

# SÍNDROME DE CUSHING

O. González-Albarrán y R. García Robles  
Servicio de Endocrinología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

## Introducción

Se denomina síndrome de Cushing al cuadro clínico que resulta de la exposición prolongada, excesiva e inapropiada de glucocorticoides plasmáticos. Fue descrito por primera vez por Harvey Cushing en 1932, quien documentó la presencia de pequeños adenomas basófilos hipofisarios en 6 de 8 pacientes con síntomas y signos clínicos de hiperfunción adrenocortical. Posteriormente, la hipersecreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) fue documentada en dichos adenomas hipofisarios. Actualmente, la hipersecreción de ACTH hipofisaria, denominada enfermedad de Cushing, representa la forma más frecuente de síndrome de Cushing endógeno; y debe ser diferenciado de otras causas endógenas de hipercortisolismo como la secreción ectópica de ACTH y los tumores adrenales productores de glucocorticoides. Sin embargo, la causa más frecuente de síndrome de Cushing es la yatrogénica, es decir, el tratamiento crónico con glucocorticoides.

El síndrome de Cushing es una patología rara, con graves complicaciones multisistémicas, que precisa un rápido diagnóstico y tratamiento para evitar las complicaciones especialmente cardiovasculares.

## Clasificación e incidencia

El síndrome de Cushing se clasifica según los niveles de ACTH en dos tipos: ACTH dependiente y ACTH independiente (tabla 1). El síndrome de *Cushing ACTH dependiente*, que incluye a la enfermedad de Cushing y a la producción ectópica de ACTH, se caracteriza por la hipersecreción crónica de ACTH, que producirá una hiperplasia de la zona fascicular y reticular de la adrenal, con el consiguiente incremen-

TABLA 1  
Causas del síndrome de Cushing

ACTH dependiente
Enfermedad de Cushing (hipofisario)
Síndrome de Cushing por ACTH ectópica
Síndrome de Cushing por CRF ectópico
ACTH independiente
Síndrome de Cushing de origen adrenal
Tumor adrenal (adenoma o carcinoma)
Hiperplasia nodular adrenal
Síndrome de Cushing yatrogénico o exógeno

ACTH: hormona adrenocorticotropa; CRF: factor hipotalámico liberador de corticotropina.

to de biosíntesis de cortisol, andrógenos adrenales y mineralocorticoides (desoxicortisol desoxicorticosterona [DOC]).

El síndrome de *Cushing ACTH independiente* puede ser causado por una tumoración adrenal primaria (adenoma o carcinoma) o por una hiperplasia adrenal nodular. En estos casos la hipersecreción autónoma de cortisol suprime la síntesis y secreción de ACTH.

El síndrome de Cushing endógeno más frecuente es el de origen hipofisario, es decir, la enfermedad de Cushing que representa el 70% de los casos. Es mucho más frecuente en mujeres (80%-90% en edad fértil) que en hombres, con una proporción de 8:1. Suele aparecer en la edad adulta, entre los 25 y 45 años; aunque el rango de edad es muy amplio desde la infancia hasta los 70 años.

El Cushing por producción de ACTH ectópica representa entre el 15%-20% de las causas endógenas. La producción de ACTH por un tumor no-hipofisario puede producir un hipercortisolismo grave, rápidamente; de forma que los datos clínicos característicos pueden faltar en estos pacientes. Entre los tumores que producen ACTH ectópica destaca el carcinoma pulmonar de células pequeñas (*oat cell*), ya que representa el 50% de los casos y

se estima que ocurre en un 0,5%-2% de los pacientes con carcinoma de pulmón de células pequeñas. Otros tumores productores de ACTH ectópica son los de timo y páncreas, linfomas y sarcomas<sup>1</sup>. Por otro lado, la producción ectópica de ACTH puede presentarse de forma idéntica a la enfermedad de Cushing, y producir un dilema diagnóstico. La mayoría de estos tumores se localizan en el pulmón (carcinoides bronquiales)<sup>2</sup>. La producción ectópica de ACTH es más frecuente en varones, con un pico de edad entre los 40-60 años.

El síndrome de Cushing de origen adrenal constituye un 10%; la mayoría están producidos por adenomas adrenales, siendo los carcinomas raros, con una incidencia baja que se estima en dos casos por millón al año. Ambos, adenomas y carcinomas, son más frecuentes en mujeres.

En cuanto a los síndromes de Cushing que aparecen en la infancia destaca que los más frecuentes son los de causa adrenal, principalmente los carcinomas adrenales, que constituyen el 51% frente al 14% de adenomas adrenales. En general, son más frecuentes en las niñas entre 1-8 años<sup>3</sup>.

El síndrome de Cushing durante el embarazo es raro. Se han descrito cerca de 70 casos<sup>4,5</sup> de los cuales la mitad eran síndromes de Cushing ACTH independientes (42% adenomas y 10% carcinomas); del resto la mayoría eran hiperplasias adrenales bilaterales, y sólo un tercio correspondían a Cushing hipofisario. Únicamente se han descrito tres casos de ACTH ectópica en mujeres gestantes<sup>4,6,7</sup>.

## Patogenia

### Adenomas hipofisarios

Los adenomas hipofisarios representan el 90% de los casos de enfermedad de Cushing. La mayoría, entre 80%-90%, tienen un diámetro inferior a 1 cm; es decir, son microadenomas. Los mayores de 1 cm se denominan macroadenomas, y representan entre 5%-10%; éstos con frecuencia son invasivos y producen destrucción del suelo de la silla turca. Los tumores hipofisarios malignos son muy raros.

Los microadenomas se localizan en la adenohipófisis. Se encuentran constituidos por compactos grupos de células con gránulos basófilos. Por inmunohistoquímica se ha demostrado la presencia de ACTH, beta-