



CAPÍTULO
18

SINDROME
DE CUSHING

*Concepción Carles Genovés
Elena Gallego Gomez
Ricardo Lopez Almaraz*

Coordinación del Capítulo: M.ª Rosa Alpera Lacruz



CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

El síndrome de Cushing (Sd. de Cushing) se define como el conjunto de signos y síntomas resultantes de la elevación persistente, inapropiada y mantenida de los niveles circulantes en sangre de glucocorticoides ó hipercortisolismo.

Si se excluyen las causas yatrógenas este síndrome es muy raro en Pediatría.

Se distinguen los siguientes tipos de hipercortisolismo:

1) Hipercortisolismos endógenos que pueden clasificarse fisiopatológicamente en dos grandes grupos:

1.1- Sd. de Cushing ACTH dependiente:

Valores aumentados de ACTH que estimulan la producción de cortisol por la corteza suprarrenal con pérdida del ritmo normal de su secreción e incremento de la amplitud. Cursa con una hiperplasia suprarrenal bilateral difusa. Los valores de cortisol plasmático aumentados inhiben la producción de CRF por el hipotálamo y la de ACTH por las células hipofisarias normales (1).

Causas :

- Tumor (micro ó macroadenoma) hipofisario (Enfermedad de Cushing)
- Tumor secretor de ACTH ectópico
- Producción ectópica de CRF

La enfermedad de Cushing de origen hipofisario es muy infrecuente en la infancia (1,2-1,7 casos por millón y año) (2), con igual distribución en ambos sexos. El pico de máxima incidencia corresponde al desarrollo prepuberal. La mayor parte de las veces se trata de un microadenoma hipofisario (3). La producción autónoma de ACTH por un tumor no hipofisario es excepcional en la infancia. Se han descrito casos en el contexto de distintos tumores malignos infantiles destacando los neuroblastomas, carcinoides bronquiales y el tumor de Wilms .

1.2- Sd. de Cushing ACTH independiente:

Las suprarrenales producen de forma autónoma y excesiva cortisol. El cortisol elevado frena la secreción de CRF y ACTH (1).

Causas:

- Tumor de la corteza suprarrenal (Adenoma ó Carcinoma)
- Displasia adrenal micronodular (familiar ó esporádica)
- Sd. de McCune-Albright

En los primeros años de la infancia la etiología más frecuente de los hipercortisolismos endógenos son los tumores suprarrenales (adenomas: 0,6 casos por millón y año y carcinomas: 0,2 casos por millón y año), que predominan en menores de 5 años (2, 4). La displasia adrenal

micronodular es muy poco frecuente, pero casi exclusiva del niño y del adolescente, en la que se ha propuesto un mecanismo autoinmune. Algunos casos son familiares y otros se asocian a mixomas cardíacos, neuromas periféricos, lesiones pigmentarias cutáneas y adenomatosis de otras glándulas (Complejo de Carney), de herencia autosómica dominante (5). El Sd. de McCune-Albright consiste en una displasia fibrosa poliostrófica, lesiones cutáneas hiperpigmentadas melánicas y disfunciones endocrinas (la más frecuente pubertad precoz, pero también puede asociar un Sd. de Cushing) (4).

En el contexto de la neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo I puede presentarse un Sd. de Cushing debido a tumores hipofisarios ectópicos ó adrenales (2).

2) Hiper cortisolismos exógenos o Síndrome de Cushing iatrógeno:

Es la causa más frecuente de Sd. de Cushing en la infancia y adolescencia, secundaria a la administración exógena de glucocorticoides ó ACTH, como parte del tratamiento de diversas patologías. El uso de corticoides a dosis altas (> 20 mg/m²/día de prednisona) y de forma prolongada, que puede ser necesario en el tratamiento de diversas enfermedades pediátricas, sea por la vía que sea (oral, parenteral, cutánea, ocular, inhalatoria etc.), y con cierto grado de susceptibilidad individual, conlleva la aparición clínica de un hiper cortisolismo que en muchas ocasiones es florido y se resuelve tras suprimir la medicación. Se reduce la producción de CRF y de ACTH, y se produce una atrofia de la corteza suprarrenal que persiste unos meses tras suprimir la corticoterapia. La administración de ACTH (en algunos casos de Sd. de West) tiene efectos clínicos similares, aunque en general menos intensos, con hiperplasia difusa y bilateral de ambas suprarrenales e hipofunción hipotálamo-hipofisaria (1).

CLÍNICA DEL SÍNDROME DE CUSHING

Las manifestaciones clínicas del hiper cortisolismo son de una gran riqueza semiológica, de tal manera que cuando el cuadro clínico está totalmente desarrollado el diagnóstico resulta sencillo.

El fenotipo de niño obeso con talla baja es siempre susceptible de estudio para descartar endocrinopatías (hipotiroidismo, Sd. de Cushing, deficiencia de GH, etc). En el caso del Sd. de Cushing los rasgos clínicos que, asociados, conducen al diagnóstico son los siguientes:

- 1) Obesidad centrípeta por su localización preferente en peritoneo (6) (alrededor de las vísceras), mediastino y tejido celular subcutáneo que afecta preferentemente a cara (facies de luna llena, mejillas rubicundas, boca de carpa), y cuello (cuello de búfalo). Las extremidades quedan relativamente delgadas.
- 2) Retraso de crecimiento y pubertad. Los glucocorticoides suprimen el crecimiento longitudinal en niños a través de diferentes mecanismos :
 - Inhibición de la secreción de GH

- Inducción de factores anti IGF –I
 - Inhibición de la síntesis de mucopolisacáridos de la matriz ósea del cartílago de crecimiento y de la proliferación epifisaria (6)
- 3) Osteopenia que puede conducir a fracturas, provocada por:
 - Bloqueo de la absorción intestinal de calcio, como consecuencia de la inhibición de la acción de la vitamina D en la luz intestinal
 - Inhibición de la hidroxilación hepática de la vitamina D
 - Inhibición de la reabsorción tubular de calcio
 - 4) Estrias cutáneas rojo vinosas, de más de 1cm de tamaño de eje transversal, que se localizan preferentemente en abdomen, aunque también pueden aparecer en flancos, cintura, nalgas, mamas y brazos, y que se producen por la pérdida de tejido celular subcutáneo. El exceso de glucocorticoides provoca atrofia cutánea, dándole a la piel un aspecto de papel de fumar lo que conduce a equimosis y hematomas en las zonas de apoyo como codos, con pequeños traumatismos; en la cara aparece el eritema facial y pueden aparecer lesiones papulares que se localizan en cara, tórax y espalda.
 - 5) Hirsutismo, con vello en frente, bigote, mejillas, acné, trastornos menstruales, alopecia en pelo frontal.
 - 6) Debilidad muscular: el hipercortisolismo disminuye la síntesis proteica, produciendo una importante atrofia de fibras musculares, afectándose con mayor frecuencia los músculos proximales que los distales.
 - 7) Hipertensión: el cortisol puede incrementar la actividad del sistema renina-angiotensina, produciendo una elevación de angiotensinógeno y angiotensina; asimismo se sugiere la retención de sodio y expansión de volumen del líquido extracelular como efecto del cortisol (aparición de edemas).
 - 8) Hiperpigmentación, ocasionada por las concentraciones elevadas de ACTH, es un síntoma típico en los casos de secreción ectópica de ACTH.
 - 9) Depresión con ansiedad.
 - 10) Cefaleas, pseudotumor cerebri.
 - 11) Alteraciones menstruales, como amenorrea u oligomenorrea.
 - 12) Úlcera péptica o duodenal, este síntoma es más frecuente en hipercortisolismos de origen exógeno.

La prevalencia de los rasgos clínicos que se presentan en el Sd. de Cushing quedan reflejados en la Tabla 1.

Son frecuentes diversos hallazgos analíticos derivados de alteraciones metabólicas, como la hiperglucemia (aumento de la neoglucogénesis), hipopotasemia y alcalosis metabólica (cuando hay marcado exceso de cortisol), alteraciones hematológicas (aumento de hematocrito, neutrofilia, eosinofilia, linfopenia), alteraciones del metabolismo lipídico (hipercolesterolemia), hipotiroidismo subclínico. Todos estos rasgos desaparecen tras el tratamiento.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del Síndrome de Cushing se basa en la demostración de una secreción excesiva de cortisol y en la alteración del mecanismo de retrocontrol que regula el eje hipotálamo-hipofisario. Recientes avances bioquímicos y radiológicos han simplificado el diagnóstico de la hipercortisolemia, así como de su etiología y la localización de las lesiones.

Cortisol libre en orina de 24 horas:

El cortisol libre urinario (CLU) (varias determinaciones, de 3 a 4), se considera el test diagnóstico de hiperfunción adrenal más sensible y específico, establece una clara diferencia entre la obesidad y el S. de Cushing (1, 2) con 5 –11% de falsos positivos.

Los valores de normalidad varían con el método utilizado. Si se utiliza cromatografía líquida con alta presión (HPLC) (7-9) los valores normales son $< 50\mu\text{g} / 24 \text{ h}$, con falsos positivos por el uso de carbamacepina (8). Con los métodos tradicionales de RIA los límites altos de normalidad varían entre 80 y $120 \mu\text{g} / 24 \text{ h}$, en niños $70 -80 / \text{m}^2 / \text{día}$. Un cortisol libre urinario $> 250\mu\text{g} -300\mu\text{g} / 24 \text{ h}$ en ausencia de estrés es, en la práctica, diagnóstico de S de Cushing.

Cortisol plasmático:

Los valores de cortisol plasmático normales por la mañana varían entre 5- $25 \mu\text{g}/\text{dl}$ y descienden a menos del 50% por la noche (23-24 horas). La pérdida de la variación diurna es útil para el diagnóstico del Sd. de Cushing aunque de baja especificidad. No es válido en niños de menos de 3 años.

Cortisol en saliva:

La concentración de cortisol en saliva es un índice excelente del cortisol libre biológicamente activo (8, 9). En adultos un cortisol en saliva nocturna $\geq 0,22 \text{ mg}/\text{dl}$ se considera virtualmente diagnóstico (8). Su determinación antes de acostarse es de fácil aplicación en niños, con una especificidad del 100% y sensibilidad del 83% para un punto de corte de $1\text{mg}/\text{dl}$ (10), útil como prueba de screening.

Test de supresión con dosis baja de dexametasona:

Se administra una dosis única de $25 \text{ mg}/\text{kg}$ (máximo 1mg) de dexametasona oral a las 23 horas y se determina el cortisol plasmático a las 8 horas del día siguiente. Se considera patológico un cortisol $> 5\mu\text{g}/\text{dl}$. Es un buen test de screening por su sencillez y sensibilidad aunque de baja especificidad (70 %) (9). Son causa de falsos positivos el estrés, la obesidad, ciertas drogas (fenitoina, carbamacepina, fenobarbital, rifampicina, tamoxifeno) y la depresión endógena (7, 9).

Test largo con dosis bajas de dexametasona:

Se administran $20\mu\text{g} / \text{kg} / \text{dosis}$ (máximo 500mg) cada 6 horas, durante 2 días, se

determina el cortisol la mañana siguiente de la última dosis, la cortisoluria y/o los 17-OHCS en 2 muestras de orina de 24 horas antes y durante el segundo día del test. No hay supresión adecuada con cortisol > 7mg /dl , CLU > 20µg / 24hrs, ó 17-OHCS > 4mg /24 horas. A pesar de que Leinung et al. (11) le atribuyen una sensibilidad del 100% basándose en el CLU en niños, ha disminuído su utilización.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una vez confirmado el síndrome de Cushing es necesario hacer el diagnóstico etiológico diferenciando la hiperfunción adrenal independiente de la ACTH, y la dependiente de ACTH hipofisaria (enfermedad de Cushing) o ectópica.

DETERMINACIONES HORMONALES

Determinación de ACTH:

La determinación de la ACTH plasmática mediante inmunoradiometría (IRMA) es el mejor test para determinar la etiología del hipercortisolismo. Valores basales de ACTH <5pg/ml son diagnósticos de Sd. de Cushing independiente de ACTH, que se confirma con una respuesta a un test de CRH < 10pg/ml (8). En pacientes con Sd. de Cushing dependiente de ACTH, ésta es normal o está aumentada. Muy raramente es < 5 pg/ml y en estos casos la respuesta al CRH es > 20pg/ml. La determinación de ACTH no diferencia la secreción pituitaria de la ectópica aunque los valores, en caso de secreción ectópica, suelen ser más elevados. La determinación por RIA, con valores normales de 0 a 60 pg/ml es de baja especificidad al detectar fragmentos inactivos.

Test de estímulo con CRH:

Su fundamento es que los tumores de células corticotrofas mantienen la capacidad de respuesta al estímulo con CRH. Se administra 1mg /kg de CRH ovino por vía intravenosa y se determinan los valores de cortisol y ACTH a los tiempos -15, 0, 15, 30, 45 y 60 minutos. Los criterios diagnósticos son un aumento sobre los valores basales de cortisol $\geq 20\%$ y de ACTH $\geq 50\%$ (9, 11) con una especificidad entre el 88 y 93% y una sensibilidad del 91 al 100%.

Test largo de supresión con dosis altas de dexametasona:

El test clásico con recogida de orina durante 4 días y administración de dexametasona durante 48 horas a 80mg/kg ó 2mg cada 6 horas no aumenta la probabilidad de un correcto diagnóstico (90%) basándose en datos clínicos, elevación del CLU y valores bajos de ACTH (8, 9). Se substituye por una dosis única nocturna (23 horas) de 8 mg de dexametasona con determinación de ACTH y cortisol basales y la mañana siguiente y, aunque no mejora la exactitud diagnóstica, es de mas sencilla realización (8,9). Se considera adecuado un descenso del 50 % de los valores basales.

Cateterización del senos petrosos:

Es el método más exacto para diferenciar entre el Sd. Cushing dependiente de ACTH hipofisaria o ectópica con una especificidad, sensibilidad y exactitud diagnóstica cercanas al 100%. Se cateterizan ambos senos petrosos inferiores y se obtienen muestras de sangre de cada seno y periférica. La relación de ACTH basal entre la muestra del seno petroso inferior (SPI) y la vena periférica (P) > 2 es diagnóstica de enfermedad de Cushing. Puede estimularse con CRH con relación SPI/P > 3 . Un gradiente $> 1,4$ entre los senos se utiliza para la localización preoperatoria del tumor con un 70 a 90% de identificación correcta (8, 9). Es una técnica invasiva con posibilidad de complicaciones graves (trombosis venosa, embolia pulmonar, daño vascular cerebral) que requiere experiencia. En niños, a partir de 5 años, se ha utilizado sin incidentes sobre todo para la localización preoperatoria.

TÉCNICAS DE IMAGEN

TC adrenal:

Es el primer estudio a realizar una vez establecido el diagnóstico de Sd. de Cushing. Una masa unilateral sugiere tumor adrenal. El resto de glándula ipsilateral y la contralateral son normales ó atroficas. Si son hiperplásicas hay que pensar en un nódulo predominante de una hiperplasia macronodular. En el Sd. de Cushing dependiente de ACTH se ven las suprarrenales normales ó hiperplásicas.

RNM hipofisaria:

Es la técnica de elección cuando los estudios bioquímicos sugieren enfermedad de Cushing. Detecta adenoma en un 60% de casos. Se han detectado incidentalomas en un 10% de población normal. Ante una posible secreción ectópica de ACTH e necesario valorar TC y/o RNM torácica y abdominal.

Otras técnicas raramente están justificadas. La ultrasonografía abdominal puede ser de utilidad para delimitar una masa adrenal preoperatoriamente.

La Figura 1 resume el algoritmo diagnóstico del síndrome de Cushing.

TRATAMIENTO

El tratamiento del Sd. de Cushing está enfocado no sólo a suprimir el hipercortisolismo, sino además al tratamiento de sus secuelas que serán más importantes cuanto más tiempo se haya demorado su diagnóstico (en el niño: retraso de talla, pubertad precoz, etc.).

En la actualidad el tratamiento de elección del Sd. de Cushing sigue siendo el tratamiento quirúrgico, a pesar de los grandes avances que han experimentado tanto la radioterapia como los tratamientos farmacológicos.

Tratamiento quirúrgico:

- Cirugía hipofisaria transesfenoidal (en Enfermedad de Cushing)
- Suprarrenalectomía (en patología autónoma suprarrenal)
- Extirpación de tumor productor de ACTH ectópico.

Cirugía hipofisaria transesfenoidal:

Constituye el tratamiento de elección de la enfermedad de Cushing (Cushing ACTH dependiente) tanto para los pacientes pediátricos como para los adultos. El abordaje y extirpación del adenoma productor de ACTH por vía transesfenoidal consigue en la mayoría de los pacientes una rápida supresión del hipercortisolismo. En la actualidad en manos experimentadas es una cirugía segura aunque en la infancia la microcirugía hipofisaria es más compleja tanto por la mayor dificultad del abordaje (menor tamaño de la fosa posterior) como por la menor frecuencia de esta patología.

La cirugía transesfenoidal está indicada tanto en aquellos casos en los que se obtiene una frenación de ACTH superior al 50% con dosis altas de Dexametasona (8mg) o cuando se estimula con CRH, tanto si el tumor, por su tamaño, se puede detectar en la RNM como en aquellos casos en los que al ser tan pequeño no es visible pero existe una respuesta positiva al test de CRH con cateterización selectiva de los senos petrosos inferiores (CSPI).

Manejo quirúrgico

La resección del adenoma hipofisario provoca una disminución brusca de ACTH y un hipocortisolismo agudo secundario. Por tanto hay que tratar a estos pacientes con cobertura perioperatoria de glucocorticoides a dosis de estrés aún en el caso de que se hayan disminuido los niveles de cortisol previo a la cirugía con Ketoconazol. En los días siguientes se irá disminuyendo gradualmente. Al 4º ó 5º día del postoperatorio se realizará un test de CRH para valorar el resultado quirúrgico (12). En aquellos casos en los que la resección del adenoma ha sido eficaz, los niveles de ACTH y cortisol basales estarán bajos (cortisol < 3 mg/dl) y no habrá respuesta tras estímulo (curva plana). Estos pacientes necesitarán tratamiento hormonal substitutivo con hidroaltesona hasta recuperación del eje hipotálamo-hipofisario que puede prolongarse hasta un año (en algunos casos hasta 36 meses). Si no se dispone de CRH, bastará monitorizar cuidadosamente el cortisol plasmático y urinario y el estado del paciente para detectar lo más precozmente el posible hipocortisolismo y adecuar la dosis de hidroaltesona.

Técnicas

Si el tumor está claramente delimitado se realizará adenomectomía. Es la técnica de elección dado que las secuelas hormonales serán más leves. Será necesario recurrir a la hemihipofisectomía en aquellos casos en los que no se logra localizar el microadenoma con técnicas de imagen pero en los que existe lateralización positiva con cateterismo de senos petrosos. En las recurrencias se realizará hipofisectomía total o subtotal.

Complicaciones quirúrgicas

Las más frecuentes son hemorragia, meningitis, fistula de LCR (3-8%) y sinusitis esfenoidal. La mortalidad es baja (1,3%).

Secuelas endocrinológicas

La más frecuente es la diabetes insípida (11-22%) que suele ser transitoria. Pueden aparecer otras deficiencias hormonales como hipocortisolismo, siendo necesario el tratamiento con corticoides hasta recuperación del eje como acabamos de comentar previamente.

Evolución a largo plazo

El índice de recurrencias es claramente superior en la edad pediátrica comparado con la población adulta (5%) y se relaciona con la mayor rapidez de multiplicación de las células tumorales en los niños. Existen no obstante diferencias importantes entre series en cuanto a las tasas de curación, recidivas y persistencia de la enfermedad en función de los diferentes criterios que se aplican y el tiempo de evolución.

En la Tabla 2 se comparan los diferentes datos de cuatro series de pacientes pediátricos (niños y adolescentes) con Enf. de Cushing en los que se ha realizado cirugía transesfenoidal. En conjunto la curación oscila entre el 45-92%, persistencia de la enfermedad entre el 2-30% y recurrencia entre el 6-32% (13, 14) dependiendo fundamentalmente del tiempo de evolución.

Suprarrenalectomía

La adrenalectomía total o parcial fue el tratamiento inicialmente utilizado en los pacientes pediátricos pero las numerosas complicaciones (necesidad de tratamiento substitutivo de por vida y la aparición del Síndrome de Nelson por desarrollo de tumores hipofisarios productores de ACTH), hace que en la actualidad tenga indicaciones muy estrictas:

- Constituye el tratamiento de elección en la patología autónoma suprarrenal/adenoma o carcinoma) uni o bilateral.
- En la enfermedad de Cushing solamente cuando la hipofisectomía ha sido ineficaz, o no es técnicamente posible, o en aquellos pacientes con Sd. de ACTH ectópico severo en los que no se puede localizar el origen ectópico de la secreción, o no sea posible la extirpación del tumor. La incidencia de aparición, en los niños, del síndrome de Nelson es elevada (25-67% de los casos).

Tratamiento de la secreción ectópica de ACTH

El tratamiento de elección en estos casos es la extirpación quirúrgica del tumor productor de ACTH. En aquellos casos en los que la cirugía no sea posible, se tratará al paciente con Ketoconazol que bloquea la esteroidogénesis adrenal a diferentes niveles, disminuyendo la síntesis de cortisol.

Radioterapia

En la actualidad la radioterapia constituye en la población pediátrica una opción terapéutica de segunda línea y reservada para aquellos casos en los que la cirugía

transesfenoidal ha fracasado (15). Los principales inconvenientes de la radioterapia convencional se asocian a la tasa excesivamente elevada de panhipopituitarismo con déficit precoz de GH así como a trastornos del comportamiento en los niños.

Sin embargo la radioterapia estereotáctica, introducida en 1969, permite administrar radiación gamma con mayor precisión y dosis menores que conlleva menores efectos secundarios (sólo un 20 % necesita tratamiento substitutivo con hidrocortisona). No obstante existen en la actualidad pocos centros que dispongan de esta tecnología.

Tratamiento farmacológico

En la actualidad el tratamiento médico del Sd. de Cushing tiene un papel secundario y unas indicaciones bien definidas:

1.- En primer lugar se utiliza para disminuir el hipercortisolismo previo a la cirugía intentando reducir la morbimortalidad operatoria.

2.- En aquellos casos en los que las modalidades terapéuticas previamente descritas hayan fracasado (cirugía transesfenoidal, radioterapia) o en los que la cirugía no es posible.

3.- En los casos de Sd. de Cushing ectópico en los que no se ha podido extirpar el tumor primitivo persistiendo el hipercortisolismo.

Existen dos tipos de fármacos: aquellos que actúan suprimiendo la secreción de ACTH y los que inhiben la secreción de cortisol. Los primeros son poco eficaces a pesar de tener una acción selectiva bien sobre la secreción o sobre la acción periférica de ACTH (Ciproheptadina, Bromocriptina, Reserpina, Somatostatina y Valproato Sódico). Sin embargo, los fármacos que suprimen la secreción de cortisol son de gran utilidad y representan una buena alternativa cuando el tratamiento médico es el único posible. De todos ellos el más utilizado, por ser el menos tóxico, es el **Ketoconazol**, que reduce la esteroidogénesis adrenal inhibiendo la 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, normalizando los niveles de cortisol de forma rápida y mantenida (16). Los cambios hormonales inducidos por este fármaco son dosis dependiente y reversibles, recuperándose el bloqueo a las 8-16 horas de la última dosis oral.

Los efectos secundarios más importantes del Ketoconazol son la hepatotoxicidad, el prurito y las molestias gastrointestinales. Dado que ocasionalmente puede producir insuficiencia suprarrenal, es obligado al iniciar el tratamiento monitorizar semanalmente durante el primer mes y después mensualmente el cortisol plasmático, el cortisol libre urinario y las transaminasas. Otros efectos secundarios como ginecomastia, hipogonadismo, hipertensión arterial o hipotiroidismo que son más raros, pero en los tratamientos a largo plazo exige el control de los parámetros adecuados.

La dosis de Ketoconazol en pacientes de más de 30 Kg es de 200 mg/día repartidos en dos dosis por vía oral.

Aminoglutetimida

Reduce la secreción de cortisol inhibiendo la conversión de colesterol a pregnenolona. La dosis es de 0,5-1 gr/día. A pesar de su eficacia, su uso está muy limitado por la gran

frecuencia de efectos secundarios indeseables (letargia, sedación, vértigos, visión borrosa, etc) así como hipotiroidismo e hipoaldosteronismo, entre otros.

Metirapona

Es poco eficaz en el control de la enfermedad de Cushing a largo plazo (18%) y además presenta como efecto secundario indeseable más destacado la elevación de los androgenos suprarrenales con el consiguiente hirsutismo, acné, etc. Por todo ello su uso no está indicado.

Mitotane

Tiene como los fármacos anteriores acción inhibitoria sobre la síntesis de cortisol pero desencadena con mayor facilidad insuficiencia suprarrenal. Inicialmente su indicación se restringió al tratamiento médico del carcinoma suprarrenal pero dado que tiene muchos efectos secundarios indeseables su uso está muy restringido.

Por tanto la conclusión en cuanto al tratamiento farmacológico del Sd. de Cushing es que el Ketoconazol es el fármaco de elección.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Rodriguez Hierro F, Ibañez L. Hiperfunción e hipofunción suprarrenal. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodriguez Hierro F (eds). Tratado de Endocrinología Pediátrica y del Adolescente . 2ª ed. Barcelona: Ed. Doyma 2000; pp. 1063-1088.

2.- Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:117-123.

3.- Damiani D, Aguiar CH, Crivellaro CE, Galvao JA, Dichtchekian V. Pituitary macroadenoma and Cushing's disease in pediatric patients: report and review of the literature. J Pediatr Endocrinol Metab 1998;11 :665-669.

4.- Kirk JM, Brain CE, Carson DJ, Hyde JC, Grant DB. Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children: McCune-Albright syndrome. J Pediatr 1999; 134:789-792.

5.- Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation: J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4041-4046.

6.- 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.

7.- Meier CA, Biller BMK. Clinical and biochemical evaluation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:741-762.

8.- Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:729-747.

9.- Nieman LK. Cushing Syndrome. In: DeGroot LJ, Jameson JL (ed). *Endocrinology*, 4th ed. (2001) Saunders, Philadelphia, pp 1691-1715.

10.- Gafni RI, Papanicolaou DA, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol measurement as a simple, noninvasive outpatient screening for Cushing's syndrome in children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137: 30-35.

11.- Leinung MC, Zimmerman D. Cushing's disease in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 629-639.

12.- Cook D, Lynn Loriaux D. Cushing Syndrome Current Therapy in Endocrinology and Metabolism 1995, 5ª edition Mosby.

13.- Partington M, Davis D, Laws E Jr. Pituitary adenomas in childhood and adolescence: results of transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 1994; 80:209-216.

14.- Leinung MC, Kane L, Scheithaner B, Carpenter P. Long term follow up of transsphenoidal surgery for the treatment of Cushing's disease in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2475-2479.

15.- Magiakov MA, Mastorakos G. Cushing's syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 1994; 331:629-636.

16.- Carral San Laureano F, Lechuga Campoy JL. Eficacia terapéutica del ketoconazol en el síndrome de Cushing. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 381-384.

Tabla 1

PREVALENCIA DE RASGOS CLINICOS EN EL SÍNDROME DE CUSHING (6)

<u>Signos/sintomas</u>	<u>Incidencia</u>
Obesidad	94 %
Plétora facial	84 %
Hirsutismo	82 %
Trastornos menstruales	76 %
Hipertensión	72 %
Debilidad muscular	58 %
Dolor de espalda	58 %
Estrías	52 %
Acné	40 %
Sintomas psicológicos	40 %
Hematomas	36 %
Edema	18 %
Cefaleas	14 %

Tabla 2**EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING TRAS CIRUGÍA TRANSESFENOIDAL EN PEDIATRÍA**

	J Neurosurg *	J Clin Endocrinol Metab *	Neurosurgery *	N Engl J Med
Nº casos	16	22	33 49	
Pdo seguimiento	4.7 años (4-163)	6.7 a (1.3-15)	9 m- 14 a	22 m (5-60)
Curación	9 (56%)	10 (45%)	23 (70%)	45 (> 92%)
Persistencia	3 (18%)	5 (23%)	10 (39%)	1 (2%)
Recurrencia	3 (18%)	7 (32%)	2 (6%)	3 (6%)
Déficit hormonal	9% total	5 (6%)	1 (3%)	9 (19%)

* Ver referencias bibliográficas (13-15)

Figura 1

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

