

Reporte de Caso



Enfermedad de Cushing: Reporte de 2 casos y revisión de literatura.

Cushing's disease: Report of two cases and literature review

Corredor A. ¹, Valvuela S. ¹, Chaves J. ¹

RESUMEN:

Descrito por primera vez en 1932, el síndrome de Cushing es una entidad clínica rara (I: 1.2-2.4 casos/millón de habitantes/ año), hasta ahora no descrita en Colombia, que ocurre como resultado de la exposición crónica a niveles anormalmente altos de cortisol u otros glucocorticoides. Su principal causa es iatrogénica por la administración exógena de glucocorticoides, sin embargo, su principal causa endógena es un adenoma hipofisiario secretor de ACTH –Enfermedad de Cushing (EC). El tratamiento ideal de la EC consiste en la resección quirúrgica del tumor, llevando a un control metabólico y resolución sintomática definitiva en la mayoría de las ocasiones, sin embargo, puede requerir de radioterapia como coadyuvante para lograr la remisión de la enfermedad. Se reportan dos casos: el primero, una paciente de 18 años que cursa con cuadro clínico de dos años de evolución de hipertensión arterial severa y aumento de peso progresivo en quien mediante estudios complementarios se documenta niveles elevados de cortisol y masa en región selar que fue tratada de forma exitosa mediante resección del tumor vía transesfenoidal. El segundo es el de una paciente de 32 años con cuadro clínico de 6 años caracterizado por cefalea, obesidad mórbida, Diabetes Mellitus tipo II con pobre control glucémico, en quien se hace el diagnóstico de enfermedad de Cushing y se trata en 2009 mediante resección de macroadenoma hipofisiario productor de ACTH, quien presenta recidiva en los 3 años siguientes. Se concluye así que la EC es una entidad rara y de difícil diagnóstico pero tratable mediante intervención neuroquirúrgica y con excelente pronóstico. Es necesario el reconocimiento de los signos clásicos de la EC por el médico general para su diagnóstico oportuno y derivación al neurocirujano.

Palabras claves: Enfermedad de Cushing, hipersecreción de la hormona adrenocorticotrófica pituitaria (ACTH), cirugía de hipófisis, cortisol, obesidad.

1. Servicio de Neurocirugía Hospital El Tunal E.S.E. Universidad Nacional de Colombia



ABSTRACT:

First described in 1932, Cushing's syndrome is a rare entity (1: 1.2-2.4 cases/million inhabitants/year), up to now not described in Colombia, that occurs as the result of chronic exposure to abnormally high levels of cortisol and other glucocorticoids. Its main cause is iatrogenic by exogenous administration of glucocorticoids, however, its main endogenous cause is an ACTH-secreting pituitary adenoma – Cushing's disease (CD). Ideally, the treatment consists in surgical resection of the tumor leading to metabolic control and symptomatic resolution in most cases, however, others may require radiation as an adjuvant therapy to the surgical treatment to achieve remission of the disease. We present two case reports: the first one is an 18-years old female patient with two years of severe hypertension and progressive weight gain, in which extension studies revealed high levels of cortisol and a sellar mass. Transsphenoidal tumor resection was successfully performed. The second case is a 32-years old female patient with headache, morbid obesity, type II Diabetes Mellitus with poor glycaemic control, diagnosed with CD and treated in 2009 with resection of a ACTH-producer pituitary macroadenome which relapsed after 3 years, requiring a second curative intervention. Therefore, we can conclude CD is a rare and difficult diagnosis with a neurosurgical treatment and an excellent prognosis. It's necessary for the general physician to recognize the classical symptoms of CD for an early diagnose and referral to the neurosurgeon.

Key Words: Cushing's disease, pituitary ACTH hypersecretion, pituitary surgery, cortisol, obesity.

INTRODUCCION

El síndrome de Cushing descrito por primera vez en 1932 por Harvey W. Cushing, es el resultado de la exposición crónica a niveles altos anormales de cortisol u otros glucocorticoides (1). La enfermedad de Cushing (EC) se define como un hipercortisolismo secundario a una producción excesiva de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) por un tumor hipofisario de células

corticotropas (2). La primera causa del síndrome de Cushing es iatrogénica por la administración exógena de glucocorticoides (3). Sin embargo, en los adultos jóvenes y niños la causa endógena más común de síndrome de Cushing es la EC con aproximadamente 68% de los pacientes (4, 5). Es una entidad clínica muy rara, se calcula que tiene una incidencia de 1.2-2.4 casos por

millón de habitantes por año (6), sin embargo en Colombia se desconoce su epidemiología.

Los adenomas hipofisarios (AH) son neoplasias benignas del sistema nervioso central originadas en uno de los cinco tipos celulares de la hipófisis anterior (7, 8). Aquellos derivados de células corticotropas producen ACTH e inducen la sobreproducción de cortisol, produciendo un fenotipo clínico característico que abarca todos los componentes de un síndrome metabólico: obesidad central, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión, debilidad muscular, hirsutismo, disfunción psicológica y osteoporosis (9,10). También presentan signos semiológicos típicos de facies de luna llena, mejillas rubicundas, joroba de búfalo y estrías cutáneas rojo vinosas (11). Cuadro clínico que a pesar ser atractivo semiológicamente pocas veces es reconocido de forma temprana.

Aunque tiene características histológicas benignas (12) los tumores de hipófisis hipersecretantes de ACTH se han asociado con una morbilidad

significativa y muerte prematura, por lo que se diagnóstico temprano tiene un impacto positivo en el paciente (13). Por lo general, la resección quirúrgica por vía transesfenoidal es el tratamiento de primera línea en la EC, (14) con tasas de éxito descritas del 80% (15) (otros autores refieren del 50-90%) (13). A su vez, una hipofisectomía subtotal (85-90%) es usual en pacientes sin adenomas claramente identificables (15). Algunos pacientes, sin embargo, no van a lograr una remisión sostenida después de la cirugía transesfenoidal. En estos pacientes la opción de tratamiento incluye reintervención quirúrgica transesfenoidal, radioterapia (incluye radiación fraccionada convencional y radiocirugía estereotáctica) y terapia médica (13).

El propósito del presente artículo es reportar una serie de dos casos diagnosticados con enfermedad de Cushing, su tratamiento quirúrgico y evolución clínica en el seguimiento postoperatorio a los doce meses, realizado por parte del servicio de Neurocirugía del Hospital el Tunal E.S.E. en Bogotá, Colombia.

CASO CLÍNICO 1:

Una mujer de 18 años quien ingresa a la consulta externa del servicio de neurocirugía, remitida del servicio de endocrinología con diagnóstico de síndrome de Cushing adicional a microadenoma hipofisario. Presentaba cuadro clínico de aproximadamente dos

años de evolución consistente en cefalea periódica hemicraneana izquierda tipo punzante de características progresivas asociado a un aumento de peso con distribución centrípeta y edema en manos junto a cifras de presión arterial



persistentemente elevadas (161/116 mmHg). En el estudio etiológico de hipertensión arterial secundaria se documenta hipercortisolemia (ver Tabla 1). Al examen físico se encontró talla baja, cara de luna llena, acantosis nigricans en región cervical, “joroba de búfalo”, obesidad de predominio troncular (Figura 2) estrías violáceas en abdomen y miembros inferiores, (Figura 3) poca expresión de caracteres sexuales secundarios.



Figura 2: apariencia de la paciente previa a la cirugía, con facies de luna llena, obesidad central con abdomen protuberante y extremidades delgadas.



Figura 3: estrías violáceas en abdomen y miembros inferiores.

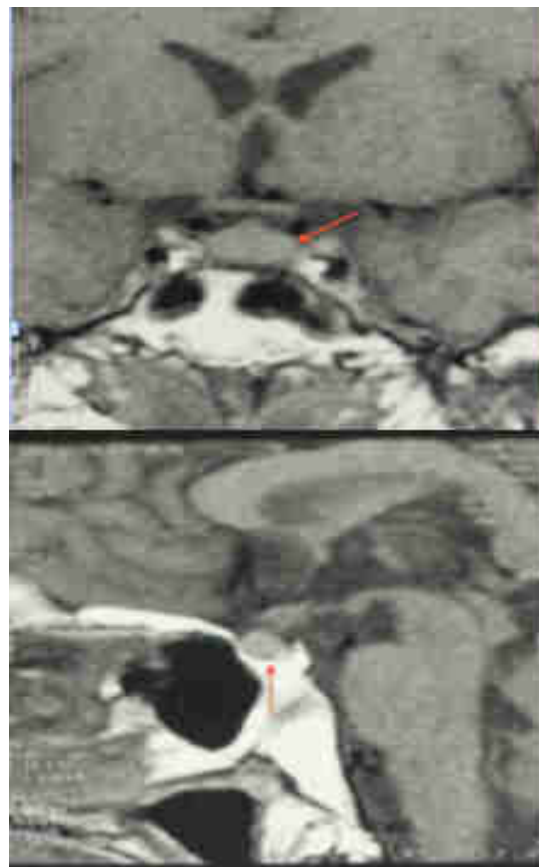


Figura 4: Resonancia magnética nuclear en T1 donde se evidencia adenoma hipofisario.

Dentro de los hallazgos paraclínicos se encuentran:

Tabla 1. Parámetros en el Caso 1

ACTH	74.5 Pg/ml (0-60)
Cortisol libre urinario	637 ug/24h (11-17 años 6.5 – 42 ug/24h)
cortisol A.M	270 ng/ml (50 – 250)
Prueba de supresión de dexametasona	2.7 ng/dl no suprime
Prolactina	15.2 ng/ml (mujeres 4.79 – 23.3)
FSH	8.37 mIU/ml
LH	3.54 mUI/ml
Insulina	13.70 uUI/ml
T4	1.09 ng/dl
10 feb 2014 T4 libre	1.29 ng/gl (0.8 – 2.0)
Volumen urinario 24 h	4050 ml (adulto 800 – 2000 ml)

Los signos vitales evidenciaban cifras de presión arterial persistentemente elevadas a pesar de manejo médico instaurado. En resonancia magnética se encuentra masa con diámetro de 10 mm

en región selar hipointenso en T1 y T2 compatible con adenoma hipofisario. (Figura 4.)

Fue necesario postergar la intervención quirúrgica hasta lograr el control óptimo de cifras de presión arterial puesto que requirió de cuatro medicamentos antihipertensivos a dosis máxima y sedación. El abordaje vía endoscópica se realizó con apertura del seno esfenoidal y piso selar encontrándose lesión de consistencia cauchosa – sólida, con resección total de la misma que requiere coagulación intralesional y dural. (Figura 5 y 6)

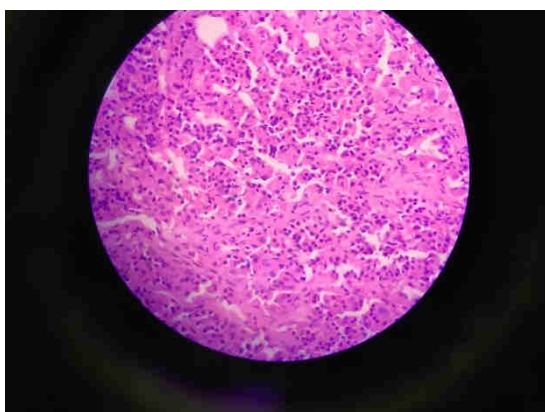


Figura 6: Placa con corte de adenoma hipofisario. Aumento 40 X

En posoperatorio inmediato presenta hipernatremia persistente y gasto urinario elevado, considerándose diabetes insípida central por déficit de hormona antidiurética por lesión hipofiso-hipotalámica, cuadro que resolvió exitosamente con la administración de vasopresina y carbamazepina.

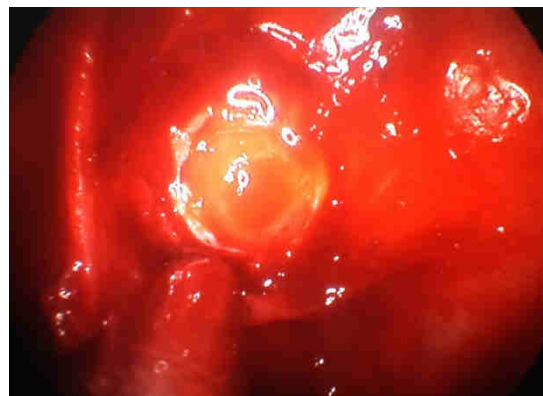


Figura 5: Tumor selar (visión intraoperatoria)

En el control de seguimiento de tres meses se encontró evolución clínica favorable de la enfermedad con mejoría notable del cuadro clínico por reducción de la obesidad centrípeta, mejoría de la facie de luna llena, cuello sin acantosis nigricans, reducción de las estrías violáceas, normalización de la presión arterial sin medicación y pérdida de 12 kg de peso; (Figura 7) En control a 12 meses los parámetros clínicos y paraclínicos estaban sin cambios significativos y una nueva resonancia magnética (RM) cerebral evidenciaba ausencia de lesión residual en T1. (Figura 8)



Figura 7: paciente posoperatorio 3 meses después, cuello sin acantosis nigricans, con reducción de facies de luna llena y reducción de obesidad centrípeta.

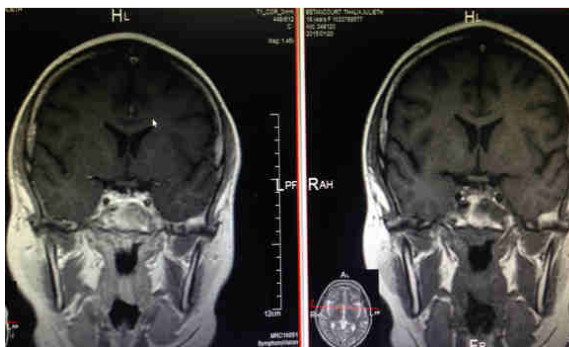


Figura 8: RM cerebral en T1 donde no se evidencia presencia de adenoma de hipófisis.



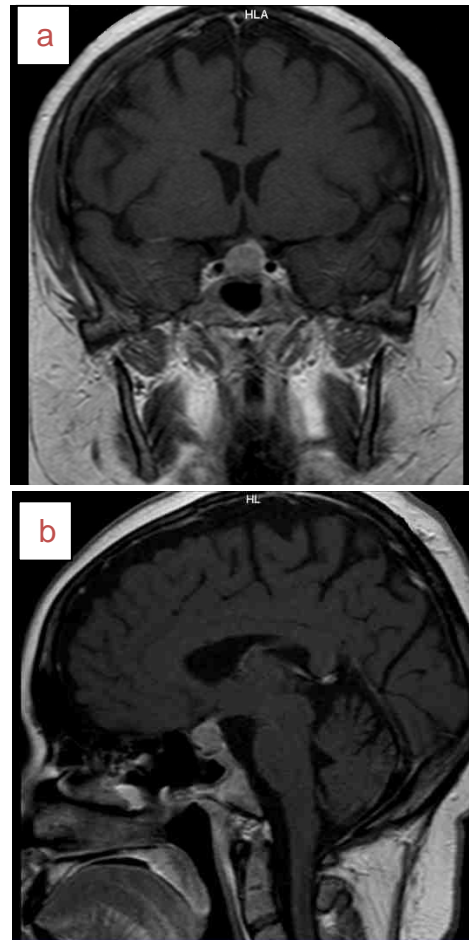
CASO CLÍNICO 2

Mujer de 32 años, vista en consulta externa por primera vez en 2009, con cuadro clínico de 6 años de evolución dado por cefalea constante progresiva concomitante a disminución de la agudeza visual, hirsutismo facial y aumento progresivo de peso con obesidad central. Al examen físico se le encuentran facies de “luna llena”, hemianopsia bitemporal, “joroba de búfalo” (figura 9). En hallazgos paraclínicos se encuentra hiperglucemia y hemoglobina glicosilada elevada para lo cual recibió manejo farmacológico con metformina. Se realizó resonancia magnética cerebral que evidenció lesión isointensa en T1 uniforme localizada en región selar (figuras 10 Y 11), sugerente de macroadenoma hipofisario y se opta por resección de tumor selar por vía transesfenoidal. Continuó con manejo médico del sobrepeso y de Diabetes Mellitus tipo 2 con metformina, pero debido a valores glicémicos persistentemente elevados (>200 mg/dl) y a glucometrías fluctuantes se cambia el tratamiento por un esquema de insulina glargina 25-0-15 U más insulina cristalina 30 U preprandial por parte del servicio de medicina interna.

En el curso de los tres años siguientes presentó nuevo cuadro de cefalea constante de intensidad moderada que no cedía con AINES por lo cual reconsulta. Al examen físico se evidenció reaparición de las facies de “luna llena”, hemianopsia bitemporal sin otro déficit neurológico, “joroba de búfalo” debido a una acumulación de grasa en la parte posterior del cuello, obesidad central evidente (abdomen que sobresale y los brazos y piernas delgados), e insuficiencia venosa superficial. Se decide realizar nuevo estudio imagenológico dado el antecedente quirúrgico y se encontró masa en región selar de similares características al primer estudio, por lo que se opta por una nueva resección de macroadenoma hipofisario productor de ACTH recidivante por la misma vía del procedimiento anterior.



Figura 9. Paciente con facies de "luna llena", hemianopsia bitemporal, "joroba de búfalo" y obesidad central. Características de Síndrome de Cushing.



Figuras 11 (a y b): RMN de silla turca, corte coronal y sagital. Lesión hiperintensa localizada en región selar, de bordes definidos sin infiltración a estructuras adyacentes, con efecto de masa por delante del quiasma óptico. Seno esfenoidal amplio, con calcificación de pared posterior adyacente a masa hipofisaria.

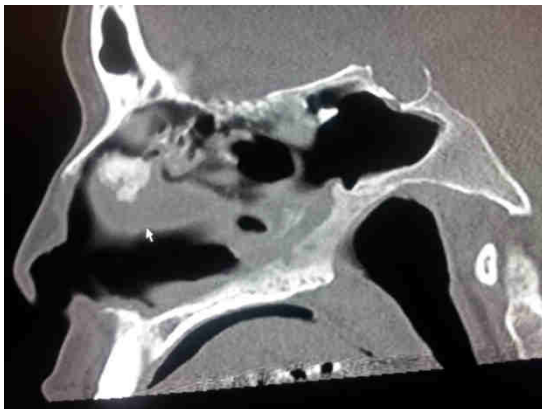


Figura 10: TAC silla turca. Seno esfenoidal amplio, silla turca difusamente ampliada sin invasión.

Se realiza abordaje transesfenoidal endoscópico (Figuras 12 y 13), tomándose fluoroscopia luego de fijación de guía de reparo anatómico (Figura 14) tras la visualización del seno esfenoidal con endoscopio. Con Gubia Kerrison se abre silla turca, identificándose duramadre; al hacer la incisión se evidencia y reseca tumor en su totalidad (Figura 15). Se hace hemostasia, se deja sellante fibrilar de fibrina e injerto dural de tejido adiposo proveniente del abdomen para

contener salida de líquido cefalorraquídeo.



Figura 12: abordaje transesfenoidal por endoscopia por ORL.

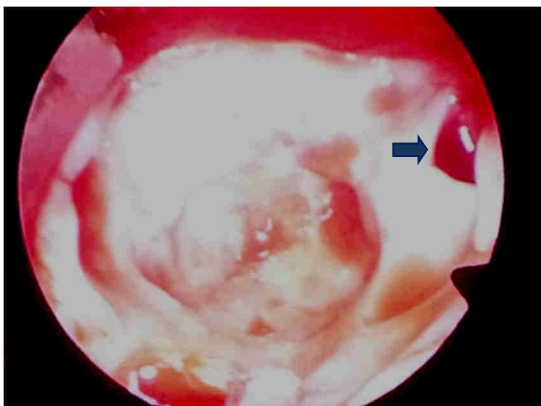


Figura 13: vista endoscópica de silla turca a través del seno esfenoidal. *Flecha:* lugar de antigua resección.

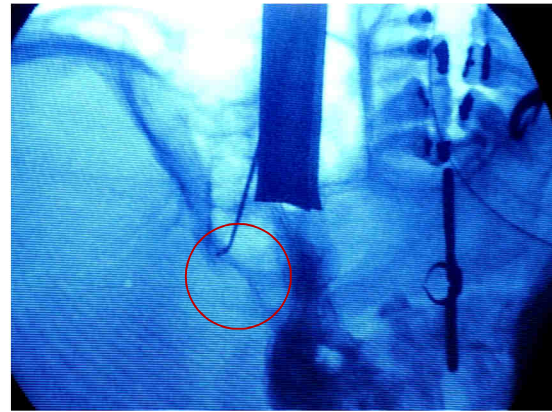


Figura 14: Rx y fluoroscopia luego de fijación de guía de reparo anatómico.

En el postoperatorio hay mejoría de cefalea y en controles subsecuentes, los síntomas y signos clásicos de la EC han ido paulatinamente disminuyendo junto a un mejor control glicémico.

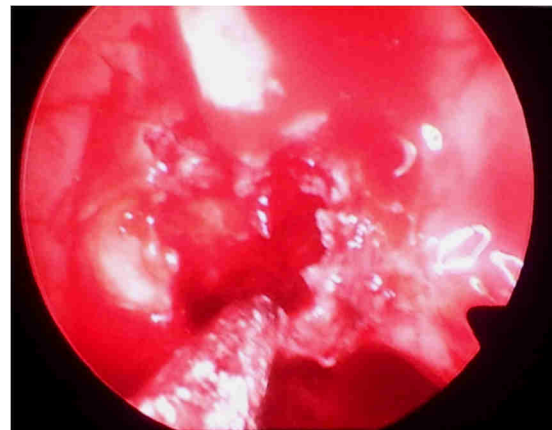


Figura 15: visualización por endoscopia y resección de macro adenoma de hipófisis.

DISCUSIÓN

Esta serie de dos casos se presenta con el objetivo de evidenciar la complejidad del diagnóstico clínico de la EC, pues a pesar de un cuadro clínico característico de síndrome de Cushing, fue necesario para llegar a un diagnóstico definitivo aproximadamente dos años de estudios

complementarios, dado que pese a ser una entidad clínica ampliamente descrita en la literatura médica, no existe información científica como reportes de caso de su fenomenología o patrón de ocurrencia en la población colombiana, lo que provoca un

desconocimiento amplio de la enfermedad y evita un diagnóstico temprano. La búsqueda de la etiología de la hipertensión arterial refractaria en el primer caso fue el signo clínico que orientó al médico hacia una causa hormonal. El diagnóstico de la enfermedad está basado en la identificación de cifras elevadas de glucocorticoides aunado a la evidencia imagenológica de masa selar en RMN cerebral, que sin embargo en más de un tercio de los pacientes no es evidente. Junto a pruebas de laboratorio endocrinológicas como la estimulación CRH, estimulación de desmopresina y la ausencia de supresión de la secreción de ACTH con la administración de dosis bajas de Dexametasona, pero que a dosis muy elevadas si permite supresión hormonal, se llega a un diagnóstico definitivo. Sin embargo, cuando un microadenoma no es identificado, el gold standard para diagnóstico continúa siendo la toma de muestra del seno petroso inferior (11).

En el primer caso, después de más un año de consultas y paraclínicos complementarios analizados por medicina general sin sospecha de EC se encontraron niveles de cortisol libre de 637 ug/mL, dada la posibilidad de una causa de origen central se llevó a la realización de una resonancia magnética cerebral donde se evidenciaba la lesión pituitaria característica, junto con resultados endocrinológicos positivos para EC con prueba de supresión con Dexametasona de 2,7 ng/dL más un cuadro clínico característico y completo, pero solo a

partir de este punto se inició el manejo integral por neurocirugía.

Respecto al tratamiento, la bibliografía refiere como primera opción la hipofisectomía vía transesfenoidal. El cuadro clínico de síntomas y signos característicos de hipercostisolismo empiezan a mejorar tan solo unas semanas después del procedimiento quirúrgico tal como ocurrió con las pacientes de los casos, se evidencio el éxito del tratamiento quirúrgico al lograr el control de hipertensión arterial, el control fenotípico característico de la enfermedad con una gran pérdida de peso y redistribución de tejido graso corporal además de ausencia de adenoma hipofisario en el control imagenológico. La terapia de reemplazo con corticoesteroides se hace necesaria en los pacientes para la insuficiencia adrenal mientras la función basal se recupera. Es de vital importancia tener en cuenta para el manejo posoperatorio del paciente que, aunque los niveles de cortisol estén normales, se puede generar una insuficiente respuesta al stress en estos pacientes, por lo cual se recomienda un seguimiento por consulta externa más estricto de lo normal durante los primeros meses mientras el eje hipotalámico – hipofisario - adrenal se estabiliza y así mismo se vigila la complicación esperada y evidenciada de diabetes insípida central, la cual se presentó en las pacientes pero fue de corrección adecuada y oportuna.

A largo plazo como se pudo determinar en el segundo caso expuesto, existe el



riesgo de recurrencia con la posibilidad de panhipopituitarismo secundario a una nueva intervención quirúrgica y/o recidiva tumoral con compresión o

apoplejía hipofisaria por lo cual el seguimiento de estos pacientes debe permanecer por varios años después de la resección quirúrgica.



CONCLUSIÓN

Dentro del síndrome de Cushing existe la EC como principal causa endógena en los grupos de edad previamente mencionados y que es un diagnóstico no considerado por desconocimiento de la enfermedad en los centros de atención primaria o en las consultas médicas generales de primera vez. Es de vital importancia para los pacientes su detección precoz debido al riesgo de pérdida visual irreversible por efecto compresivo que la masa sellar causa

sobre el quiasma óptico (Caso Clínico 2) así como sobre los otros pares craneales que surcan el seno cavernoso, todo aunado a los deletéreos efectos del hipercortisolismo crónico y el riesgo para la vida consecuente del síndrome metabólico asociado, por lo cual se hace imperativo incrementar la cantidad de información a la cual tiene acceso el personal médico por el impacto positivo que tiene para salud de la población el diagnóstico temprano de la EC.

REFERENCIAS:

1. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Bull Johns Hopkins Hosp 1932; 50.
2. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1526-1540.
3. Gail Galasko Cushing's Disease Reference Module in Biomedical Sciences, from xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, 2007, Pages 1-4.
4. Orth DN. Cushing's syndrome. N Engl J Med 1995; 332: 791-803.
5. Nicholas A. Tritos, Beverly M.K. Biller, Chapter 15 - Cushing's disease, In: Eric Fliers, Márta Korbonits and Johannes A. Romijn, Editor(s), Handbook of Clinical Neurology, Elsevier, 2014, Volume 124, Pages 221-234
6. Sameer A. Sheth, Sarah K. Bourne, Nicholas A. Tritos, Brooke Swearingen, Neurosurgical Treatment of Cushing Disease, Neurosurgery Clinics of North America, Volume 23, Issue 4, October 2012, Pages 639-651
7. Brain Tumors (Third Edition) ELSEVIER. 2012, Pages 692-722. Diagnostic considerations and surgical results for hyperfunctioning pituitary adenomas. Edward R. Laws Jr, John A. Jane Jr, and Kamal Thapar
8. Fahlbusch R, Buchfelder M, Muller OA. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease. J R Soc Med 1986;79:262-269
9. Leal- Cerro A. Silva Muñoz H, Venegas Moreno E, Astorga Jimenez R, Síndrome de Cushing. En: Tresguerres Jesus AF, Aguilar Benitez de Lugo E, Devesa Mugica J, Moreno Esteban B (eds). Tratado de Endocrinología Básica y Clínica Vol 1. Editorial Síntesis 2000 pp 1070- 1080

10. Lahera Vargas M, da Costa CV. Prevalence, etiology and clinical findings of Cushing's syndrome. *Endocrinol Nutr* 2009; 56: 32-39.
11. Pablo Abellán Galiana, Carmen Fajardo Montañana, Pedro Antonio Riesgo Suárez, José Gómez Vela, Carlos Meseguer Escrivá, Vicente Rovira Lillo, Factores pronósticos de remisión a largo plazo tras cirugía transesfenoidal en la enfermedad de Cushing, *Endocrinología y Nutrición*, Volume 60, Issue 8, October 2013
12. Liu JK, Fleseriu M, Delashaw JB, Ciric IS, Couldwell WT. Treatment options for Cushing disease after unsuccessful transsphenoidal surgery. *Neurosurgical FOCUS* [Internet]. 2007 Sep [cited 2012 Sep 22];23(3):1-7. Available from: <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/FOC-07/09/E8>
13. Patil CG, Lad SP, Harsh GR, Laws ER, Boakye M. National trends, complications, and outcomes following transsphenoidal surgery for Cushing's disease from 1993 to 2002. *Neurosurgical FOCUS* [Internet]. 2007 Sep [cited 2012 Sep 22];23(3):1-6. Available from: <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/FOC-07/09/E7>
14. Gross B a., Mindea S a., Pick AJ, Chandler JP, Batjer HH. Medical management of Cushing disease. *Neurosurgical FOCUS* [Internet]. 2007 Sep [cited 2012 Sep 22];23(3):1-6. Available from: <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/FOC-07/09/E10>
15. Anthony P. Heaney & Shlomo Melmed. Molecular targets in pituitary tumours. *Nature Reviews Cancer* 4, 285-295 (April 2004).doi:10.1038/nrc1320



Correspondencia:

Alex Francisco Corredor Carrillo

Email: afcorredorc@unal.edu.co

Recibido : 11/06/17

Aprobado : 30/06/17

Conflicto de intereses : Los autores declaran no presentar conflicto de intereses