

Casos Clínicos

Enfermedad de Cushing recidivada después de tratamiento quirúrgico exitoso. A propósito de un caso clínico

José Miguel Domínguez R-T.¹

Relapse of cushing disease after excision of a pituitary adenoma. Report of one case

Cushing's disease results from overproduction of glucocorticoids due to excessive corticotropin secretion by a tumor of the pituitary gland's corticotroph cells and is the cause of 80% of all forms of ACTH dependent hypercortisolism. Both its diagnosis and treatment represent a challenge and transsphenoidal surgical resection is currently the treatment of choice. The success of the surgery depends on the tumor size and on the experience of the center which performs the intervention, achieving remission of the disease in around 70% of microadenomas and 15% of tumors larger than 1 cm. Among patients who achieved control of hypercortisolism, there is a relapse rate that fluctuates between 5 and 25%. The clash of these cases represents an even greater challenge than the previous one, especially with regard to the treatment. We report the case of a 30 years old woman with Cushing's disease, operated on and cured through a transsphenoidal resection, who relapsed 10 years after surgery.

Keywords: Hypercortisolism, Cushing's disease, Adrenalectomy, Nelson Syndrome.

¹Residente Becario de Endocrinología. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Correspondencia a: Dr. José Miguel Domínguez R-T. Departamento de Endocrinología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Lira 85, 5° piso. Santiago, Chile. e-mail: jdomingu@uc.cl

Introducción

La Enfermedad de Cushing, descrita por Harvey Cushing en 1932, se genera por el hipercortisolismo secundario a la producción excesiva de ACTH hipofisario por parte de un adenoma de células corticotropas^{1,2}. Esta patología es la causa más común de hipercortisolismo dependiente de ACTH; su incidencia anual varía entre 0,7 a 2,4 casos por millón de habitantes³.

Aunque benigna bajo el prisma histológico, es una enfermedad grave por los efectos devastadores del hipercortisolismo, que clínicamente se traducen en obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, osteoporosis, depresión, trastornos cognitivos y mayor mortalidad cardiovascular⁴.

El tratamiento de la enfermedad de Cushing representa un desafío para el clínico. El tratamiento de elección es la resección del tumor hipofisario por vía transesfenoidal, que permite alcanzar tasas de remisión entre 45 y 90%⁵. Mientras menor es el tamaño del adenoma productor de ACTH (< 1cm) y mayor sea la experiencia del neurocirujano y su centro operacional, mejor será el resultado². Algunos estudios han comunicado menor porcentaje de curación

cuando no se logra identificar un adenoma en el estudio histológico del tejido obtenido en la operación⁶.

La mejoría del hipercortisolismo post cirugía se confirma midiendo el cortisol plasmático en el post operatorio inmediato; niveles < 2 µg/dL en las primeras 24 a 72 hrs. de operado certifican el buen éxito. Contrariamente, la ausencia de insuficiencia suprarrenal, 4 a 6 semanas después de la cirugía, sugiere persistencia o recaída de la Enfermedad de Cushing⁷.

Debido a la morbimortalidad del hipercortisolismo y al riesgo de recaída a 5 años (20%), es mandatorio el seguimiento prolongado de estos pacientes. Como herramientas de laboratorio para este control, se utiliza el cortisol libre urinario de 24 hrs y las pruebas de supresión con dexametasona en su versión como test de Nugent o de Liddle en su fase de dosis baja de dexametasona⁴.

La Enfermedad de Cushing recidivada constituye un problema terapéutico de envergadura, con alternativas tan disímiles como la reintervención quirúrgica, la radioterapia convencional o la radiocirugía, terapia médica y, final-

mente, la suprarrenalectomía bilateral.

Se comunica el caso de una paciente adulta con Enfermedad de Cushing que es tratada exitosamente con resección transesfenoidal y que, ocho años después, recae en su hipercortisolismo. Bajo este marco clínico, se discuten los elementos e interpretaciones envueltos en el problema de la recidiva, de una enfermedad supuestamente curada.

Caso clínico

Mujer, que a los 20 años se le diagnostica Enfermedad de Cushing. La resonancia magnética selar evidenció un microadenoma hipofisiario de 9,5 mm de diámetro mayor que se resecó en buena forma por vía transesfenoidal; el cortisol plasmático post operatorio temprano fue indetectable ($<1 \mu\text{g/dL}$), considerándose curado el hipercortisolismo. En consonancia con lo anterior, la paciente disminuyó progresivamente los estigmas propios del hipercortisolismo hasta su desaparición y se mantuvo en control clínico por tres años, sin evidencia de enfermedad. No requirió suplementación de ninguno de los otros ejes hipofisarios.

Ocho años después de la cirugía, nota aumento progresivo de peso, acné facial, crecimiento de vello corporal y debilidad muscular evidente. Al examen físico destacaba presión arterial de 120/80 mmHg, facies cushingoide, obesidad centrípeta con relleno adiposo supraclavicular, tongo cervical, hirsutismo (score 13 según Ferriman Gallway), acantosis nigricans cervical, estrías violáceas de 0,5 cm de ancho en abdomen y atrofia muscular en las extremidades.

El laboratorio objetivó la reaparición del hipercortisolismo: cortisol libre urinario 468 $\mu\text{g}/24\text{h}$; (VN: 20-90 $\mu\text{g}/24\text{h}$), asociado a ACTH plasmático no suprimido, 96 pg/mL ; (VN: 10-60 pg/mL) y cortisol plasmático matinal concomitante (9.00 AM) de 26,1 ug/dL (VN: 6,4-15,0 ug/dL).

En este contexto de hipercortisolismo dependiente de ACTH, la resonancia magnética selar evidenció la aparición de aracnoidocele parcial (Grado III) con hipófisis disminuida de tamaño, sin un adenoma detectable. La búsqueda cuidadosa de un tumor ectópico productor de ACTH por medio de tomografía axial computada trifásica, de cortes finos de tórax, abdomen y pelvis, y de una ecografía cervical, sólo identificó un nódulo suprarrenal izquierdo de 1,5 cm de diámetro, compatible con adenoma. Los estudios funcionales con metanefrinas urinarias fraccionadas, aldosterona y actividad de renina plasmática fueron normales, confirmando el carácter no funcionante del tumor.

Los exámenes complementarios evidenciaron diabetes mellitus e hipertrigliceridemia, que requirieron tratamiento con dieta y metformina XR (750 mg/d).

Con el objetivo de controlar el hipercortisolismo, se efectuó, sin complicaciones, una suprarrenalectomía bilateral

por vía laparoscópica. La suplementación inicial con hidrocortisona se disminuyó hasta alcanzar la dosis de 20 mg/d de aporte oral de cortisol, más 0,1 mg/d de fludrocortisona.

Dos meses después de la cirugía, la paciente presenta mejoría clínica muy significativa de los elementos propios del hipercortisolismo. Permanece normotensa, sin ortostatismo. Su glicemia de ayunas, perfil lipídico y electrolitos plasmáticos son normales.

Discusión

La Enfermedad de Cushing constituye un importante problema terapéutico dentro de las enfermedades endocrínicas. La resección por vía transesfenoidal del adenoma hipofisiario productor de ACTH es la opción más racional; sin embargo, en la actualidad no existe un consenso respecto del o de los criterios que permitan confirmar la curación de esta patología. El más utilizado es conseguir un cortisol plasmático inferior a 2 $\mu\text{g/dL}$ en las 48 a 72 hrs post cirugía. Al contrario, la ausencia de insuficiencia suprarrenal en las 4 a 6 semanas post resección señala persistencia de enfermedad^{2, 4, 7}.

En relación a la recidiva de la enfermedad de Cushing, un estudio reciente de 215 pacientes reporta una recurrencia promedio de 6,7% y 25,5% tras 2 y 5 años de seguimiento, respectivamente, lo que destaca la correlación existente entre tiempo postoperatorio y riesgo de recaída⁹.

Paralelamente, se describe un mayor porcentaje de recidiva en el subgrupo de pacientes que no alcanzó un cortisol plasmático $< 2 \mu\text{g/L}$ en el post operatorio inmediato versus el que sí lo hizo (OR = 2,5; IC 95% 1,12-5,52; P = 0,022), refrendando la importancia de este criterio de curación⁹.

Las causas que pudieran explicar la recaída de la Enfermedad de Cushing son variadas. Entre ellas debe considerarse: a) Tamaño reducido del adenoma secretor de ACTH que no fuese completamente resecado, pero que dados su exiguo volumen y el trauma operatorio no se manifestase secretoriamente desde el inicio; b) La presencia de hiperplasia de corticotropos en vez de un adenoma, lo que dificulta la resección quirúrgica completa²; c) Que además del adenoma resecado existiera otro de menor tamaño, que sólo el tiempo pondría en evidencia, tanto anatómica como secretoriamente. Una alternativa, extraordinariamente poco probable, especialmente en pacientes jóvenes, que se presentan sin hipertensión arterial, hiperpigmentación, edema ni hipokalemia, sería la presencia de un tumor ectópico productor de ACTH, lo que no correspondería al concepto de recidiva propiamente tal².

Considerando la posibilidad de recidiva y sus efectos deletéreos, es fundamental la búsqueda activa y por un tiempo muy prolongado de una posible recaída, para la que existen distintas opciones terapéuticas: reoperación por vía transesfenoidal, radioterapia convencional o radiocirugía,

Casos Clínicos

terapia médica y suprarrenalectomía bilateral^{2, 3, 7, 8}.

En aquellos casos con persistencia del hipercortisolismo en el post operatorio inmediato, definido arbitrariamente por algunos autores como cortisol plasmático $\geq 6 \mu\text{g/dL}$ o nadir de cortisol $> 2 \mu\text{g/dL}$ a las 72 hrs post primera intervención, la reoperación por vía transesfenoidal realizada entre 1 y 12 semanas después de la primera cirugía, alcanza tasas de remisión cercanas al 70% y de recaída entre 25 y 47% a 4 años de seguimiento, cifras que son similares a las comunicadas en pacientes que presentan una recaída más tardía^{6, 8, 10}.

En relación al tipo de resección, idealmente se realiza una adenomectomía o, alternativamente, una hemi hipofisectomía u hipofisectomía total cuando no se logra identificar el tumor en la resonancia magnética selar o en el intraoperatorio^{8, 10}.

Respecto de la radioterapia convencional y la radiocirugía, su objetivo es controlar la hipersecreción de ACTH, prevenir el crecimiento tumoral y disminuir el tamaño tumoral. Su indicación más frecuente es cuando el tumor es irreseccable, como cuando se ubica, por ejemplo, en el seno cavernoso⁸. La radioterapia convencional se administra en dosis de 40–50 Gy fraccionadas en 4 a 6 semanas. Se logra control del hipercortisolismo en alrededor del 80% de los pacientes tras 5 a 10 años de seguimiento, con un promedio de 2 años para lograr la remisión^{11, 12}. Entre sus complicaciones destacan el hipopituitarismo, presente entre el 50 y 100% de los casos; el daño vascular y de estructuras vecinas; la necrosis y la epilepsia del lóbulo temporal y la aparición de neoplasias secundarias^{11, 12}.

La ventaja fundamental de la radiocirugía sería la administración focalizada de la radiación, lo que se traduciría en mayor efectividad terapéutica y menos complicaciones. La serie de Jagannathan et al., que incluyó y siguió a 89 pacientes tratados con radiocirugía después de una resección transesfenoidal fallida por un tiempo promedio de 45 meses, reporta la curación en el 54% de ellos en un tiempo promedio de 13 meses y una disminución del tamaño tumoral en el 69% de los casos. Entre los efectos adversos destacó la aparición de un nuevo déficit hormonal hipofisario en el 22% de los pacientes, trastornos visuales en el 6% de ellos y un 20% de recaída del hipercortisolismo¹³.

En relación con el tratamiento médico, éste puede ir dirigido a inhibir la esteroidogénesis, la secreción de ACTH o a bloquear al receptor de glucocorticoides. Habitualmente se utiliza como terapia coadyuvante después del fracaso de la resección transesfenoidal, antes de la segunda cirugía o mientras se espera que la radioterapia logre controlar el hipercortisolismo⁸.

Los inhibidores de la esteroidogénesis bloquean la síntesis de cortisol y pueden usarse solos o combinados. Una de sus desventajas es el requerimiento progresivo de dosis mayores, pues en la Enfermedad de Cushing se eleva el punto

de ajuste (set point) para inhibición de ACTH por parte del cortisol. Por otro lado, dada la posibilidad del desarrollo de insuficiencia suprarrenal, se requiere monitorización programada del cortisol plasmático o urinario^{8, 14}.

Entre estos fármacos destaca el ketoconazol, derivado imidazólico que inhibe a las enzimas 17,20 liasa, 11 β hidroxilasa, 17 α hidroxilasa y P450 scc, y logra el control del hipercortisolismo en el 70% de los casos usado como monoterapia (400 a 1200 mg/d). Otra alternativa es el Metirapone, que inhibe la 11 β hidroxilasa y tiene una efectividad cercana al 75% administrado en dosis entre 750-6000 mg/d¹⁴.

Una tercera opción es el Mitotane, inhibidor de la P450 scc, 11 y 18 hidroxilasa y 3 β hidroxisteroide deshidrogenasa, utilizado principalmente en el tratamiento del cáncer suprarrenal. Su uso en Enfermedad de Cushing yugula el hipercortisolismo en el 80% de los casos, pero con un 60% de recidiva al usarlo como monoterapia, una alta incidencia de efectos secundarios y elevado costo económico. Otros inhibidores de la esteroidogénesis son el aminoglutetimide, que bloquea la P450scc con menor potencia, y el etomidato, que inhibe la 11 β hidroxilasa y la P450scc y es el único disponible para ser administrado por vía intravenosa¹⁴.

Para modular la secreción de ACTH se han utilizado distintos agentes, sin existir en la actualidad más que comunicaciones de pocos casos. Octreotide, un análogo de somatostatina, es capaz de disminuir la secreción de CRH in vitro, pero no in vivo, lo que se ha atribuido a “down regulation” de los receptores de somatostatina inducido por cortisol. Otro análogo de somatostatina, el SOM 230, ha logrado reducir, en estudios preliminares, la secreción de ACTH actuando sobre receptores tipo 5^{8, 14}.

Entre los agonistas dopaminérgicos, tanto la bromocriptina como la cabergolina han conseguido disminuir los niveles de ACTH y cortisol libre urinario en cerca de la mitad de los pacientes, a través de un mecanismo aún no precisado¹⁴.

La última alternativa de tratamiento médico es el Mifepristone, inhibidor competitivo de los receptores de glucocorticoides, andrógenos y progestinas. Se ha comunicado su uso exitoso en un paciente con Enfermedad de Cushing recidivada, en que se controlaron los elementos clínicos y bioquímicos de hipercortisolismo durante 18 meses^{8, 14}.

La última aproximación terapéutica la constituye la suprarrenalectomía bilateral, tratamiento efectivo que en la actualidad se realiza preferentemente por vía laparoscópica, lo que ha disminuido notoriamente la incidencia de complicaciones y el tiempo de hospitalización^{8, 15}. Entre sus inconvenientes se encuentran el requerimiento permanente de terapia sustitutiva con gluco y mineralocorticoides y el desarrollo de Síndrome de Nelson, condición caracterizada por elevación de ACTH, hiperpigmentación y creci-

miento de un tumor hipofisiario frecuentemente invasivo, cuya etiopatogenia aún no ha sido aclarada. La incidencia de esta última fluctúa entre 8 y 42%, en estudios de seguimiento con resonancia magnética selar, siendo mayor en pacientes con concentraciones de ACTH mayores a 100 pg/mL durante el primer año post cirugía^{8, 14, 16, 17}.

En conclusión, este caso destaca la importancia que tiene

el seguimiento activo y prolongado de los pacientes con Enfermedad de Cushing que han sido operados exitosamente, aun cuando no presenten el cuadro clínico típico, pues alrededor de un cuarto de ellos recaerá y quedará expuesto a los efectos nocivos del hipercortisolismo, condición para la que existen las alternativas terapéuticas descritas.

Referencias

1. Cushing H 1932. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp* 50: 137-195.
2. Pivonello R, De Martino C, De Leo M, Lombardi G, Colao A 2008. Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 37: 135-149.
3. Lindholm J, Juul S, Jorgensen J, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U et al. 2001. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population based study. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 117-123.
4. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson A, Bertagna F, Cavagnini F, Chrousos P et al. 2003. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5593-5602.
5. Atkinson A, Kennedy A, Wiggamvan M, McCance D, Sheridan B 2005. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63: 549-59.
6. Ram Z, Nieman L, Cutler G, Crousos G, Doppman J, Oldfield E 1994. Early repeat surgery for persistent Cushing's disease. *J Neurosurg* 80: 37-45.
7. Findling J, Raff H 2006. Cushing's syndrome: Important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3746-3753.
8. Liu J, Flaseriu M, Delashaw J, Ciric I, Couldwell W 2007. Treatment options for Cushing disease after unsuccessful transsphenoidal surgery 2007. *Neurosurg Focus* 23: 1-7.
9. Patil C, Prevedello D, Lad S, Vance M, Thorner M, Katznelson L et al. 2008. Late recurrences of Cushing's disease after inicial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 358-362.
10. Locatelli M, Vance M, Laws E 2005. Clinical Review: the strategy of immediate reoperation for transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5478-5482.
11. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallón R, Millán I, Diez S et al. 1997. The long term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 336: 172-177.
12. Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea M, Esposito V, Cantore G, Enrici M et al. 2007. Long term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol* 84: 79-84.
13. Jagannathan J, Sheehan J, Pouratian N, Laws E, Steiner L, Vance M 2007. Gamma Knife surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* 106: 980-987.
14. Mullan K, Atkinson A 2007. Endocrine clinical update: Where are we in the therapeutic management of pituitary-dependent hypercortisolism? *Clinical Endocrinology* 68: 327-337.
15. Young W, Thompson G 2005. Laparoscopic adrenalectomy for patients who have Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 34: 489-499.
16. Assié G, Bahurel H, Coste J, Silvera S, Kujas M, Dugué M et al 2007. Corticotrop tumor progression after adrenalectomy in Cushing's disease: a reappraisal of Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 172-179.
17. Banasiak M, Maler A 2007. Nelson syndrome: comprehensive review of pathophysiology, diagnosis and management. *Neurosurg focus* 23: 1-10.