



## Artículo de consenso

# Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing

Espinosa de los Monteros-Sánchez AL,\* Valdivia-López J,\*\* Mendoza-Zubieta V,\* Mercado-Atri M,\*  
 Gómez-Pérez F,\*\*\* Vergara-López A,\*\*\*\* Romero-Zazueta A,\*\*\*\*\* Hernández-García I,\* Reza-Albarrán A,\*\*\*  
 Portocarrero-Ortiz L,\*\*\*\*\* Cortinas-López L,\*\*\*\*\* Rangel-Sánchez G,\*\*\*\*\*  
 González-Villaseñor G,\*\*\*\*\* Martínez-Sibaja C,\*\*\*\*\* Orozco R\*\*\*\*\*

\* Servicio de Endocrinología. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

\*\* Servicio de Endocrinología. Hospital de Especialidades "Miguel Hidalgo", Aguascalientes, Ags.

\*\*\* Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

\*\*\*\* Servicio de Endocrinología. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

\*\*\*\*\* Servicio de Endocrinología. Hospital General de Culiacán.

\*\*\*\*\* Endocrinología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez.

\*\*\*\*\* Servicio de Endocrinología. Hospital General de México.

\*\*\*\*\* Servicio de Endocrinología. Centro Médico de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jal.

\*\*\*\*\* Centro de Estudios y Servicios en Salud, Universidad Veracruzana. Veracruz, Ver.

Correspondencia:

Espinosa de los Monteros-Sánchez AL  
 Servicio de Endocrinología.

Hospital de Especialidades  
 del Centro Médico  
 Nacional Siglo XXI, IMSS.

Av. Cuauhtémoc Núm. 330

Col. Doctores, 06725 México, D.F.

E-mail: analems@hotmail.com

Fecha de recepción: 10-Diciembre-2007

Fecha de aceptación: 17-Diciembre-2007

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing (SC) se presenta como consecuencia de la exposición prolongada a glucocorticoides. El síndrome de Cushing exógeno, resultado de la administración de estos compuestos, es la causa más común. El SC endógeno es menos frecuente y se debe a un exceso en la producción de cortisol, como resultado de un tumor productor de ACTH, el cual puede ser de origen hipofisiario (Enfermedad de Cushing, 70% de los casos), o ectópico (15%); o bien debido a una lesión suprarrenal (adenoma, carcinoma o hiperplasia).<sup>1</sup>

El cuadro clínico del SC es muy variable e incluye obesidad central, acumulación de grasa a nivel cervical y supraclavicular, atrofia muscular, estrías venosas en abdomen, irregularidades menstruales, alteraciones cardiovasculares, metabólicas y psiquiátricas y osteoporosis. El retraso en el diagnóstico y la dificultad para lograr la curación contribuyen a su elevada morbi-mortalidad.

Debido a la variabilidad clínica y bioquímica de los pacientes, el diagnóstico del SC no siempre es fácil, lo que ha llevado a proponer diferentes formas para su estudio.<sup>1-17</sup> En los últimos años se han hecho evidentes situaciones que pueden hacerlo todavía más complicado:

- Variabilidad metodológica en las mediciones hormonales y por lo tanto dificultad para adoptar criterios uniformes de diagnóstico y curación.
- Necesidad de pruebas bioquímicas que permitan hacer diagnóstico diferencial con pseudo-Cushing (en pacientes con antecedente de alcoholismo o depresión).<sup>3,4</sup>
- Formas atípicas del SC: "Cushing leve" como causa de síndrome metabólico, diabetes mellitus<sup>18</sup> o hipertensión arterial de difícil control en pacientes que tienen escasas manifestaciones clínicas y desórdenes bioquímicos sutiles; Cushing "subclínico" en pacientes con hallazgo incidental de tumor suprarrenal<sup>19</sup> o hipofisiario; y "Cushing cíclico".
- La identificación cada vez mayor de pacientes con SC por causas que anteriormente se consideraban poco frecuentes como el SC ectópico,<sup>20-22</sup> así como por adenoma único o hiperplasia suprarrenal bilateral secundarios a la expresión aberrante de ciertos receptores.<sup>23</sup>
- Menor sensibilidad y especificidad de ciertas pruebas diagnósticas, en comparación a lo previamente reportado, lo cual ha sido evidente al aplicarlas en poblaciones diferentes y en un mayor número de pacientes.<sup>24</sup>
- La falta en nuestro país de ciertos recursos necesarios para el diagnóstico.

Tomando en cuenta lo anterior, surge la necesidad de buscar acuerdos que permitan contribuir a la disminución de la variabilidad en el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes con SC y a la mejora de la práctica clínica. Es en este contexto que con el apoyo de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, se llevó a cabo en la Ciudad de México en julio de 2007 una reunión nacional en la que participaron especialistas de todo el país, cuyos objetivos fundamentales fueron discutir los aspectos más importantes en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad y emitir una serie de recomendaciones que faciliten la evaluación y manejo de los pacientes.

### Acuerdos

- El estudio y las propuestas de tratamiento de los pacientes deben ser realizados por médicos endocrinólogos.
- El estudio de los pacientes con sospecha de SC deberá ser llevado a cabo en los Centros Especializados que cuenten con la mayor disponibilidad de recursos, a los cuales tenga acceso el paciente.
- El estudio inicial de los pacientes deberá ser siempre bioquímico, es decir, mediante el análisis hormonal. El o los estudios de imagen que se requieran (Resonancia magnética de hipófisis, tomografía de glándulas suprarrenales o tomografía de tórax) deberán realizarse una vez que se confirme el diagnóstico de hipercortisolismo y de que el resultado de la(s) prueba(s) bioquímicas de localización haya orientado hacia el origen del mismo.
- El tratamiento de los pacientes deberá ser llevado a cabo en el Centro Especializado al cual se tenga acceso, donde se cuente con la mayor disponibilidad de recursos y en el que exista la mejor experiencia en cirugía de hipófisis, glándulas suprarrenales y tórax (esta última en el caso de pacientes con Cushing ectópico).

## DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE CUSHING

### Pruebas de escrutinio

Tienen como objetivo demostrar un aumento en la producción de cortisol, lo cual sucede en forma autónoma debido a la pérdida de regulación de las asas de retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Está indicado realizarlas en pacientes con sospecha clínica de hipercortisolismo, y en poblaciones de alto riesgo como son:

- Pacientes con DM2 de difícil control.<sup>7,18</sup>
- Pacientes con HFS de difícil control.
- Pacientes con obesidad de rápida progresión y difícil control.

Pacientes menores de 65 años con osteoporosis severa y otro dato clínico que sugiera hipercortisolismo.

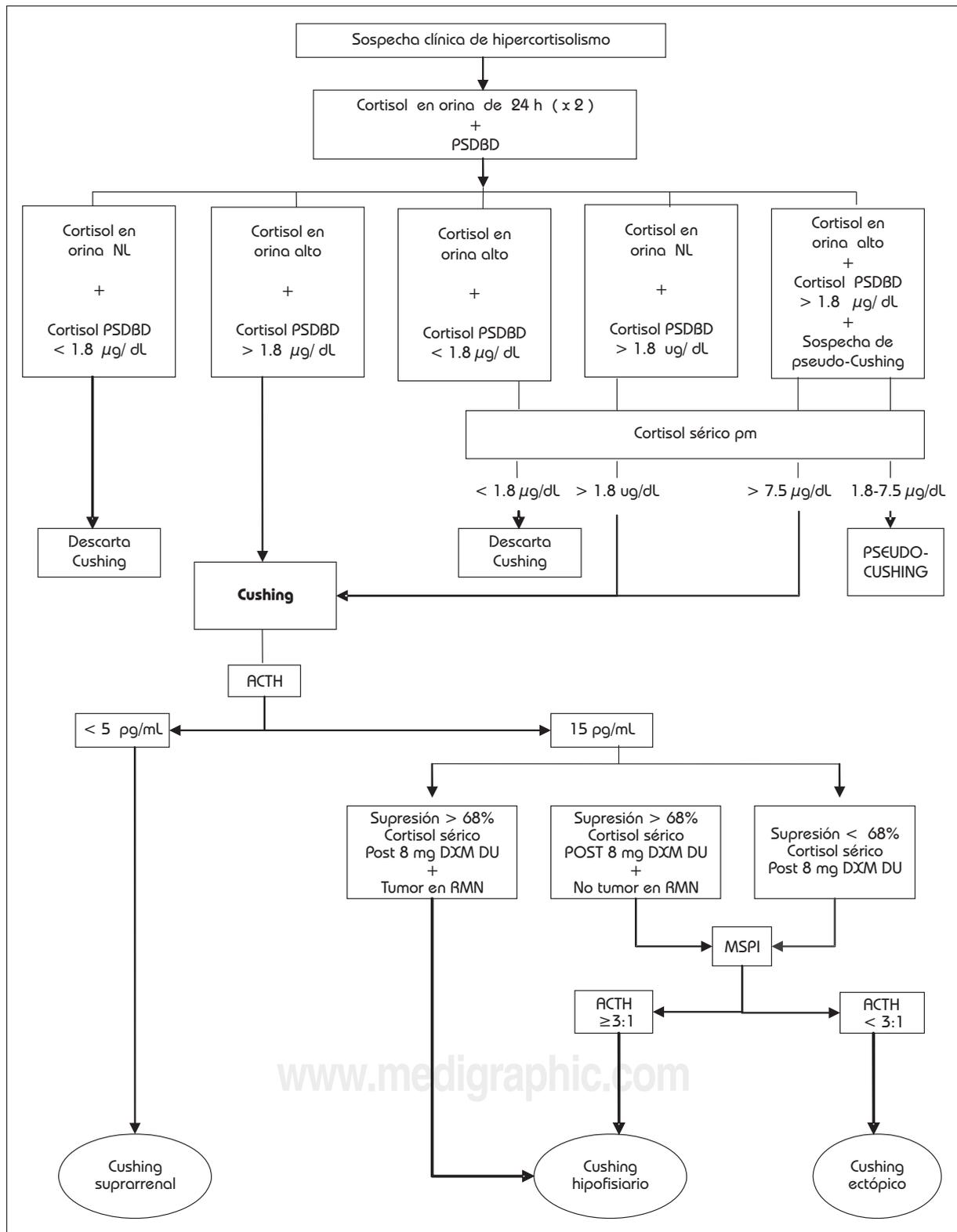
Pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos y otro dato clínico que sugiera hipercortisolismo.

Para el escrutinio se requerirá de pruebas altamente sensibles, de ahí que se sugiera realizar la medición de *cortisol libre en orina de 24 h* y la *prueba de supresión con dosis baja de dexametasona (PSDBD)* (Figura 1).

Con la determinación de *cortisol libre en orina de 24 h* es posible cuantificar la producción diaria del cortisol no unido a proteínas. Idealmente debe ser procesado mediante algún tipo de separación cromatográfica (HPLC con espectrometría de masa) que permita separarlo de otros metabolitos, y posteriormente utilizar un inmunoensayo como método de detección.<sup>8</sup> Realizado bajo estas condiciones, se considera un nivel normal de cortisol aquél menor de 50  $\mu\text{g}/\text{día}$ . Cuando no se utilizan técnicas de separación cromatográfica para medir cortisol y se emplea un RIA como método de detección (la mayoría de los sitios en nuestro país), se considera como normal un nivel menor a 100  $\mu\text{g}/\text{día}$ . En pacientes con sospecha de Cushing leve se sugiere medir el cortisol urinario en 2 ó 3 ocasiones debido a las fluctuaciones diarias en su producción.<sup>7</sup> Tiene el inconveniente de que puede encontrarse moderadamente elevado en pacientes con pseudo-Cushing.<sup>6</sup>

La *PSDBD* puede ser realizada mediante la administración de 1 mg de dexametasona en una sola dosis oral a las 23:00 horas (midiendo el efecto sobre el cortisol sérico a las 8:00 h del día siguiente), o bien mediante la administración de 0.5 mg de DXM cada 6 horas durante dos días seguidos (midiendo efecto sobre el cortisol sérico de las 8:00 h del día siguiente o sobre cortisol en orina de 24 h). Debido a la facilidad para administrar dexametasona en una sola dosis y para realizar una sola medición de cortisol sérico, nosotros sugerimos que la prueba sea realizada de esta forma. Se considera como normal un nivel de cortisol sérico menor de 1.8  $\mu\text{g}/\text{dL}$  después de la administración de dexametasona.<sup>9</sup> Los pacientes con pseudo-Cushing pueden tener supresión anormal del cortisol durante la prueba.<sup>4</sup>

- Un nivel normal de *cortisol libre en orina de 24 h* y la supresión del cortisol sérico a menos de 1.8  $\mu\text{g}/\text{dL}$  durante la *PSDBD* excluyen la presencia de hipercortisolismo.
- Un nivel elevado de *cortisol libre en orina de 24 h* y la ausencia de supresión del cortisol sérico a menos de 1.8  $\mu\text{g}/\text{dL}$  durante la *PSDBD* confirman la presencia de hipercortisolismo.



PSDBD = Prueba supresión dosis baja dexametasona, DXM = Dexametasona

Figura 1. Diagnóstico de síndrome de Cushing.

En aquellos casos en los que exista discordancia en los resultados de las pruebas de escrutinio, es decir, que se presente supresión normal de cortisol durante la *PSDBD* pero un nivel elevado de cortisol en orina de 24 h, o bien ausencia de supresión del cortisol durante la *PSDBD* pero cortisol en orina de 24 h normal, así como en los pacientes en los que exista alta sospecha de pseudo-Cushing, se sugiere realizar *medición de cortisol nocturno*, ya que esta prueba ha mostrado tener los mejores índices de sensibilidad.<sup>4,5</sup> Consiste en la toma de una sola muestra de sangre o saliva, la cual debe realizarse a las 23:00 ó 24:00 h. En nuestro país no existen actualmente Centros en los que se mida cortisol salival. La determinación de cortisol sérico tiene el inconveniente de que la muestra debe tomarse con el paciente libre de estrés, y por lo tanto previamente canalizado, de ahí que se sugiera su realización únicamente en los casos anteriormente mencionados. Se considera como normal un nivel menor de 1.8 µg/dL.<sup>5</sup> En los pacientes con pseudo-Cushing es posible observar niveles mayores de 1.8 µg/dL, pero menores de 7.5 µg/dL<sup>4</sup> (Figura 1).

En aquellos casos en los que no sea posible hospitalizar al paciente para la medición de cortisol nocturno, se podrá realizar la medición de cortisol sérico a las 8:00 y 16:00 h en forma ambulatoria. En sujetos normales se observa un nivel más elevado de cortisol sérico matutino (aproximadamente del doble) comparado con el vespertino. La pérdida de esta relación sugiere hipercortisolismo, sin embargo deberá tomarse en cuenta que puede ser normal aun en algunos casos de pacientes con Cushing leve y con pseudo-Cushing.<sup>7</sup>

## PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN

Se realizarán únicamente después de confirmada la existencia de hipercortisolismo (Figura 1).

Como prueba inicial se sugiere la *medición de ACTH* con ensayos ultrasensibles que permitan detectar niveles bajos de ACTH. La muestra debe ser tomada en tubos con EDTA para su pronta centrifugación, con la finalidad de evitar niveles falsamente bajos.

- Un nivel de ACTH menor de 5 pg/mL (Cushing ACTH independiente), permite identificar a los pacientes con SC por adenoma, carcinoma o hiperplasia suprarrenal sin que haya necesidad de realizar ninguna otra prueba bioquímica, sugiriendo entonces la realización de TAC de glándulas suprarrenales.<sup>10</sup>
- En los pacientes que tienen ACTH mayor de 15 pg/mL, es decir Cushing ACTH dependiente, deberá considerarse la posibilidad de enfermedad de Cushing vs SC de origen ectópico<sup>10</sup> (carcinoma bronquial, pancreático o de timo, tumor de células de islotes de páncreas, cáncer medular de tiroides o feocromocitoma) para cuya

diferenciación se requiere de pruebas bioquímicas altamente específicas.

Los pacientes con niveles de ACTH entre 5 y 15 pg/mL generalmente cuentan con Cushing ACTH dependiente, sin embargo se ha sugerido realizar prueba de estimulación con CRH cuando existe sospecha de Cushing por tumor suprarrenal (la ausencia de estimulación sobre ACTH, confirma el origen suprarrenal),<sup>10</sup> sin embargo no se cuenta con esta hormona en nuestro país.

*Cushing ACTH dependiente:* Para la diferenciación del Cushing de origen hipofisiario y ectópico diferentes autores han propuesto la realización de:

- 1) *Prueba de estimulación con CRH (Hormona liberadora de corticotropina)*<sup>11</sup> o con *dDAVP (Desmopresina)*.<sup>10</sup>
- 2) *Prueba de supresión con dosis alta de dexametasona (PSDAD)*.<sup>10,12,13</sup>
- 3) *Muestreo del seno petroso inferior (MSPI)*.<sup>14,15</sup>

Sugerimos no realizar *pruebas de estimulación* debido a que no se dispone de CRH en nuestro país y a la baja especificidad de la prueba al utilizar DDAVP.<sup>10</sup>

La *PSDAD* es altamente accesible y de bajo costo. Tradicionalmente ha sido realizada mediante la administración oral de 2 mg de dexametasona cada 6 h en dos días seguidos (Protocolo de Liddle de 6 días) con criterio de supresión del 50% (de 17-hidroxiesteroides o cortisol libre urinario) como sugestivo de enfermedad de Cushing. Sin embargo, con la intención de mejorar su eficacia diagnóstica y procedimiento se han propuesto otras alternativas para su realización e interpretación.<sup>10,12-14</sup> Aun cuando el desenvolvimiento estadístico de la prueba de 6 días utilizando el criterio de supresión del 90% del cortisol urinario es muy similar al de la prueba de supresión con dosis única de 8 mg de dexametasona, se prefiere esta última debido a la facilidad con la que se lleva a cabo.<sup>13</sup> En breve, se mide el cortisol sérico a las 8:30 h y ese mismo día a las 23:00 h se administran por vía oral 8 mg de dexametasona; a la mañana siguiente, a las 9:00 h se vuelve a medir cortisol sérico. Una supresión  $\geq 68\%$  sugiere enfermedad hipofisiaria.<sup>13</sup> Se recomienda precaución en la interpretación de los datos, ya que aproximadamente 10% de los casos de Cushing por ACTH ectópico logran suprimir con dosis altas de dexametasona.

- La supresión  $> 68\%$  del cortisol sérico durante la *Prueba de supresión con 8 mg de dexametasona en DU* y la evidencia de tumor en la RMN de hipófisis sugerirán enfermedad de Cushing.<sup>13</sup>

Una supresión menor del 68% y/o la ausencia de adenoma en la RMN de silla turca, pueden presentarse en

casos en los que el hipercortisolismo sea secundario a secreción ectópica (hipofisiaria) o ectópica de ACTH. Ante este escenario, la prueba que mejor distingue el origen del Cushing dependiente de ACTH es el muestreo bilateral de senos petrosos.

El MSPI consiste en la cateterización de ambos senos petrosos y la medición de ACTH en sangre obtenida de cada seno y de una vena periférica.<sup>15</sup> El muestreo central y periférico se realiza 1 y 0 min antes y 3, 5, 10 y 15 min después de la administración de 100 µg IV de CRH. Se considera que dada la alta especificidad y sensibilidad de este estudio, es el que de mejor manera permite hacer la diferenciación de los pacientes con Cushing ACTH dependiente (hipofisiario vs ectópico). Para el MSPI se tomarán en cuenta las siguientes consideraciones:

- Debe ser realizado por médicos radiólogos con experiencia, dado que se trata de un estudio invasivo que requiere la cateterización adecuada de los senos petrosos para alcanzar la máxima sensibilidad y especificidad de la prueba.
- En tanto no se disponga de CRH en los diferentes centros de nuestro país, durante la prueba podrá utilizarse dDAVP como medio de estimulación de ACTH.<sup>16</sup>
- Después de la estimulación con CRH o dDAVP, un gradiente en el nivel de ACTH central:periferia mayor de 3 es indicativo de enfermedad de Cushing.<sup>15,16</sup>
- La ausencia de gradiente en el nivel de ACTH central:periferia (gradiente menor a 3) después de la estimulación con CRH o dDAVP sugiere que se trata de Cushing ectópico, para lo cual se recomienda realizar TAC de tórax y abdomen como métodos de imagen.<sup>15,16</sup>

Es importante considerar que un número bajo de pacientes con enfermedad de Cushing pueden tener resultados falsos negativos durante la realización del MSPI debido a la presencia de un drenaje venoso anómalo.<sup>23</sup>

## TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE CUSHING

Debido a que el tratamiento quirúrgico ofrece posibilidades de curación, este debe ser el tratamiento de elección en el paciente con SC de cualquier causa, es decir: a) resección del tumor hipofisiario en el caso de enfermedad de Cushing, b) suprarrenalectomía unilateral en el caso de adenoma o carcinoma suprarrenal o suprarrenalectomía bilateral en el caso de hiperplasia (Cushing ACTH independiente) y c) resección del tumor ectópico.

### **criterio bioquímico de curación (Enfermedad de Cushing)**

Es importante diferenciar aquellos casos en los que existe curación bioquímica de los que presentan mejoría clíni-

ca pero sin datos bioquímicos de curación, ya que en éstos la posibilidad de recurrencia es elevada.<sup>24-26</sup>

Ya sea que el paciente con enfermedad de Cushing haya sido o no premedicado con hidrocortisona antes de la cirugía de hipófisis se sugiere realizar medición de cortisol sérico a las 8:00 horas durante los días 1 (en el caso de haber sido premedicado con hidrocortisona la muestra se tomará 24 h después) 5, 15 y 30 después de la cirugía.

- La resección completa del adenoma productor de ACTH es seguida de algún grado de hipocortisolismo postoperatorio debido a la supresión en la que se encuentran los corticotropos no tumorales. Así, un cortisol postoperatorio < 5 µg/dL se considera como evidencia de curación;<sup>26</sup> se deberá entonces iniciar sustitución con prednisona 5 mg/d o con hidrocortisona 10 mg c/12 h e intentar suspenderlos paulatinamente durante el seguimiento del paciente.
- En caso de que el paciente no presente hipocortisolismo bioquímico en los primeros 30 días después de la cirugía, deberá revalorarse con medición de cortisol libre en orina de 24 h y PSDBD, que en caso de encontrarse alterados sugerirán persistencia de la enfermedad.

### **Tratamiento secundario en la enfermedad de Cushing**

Debido a que la remisión de la enfermedad de Cushing se logra sólo en el 20 a 50% de los pacientes que han sido operados de hipófisis, deberá tomarse en cuenta la necesidad de tratamiento secundario en el resto de los pacientes, el cual se sugiere sea suprarrenalectomía bilateral laparoscópica.

Existe controversia sobre el papel de la radioterapia a hipófisis administrada en forma previa o poco tiempo después de la suprarrenalectomía bilateral; algunas series sugieren beneficio de ésta como medida "profiláctica" para disminuir el riesgo de aparición futura de síndrome de Nelson,<sup>27,28</sup> pero debe aceptarse que no existe un consenso generalizado a este respecto.

### **Medidas preoperatorias en el paciente con síndrome de Cushing**

Dado el efecto deletéreo que tienen los glucocorticoides en los diferentes aparatos y sistemas, como parte del estudio de los pacientes con hipercortisolismo se sugiere realizar las siguientes evaluaciones:

Biometría hemática, química sanguínea y electrolitos séricos.

Curva de tolerancia a la glucosa oral.

Perfil de lípidos completo.  
 Calcio sérico y de orina de 24 h y densitometría.  
 Pruebas de funcionamiento hepático y ultrasonido de hígado.  
 Medición de T4L, TSH, LH, FSH, estradiol o testosterona (sólo en pacientes con enfermedad de Cushing).  
 Evaluación psiquiátrica.

Por otro lado, como parte del tratamiento perioperatorio de los pacientes con SC se sugiere llevar a cabo las siguientes medidas:

- Monitoreo de TA
- En los pacientes con intolerancia a carbohidratos o DM, realizar monitoreo de glucemias capilares y de ser necesario indicar tratamiento con insulina rápida de acuerdo a los requerimientos del paciente.
- Vendaje de miembros inferiores y uso de heparina en dosis profilácticas, valorando en forma individualizada la necesidad de anticoagulación a largo plazo.<sup>29</sup>
- En los pacientes con SC que serán sometidos a suprarrenalectomía, administrar hidrocortisona por vía IV inmediatamente antes de la resección quirúrgica y posteriormente cada 8 h hasta asegurar la tolerancia oral a prednisona o hidrocortisona. En el caso de los pacientes con suprarrenalectomía unilateral, reducir paulatinamente el esteroide hasta su suspensión.
- La administración de hidrocortisona antes de la cirugía no es indispensable para los pacientes con enfermedad de Cushing que serán sometidos a cirugía de hipófisis siempre y cuando sea posible realizar vigilancia estrecha de los signos vitales y monitoreo continuo de su estado durante el postoperatorio; sin embargo, de no contar con estas medidas, se sugiere administrar hidrocortisona por vía IV inmediatamente antes de la resección quirúrgica.

### **Vigilancia y seguimiento de los pacientes con síndrome de Cushing**

En los pacientes con SC en los que antes del tratamiento se identificaron comorbilidades como dislipidemia, diabetes, hipertensión arterial y osteoporosis podrá valorarse la suspensión del tratamiento indicado para cada una de éstas, debido a la posibilidad de mejoría o remisión después del tratamiento del SC. Por otro lado, dado que algunos estudios han mostrado persistencia de la obesidad y depresión en cierto número de pacientes aun a pesar de curación, se sugiere indicar las medidas necesarias para su mejoría.<sup>29</sup>

El seguimiento a largo plazo de pacientes con enfermedad de Cushing y con Cushing ectópico ha mostrado la posibilidad de recaída en algunos de ellos aun cuando

inicialmente se consideraban curados,<sup>24-26</sup> de ahí que se recomiende revaloración clínica y bioquímica de su estado en forma periódica, con vigilancia de por vida.

## **SÍNDROME DE CUSHING EN LA EDAD PEDIÁTRICA**

García-Morales L,\* Cárdenas-Tirado H,\*\*  
 Altamirano-Bustamante N\*\*\*

\* Servicio de Endocrinología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

\*\* Centro Médico La Raza, IMSS.

\*\*\* Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría.

El SC es aun menos frecuente en la edad pediátrica que en los adultos; en la serie originalmente descrita por Harvey Cushing se observó que sólo 3 de 15 pacientes eran menores de 16 años. Así mismo se sabe que sólo 15 a 20% de los pacientes con tumores hipofisarios tratados con cirugía transesfenoidal son menores de 20 años y que de los 2 a 5 casos nuevos con SC reportados por año por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, sólo el 10% ocurren en niños.<sup>30</sup>

Al igual que en el adulto, el SC en los niños puede originarse por administración exógena de glucocorticoides o por producción endógena, siendo más frecuente la causa exógena o patrógena, sobre todo por los múltiples usos actuales de los glucocorticoides en enfermedades reumatólogicas, alérgicas, neoplásicas, hematológicas, renales, dermatológicas, y más recientemente debido a su amplio uso en el tratamiento de pacientes con trasplantes de órganos.

La presencia de adenomas hipofisarios productores de ACTH, es causa de la mayoría de los casos de hipercortisolismo endógeno en los niños mayores de 7 años (entre un 75 a 80% de los casos), sin embargo en los menores de 5 años los tumores suprarrenales representan hasta un 10.5% de las causas de SC.<sup>31,32</sup>

La secreción ectópica de ACTH se presenta con menor frecuencia en los niños, y se ha descrito en alrededor del 5.2% de los casos. Se asocia a tumores pancreáticos, neuroblastoma, tumor de Willms y de forma menos frecuente a carcinoma bronquial.<sup>33,34</sup> Aún no se han descrito casos de secreción ectópica de CRH en niños.

### **Enfermedad de Cushing**

La enfermedad de Cushing generalmente se asocia a la presencia de microadenomas de hipófisis, ya que sólo el 6% de estos tumores miden más de 1 cm. Son más frecuentes en la edad puberal.

### Tumores suprarrenales

Son más frecuentes en pacientes pequeños, incluso en menores de 3 años, reportándose casos de recién nacidos con manifestaciones incipientes del SC, lo que sugiere la presencia de tumores congénitos. Aunque generalmente se trata de tumores benignos, en los niños la presencia de datos de virilización debe hacer sospechar fuertemente la posibilidad de una neoplasia maligna. Además de este hallazgo, la diferenciación clínica entre un adenoma y un carcinoma suprarrenal no es sencilla, ya que ambos pueden dar manifestaciones semejantes; sin embargo, el tamaño del tumor, la velocidad de crecimiento del mismo y la presentación a edades más tempranas, son también características que sugieren malignidad. Por otro lado, la diferenciación histológica de estos tumores tampoco es muy clara, considerándose como criterios de malignidad un tamaño mayor a 4 cm, la presencia de invasión capsular, áreas de necrosis, metástasis y el rápido crecimiento tumoral.

Otras causas de hipercortisolismo independiente de ACTH son:

1. Hiperplasia adrenal macronodular.

Es una entidad que se asocia a la expresión ectópica de receptores para PIG, AVP, catecolaminas, IL-1, LH, leptina y serotonina a nivel suprarrenal, lo que causa activación del AMP-c con la consecuente hiperplasia de la glándula suprarrenal.

2. Hiperplasia nodular pigmentada primaria. (Complejo de Carney).

Es un cuadro que puede presentarse de manera esporádica o familiar, y en este último caso se hereda con carácter autosómico dominante. En el 45% de los pacientes se asocia a mutaciones de la subunidad reguladora R1A de la protein cinasa A (PRKARIA).

Se manifiesta por datos de hipercortisolismo leves o intermitentes y de manera característica se observa una elevación paradójica del cortisol en respuesta a dexametasona.

3. Síndrome de McCune-Albright.

Es otra patología que aunque poco frecuente debe considerarse en la edad pediátrica como causa de hipercortisolismo. Se debe a mutaciones activadoras en el gen que codifica la proteína G (GNAS 1). Se presenta como una displasia fibrosa poliostótica, que generalmente causa importantes deformidades óseas que originan gran discapacidad y a la cual se le agregan manifestaciones por hipersecreción de cualquiera de los sistemas hormonales que utilizan como mecanismo de acción a la proteína G, por lo que en los niños puede asociarse a pubertad precoz periférica

(poliquistosis ovárica), gigantismo, e hipertiroidismo entre otras. En las glándulas suprarrenales de estos pacientes puede observarse también hiperplasia macronodular.<sup>35</sup>

### Manifestaciones clínicas

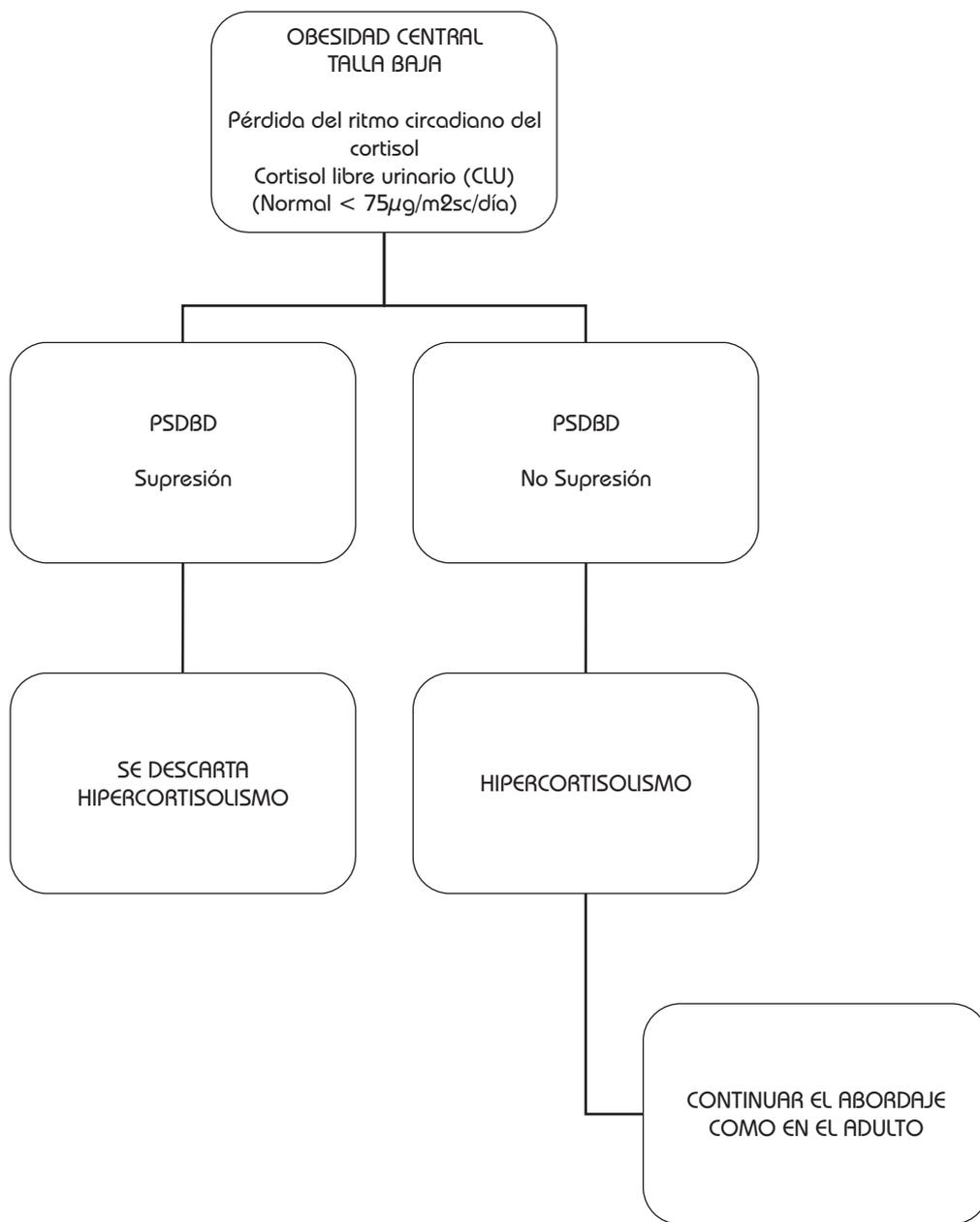
En muchos niños las manifestaciones clínicas del SC son insidiosas; sin embargo, probablemente los síntomas iniciales más frecuentes son el incremento de peso asociado a detención del crecimiento, lo que descarta que se trate de un incremento de peso exógeno ya que éste siempre se asocia a crecimiento normal, o incluso en muchos casos acelerado.

De acuerdo a lo reportado por Magiakou y colaboradores<sup>36</sup> los signos y síntomas del SC en niños se presentan con la frecuencia descrita en el cuadro I.

En una revisión realizada en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en 10 años (de 1996 a 2006), se encontraron 8 pacientes con diagnóstico de carcinoma suprarrenal, y sólo 5 de ellos acudieron por manifestaciones clínicas de síndrome de Cushing y 2 por masa abdominal palpable, sin embargo 7 de los 8 pacientes acudieron por datos de virilización.<sup>37</sup>

**Cuadro I.** Manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing en niños.

Síntoma	Frecuencia (%)
Ganancia de peso	90
Detención del crecimiento	83
Trastornos menstruales	81
Hirsutismo	81
Obesidad	73
Estrías violáceas	63
Acné	52
Hipertensión	51
Fatiga/debilidad	45
Pubertad precoz	41
Bruising	27
Cambios mentales	18
Retraso de edad ósea	14
Hiperpigmentación	13
Debilidad muscular	13
Acantosis nigrans	10
Aceleración de edad ósea	10
Trastornos del sueño	7
Retraso puberal	7
Hipercalcemia	6
Alcalosis	6
Hipocaliemia	2
Deslizamiento epifisiario	2



**Figura 2.** Diagnóstico de hiper-cortisolismo en niños.

**Diagnóstico**

Se debe sospechar hiper-cortisolismo en todo niño que presente incremento de peso de predominio abdominal, asociado a disminución de la velocidad de crecimiento (Figura 2).

Del mismo modo que en el adulto, los estudios de escrutinio deben orientarse en primera instancia a la confirmación del hiper-cortisolismo,<sup>30</sup> y posteriormente a la localización del sitio de sobreproducción de cortisol, para lo cual se utiliza el mismo protocolo de estudio que en los pacientes adultos<sup>1,38</sup> (Figura 1).

www.medigraph

Se han desarrollado otros métodos para el diagnóstico de hiper-cortisolismo, como la determinación de cortisol libre en orina nocturna, la cual se puede recolectar entre las 22:00 y 23:00 h, o entre las 20:00 y las 24:00 h, sin embargo ambos métodos resultan complicados en los niños.<sup>30,39</sup>

Se ha utilizado la determinación del cociente molar cortisol/creatinina, considerándose normal cuando éste es menor a 27 µmol de cortisol/mol de creatinina, sin embargo este método, así como la determinación de cortisol en saliva, aún no han sido estandarizados en niños.

Una vez identificado por los estudios bioquímicos el sitio de producción de cortisol, se deben realizar los estudios de imagen necesarios para identificar el tumor, por lo que se sugiere RMN de hipófisis para localizar adenomas hipofisarios y TAC de suprarrenales o toracoabdominal para identificar tumores suprarrenales o secreción ectópica de ACTH.

### Tratamiento

El tratamiento quirúrgico es también la primera elección en la edad pediátrica, recomendándose cirugía transesfenoidal en el caso de los tumores hipofisarios y adrenalectomía uni o bilateral en el caso de los tumores suprarrenales.

En el caso del carcinoma suprarrenal, es de suma importancia que durante el procedimiento quirúrgico se procure conservar íntegra la cápsula del tumor, ya que esto mejora de manera muy significativa el pronóstico del paciente.

El tratamiento con fármacos que bloquean la síntesis de cortisol como el mitotane, la metirapona o el ketoconazol no han demostrado ser de gran utilidad en el tratamiento y en los niños no existen suficientes estudios de bioseguridad con su uso, por lo que no se recomiendan de primera intención.<sup>1,35</sup>

### BIBLIOGRAFÍA

- Nieman L, Ilias I. Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *Am J Med* 2005; 118: 1340-6.
- Raff H, Findling J. A physiologic approach to diagnosis of Cushing syndrome. *Ann Intern Med* 2003; 138: 980-91.
- Yanovski J, Gordon C, Chrousos G, Nieman L. Corticotropin releasing hormone stimulation following low dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *JAMA* 1993; 269: 2232-8.
- Papanicolaou D, Yanovski J, Cutler G, Chrousos G, Nieman L. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing status. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1163-7.
- Newell-Price J, Trainer P, Perry L et al. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1995;43: 545-50.
- Putignano P, Toja P, Dubini A, Giraldi F, Corsello A, Cavagnini F. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4153.
- Findling J, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34: 385-402.
- Wu T, Machacelo D, Jiang N, Hao P. Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 151-5.
- Word P, Barth J, Freedman D, Perry L, Sheridan B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome, recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 222-9.
- Lindsay J, Nieman L. Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34: 403-21.
- Nieman L, Oldfield E, Wesley R, Chrousos G, Loriaux L, Cutler G. A simplified morning ovine corticotropin releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1308-12.
- Flack M, Oldfield E, Cutler G, Zweing M, Malley J, Chrousos G et al. Urine free cortisol in the high dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1992; 116: 211-17.
- Dichek H, Nieman L, Oldfield E, Pass H, Malley J, Cutler G. A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 418-22.
- van den Bogaert D, de Herder W, de Jong F, Biemond P, van der Lely, Lamberts S. The continuous 7-hour intravenous dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 193-8.
- Corrigan D, Schaaf M, Whaley R, Czarwinski C, Earl J. Selective venous sampling to differentiate ectopic ACTH secretion from pituitary Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1977; 296: 861-2.
- Machado M, de Sa S, Domenico S, Villares M, Puglia P, Albergaria M et al. The role of desmopressin in bilateral and simultaneous inferior petrosal sinus sampling for differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology* 2007; 66: 136.
- Reimondo G, Pia A, Allasino B, Tassonet F, Bovio S, Borretta G et al. Screening of Cushing's syndrome in adult patients with newly diagnosed diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 225-29.
- Terzolo M, Pia A, Alin A, Osella G, Reimondo G, Bovio S et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 998-1003.
- Hernández I, Espinosa de los Monteros AL, Mendoza V, Cheng S, Molina M, Sosa E et al. Ectopic ACTH secreting syndrome: a single center experience report

- with a high prevalence of occult tumor. *Arc Med Res* 2006; 37: 976-80.
20. Ilias I, Torpy D, Pacak K, Mullen N, Wesley R, Nieman L. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: Twenty years experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4955-62.
  21. Isidori A, Kaltsas G, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznik R. The ectopic Adrenocorticotropin Syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 371-7.
  22. Christopoulos S, Bourdeau I, Lacroix A. Clinical and subclinical ACTH-Independent macronodular adrenal hyperplasia and aberrant hormone receptors. *Horm Res* 2005; 64: 119-31.
  23. Doppman J, Chang R, Oldfield C et al. The hypoplastic inferior petrosal sinus: a potential source of false-negative results in petrosal sampling for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 533-40.
  24. McCance D, Gordon D, Fannin T, Hadden D, Kennedy L, Sheridan B et al. Assessment of endocrine function after trans-sphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 79-86.
  25. Trainer P, Lawrie H, Verhelst J, Howlett T, Lowe D, Grossman A et al. Trans-sphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 73-8.
  26. Esposito F, Dusick J, Cohan P, Moftakhar P, McArthur D, Wang C et al. Early morning cortisol levels as a predictor of remission after trans-sphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 7-13.
  27. Jenkins P, Trainer P, Plowman P, Shand W, Grossman A, Wass J, Besser G. The long term outcome after adrenalectomy and prophylactic pituitary radiotherapy in adrenocorticotropin dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 165-71.
  28. Gil A, Herrera M, Díaz A, Ríos J, Pantoja J. Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery* 2007; 141: 47.
  29. Boscaro M, Sonino N, Scarda A, Barzon L, Fallo F, Sartori M et al. Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3662-6.
  30. Keil M, Batista D, Constantine A. Early identification of Cushing's Syndrome in children. The National Institutes of Health, Bethesda, MD.
  31. Lafferty A, Chrousos G. Pituitary tumors in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4317-23.
  32. Mindermann T, Wilson C. Pediatric pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1995; 36: 259-69.
  33. Ward O, Mott M, Smith J et al. Cushing's syndrome and bronchial carcinoid tumor. *Arch Dis Child* 1984; 59: 375-7.
  34. Norman T, Havnen J, Mjølnerod O. Cushing's syndrome in an infant associated with neuroblastoma in two ectopic adrenal glands. *J Pediatr Surg* 1971; 6: 169-75.
  35. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman A, Nieman L. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367: 1605-17.
  36. Magiakou M, Mastorakos G, Oldfeld C et al. Cushing's syndrome in children and adolescents: Presentation, diagnosis and therapy. *N Engl J Med* 1994; 331: 629-36.
  37. Acosta F, Coyote N, Medina P. *Carcinoma corticosuprarrenal en niños. Experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez, 1986 a 2006. Tesis de Pediatría. UNAM.*
  38. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson B, Bertagna X et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endoc Metab* 2003; 88: 5593-5602.
  39. Gafni R, Papanicolaou D, Niemann L. Night time salivary cortisol measurement as a simple, non invasive outpatient screening test for Cushing's syndrome in children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137: 30-5.