

8 DE ABRIL: DÍA MUNDIAL DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING

*Daniel Moncet, Cecilia Giacchi, Maria Fernanda Ramajo.
Departamento de Suprarrenal de FASEN.*

Son muchos los días mundiales observados a lo largo del año relacionados con problemas o condiciones de salud específicas. El 8 de abril se conmemora el **Día Mundial de la Enfermedad de Cushing**, fecha que recuerda el nacimiento de **Harvey Cushing**, médico neurocirujano estadounidense que hace la primera descripción de esta enfermedad en 1912.

La **enfermedad de Cushing** es la causa más frecuente de hipercortisolismo endógeno y se produce debido a la hipersecreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por un adenoma hipofisario, que conduce a un cuadro clínico específico, produce comorbilidades y si no es diagnosticada precozmente puede llevar a graves complicaciones.

En nuestro país varios endocrinólogos estudiaron y trabajaron en esta patología (Dra. Judith de Yampey, Dra. Liliana Contreras, Dr. Reynaldo Gómez, Dra. Susana Belli, entre otros), pero el referente con reconocimiento nacional e internacional fue el **Profesor Dr. Oscar D. Bruno**, quien comenzó en el siglo pasado, en la década del '60 en Bruselas, con el estudio de la fisiología de la ACTH, el ritmo circadiano del cortisol, la respuesta del cortisol al frío y el comportamiento en otras enfermedades endocrinas. A su regreso a la Argentina, como investigador del CONICET, desarrolló la técnica para medir ACTH. Posteriormente, como jefe de la División Endocrinología del Hospital de Clínicas José de San Martín, siguió trabajando y estudiando, siendo un precursor en el uso de pruebas para el diagnóstico del síndrome de Cushing, como el test nocturno de 8 mg de dexametasona, el CLU nocturno de 1 hora y el test de metirapona. Se ocupó de las imágenes diagnósticas en la enfermedad de Cushing y de las afecciones tiroideas del hipercortisolismo endógeno. Realizó una de las publicaciones más grandes hasta ese momento sobre el tratamiento médico del síndrome de Cushing con ketoconazol y más tarde sobre el uso de cabergolina, o en los casos de macrocorticotropinomas agresivos, el uso de Temozolomida. También demostró el efecto del control del hipercortisolismo sobre la hipertensión arterial en esta patología. Muchos colegas de nuestro país y el exterior, distribuidos a lo largo de la Argentina, Latinoamérica y Europa, han tenido la suerte de trabajar con el Prof. Dr. Oscar D. Bruno y han puesto a prueba ese aprendizaje. Parte de la bibliografía indexada se puede obtener ingresando al siguiente link:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=bruno+od&sort=date>

SÍNDROME DE CUSHING

El Síndrome de Cushing (SC) es una afección clínica crónica y sistémica causada por la exposición prolongada e inapropiada a glucocorticoides, el cual representa un desafío clínico continuo. El uso exógeno de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides es la causa más común del síndrome de Cushing, pero en esta revisión nos centraremos exclusivamente en el síndrome de Cushing de causa endógena.

La incidencia estimada del síndrome de Cushing varía desde 2 a 8 por millón de personas anualmente, siendo la **Enfermedad de Cushing la causa más común**.

Ésta se caracteriza por la presencia de un adenoma hipofisario productor de ACTH.

Este síndrome también puede ser originado por tumores en las glándulas suprarrenales, sean benignos o malignos, que secretan cortisol de forma autónoma, o por neoplasias ectópicas que producen ACTH.

En síntesis, el término **Síndrome de Cushing** se emplea para describir todas las causas etiológicas del exceso de glucocorticoides, mientras que el término **Enfermedad de Cushing** se reserva exclusivamente para los casos dependientes de ACTH hipofisaria.

En la figura 1 se representa la prevalencia de las distintas causas del Síndrome de Cushing endógeno.

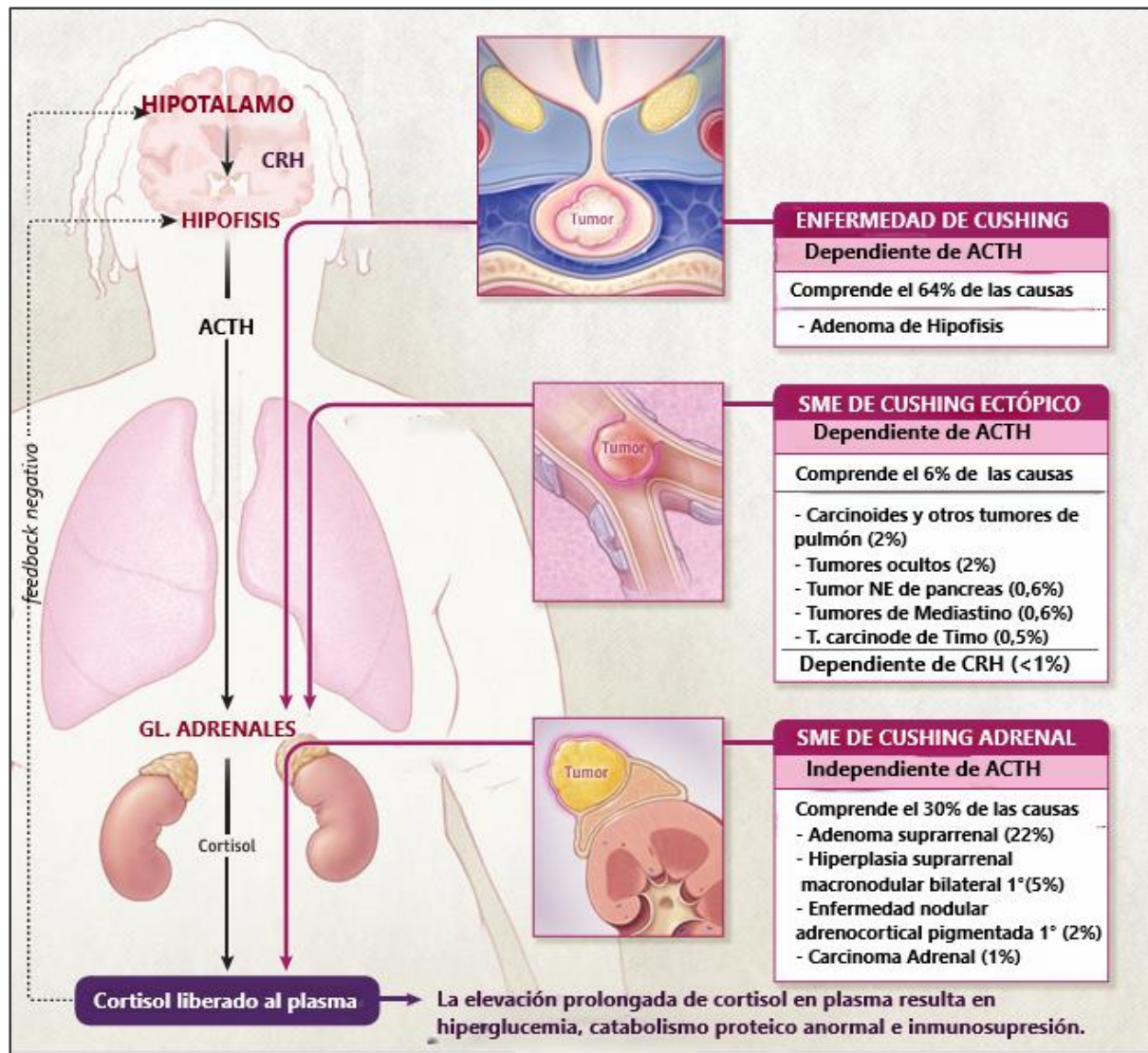


Figura 1. Prevalencia del síndrome de Cushing endógeno. Adaptado de Reincke M, Fleseriu M. Cushing Syndrome: A Review. JAMA. 2023- Abreviaturas; CRH (Hormona liberadora de corticotropina). ACTH (hormona adrenocorticotrópica). SME; síndrome. NE (neuroendocrino).

DIAGNÓSTICO

Los signos y síntomas del SC son consecuencia directa de la exposición prolongada a concentraciones elevadas de cortisol en sangre. El exceso de cortisol tiene impacto en distintos sistemas y órganos, y puede manifestarse como **enfermedades frecuentes a edades tempranas o inusuales** como por ejemplo hipertensión arterial, intolerancia oral a la glucosa o diabetes, trastornos psiquiátricos, depresión u osteoporosis, entre otros.

¿Cuándo sospechar SC?

Existe un amplio espectro de manifestaciones dentro del SC, desde el síndrome subclínico hasta el cuadro clínico manifiesto, dependiendo de la duración e intensidad de la producción excesiva de cortisol.

Algunos signos y síntomas del SC son más específicos que otros. A continuación se presenta una tabla con las principales manifestaciones clínicas:

TABLA 1. Manifestaciones Clínicas del Síndrome de Cushing.

PIEL	<ul style="list-style-type: none">-Estrías violáceas y >1 cm-Pléora facial-Fragilidad capilar-Adelgazamiento de la dermis
MUSCULO ESQUELÉTICO	<ul style="list-style-type: none">-Debilidad proximal-Atrofia de miembros inferiores-Baja densidad mineral ósea/osteoporosis-Fracturas por fragilidad
CARDIOVASCULAR	<ul style="list-style-type: none">-Hipertensión arterial-Enfermedad aterosclerótica-Edema periférico
METABÓLICO	<ul style="list-style-type: none">-Aumento progresivo de peso-Obesidad central-Intolerancia oral a la glucosa o Diabetes
NEUROPSIQUIÁTRICO	<ul style="list-style-type: none">-Labilidad emocional-Psicosis-Depresión
APARATO REPRODUCTOR	<ul style="list-style-type: none">-Oligo/amenorrea-Hipogonadismo
INMUNOLÓGICO	<ul style="list-style-type: none">-Inmunodepresión con infecciones frecuentes

¿Cómo se realiza el diagnóstico bioquímico?

El diagnóstico del síndrome de Cushing requiere pruebas bioquímicas para confirmar el hipercortisolismo y posteriormente, determinar la causa subyacente del exceso de producción endógena de cortisol.

Inicialmente se deben realizar alguna/s de la/s siguiente/s pruebas:

- **Cortisol libre urinario (CLU) en orina de 24 hs, al menos 2 determinaciones.**
- **Prueba de supresión con 1 mg de dexametasona.**
- **Cortisol salival nocturno, al menos 2 determinaciones.**

El diagnóstico del síndrome de Cushing se establece cuando **al menos dos pruebas** de primera línea diferentes son inequívocamente anormales (hasta el 50 % de los pacientes tienen una variabilidad significativa en muestras de mediciones de cortisol salival y CLU 24 hs). Esto puede ser suficiente para descartar el síndrome de Cushing en un paciente con una baja sospecha clínica (Figura 2).

Existen algunas situaciones clínicas conocidas como hipercortisolismo fisiológico o pseudo-cushing, que deben ser tenidas en cuenta al evaluar a estos pacientes.

Algunos ejemplos incluyen:

- Embarazo
- Pacientes con obesidad severa, especialmente aquellos con obesidad visceral o síndrome de ovario poliquístico (SOP)
- Pacientes con estrés psicológico, especialmente pacientes con trastorno depresivo mayor grave y síntomas melancólicos.
- Diabetes mellitus mal controlada
- En raras ocasiones, alcoholismo crónico.
- Estrés físico (enfermedad, hospitalización/cirugía, dolor)
- Apnea obstructiva del sueño

¿Cómo se realiza cada prueba diagnóstica?

- 1) **Cortisol libre urinario (CLU):** es necesario asegurarse de que los pacientes proporcionen una recolección de orina completa de 24 hs con un volumen total y niveles de creatinina urinaria y plasmática adecuados.

Dado que los niveles de CLU pueden fluctuar en pacientes con SC, es necesario realizar al menos 2 recolecciones para obtener resultados precisos.

Interpretación de resultados: si la excreción urinaria basal de cortisol es más de tres veces el límite superior normal y otra prueba diferente es anormal, el paciente tiene alta probabilidad de presentar SC.

- 2) **Prueba de supresión con 1 mg de dexametasona (test de Nugent):** se indica la ingesta vía oral de 1 mg de dexametasona a las 23:00 hs., y se mide el cortisol sérico total a las 08:00 hs de la mañana siguiente.

Interpretación de resultados: con un valor de corte de cortisol inferior a 1,8 µg/dl la sensibilidad de la prueba es alta para determinar inhibición del mismo, por ende ausencia de hipercortisolismo. Si el valor es mayor, estaríamos ante una prueba positiva para el diagnóstico del SC.

- 3) **Cortisol salival nocturno:** se deben recolectar al menos 2 ml de saliva en un recipiente provisto por el laboratorio que recibirá la muestra. **La recolección se realiza a las 23 hs.**

Debe culminar la cena 2 hs antes de la recolección (21hs) y luego puede enjuagarse la boca solo con agua (sin pasta dental ni colutorios). Deben transcurrir esas 2 horas sin fumar, sin ingerir alimentos ni bebidas excepto agua. En caso de sangrado de encías, el paciente no debe realizar ese día la prueba.

Durante la prueba debe permanecer en reposo. Hasta llevarla al laboratorio, se aconseja conservar la muestra en lugar refrigerado.

Interpretación de resultados: los resultados de la prueba de cortisol salival nocturno se interpretan en función de los valores de referencia establecidos por cada laboratorio; de manera general, un nivel de cortisol salival nocturno por debajo de los 1.0 µg/dL se considera dentro del rango normal.

Algunas consideraciones especiales para la elección de la/s prueba/s:

- **Embarazo o uso de anticonceptivos con estrógenos:** se recomienda el uso de CLU y no utilizar la prueba de dexametasona en la evaluación inicial.
- **Epilepsia:** No se recomienda el uso de pruebas de dexametasona en pacientes que reciben antiepilépticos ya que algunos pueden acelerar el clearance de la dexametasona (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina entre los más frecuentes).
- **Insuficiencia renal en estadios avanzados:** se sugiere utilizar la prueba de Nugent en lugar de CLU.
- En pacientes con un **incidentaloma suprarrenal**, la supresión con dexametasona es la prueba inicial preferida.

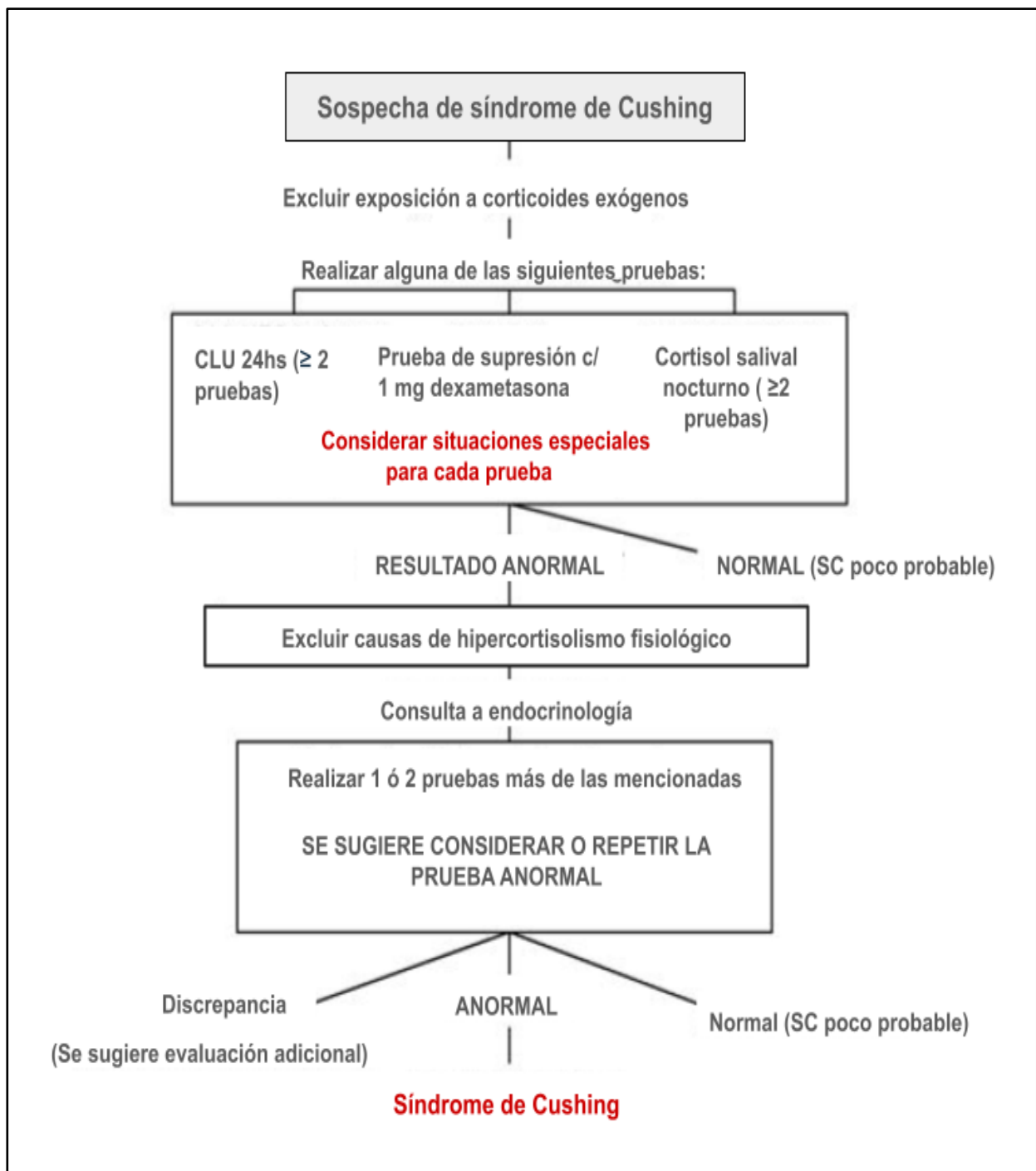


Figura 2. Algoritmo diagnóstico del Síndrome de Cushing. Adaptado de Nieman LK, Biller BMK, et al. Diagnóstico del síndrome de Cushing: guía de práctica clínica de la Endocrine Society; *J Clin Endocrinol Metab*; 2008; 93:1526–1540.

Una vez confirmado el hipercortisolismo endógeno con las pruebas iniciales, se debe establecer la causa del síndrome de Cushing (Figura 3).

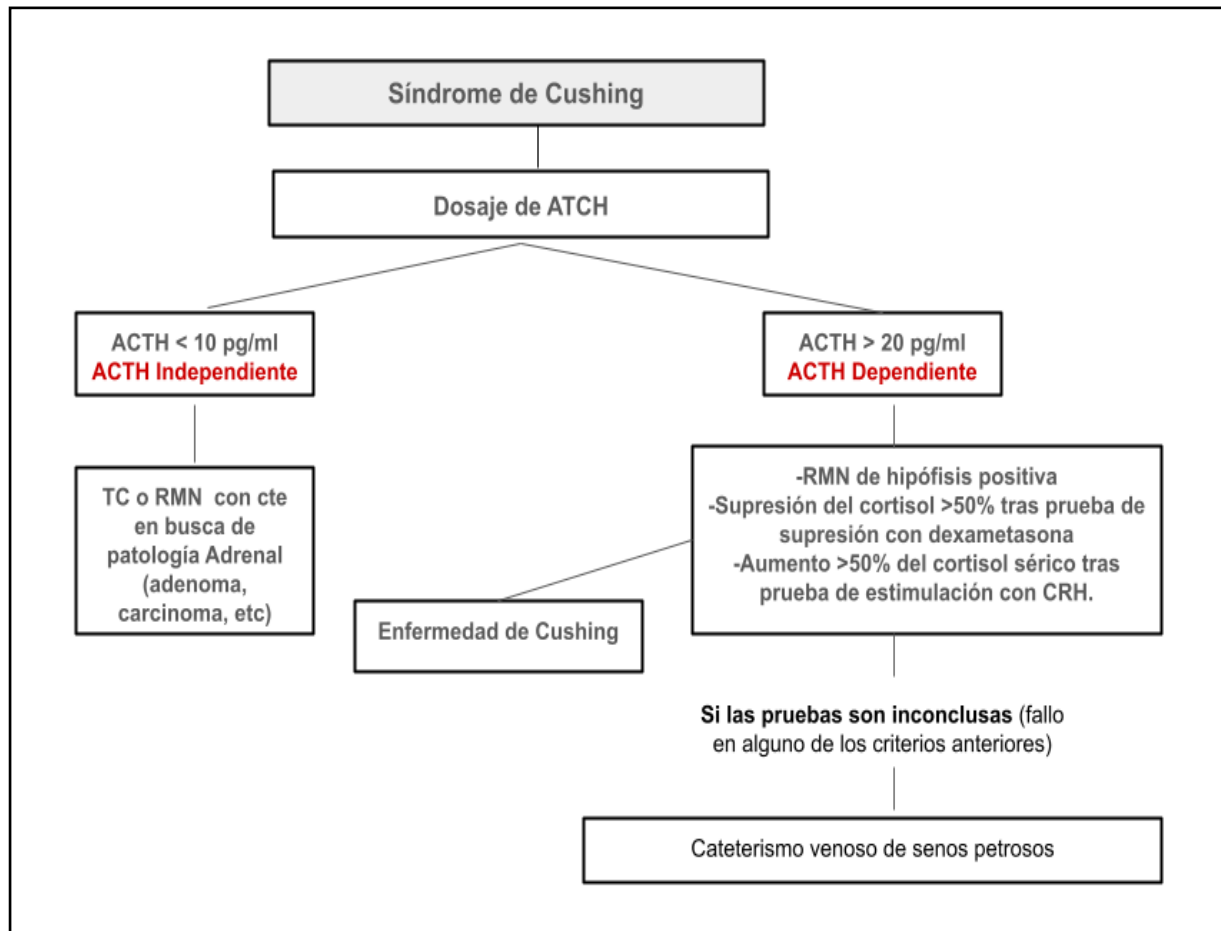


Figura 3. Diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing. Adaptado de Melmed S; Auchus RJ; Goldfine AB; et al. *The Adrenal Cortex. Williams Textbook of Endocrinology. 2020 .14ª ed. 15: .507-510.*

- Medición de ACTH plasmática a las las 8:00 a.m

Permite distinguir si el síndrome de Cushing es dependiente o independiente de ACTH.

- **Síndrome de Cushing de origen adrenal (independiente de ACTH):** niveles suprimidos de ACTH (<10 pg/mL en al menos dos pruebas realizadas en días distintos) sugieren patologías suprarrenales como adenomas, hiperplasia suprarrenal bilateral primaria o carcinoma.
- **Síndrome de Cushing dependiente de ACTH hipofisario (Enfermedad de Cushing):** niveles normales o elevados de ACTH (≥ 20 pg/mL) indican una fuente dependiente de corticotropina, la mayoría de las veces por adenoma hipofisario.
- **Síndrome dependiente de ACTH ectópico;** los niveles suelen ser muy elevados (>250 pg/mL); sin embargo, en el 30% de los casos hay superposición con la enfermedad de Cushing, por lo que este análisis no es suficiente para diferenciarlos.

- Prueba de Estimulación con CRH

Se administra CRH por vía intravenosa en una dosis de 100 µg. Se realizan mediciones basales y luego se toman muestras de ACTH y cortisol cada 15 minutos durante 1-2 horas. Esta prueba es útil para diferenciar la enfermedad de Cushing de la secreción ectópica de ACTH. En personas sanas puede haber un incremento de ACTH y cortisol del 15-20%.

- En la **enfermedad de Cushing**: hay una respuesta exagerada con aumento de ACTH >50% y cortisol >20% respecto al valor basal.
- En el **Síndrome de ACTH ectópico**: Respuesta ausente o atenuada.

-Test de supresión con 8 mg de dexametasona

Es útil para determinar el origen hipofisario o ectópico de la hipersecreción. Consiste en la administración oral de 8 mg de dexametasona a las 23 hs y la medición de cortisol matinal sérico a las 8 hs. de la mañana siguiente.

La supresión del cortisol plasmático a menos del 50% del valor basal es compatible con enfermedad de Cushing. Si no se alcanza este nivel de supresión, se sugiere que la secreción de ACTH tiene un origen ectópico.

-Cateterismo venoso simultáneo y bilateral de senos petrosos

Es la prueba más precisa para diferenciar la enfermedad de Cushing del síndrome de ACTH ectópico. Dado que la sangre de cada hemisferio de la hipófisis drena en el seno petroso inferior ipsilateral, la cateterización simultánea de ambos senos y la medición de ACTH permiten determinar si la fuente de producción es hipofisaria o ectópica.

Se realiza la determinación de ACTH en ambos senos petrosos y en sangre periférica, antes y 2, 5 y 10 minutos luego de la inyección de CRH o desmopresina. Un cociente seno petroso/periférico >3 tras CRH tiene una sensibilidad del 95% y especificidad cercana al 100% para la enfermedad de Cushing. Estos son procedimientos complejos que deben realizarse en centros especializados.

El paso siguiente es **localizar el origen de secreción autónoma de cortisol** por lo que se utilizan diferentes métodos de imágenes según los resultados de laboratorio:

- **Resonancia magnética (RMN) de Hipófisis con contraste endovenoso:**

Los adenomas hipofisarios secretores de ACTH son típicamente lesiones pequeñas de menos de 6 mm de diámetro (microadenomas) que pueden visualizarse en una resonancia magnética de hipófisis de alta resolución con gadolinio.

- **Tomografía (TC) de abdomen con contraste:**

- **Adenomas suprarrenales unilaterales**: suelen ser de pequeño tamaño, con una densidad menor a 10 unidades Hounsfield (UH) en la TC sin contraste, lo que indica una composición rica en grasa. Además, muestran una rápida eliminación del contraste.

- **Carcinoma adrenocortical:** se caracteriza por una estructura heterogénea con áreas de necrosis y calcificaciones. Presenta una densidad superior a 10 UH en TC y una eliminación tardía del contraste.
- **Hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral primaria:** se observa en la TC como múltiples nódulos con un patrón característico en "racimo de uvas".

- **Tomografía de cuello, tórax y abdomen:**

Más del 70 % de los pacientes con síndrome de Cushing ectópico presentan un tumor neuroendocrino localizado por encima del diafragma, y entre el 20 % y el 40 % lo tienen en el tórax. Por ello, el estudio inicial de imágenes debe incluir este estudio.

TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome de Cushing, independientemente de la localización, es quirúrgico. Sin embargo, mientras el paciente espera la cirugía o si el cuadro clínico es complejo, debemos tratar de llevarlo al eucortisolismo con el tratamiento médico. A continuación, se mencionan los distintos abordajes terapéuticos según la etiología subyacente:

● Enfermedad de Cushing

Cirugía transesfenoidal — El tratamiento de elección para la enfermedad de Cushing es la resección quirúrgica por vía transesfenoidal cuando se puede identificar un microadenoma claramente circunscrito.

Tratamiento Médico — Contamos con inhibidores de la esteroidogénesis adrenal. El ketoconazol es el más usado y con más experiencia en nuestro país. La cabergolina o análogos de la somatostatina (pasireotide) son menos utilizados, pero tendrían efecto central en el corticotropinoma. También se han implementado agentes adrenolíticos y antagonistas de los receptores de glucocorticoides.

Radioterapia hipofisaria — La radioterapia se utiliza principalmente como terapia adyuvante para pacientes con enfermedad persistente o recurrente después de una cirugía transesfenoidal o para un crecimiento tumoral agresivo. El beneficio máximo generalmente se logra dentro de los 6 a 12 meses, pero puede requerir de dos a tres años.

● Síndrome de Cushing Ectópico

El tratamiento óptimo en estos casos es la extirpación quirúrgica del tumor, eliminando así la fuente de ACTH o CRH (menos frecuente) y resolviendo el trastorno metabólico. En aquellos pacientes con tumores no resecables, el hipercortisolismo se puede controlar con inhibidores de la esteroidogénesis adrenal.

● Enfermedades Suprarrenales Primarias

La cirugía mínimamente invasiva es el mejor tratamiento para los adenomas unilaterales secretores de cortisol. Se necesita un reemplazo de glucocorticoides pos-operatorio, ya que los pacientes desarrollan hipocortisolismo debido a la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.

El mitotano se puede utilizar como terapia adyuvante para el carcinoma adrenocortical avanzado o metastásico.

Para los pacientes con enfermedad bilateral, aunque la suprarrenalectomía bilateral es el tratamiento estándar, la suprarrenalectomía unilateral es una opción viable para algunos pacientes. Se utilizan varios criterios para seleccionar la glándula suprarrenal adecuada que se va a extirpar.

PRONÓSTICO

El síndrome de Cushing no tratado tiene alta mortalidad, y la mayoría de las muertes se deben a complicaciones cardiovasculares, tromboembólicas o infecciosas. Hace años había una mortalidad hasta el 50 %, pero el pronóstico ha mejorado en la actualidad. Ningún paciente con síndrome de Cushing de cualquier etiología debería morir por hipercortisolismo persistente, ya que la producción de cortisol se puede controlar con distintos abordajes terapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Reincke M, Fleseriu M; Cushing Syndrome: A Review; JAMA; 2023. DOI: 10.1001/jama.2023.11305
- 2- Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, Boguszewski CL; Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update; Lancet Diabetes Endocrinol; 2021; 9: 847–75.
- 3- Gadelha M, Gatto F, Wildemberg LE, Fleseriu M; Cushing's syndrome; Lancet; 2023. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01961-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01961-X).
- 4- 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(5): 1526-1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
- 5- Nieman LK; Overview of the treatment of Cushing syndrome; UpToDate; 2024. Literature review current through Jan 2025.
- 6- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al.; Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement; J Clin Endocrinol Metab; 2003; 88:5593–5602.
- 7- Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A; The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states; Endocr Rev; 1998; 19:647–672.
- 8- Howlett TA, Rees LH, Besser GM; Cushing's syndrome; Clin Endocrinol Metab; 1985; 14:911–945.
- 9- Bruno OD. Síndrome y Enfermedad de Cushing. Separata. 2014 ; 22(6):40.
- 10- Melmed S; Auchus RJ; Goldfine AB; et al. The Adrenal Cortex. Williams Textbook of Endocrinology .2020 .14ª ed. 15: .507-510.