

## **SÍNDROME DE CUSHING**

Se conoce con el nombre de síndrome de Cushing a la situación que se produce como consecuencia de un aumento mantenido de la producción del cortisol por las glándulas suprarrenales o por la toma excesiva de derivados de la cortisona, en cuyo caso recibe el nombre de síndrome de Cushing iatrogénico. El nombre de Cushing proviene del apellido del neurocirujano inglés (Harvey Cushing) que descubrió por primera vez este cuadro clínico.

### **¿Cuáles son las causas del síndrome de Cushing?**

El aumento exagerado de la producción de cortisol puede estar causado por diferentes enfermedades.

#### **ADENOMA HIPOFISARIO**

Tumor benigno hipofisario que produce excesiva secreción de ACTH. Se le conoce con el nombre de enfermedad de Cushing, y representa el tipo más frecuente de síndrome de Cushing de causa endógena. Existe un claro predominio por el sexo femenino (5 a 1). La mayoría de casos se diagnostican entre los 20 y los 50 años de edad. Los adenomas hipofisarios pueden dar problemas locales si crecen demasiado y comprimen algunas estructuras vecinas en cuyo caso pueden producir dolor de cabeza y disminución de la visión.

#### **TUMOR SUPRARRENAL**

Cuando una glándula suprarrenal produce cortisol, de forma autónoma. La ACTH no está elevado, porque no es la causante. Estos tumores son benignos en su mayoría, pero en algunos casos pueden ser malignos y extenderse a los ganglios y al hígado.

## **OTROS TUMORES**

Existen casos menos frecuentes en los que se produce una excesiva secreción de ACTH por tumores de pulmón, bronquios, timo, etc... Se denomina secreción de ACTH ectópica. Este tipo de alteración es tres veces más frecuente en los varones que en las mujeres.

## **HIPERPLASIA SUPRARRENAL MACRONODULAR O MICRONODULAR**

En muy raras ocasiones las dos glándulas suprarrenales se vuelven autónomas al mismo tiempo. A estas formas se les llama dependiendo del tamaño de los nódulos que se desarrollen. Algunos de estos casos pueden transmitirse de forma hereditaria.

## **INGESTA DE FARMACOS CON CORTICOIDES**

Es el tipo más frecuente de síndrome de Cushing. Los corticoides se emplean en el tratamiento de muchas enfermedades como el asma, artritis reumatoide, enfermedades del colágeno, inflamaciones crónicas, etc, porque son unos antiinflamatorios excelentes, pero cuando se administran en dosis elevadas por períodos prolongados de tiempo producen en los tejidos los mismos efectos que el síndrome de Cushing generado por aumento de cortisol procedente de las glándulas suprarrenales. Esta situación se conoce con el nombre de síndrome de Cushing yatrogénico.

---

## **¿Cuál es la frecuencia del síndrome de Cushing?**

Exceptuando los casos debidos a la toma de corticoides, el síndrome de Cushing es una enfermedad rara que afecta a 10 personas por cada millón de habitantes y año.

---

## ¿Cuáles son los síntomas o signos del síndrome de Cushing?

Las personas que presentan un síndrome de Cushing no tienen siempre las mismas manifestaciones clínicas, pues éstas dependen no solo del nivel de cortisol de cada uno, sino también de la sensibilidad de los tejidos al efecto del aumento de cortisol de la sangre.

- **Obesidad:** es uno de los signos más frecuentes. Típicamente el exceso de grasa se acumula en el eje central del organismo (obesidad troncular). Se deposita predominantemente en la cara ( “facies de luna llena”), en la región posterior de cuello y en el abdomen, mientras que las extremidades permanecen delgadas y con escaso desarrollo muscular. Cuando ocurre en niños la aparición de obesidad se acompaña de detención del crecimiento.
- Delgadez y atrofia de la piel
- Hematomas
- Estrías en abdomen, raíz de brazos y muslos que son anchas y habitualmente tienen un color morado o vinoso
- Disminución del volumen y fuerza muscular especialmente manifiesta en las extremidades inferiores
- Decalcificación de los huesos (osteoporosis)
- La diabetes mellitus es frecuente
- La tensión arterial se eleva en la mayoría de los casos y contribuye a dañar el corazón y las arterias
- Cansancio generalizado que dificulta la realización de las tareas cotidianas
- La depresión es común
- Aumenta la susceptibilidad a las infecciones por disminución de las defensas inmunitarias
- Aumento de vello en las mujeres, trastornos de la menstruación, disminución del deseo sexual e infertilidad
- Cuando la causa es la enfermedad de Cushing (adenoma hipofisario) pueden aparecer síntomas derivados del efecto compresivo de estructuras próximas a la hipófisis como el dolor de cabeza o cefalea y disminución de la visión o de los movimientos oculares.

---

## ¿Cómo se diagnostica el síndrome de Cushing?

El médico puede sospechar la posibilidad de que exista síndrome de Cushing cuando observa los síntomas o signos ya comentados. No obstante, la gran mayoría de personas que presentan obesidad con diabetes mellitus o hipertensión arterial no deben su condición al síndrome de Cushing.

El diagnóstico de síndrome de Cushing precisa de la aplicación de diversas pruebas analíticas, algunas de ellas complejas.

### DetECCIÓN DE SÍNDROME DE CUSHING

Para confirmar que existe aumento de la producción de cortisol se emplean:

- La medición del cortisol en la orina de 24 horas, que está elevada en todos los casos de síndrome de Cushing prueba de supresión con dexametasona tras tomar un comprimido de 1 mg de dexametasona a las 23 o 24 horas, el cortisol en la sangre a las 8 o 9 de la mañana del día siguiente no desciende suficientemente. El tratamiento con estrógenos o algunos fármacos anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína) se producen resultados falsos en la prueba de dexametasona. Cuando un paciente toma alguno de estos medicamentos debe ponerlo en conocimiento de su médico a fin de evitar errores diagnósticos
- El cortisol en sangre a las 24 horas de la noche no presenta el descenso nocturno que se produce en las personas normales.

### SÍNDROME DE PSEUDOCUSHING

Algunas personas con depresión o alcoholismo pueden presentar elevación de cortisol en la sangre o en la orina sin tener un síndrome de Cushing establecido. Estos casos se conocen con el nombre de síndrome de PseudoCushing y requieren de pruebas adicionales para su esclarecimiento.

### DIAGNÓSTICO DE ORIGEN

Para conocer cuál es el origen del síndrome de Cushing se realiza:

- Determinación de ACTH: casi indetectable cuando la causa es suprarrenal
- inyección de CRH o de desmopresina
- administración de dosis altas de dexametasona

## **Estudios de imagen hipofisaria**

Si se sospecha origen hipofisario la resonancia magnética con administración de gadolinio (contraste) es el procedimiento que explora la región hipofisaria con mayor resolución, a pesar de lo cual solo detecta el 50-60% de los adenomas productores de ACTH.

## **Cateterismo de senos petrosos inferiores**

Cuando los análisis muestran la sospecha de adenoma hipofisario, pero no existe lesión visible en la resonancia magnética la realización de un cateterismo de senos petrosos inferiores aporta una información sumamente valiosa para localizar la fuente productora de ACTH. Para llevar a cabo esta prueba es necesario introducir dos catéteres en las venas femorales y conducirlos hasta los senos petrosos inferiores que son dos venas que se encuentran en la proximidad de la hipófisis. El objetivo es extraer al mismo tiempo sangre de los dos senos petrosos y de la vena periférica. Para mejorar los resultados se administra una inyección de CRH o de desmopresina (Minirin). Si la concentración de ACTH es el doble en los senos petrosos la causa es hipofisaria. Si no hay que realizar otras pruebas como TAC de cuerpo entero o gammagrafía con pentatrotido para detectar el origen de la secreción excesiva de ACTH (bronquios, pulmón, timo, etc...) .

La prueba se realiza en régimen de ingreso hospitalario, con inyección de anestesia local para introducir los catéteres y requiere de reposo en cama tras la finalización de la misma.

## **Estudios de imagen suprarrenal**

Cuando los estudios analíticos indican el origen suprarrenal del síndrome de Cushing (ACTH indetectable), se debe estudiar la morfología de las glándulas suprarrenales con TAC o resonancia magnética. Si se comprueba la existencia de un nódulo en una de las glándulas y existe atrofia de la glándula del otro lado el diagnóstico de adenoma o carcinoma es evidente. Cuando hay nódulos en ambas glándulas es útil realizar una gammagrafía suprarrenal con Selenio-Colesterol que permite identificar qué nódulos están causando el síndrome de Cushing posibilitando actuar sobre la glándula suprarrenal responsable.

---

## ¿Cómo se trata el síndrome de Cushing?

### Adenoma hipofisario

- Cirugía hipofisaria. Si la causa es un adenoma hipofisario el tratamiento es su extirpación quirúrgica mediante cirugía por vía transesfenoidal. La curación es más probable en adenomas pequeños que en los de gran tamaño, en los que puede quedar tejido adenomatoso tras la operación. Es importante que esta cirugía sea realizada por un equipo experto en este tipo de intervenciones. Puede ocurrir que los días posteriores a la intervención se orine excesivamente, pero habitualmente se resuelve espontáneamente, aunque en algunos casos puede ser permanente (diabetes insípida). El goteo de líquido cefalorraquídeo por la nariz o por la faringe se debe a una fístula de líquido cefalorraquídeo y es una complicación postquirúrgica rara. Excepcionalmente puede producirse meningitis postoperatoria que requiere de tratamiento antibiótico intensivo.
- Si la intervención ha sido eficaz es frecuente un cortisol plasmático muy bajo tras la cirugía, que indica el establecimiento de una insuficiencia suprarrenal que se puede extender hasta un año después de la cirugía y obliga a mantener durante este tiempo tratamiento con corticoides (habitualmente hidrocortisona o prednisona).
- Radioterapia hipofisaria. En caso de que quede tumor o vuelva a aparecer tras la cirugía puede aplicarse radioterapia en la hipófisis para eliminar la función del resto de adenoma. Su efecto tiene lugar a largo plazo (1-2 años), por lo que entre tanto deberá mantenerse tratamiento medicamentoso con ketoconazol a fin de mantener el nivel de cortisol en la normalidad y evitar el efecto del síndrome de Cushing en los tejidos. Uno de los efectos secundarios de la radioterapia a largo plazo es el desarrollo de alteraciones en la función del resto de hormonas hipofisarias (hipotiroidismo, hipogonadismo y deficiencia de hormona de crecimiento) que precisarán de tratamiento específico.
- Cirugía suprarrenal. Cuando después de haber transcurrido un lapso de tiempo razonable tras la aplicación de estos tratamientos persiste el síndrome de Cushing puede plantearse la suprarrenalectomía bilateral como tratamiento definitivo, si

bien en este caso el paciente deberá tomar de por vida hormonas suprarrenales para evitar caer en insuficiencia suprarrenal.

## **Tumor suprarrenal**

- Cirugía suprarrenal: se extirpa la suprarrenal afectada. Tras la intervención se va a producir insuficiencia suprarrenal por encontrarse atrófica la suprarrenal del otro lado.
- Los carcinomas suprarrenales pueden requerir la administración de radioterapia postoperatoria y de medicamentos dirigidos a destruir el tejido que no ha podido extirparse localmente o el correspondiente a la posible diseminación metastásica. El más empleado en estas situaciones es el Lysodren (Mitotane).
- Cuando la causa es una hiperplasia autónoma suprarrenal bilateral (macronodular o micronodular) el tratamiento es la suprarrenalectomía bilateral.

## **Tumores ectópicos secretores de ACTH**

- Cirugía del tumor responsable.
- En el caso de que no haya sido posible su localización tras la aplicación de las exploraciones pertinentes es necesario mantener tratamiento medicamentoso encaminado a normalizar el nivel de cortisol (ketoconazol). Cuando este efecto no puede conseguirse debe plantearse la suprarrenalectomía bilateral.

## **Síndrome de Cushing yatrogénico**

- Se debe proceder a la retirada progresiva del tratamiento, siempre que lo permita el motivo por el que se instauró el mismo.

Si desea más información no dude en consultar a su médico endocrinólogo.

*Dr. Javier Salvador*

*Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición*