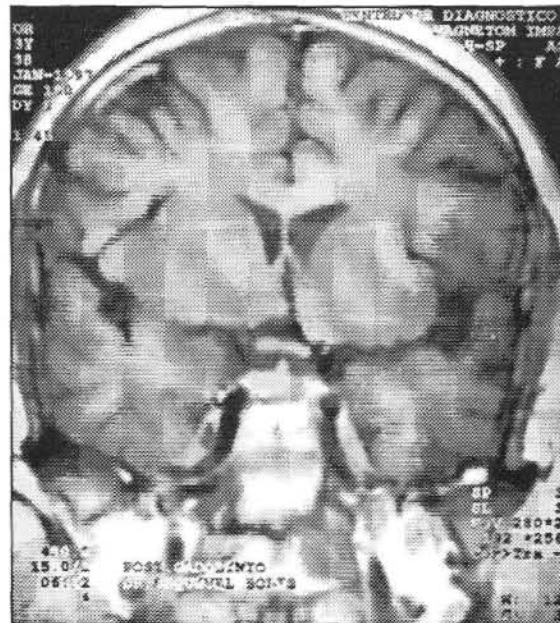


Fig 3.3 Corte coronal de la IRM. Existe una imagen en el lado derecho de la glándula hipófisis, hiperintensa que no se sale de la silla turca pero deforma el contorno superior de la misma y desplaza el tallo hacia la izquierda.

IMAGENES HISTOPATOLÓGICAS DEL TERCER CASO.

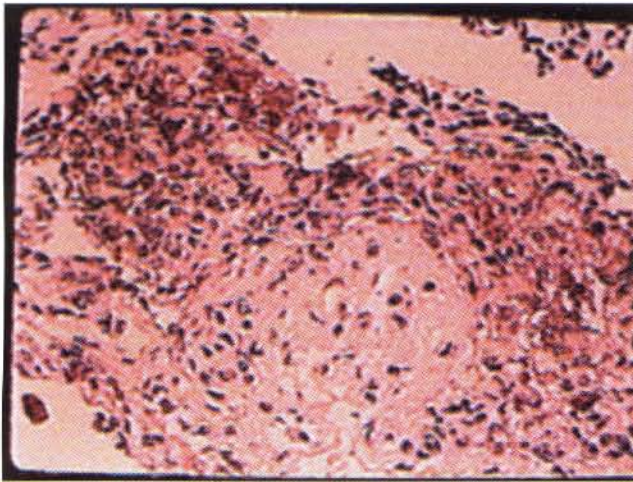


Fig 3.3

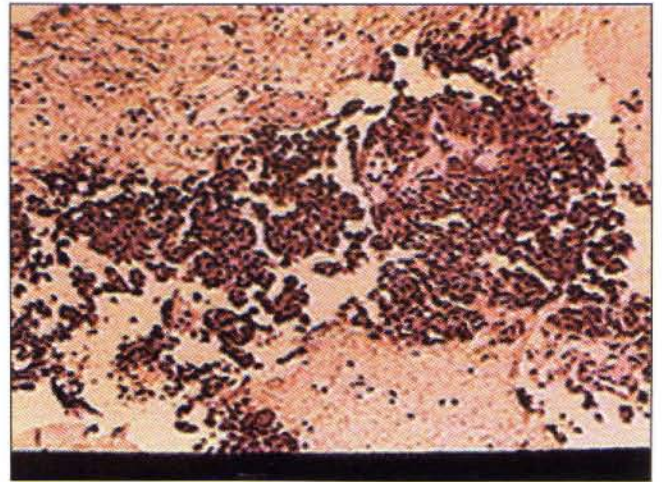


Fig 3.4

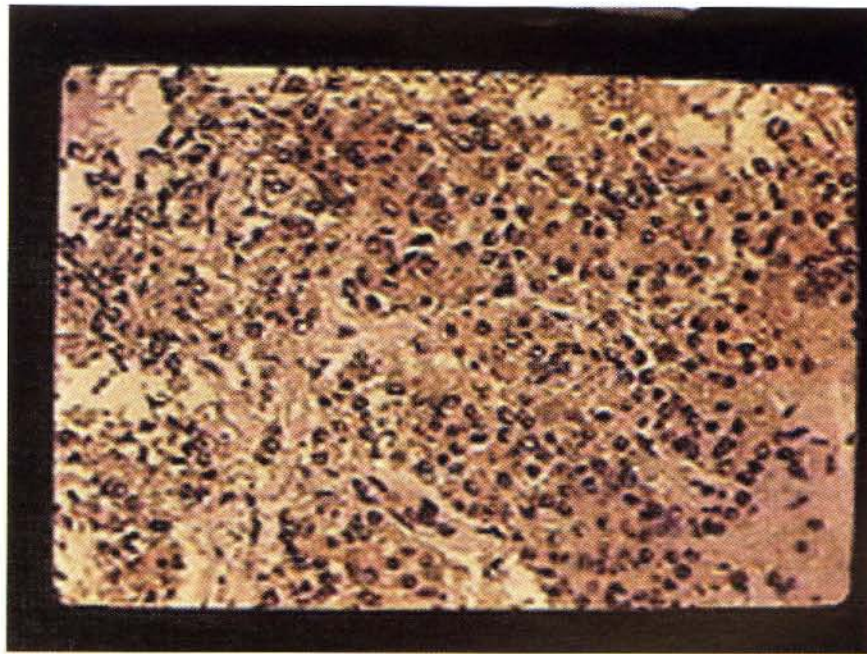


Fig 3.5

Figs 3.3-3.4-3.5 Tumor de células basófilas con núcleos redondos hiper cromáticos con algunas mitosis, las células se disponen en forma difusa, pero también forma estructuras glandulares y papilares. Estudio inmunohistoquímico fue francamente positivo para ACTH.

4. El cuarto y último paciente de esta casuística, es una paciente femenina de 30 años con el antecedente de una cirugía por un aneurisma de arteria comunicante posterior izquierda el cual fue clipado sin complicaciones, durante el estudio del mismo se diagnosticó por tomografía axial, una masa intraselar. Sin embargo la paciente había notado cambios en su hábito externo, un gran aumento de peso y elevación de la presión arterial en el transcurso de 3 años desde 1994 hasta 1997. Al examen físico presentaba rubicundez facial, fascies en luna llena, obesidad centripeta, hiperpigmentación en los pliegues del cuello y codos, galactorrea, 140/100 mmHg y fondo de ojo con arterias en hilo de cobre. Los análisis hormonales establecieron un hipercortisismo ACTH hipofisodependiente, una hiperprolactinemia relativa, un hipotiroidismo subclínico y un síndrome de Acantosis nigricans. (Ver valores hormonales en la tabla 4.1). El cortisol urinario suprimió de forma esperada con el test grande de dexametasona. Valores iniciales de 317 OUI/24 hrs, bajaron a 39 OUI/24 hrs. La tomografía axial demostró una lesión intraselar con discreta expansión extraselar. No se realizó MRI por el clip metálico colocado en el aneurisma. Una campimetría computarizada estableció un hemianopsía bitemporal. En julio de 1997 fue llevada a cirugía, en la cual se observó una lesión intra y extraselar que comprimía discretamente el segundo par craneal del lado izquierdo (Fig 4.2 y 4.3) y tenía un aspecto blanquecino con áreas pequeñas de necrosis. (Fig 4.4 y 4.5)

Tabla 4.1 Valores Hormonales del cuarto caso.

HORMONAS DE LA ADENOHIPOFISIS	VALORES PREOPERATORIOS	VALORES POSTOPERATORIOS
T3	1.1 ng/ml	No detectable
T4	91 ng/ml	29 ng/ml
TSH	5.3 OUI/ml	No detectable
LH	3.1 OUI/ml	
FSH	6.0 OUI/ml	
PRL	50 ng/ml	
CORTISOL ORINA	317 OUI/ 24 hrs	39 OUI/ 24 hrs
CORTISOL PLASMA	34.3 Oug/dl	2.3 Oug/dl
ACTH	37 pg/dl	

IMAGENES RADIOLOGICAS DE LA CUARTA PACIENTE

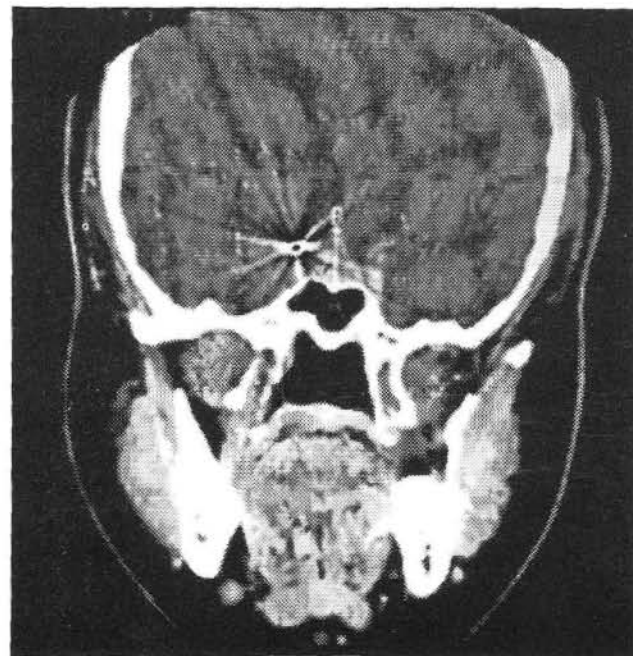
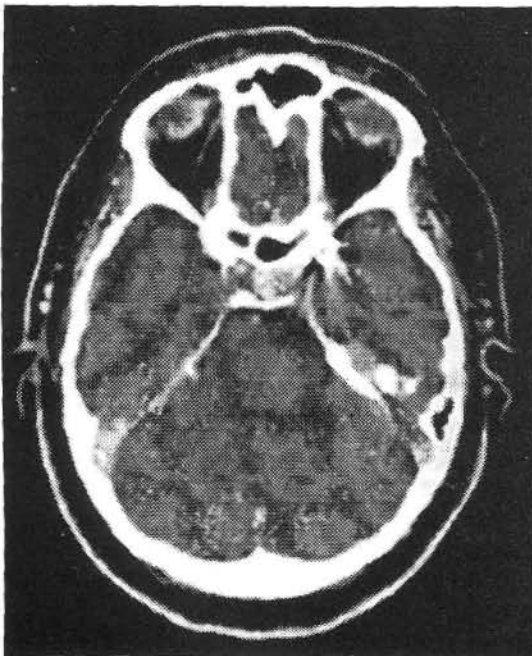


Fig 4.2 4.3 Cortes axial y coronal del TAC con contraste que muestran la masa intra y extraselar de esta paciente y el artificio producido por el clip.

IMAGENES DE LA HISTOPATOLOGIA DEL CUARTO CASO

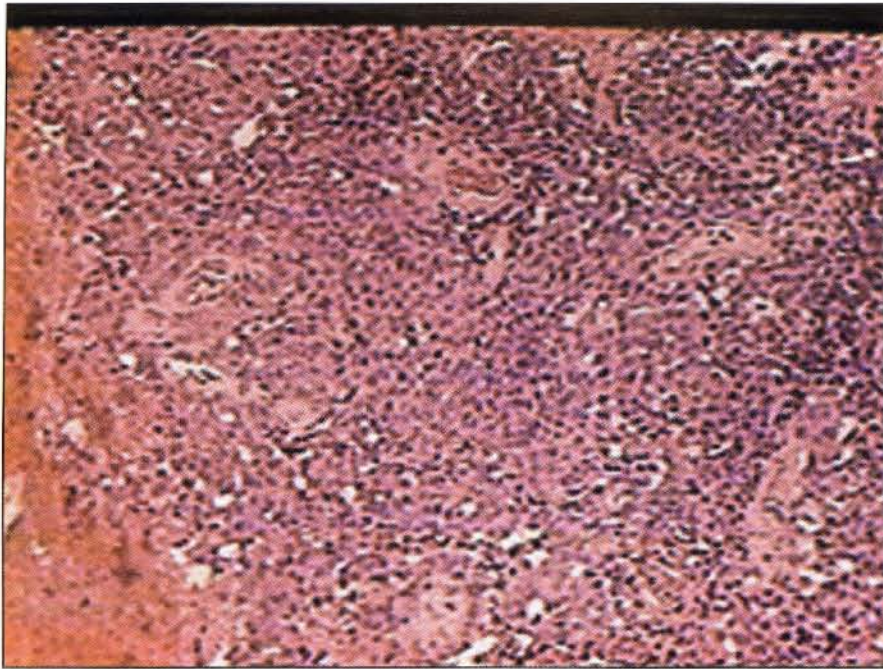


Fig 4.4

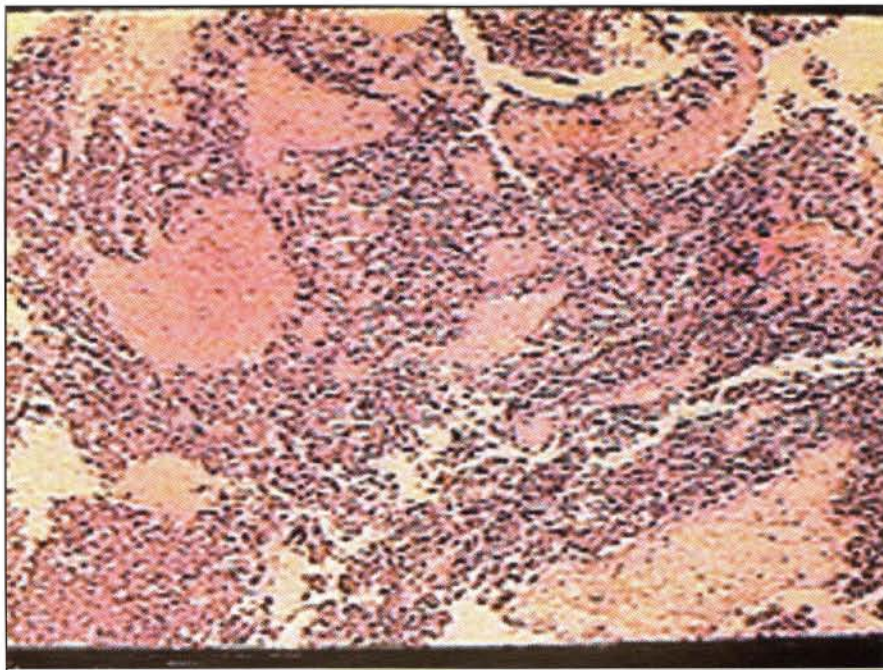


Fig 4.5

Fig 4.4 y 4.5 Adenohipófisis con células neoplásicas monomórficas con tendencia a disponerse en islotes y con citoplasma basófilo. Hay pequeñas áreas de necrosis tumoral y hay también presencia de vasos sanguíneos anormales intratumorales.

DISCUSIÓN

No existe otro órgano con una función tan imprescindible y que ocupe un espacio tan pequeño como lo es esta glándula. Regula el metabolismo, el crecimiento, el equilibrio hídrico, la reproducción, entre otros. Tiene un peso de 0,5 gramos y su diámetro es de 10 - 15 mm de diámetro. El lóbulo anterior es llamado adenohipofisis, compuesto por células secretoras epiteliales cuboideas dispuestas en cordones o nidos específicos para cada hormona. Una pars intermedia constituida por tejido fibroconectivo laxo y pequeños nidos de células pluripotenciales. La neurohipofisis o lóbulo posterior formado por escasos pituicitos (glia) y una trama de fibras nerviosas amielínicas cuyo soma se encuentra en el hipotálamo anterior. Las hormonas del lóbulo anterior son: hormona de crecimiento, prolactina, corticotrofina o ACTH; hormona estimulante del tiroides, hormona foliculo estimulante, hormona luteinizante y las del lóbulo posterior son: la hormona antidiurética y la oxitocina.

Los adenomas son tumores benignos que se originan usualmente de la adenohipofisis con una frecuencia mayor en mujeres que en hombres, con una relación de dos a uno (9). Con una edad de presentación entre los 20 y 50 años de edad. Actualmente se clasifican en microadenomas cuando miden igual o menor a 10 mm y macroadenomas cuando son mayores. Constituyen del 10 al 15% de los tumores intracraneales (9). Estos tumores se han clasificado según el análisis inmunocitoquímico de sus hormonas: adenomas productores de prolactina (30 a 45%), productores de hormona de crecimiento (17 al 20%), productores de gonadotrofinas (25%), productores de corticotrofina (10%), mixtos (10%) (9).

Existen reportes de anatomía patológica de adenomas silentes hasta en un 27% de las autopsias (11).

En nuestro hospital se operan en promedio 10 adenomas hipofisarios cada año, predominan las mujeres con una relación de dos a uno similar a la casuística mundial, la mayor prevalencia en los últimos diez años fueron los macroprolactinomas seguidos de los tumores productores de hormona de crecimiento y corticotrofina (8). La edad promedio fue de 34.5 años.

Se ha demostrado mediante análisis hormonales e histológicos, que el origen de los adenomas basófilos puede ser tanto de la adenohipofisis como del lóbulo intermedio y su comportamiento hormonal ser distinto. Los adenomas del lóbulo anterior responden a los test con dexametasona en mayor proporción que los del lóbulo intermedio, siendo éstos últimos más sensibles a la bromocriptina. Histológicamente, los adenomas de lóbulo intermedio muestran algunos nidos de células basófilas y fibras nerviosas en gran proporción (21).

ASPECTOS HISTÓRICOS

Esta patología fue descrita por el Dr. Harvey W. Cushing, nacido el 8 de abril de 1869 en Cleveland, Ohio, cuarta generación de una familia de médicos reconocidos. Fue un autodidacta que se inclinó por las ciencias neurológicas y es considerado el padre de la neurocirugía moderna (6). En 1932

describió la clínica de la Enfermedad de Cushing, llamándole al síndrome Basofilismo; estudió a tres pacientes con hipertensión arterial, obesidad centripeta y distrofia genital, en cuyas autopsias encontró un microadenoma de células basófilas y una hiperplasia suprarrenal. Fue publicado en 1938 en "Papers Relating to the Pituitary Body, Hypohypothalamus and Parasympathetic Nervous System" (5). Hoy en día la Enfermedad de Cushing, producto de una exposición prolongada a los glucocorticoides sigue siendo la misma pero, el entendimiento de la fisiopatología, el diagnóstico y su tratamiento sí han variado considerablemente.

FISIOLOGÍA NORMAL HIPOTALAMO-HIPOFISIS-SUPRARRENAL

La hormona liberadora de corticotrofina se sintetiza en el hipotálamo y es llevada por el sistema portahipofisario a la adenohipofisis. Esta hormona estimula la síntesis de un precursor común conocido como la pro-opiomelanocortina, la cual da origen a la corticotrofina, entre otros. Ésta a su vez estimula la corteza suprarrenal generando el cortisol. El cortisol un metabolito activo que estimula el catabolismo de la grasa y las proteínas para la gluconeogénesis y la glucólisis, por lo que se le conoce como glucocorticoide. El cortisol plasmático inhibe a su vez la secreción de corticotrofina y el factor liberador hipotalámico completando la retroregulación negativa.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING

El 70% de los casos de Síndrome de Cushing se deben exclusivamente a una excesiva secreción de corticotrofina por un adenoma hipofisario productor de esta hormona. Los tumores usualmente son microadenomas. El tumor surge de una célula pluripotencial común. Existen dos teorías principales sobre la génesis de estos tumores. Se ha postulado que surgen debido a una disregulación hipotalámica, hay una excesiva secreción del factor liberador de corticotrofina que conlleva a una hiperplasia de estas células secretoras (4). La segunda teoría obedece a una activación de oncogenes (10). La hipersecreción de corticotrofina causa una hiperplasia adrenocortical bilateral produciendo una hipercortisolemia que suprime la secreción hipotalámica del factor liberador y de corticotrofina por células normales.

Los adenomas pueden presentar alteraciones en sus receptores de tal manera que muchos de estos pacientes presentan respuestas incompletas a los mecanismos de supresión fisiológicos. Algunos de estos presentan respuestas exageradas a la estimulación con factor liberador hipotalámico y una disminución en la supresión con cortisol de la secreción de corticotrofina. Estos cambios se deben a mutaciones celulares en los receptores y mecanismos postreceptores. Esto explica el por qué no todos los tumores tienen el mismo comportamiento hormonal elemento que a veces hace difícil su diagnóstico endocrinológico.

Este elemento fisiopatológico dinámico evidencia la supresión del cortisol plasmático a los glucocorticoides

exógenos a dosis altas característico del Cushing producido por un adenoma hipofisiario.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y ENDOCRINOLÓGICO

El primer paso en el diagnóstico de esta enfermedad es reconocer los síntomas y signos tan característicos de la misma. Tales como: obesidad centripeta, adiposidad retrocervical, disminución de la masa muscular y debilidad, fascies pletórica, estrías purpúricas, síntomas mentales tal como depresión, osteoporosis, síndrome anatómico local, cambios en el metabolismo de la glucosa, del potasio o de la presión arterial, disminución de la libido en los hombres y virilización en las mujeres. Son algunos de los síntomas y signos más frecuentes.

En lo que respecta al diagnóstico endocrinológico se debe demostrar la hiperkortisolemia. La determinación de cortisol en orina de 24 horas representa un nivel real práctico de la secreción del cortisol. Esto por cuanto las concentraciones de corticotrofina se elevan y caen de forma periódica tanto en sujetos normales como en pacientes de Cushing. De tal manera que esta medida incorpora las concentraciones de cortisol durante todo el día. El cortisol debe medirse al menos en dos análisis consecutivos de 24 horas y determinado la creatinina en la misma muestra para corroborar que ésta sea adecuada.

Existen exámenes de supresión con dexametasona de baja dosis y de alta dosis. Dentro de los de baja dosis están el de 48 horas con 0.5 mg cada 6 horas, ocho dosis y el nocturno con 1 mg a las 11 pm. Si la secreción de cortisol es muy elevada es poco probable que la dexametasona suprima la secreción de ésta. Este examen debe reservarse para pacientes con aumentos medios del cortisol urinario. El examen de dosis grande de dexametasona 2 mg cada seis horas por ocho dosis (16 mg), distingue la Enfermedad de Cushing del Síndrome debido que en ésta existe una mínima resistencia al retrocontrol negativo de los glucocorticoides, mientras que en los demás síndromes existe una resistencia completa a suprimir la producción de cortisol y la secreción de corticotrofina. El cortisol debe disminuir en un 50% de los valores basales iniciales con el examen de supresión de dosis grande de dexametasona. Otra característica de la Enfermedad de Cushing es la pérdida del ritmo circadiano de la secreción de corticotrofina y cortisol en 24 horas, siendo el pico normal más alto a las 8 a.m. y el más bajo a las 12 m.n.

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

Actualmente se utiliza la tomografía axial computada para evaluar la anatomía ósea estrictamente. El mejor método de diagnóstico debido a la no interferencia del hueso y su distorsión es la imagen por resonancia magnética (IRM). Normalmente la glándula hipofisis presenta la misma señal que la sustancia blanca en un T1, con Gadolinium la glándula capta homogéneamente. El lóbulo posterior emite una señal más intensa en T1 debido a la presencia de los fosfolípidos en las membranas de los gránulos neurosecretorios en las neuronas de hormona antidiurética. Los adenomas no captan el medio de contraste debido a la ausencia de barrera hematoencefálica. Los

adenomas son difíciles de ver en la resonancia magnética pero hay signos indirectos tales como: la asimetría glandular, erosión selar focal, asimetría del margen superior de la convexidad de la glándula y desplazamiento del tallo hipofisiario. Pueden existir áreas de alta señal en relación con hemorragia intratumoral o bien áreas hipointensas que evidencian degeneración quística. A pesar de imágenes de resonancia magnética de alta resolución los hallazgos positivos se presentan sólo en un 50 a 60% de los casos. Tanto la tomografía como la resonancia sirven para hacer el diagnóstico diferencial a nivel intracraneal. Los pacientes deben tener un estudio tomográfico o de resonancia del tórax como de abdomen a fin de hacer el diagnóstico diferencial con los síndromes ectópicos. La resonancia es bastante útil cuando es positiva para localizar el tumor. Sin embargo, el diagnóstico es primordialmente endocrinológico.

CATETERIZACIÓN DE LOS SENOS VENOSOS PETROSOS

La vía más directa para demostrar y documentar la hipersecreción de corticotrofina es este método debido a que la hipófisis drena a los senos cavernosos que se comunican con los senos petrosos inferiores, de tal manera que después de una estimulación con factor liberador hipotalámico se puede medir la respuesta secretora de corticotrofina en los pacientes con el hiperkortisismo hipofiso dependiente. Sin embargo, dado que es un procedimiento invasivo no deja de tener complicaciones importantes además del costo y falsos negativos. Sin embargo en la actualidad se utiliza como método diagnóstico para establecer el lado de la hemihipofisectomía en caso de que en la IRM no se pueda determinar la lesión.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección en la actualidad es la adenectomía selectiva por una vía transesfenoidal mundialmente aceptada (9,11,14,18,19). Tiene los índices más altos de curación comparado con otras formas de tratamiento. Los adenomas no tienen una cápsula tumoral bien definida, sin embargo cuentan con una pseudocápsula que permite su resección. El crecimiento de estos tumores es difuso y su tamaño en ocasiones es muy pequeño por lo que una resección total es difícil. Cuando no es posible delimitar el microadenoma, se sugiere en la literatura una hemihipofisectomía del lado del cateterismo petroso con las concentraciones más altas de cortisol. En el Centro de Neuroendocrinología del Hospital General de Massachusetts controlan al paciente cuya enfermedad a tenido una remisión total con niveles de cortisol en forma periódica; en los casos hemihipofisectomizados que no tienen remisión, se les realiza una hipofisectomía total y si aun persiste el hiperkortisismo, son adrenalectomizados en forma bilateral. Estos pacientes son actualmente sometidos a radiación completando una dosis de 4500 cGy. La experiencia con las nuevas técnicas de radiocirugía como el acelerador lineal y el gamma knife, que utilizan la energía fotónica de los rayos gamma es aun limitada en el tratamiento de los tumores hipofisiarios. La irradiación disminuye la incidencia del Síndrome de Nelson.

Los pacientes que esperan algún procedimiento radical, deben ser tratados de forma temporal para controlar el hipercortisismo con inhibidores de las enzimas adrenales tales como el ketoconazole, la metyrapona y la aminoglutetimida. El primero de ellos inhibe el paso del 11-desoxicortisol a cortisol, la metyrapona inhibe la 11-beta-hidroxilación y la última de estas drogas la 20-alfa-hidroxilación. En síntesis, todas estas sustancias inhiben la esteroidogénesis adrenal.

La vía de abordaje que se utiliza en la actualidad es transesfenoidal, la morbimortalidad es la menor de todas, un 2% (9, 11). En nuestro servicio se preferido utilizar la vía transfrontal derecha para el abordaje de la región optoquiasmática, con un 0% de morbimortalidad. Todos nuestros pacientes tuvieron una evolución postoperatoria excelente y fueron dados de alta al cuarto día de la cirugía. La vía transfrontal permite una mejor visualización de la región optoquiasmática, elemento importante para lograr una adecuada descompresión de estructuras parahipofisarias tales como los nervios ópticos; también permite respetar elementos de la glándula hipofisis y preservar tejido glandular a fin de mantener la mayor función hormonal de la hipofisis residual. Se tiene un adecuado control de las arterias carótidas y de los senos cavernosos, nuevas técnicas quirúrgicas con neuroendoscopia por vía transesfenoidal permitirán el control de estas estructuras en un momento determinado.

CONCLUSIONES

1. El 70% de los casos de Síndrome de Cushing son debidos a un adenoma productor de cortisol.
2. El diagnóstico de la Enfermedad de Cushing es clínico y endocrinológico.
3. Los estudios radiológicos más adecuados para estudiar la región diencefalo hipofisaria son el TAC para estructuras óseas y la IRM para las estructuras blandas.
4. La MRI logra demostrar los microadenomas entre un 50 y 60% de los casos, apesar de imágenes de alta resolución.
5. Delimitar el adenoma a través de la IRM para una resección total no se logra en todos los casos, solo en un 75% de los mismos.
6. La presentación clínica de la Enfermedad de Cushing depende del tiempo de exposición al hipercortisismo. En todos nuestros pacientes fue aproximadamente de 3 años, presentando todos ellos signos característicos de la enfermedad.
7. La producción de cortisol es variable aun en un mismo individuo de tal forma que el método endocrinológico más seguro es la determinación de cortisol en orina de 24 hrs.
8. Los adenomas hipofisarios son más frecuentes en las mujeres y la edad de presentación es de 20 a 50 años.
9. Los adenomas productores de prolactina son los más frecuentes, luego les siguen los productores de hormona de crecimiento y los secretores de ACTH.
10. En cada paciente varía la respuesta hormonal tumoral, ya que esta depende de las características de diferenciación del

tumor y aspectos de su biología molecular como por ejemplo el número y tipo de receptores de membrana o mecanismos postreceptor, de tal forma que el comportamiento hormonal no siempre es el esperado.

11. El tratamiento de la Enfermedad de Cushing debe ser la adenoctomía selectiva.
12. El tratamiento médico con enzimas inhibitorias de la esteroidogénesis adrenal es temporal.

COMENTARIOS

Uno de los temas más interesantes para analizar, investigar y tratar, es la neuroendocrinología y en particular los adenomas hipofisarios. En el presente trabajo se analiza en forma exhaustiva la Enfermedad de Cushing, en honor indudablemente a uno de los pioneros de la neurocirugía moderna, el Doctor Harvey W. Cushing.

Es importante volver a establecer en nuestro medio la microscopia electrónica para refinar el diagnóstico de estos tumores e insentivar en el médico el diagnóstico precoz de las diferentes patologías del Sistema Nervioso.

Insto a nuestros residentes a continuar investigando y aportando nuevos elementos para enriquecer el don más valioso, el conocimiento.

ANEXOS

**TABLA DE VALORES DE REFERENCIA
LABORATORIO DE RADIOINMUNOENSAYO Y
ENDOCRINOLOGÍA DEL HOSPITAL MEXICO**

HORMONAS DE LA ADENOHIPOFISIS	VALORES DE REFERENCIA	UNIDADES
T3	0.8 A 2.1	ng/ml
T4	45 A 130	ng/ml
TSH	0.4 A 4	UI/ml
HGH	N.D A 8	ng/ml
PRL	2 A 23	ng/ml
ACTH	15 A 37	pg/dl
FSH	1 A 26	UI/ml
LH	0.6 A 105	UI/ml
CORTISOL PLASMA AM	5 A 18	µg/ml
CORTISOL PLASMA PM	2 A 13	µg/ml
CORTISOL ORINA 24 HR	40	UI/ 24 hrs
TESTOSTERONA	18 A 40	pg/ml

DEDICATORIA

EL PRESENTE TRABAJO ES DEDICADO A LOS
PROFESORES DE NEUROCIRUGÍA DEL HOSPITAL,
MEXICO

"NO IDEA IS WHOLLY NEW; WHAT IS NEW IS GETTING
PEOPLE TO ADOPT IT AND TO ACT UPON IT"
DR HARVEY W. CUSHING *

BIBLIOGRAFIA

1. Barrow DL, Mizuno J.
Management of prolactinoma mass with very high serum prolactin levels. J. Neurosurgery. 1988; 68:554-559.
2. Barrow GN, y al.
Microadenomas of the Pituitary and Abdominal, Sellar Tomograms in unselected Autopsy series. N.E.J.M. 1981; 304:155-158.
3. Cohen AR, y al.
Visual recovery after transsphenoidal removal of pituitary adenomas. Neurosurgery. 1985; 17:446-452.
4. Ezats.
Hiperplasia somatotrófica sin adenoma pituitario asociado a secreción prolongada de factores liberadores hipotalámicos. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994; 78:55:555-560.
5. Horwitz NH.
Historical Perspective. Harvey W. Cushing 1869 - 1939. Neurosurgery. 1996; 39(5):1062-1067.
6. Katrina SF, y al.
Harvey Cushing, M.D.: A Cleveland. Neurosurgery. 1995; 37(6): 1178-1186.
7. Magiakou MA, y al.
Cushing's syndrome in children and adolescents: presentation, diagnosis and therapy. N.E.J.M. 1994;331:629-636.
8. Nistor R.
Pituitary Tumor. Armed Forces Hospital Ulm, Germany - 1995;264 - 272.
10. Oldfield EH, y al.
Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for differential diagnosis of Cushing's syndrome. N.E.J.M 1991; 325:897-905.
11. Orth DN.
Cushing Syndrome a Review Article. N.E.J.M. 1995;332(12):791-803.
12. Reichlin S.
Patogénesis de los tumores pituitarios en Faglia G, y al. Adenomas Pituitarios. 1991:113-121.
13. Sigaran MF, Gei O., Cabezas C.
Patología hiofisiaria en autopsias de adultos del Hospital México. Acta Médica Costarricense. 1990;33(1):33-43.
14. Sigaran MF, Cabezas C., Gei O.
Reporte ultraestructural de dos casos de oncocitomas hipofisiarios en el Hospital México. Neuroeje. 1984;2(3):47-50.
15. Snyder PJ, y al.
Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. Am.J.Med. 1986;81:457-462.
16. Wilson CB.
A decade of pituitary microsurgery. The Herbert Olivecrona Lecture. J. Neurosurgery. 1984;61:814-833.
17. Yanovski JA, y al.
Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration: a new test to distinguish Cushing's Syndrome from pseudo-Cushing's states. JAMA. 1993;269:2232-8.
18. Zervas DT, Martin JB.
Management of Hormone Secreting Pituitary Adenomas. NEJM 1980;302:210-214.
19. Centro de Neurocirugía y Neuroendocrinología del Hospital General de Massachusetts en NY, USA.
<http://neurosurgery.mgh.harvard.edu/>
20. New York University Department of Neurosurgery USA.
<http://mcns10.med.nyu.edu/>
21. Steven W.J. Lamberts, Sun A. de Lunge, Stanislaw Z. Stefanko.
Adrenocorticotropin secreting Pituitary Adenomas Originate from the anterior or the Intermediate Lobe in Cushing's Disease: differences in the regulation of hormone secretion. J.C.E.M. 1982; 54(2). 286-291.