

Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Cushing. Actualidades y posicionamiento del Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

Diagnosis and treatment of Cushing's disease. Updates and positioning of the Neuroendocrinology Working Group of the Mexican Society of Nutrition and Endocrinology

ANA L. ESPINOSA DE LOS MONTEROS-SÁNCHEZ^{1*}, DANIEL CUEVAS-RAMOS², ETUAL ESPINOSA-CÁRDENAS³, JOSÉ M. HINOJOSA-AMAYA⁴, ALFREDO A. REZA-ALBARRÁN⁵, CARMEN E. NAVAS-MINERO⁶, ADRIANA BALDERRAMA-SOTO⁷, GABRIELA RANGEL⁸, ALMA VERGARA-LÓPEZ⁹, CORALYS ABREU-ROSARIO¹⁰, ALEIDA RIVERA-HERNÁNDEZ¹¹, JORGE A. VALDIVIA-LÓPEZ¹², LESLY A. PORTOCARRERO-ORTIZ¹³, ALFREDO NAVA-DE LA VEGA¹⁴, PERLA A. CARRILLO-GONZÁLEZ¹⁴, MOISÉS MERCADO-ATRI¹⁵

¹Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; ²Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Clínica de Neuroendocrinología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ³Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; ⁴Departamento de Medicina Interna, Servicio de Endocrinología, Consulta de Hipófisis, Hospital Universitario Dr. José E. González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L.; ⁵Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; ⁶Departamento de Endocrinología, Hospital Regional Morelia, ISSSTE, Morelia, Mich.; ⁷Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México; ⁸Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Lic. Ignacio García Tellez, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; ⁹Servicio de Endocrinología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México; ¹⁰Departamento de Endocrinología, Centro Médico ABC, Ciudad de México; ¹¹Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; ¹²Departamento de Endocrinología, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Ags.; ¹³Neuroendocrinología, Consulta Externa, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México; ¹⁴Servicio de Endocrinología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México; ¹⁵Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México. México

***Correspondencia:**

Ana L. Espinosa de los Monteros-Sánchez
E-mail: analems@hotmail.com

Fecha de recepción: 12-02-2023
Fecha de aceptación: 13-02-2023
DOI: 10.24875/RME.M23000025

Disponible en internet: 05-07-2023
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2023;10(SUPL 1):9-32

RESUMEN

La enfermedad de Cushing es la causa más frecuente de hipercortisolismo endógeno. Es ocasionada por un tumor hipofisario productor de hormona adrenocorticotrópica. En algunos casos se asocia a un estado severo de morbilidad y a tasas elevadas de mortalidad. El pronóstico puede verse modificado por dificultades en el diagnóstico y tratamiento. El presente trabajo es el resultado de los acuerdos tomados por el Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología durante las reuniones que tuvieron como objetivo el señalar la posición del grupo respecto al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Cushing.

Palabras clave: Enfermedad de Cushing. Tumor hipofisario. Diagnóstico. Tratamiento. Recurrencia. Neuroendocrinología.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing (SC) se presenta como resultado de la exposición prolongada a niveles altos de cortisol y la causa más frecuente es el uso de glucocorticoides (SC exógeno). Por otro lado, el SC endógeno es una enfermedad endocrina poco frecuente caracterizada por la secreción aumentada de cortisol que se presenta la mayor parte de las veces como resultado de un tumor hipofisario (enfermedad de Cushing) o menos frecuentemente de un tumor suprarrenal o de un tumor ectópico neuroendocrino productor de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). El SC se asocia a un estado severo de morbilidad y a tasas elevadas de mortalidad principalmente por causas cardiovasculares. El pronóstico puede verse modificado en algunos casos por dificultades en el diagnóstico y tratamiento.

El presente trabajo es el resultado de los acuerdos recientemente tomados por el Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología (SMNE) durante las reuniones que tuvieron como objetivo el señalar la posición del grupo respecto al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Cushing (EC).

ABSTRACT

Cushing's disease is the most common cause of endogenous hypercortisolism and is caused by an adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumor. In some cases, it is associated with a severe state of morbidity and high mortality rates. The prognosis can be modified by difficulties in diagnosis and treatment. The present work is the result of the agreements reached by the Neuroendocrinology Working Group during the meetings of the Mexican Society of Nutrition and Endocrinology that aimed to point out the position of the group regarding the diagnosis and treatment of Cushing's disease.

Keywords: Cushing's disease. Pituitary tumor. Diagnosis. Treatment. Recurrence. Neuroendocrinology.

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING

Diagnóstico del hipercortisolismo endógeno. Pruebas de escrutinio

El diagnóstico del SC no siempre es sencillo, existen muchas manifestaciones clínicas que pueden variar en su severidad y generalmente es la presencia de varios datos clínicos tales como obesidad, giba dorsal, hirsutismo, acné, depresión, osteoporosis, estrías violáceas, diabetes o hipertensión arterial lo que permite reconocerlo. El diagnóstico puede retrasarse por años por falta de detección de los síntomas insidiosos, progresivos y por la complejidad de las pruebas diagnósticas¹; por otro lado, existen ciertas condiciones diferentes al SC que pueden ocasionar de manera fisiológica la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) y por lo tanto un aumento en la secreción de cortisol, lo que en ocasiones hace difícil su diferenciación del verdadero SC. De tal manera que aunque generalmente no existe dificultad durante la evaluación bioquímica de un paciente que presenta manifestaciones clínicas francas del SC, el mayor reto diagnóstico será el poder diferenciar si un paciente con manifestaciones clínicas incipientes y con pruebas bioquímicas

equivocas o discretamente alteradas en realidad tiene SC, o si su estado obedece más bien a la presencia de hipercortisolismo fisiológico, también conocido como hipercortisolismo no neoplásico (HNN) o pseudo-Cushing.

¿En quiénes debe hacerse escrutinio de síndrome de Cushing?

El tamizaje y diagnóstico de SC debe hacerse en todo paciente que presente un cuadro clínico sugestivo de hipercortisolismo (incluso aquellos casos con síntomas leves) mediante pruebas que evalúan el estado de secreción del cortisol.

Ante la sospecha clínica es imperativo preguntar por el consumo exógeno de glucocorticoides en cualquiera de sus presentaciones (oral, inyectado, inhalado, tópico, ocular, etc.). Si esta posibilidad es excluida, entonces se procederá a realizar pruebas de escrutinio encaminadas a confirmar la presencia de hipercortisolismo endógeno y posteriormente pruebas para determinar el origen del exceso de cortisol: tumor hipofisario productor de ACTH, tumor neuroendocrino ectópico productor de ACTH, o tumor suprarrenal productor de cortisol.

¿A qué se refiere el término hipercortisolismo no neoplásico, qué mecanismos fisiológicos lo ocasionan y qué condiciones lo pueden provocar?

El HNN es el término que actualmente se ha propuesto para referirnos a los estados de hipercortisolismo mediados por ACTH que no tienen un origen tumoral. Anteriormente se le denominaba pseudo-Cushing y el cambio fue sugerido debido a que estos pacientes sí cursan con hipercortisolismo, pero el mecanismo por el cual se origina es diferente². Podría entenderse como un hipercortisolismo «funcional» en el cual el incremento en la secreción de la ACTH es producido por células normales del corticotropo, generalmente en respuesta a un incremento en la secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) por estados de estrés crónico². Estudios en modelos animales han reportado que la exposición al

estrés crónico puede generar cambios en el eje HHS y en su respuesta a estímulos estresantes con un incremento en la secreción basal de cortisol³; se especula que esto podría deberse a una disminución de los receptores de glucocorticoides en el hipocampo, la corteza prefrontal y el núcleo paraventricular (NPV), con lo que hay una atenuación de la retroalimentación negativa ejercida por los glucocorticoides en estas vías neuronales³. Además, durante el estrés crónico existe una mayor sensibilidad de las células de la corteza suprarrenal a la ACTH, con un aumento en la magnitud de secreción de cortisol³.

En el caso del HNN se ha propuesto que las condiciones que lo originan (alcoholismo, trastornos psiquiátricos) producen alteraciones en vías neuronales que finalmente estimulan a las neuronas del NPV para que incrementen la secreción de CRH o vasopresina, las cuales estimulan al corticotropo promoviendo la síntesis de ACTH, que finalmente actúa sobre receptores específicos de la corteza suprarrenal incrementando la síntesis y secreción de cortisol². En el caso del síndrome metabólico, probablemente un incremento local en la actividad de la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 que convierte cortisona en cortisol sea el mayor responsable del HNN^{2,4,5}.

Es importante mencionar que los cambios que dan origen al HNN producen una activación del eje HHS diferente a la que sucede en el hipercortisolismo de la EC, ya que en los pacientes con HNN la hipercortisolemia suele ser leve o moderada, además de que conservan cierta ciclicidad diurna, tienen un mayor nivel de supresión con dexametasona y una menor respuesta a la estimulación con CRH y arginina vasopresina (DDAVP)². La diferencia en estas características y respuestas bioquímicas se debe a que en el HNN el origen de la ACTH es de corticotropos normales, que conservan cierta respuesta a la retroalimentación negativa y positiva, lo que explica que una mayor proporción alcance a suprimir con dexametasona y que no tengan una respuesta tan intensa a la estimulación con CRH². Entre las condiciones que pueden provocar HNN y que representan un reto para el diagnóstico diferencial del SC se encuentran la depresión y otros trastornos psiquiátricos severos, la diabetes *mellitus* con pobre control, el alcoholismo, la obesidad extrema y el síndrome de ovarios poliquísticos.

¿Cuál es el protocolo de estudio para el diagnóstico de hipercortisolismo de origen tumoral?

Las pruebas para el escrutinio del SC tienen como objetivo evaluar el estado de secreción del cortisol. No hay una prueba que por sí sola permita diagnosticar o excluir todos los casos de hipercortisolismo, de ahí que se sugiera realizar por lo menos dos de las siguientes^{6,7}:

- Cortisol libre urinario (CLU) en recolección de orina de 24 horas.
- Cortisol salival nocturno (CSN) tardío.
- Prueba de supresión con dosis baja de dexametasona (PSDBD): prueba de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona, o la prueba de dos días con dosis bajas de dexametasona.

No se recomienda realizar la medición aleatoria de cortisol sérico como prueba de escrutinio del SC.

Si las pruebas de tamizaje son consistentemente positivas, la sensibilidad para el diagnóstico es mayor al 90%⁷. Por otro lado, si las pruebas son discordantes o equívocas se puede considerar repetir las una o dos veces más para confirmar el diagnóstico y si persiste la discrepancia se puede reevaluar de manera periódica, dependiendo de la severidad clínica en cada paciente. En estos casos deberá descartarse la posibilidad de HNN.

Cortisol libre en orina de 24 horas

Esta prueba nos da una medición integrada de la secreción de cortisol durante 24 h tomando en cuenta que la excreción urinaria aumenta cuando excede su capacidad de unión a globulina transportadora de cortisol (CBG). Se requiere que la función renal sea normal y haya una colección completa de orina, lo cual se puede verificar midiendo la creatinina urinaria.

Para su procesamiento se dispone de inmunoensayos que utilizan anticuerpos y de ensayos fisicoquímicos como la cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas (LC-MS). Los ensayos con anticuerpos identifican el cortisol, pero también

pueden identificar algunos de sus precursores y metabolitos, lo cual no es conveniente porque podría dar resultados falsos positivos. La LC-MS fue ideada para medir solo cortisol y no utiliza anticuerpos, por lo que desde el punto de vista analítico sería mejor que los inmunoensayos para la medición del CLU, sin embargo esto no ha sido demostrado en estudios en los que se ha observado que la correlación entre ambos métodos de análisis es del 0.96-0.99 y que la sensibilidad y la especificidad no son diferentes⁷⁻⁹.

El criterio de normalidad del CLU será el límite superior de lo normal para cada ensayo, el cual dependerá de la metodología utilizada: LC/TMS, electroquimioluminiscencia con extracción o quimioluminiscencia sin extracción. La sensibilidad y especificidad del CLU son bastante buenas. En un estudio multicéntrico reciente que incluyó 1,621 pacientes con SC confirmado y 2,105 en los que se descartó, se reportó una sensibilidad del 92.3% y una especificidad de 86.7%⁷.

Un resultado francamente elevado de CLU será muy confiable para el diagnóstico de SC en un paciente con un cuadro clínico florido de hipercortisolismo, en el que no existe la sospecha de HNN. Sin embargo, pueden encontrarse niveles limítrofes o tan solo un poco elevados en los casos leves o incipientes del SC en los que aunque la secreción de cortisol no es normal, el nivel no es tan elevado y por lo tanto no alcanza a rebasar su unión a CBG, dando resultados falsos negativos. Por otro lado, pueden reportarse niveles leve o moderadamente elevados en casos de HNN ocasionados por alcoholismo, obesidad, depresión o diabetes descontrolada que no corresponden al SC dando resultados falsos positivos.

Prueba de supresión con dosis baja de dexametasona

Esta prueba permite evaluar la integridad del eje HHS, demostrando que existe una menor retroalimentación negativa al corticotropo por parte del cortisol en los casos del SC. En sujetos sanos, la dosis suprafisiológica de dexametasona debe inhibir la secreción de vasopresina y ACTH, y como

consecuencia, disminuir la concentración de cortisol. Por otro lado, cuando existe hipercortisolismo endógeno se encuentran niveles mayores de 1.8 µg/dl del cortisol sérico medido a las 8:00 de la mañana del día siguiente de haber tomado 1 mg de dexametasona entre las 23:00 h y la media noche⁶.

Esta prueba tiene como ventajas la fácil disponibilidad de la dexametasona para su uso y la dosificación sencilla¹⁰, sin embargo algunos pacientes pueden tener resultados falsos positivos cuando tienen absorción rápida o malabsorción de la dexametasona por tránsito intestinal acelerado, diarrea crónica, enfermedad celiaca, tratamientos concomitantes con inductores de los citocromos fosfato 450 CYP3A4 (p. ej., fenobarbital, carbamazepina, hierba de San Juan), estrógenos orales o embarazo y hepatitis crónica o aguda activa, pues incrementan los niveles totales de cortisol^{11,12}. Los estrógenos orales y el embarazo aumentan la CBG y podrían ocasionar un resultado falso positivo con niveles aparentemente altos de cortisol. En contraste, en pacientes con síndrome nefrótico y niveles bajos de albúmina y CBG pueden encontrarse niveles falsamente bajos de cortisol y propiciar un resultado falso negativo¹³. Los resultados falsos negativos son menos comunes y típicamente resultan de la inhibición del metabolismo de dexametasona por el tratamiento con medicamentos como fluoxetina, cimetidina y diltiazem, causando un nivel biológicamente activo más elevado¹³.

La sensibilidad y especificidad de la prueba son del 98 y 81%, respectivamente, con un alto valor predictivo negativo para descartar SC en el caso de que el resultado sea menor a 1.8 µg/dl, sin embargo tiene la desventaja de falsos positivos en los casos de HNN^{7,14,15}.

Cortisol salival nocturno

Este estudio investiga la integridad del ciclo circadiano y se considera equivalente al cortisol sérico de la media noche¹⁶. Para su muestreo se instruye al paciente a recolectar saliva a las 23:00 h (o antes de dormir) por técnica de «babear» (no escupir, ya que se obtiene mucina), haciendo las siguientes

recomendaciones: evitar hacer ejercicio las 24 horas previas a la recolección, enjuagarse la boca después de cenar, no comer ni cepillarse los dientes 3 horas antes de la recolección. Los métodos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) para su medición son LC/TMS, radioinmunoanálisis (RIA), ensayo por inmuoabsorción ligado a enzimas (ELISA), inmunoensayo electroquimioluminiscente (ECLIA) e inmunoensayo por fluorescencia (ELFIA)¹⁷.

Entre sus ventajas principales están el ser un estudio ambulatorio realizado por el propio paciente, la ausencia de punción, el costo equiparable al del cortisol sérico, la capacidad de distinguir hipercortisolismo neoplásico del HNN y que la muestra permanece estable a temperatura ambiente por 7 días, a 4 °C por un mes y a -20 °C por tres meses o más¹⁸. Sus desventajas son la alta variabilidad intraindividual, falta de control sobre la técnica a seguir por el paciente y reacción cruzada con los esteroides sintéticos y la corticosterona (excepto cuando es medido por LC/TMS)^{15,19,20}.

Se sugiere tomar como criterio de interpretación el límite superior de lo normal para cada ensayo, aunque existe la desventaja de que no todos están bien caracterizados en términos de la especificidad para diferenciar el SC de sujetos normales o con HNN. Por la alta variabilidad se recomienda realizar esta prueba por duplicado²¹. Se estima una sensibilidad del 95.8% (93.8-97.2) y una especificidad del 93.4% (90.7-95.4)⁷.

¿Cuáles son las recomendaciones en pacientes con resultados discordantes/ equívocos en las pruebas de escrutinio?

En algunas ocasiones durante la evaluación de las pruebas de escrutinio los pacientes pueden tener discordancia (una prueba normal y otra anormal), o resultados tan solo limítrofes, sin poder precisar si existe o no hipercortisolismo tumoral. En estos casos se recomienda primeramente considerar las características clínicas del paciente tomando en cuenta la probabilidad preprueba de que sí tenga hipercortisolismo y por otro lado si existen o no posibles causas de HNN.

Las siguientes son algunas condiciones que pueden dar falsos resultados en la evaluación:

– Cortisol libre urinario:

- Falsos positivos²²:
 - Consumo excesivo de agua.
 - Embarazo.
 - Ejercicio/estrés.
 - Proteinuria.
 - Carbamazepina o fenofibrato.
 - Reacción cruzada con otros 17-hidroxiesteroides (por consumo de corticosteroides exógenos o hiperplasia adrenal congénita).
- Falsos negativos²²:
 - Recolección inadecuada.
 - Insuficiencia renal.
 - Infección urinaria.

Debido a que en ocasiones puede haber variabilidad en los resultados se recomienda realizar la prueba por duplicado²³.

– Prueba de supresión con 1 mg de dexametasona:

- Falsos positivos²²:
 - Aumento de CBG (p. ej., con uso de anticonceptivos orales o embarazo).
 - Metabolismo acelerado de dexametasona (por uso de fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, primidona, rifampicina, topiramato, nifedipino, rifapentina, etosuximida, hierba de San Juan).
 - Dosis insuficiente de dexametasona (por mal apego del paciente a la prueba o en pacientes con obesidad extrema).
- Falsos negativos²²: metabolismo disminuido de la dexametasona (itraconazol, ritonavir, fluoxetina, diltiazem, cimetidina, aprepitant/fosaprepitant).

– Cortisol salival nocturno:

- Falsos positivos^{22,24,25}: trastornos del sueño o turnos de trabajo nocturnos, mal apego al horario de la toma (muy temprano), consumo de corticosteroides exógenos.

- Falsos negativos^{22,24,25}: salivación disminuida, mala técnica de recolección de muestra (escupir), contaminación de la muestra.

Se recomienda realizar la prueba por duplicado^{22,24}.

En caso de resultados discordantes o equívocos se recomienda lo siguiente:

- Repetir la prueba en caso de haber realizado CLU o CSN.
- Verificar apego y dosis si se sospecha que la PSDBD puede estar falsamente positiva.
- En caso de haber realizado solo dos pruebas de escrutinio, realizar una tercera que evalúe un mecanismo fisiopatológico diferente (p. ej., en caso de CLU y salival nocturno discordantes, realizar PSDBD).
- En presencia de entidades activadoras del eje HHS tales como depresión, obesidad y diabetes descontrolada, debemos sospechar HNN. Ante este escenario se sugiere realizar pruebas para diferenciarlo del hipercortisolismo por SC tales como:
 - Medición de cortisol sérico a la media noche: un nivel mayor 7.5 µg/dl sugiere hipercortisolismo neoplásico con una sensibilidad del 96% y especificidad del 100% para distinguirlo de pacientes con hipercortisolismo no neoplásico.
 - Prueba de estimulación con desmopresina: se realiza midiendo niveles matutinos de ACTH y cortisol antes y 15, 30 y 60 min después de la administración de 10 mg IV de desmopresina. Se ha reportado que un incremento > 27 pg/ml de ACTH sobre el valor basal tiene una sensibilidad entre el 75 y 87%, y especificidad entre el 90 y 91% para el diagnóstico de SC⁷. Por otro lado, la combinación del incremento de ACTH > 18 pg/ml sobre el valor basal combinado con el incremento del cortisol sérico > 12 µg/dl sobre el inicial ha reportado tener una sensibilidad del 90% y una especificidad del 92%⁷.
- Prueba combinada de dexametasona/CRH: consiste en realizar la PSDBD y después de la toma de cortisol sérico tras la supresión, administrar 100 µg IV de CRH. Un nivel de cortisol sérico mayor de 1.4 µg /dl a los 15 min después de la estimulación con CRH

puede tener una sensibilidad del 98.6%, una especificidad del 85.9%, un LR (índice de probabilidad) positivo de 7.0 y un LR negativo de 0.016 para el diagnóstico del SC⁷.

PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN

Las pruebas de localización tienen el objetivo de identificar el sitio de origen del SC. Deberán realizarse una vez que haya sido confirmada la presencia de hipercortisolismo endógeno en las pruebas de escrutinio. La medición de ACTH permite separar las causas del SC que son dependientes e independientes de ACTH. Entre las primeras están la EC por adenoma hipofisario secretor de ACTH y el síndrome de secreción ectópica de ACTH, en las que los niveles de ACTH se encuentran normales o altos. El SC independiente de ACTH es siempre de origen suprarrenal, causado generalmente por adenomas y rara vez por carcinomas productores de cortisol. En estos casos, la ACTH se encontrará invariablemente suprimida, salvo en los muy raros casos de tumores mixtos suprarrenales, en los que feocromocitomas productores de ACTH coexisten con lesiones corticales, carcinomas o adenomas que hipersecretan cortisol.

Síndrome de Cushing dependiente de ACTH: pruebas para la diferenciación de enfermedad de Cushing vs. síndrome de secreción ectópica de ACTH

Hasta hace algunos años se consideraba que desde el punto de vista clínico, la mayoría de las veces era posible diferenciar a un paciente con SC ectópico (SCE) de otro con EC (tumor hipofisario), suponiendo que en el primer caso se trataba casi siempre de pacientes con hipercortisolismo severo, acompañado de síntomas catabólicos como pérdida de peso y sarcopenia y causados por neoplasias malignas pulmonares del tipo del carcinoma de células pequeñas que sintetizaban y secretaban ACTH como síndrome paraneoplásico. En estos pacientes es tan notoria la ausencia de los estigmas clásicos

del SC, que en el pasado se les llegó a conocer como «Cushing bioquímico». Actualmente sabemos que la causa más frecuente del SCE son neoplasias neuroendocrinas con grados variables de diferenciación, usualmente de localización bronquial o tímica y más raramente originados en el páncreas endocrino, cuyo cuadro clínico y características bioquímicas son semejantes a las de los pacientes con EC. Debido a esto se requieren pruebas altamente específicas que permitan confirmar el diagnóstico de EC, evitando diagnosticar de manera errónea a los pacientes con SCE.

Dentro de las estrategias para la diferenciación de los pacientes con SC dependiente de ACTH se encuentran: a) pruebas no invasivas (pruebas dinámicas y estudios de imagen) y b) pruebas invasivas (muestreo bilateral de senos petrosos).

Pruebas no invasivas

Pruebas bioquímicas

PRUEBA DE SUPRESIÓN CON DOSIS ALTA DE DEXAMETASONA

El fundamento de esta prueba es el hecho de que los receptores de glucocorticoides en los adenomas del corticotropo conservan la capacidad de inhibir (*suprimir*) la secreción de ACTH ante la exposición a dosis altas de dexametasona, mientras que aparentemente esto no sucede en los síndromes de secreción ectópica de ACTH²⁶.

Desde el protocolo original descrito en 1960 por Liddle, se han propuesto diferentes formas para realizar la prueba (administración oral de dexametasona en dosis dividida vs. administración en dosis única vs. administración IV de dexametasona) evaluando la supresión del cortisol en muestras séricas o urinarias, bajo diferentes criterios de interpretación, con la finalidad de tener la mejor especificidad para el diagnóstico²⁶.

El protocolo más práctico para llevar a cabo la prueba de supresión con dosis alta de dexametasona (PSDAD) consiste en la toma de un cortisol sérico basal a las 8:00 a.m. seguido de la administración oral de 8 mg de dexametasona en dosis única a las

23:00 h del mismo día, y de la toma de cortisol sérico a las 8:00 a.m. del día siguiente. El criterio de supresión de > 68% ofrece una especificidad del 100% para el diagnóstico de EC sin sacrificar sustancialmente la sensibilidad (71%)²⁷, por lo que recomendamos el uso de este punto de corte. Algunos han propuesto que la prueba de infusión continua con dexametasona pudiera ser útil tanto para el diagnóstico del SC (es decir, diferenciarlo del HNN), como en el diagnóstico diferencial de la EC vs. el SC ectópico, especialmente en casos con hipercortisolismo severo, sin embargo no se ha demostrado que la sensibilidad y la especificidad sean superiores y para realizarla en necesario que el paciente se encuentre hospitalizado.

En cerca del 10% de los casos, los pacientes con tumores neuroendocrinos ectópicos productores de ACTH pueden tener la capacidad de suprimir durante la PSDAD llevando a resultados falsos positivos, mientras que por otro lado, un número variable de casos con EC por adenoma hipofisario no logran los criterios de supresión sugeridos²⁸.

PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON HORMONA LIBERADORA DE CORTICOTROPINA

En los pacientes con EC el receptor de CRH se encuentra sobreexpresado, mientras que en la mayoría de los tumores ectópicos productores de ACTH no suele ser así. Con base en esta evidencia, se ha demostrado que la prueba de estimulación con CRH es útil para diferenciar los tumores hipofisarios de los ectópicos productores de ACTH. Una elevación en los niveles de ACTH y cortisol después de la administración de CRH usualmente indica que se trata de EC. Sin embargo existe el caso de algunos tumores neuroendocrinos ectópicos bien diferenciados que pueden también expresar estos receptores dando lugar a resultados falsos positivos.

PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON DESMOPRESINA

El fundamento de esta prueba es el mismo que en la prueba de estimulación con CRH tomando en

cuenta que los tumores hipofisarios productores de ACTH también sobreexpresan receptores para vasopresina V2 y V3 (V1b), mientras que habitualmente esto no sucede en los tumores ectópicos. El valor de esta prueba no ha sido demostrado cuando se realiza de manera aislada, ya que existe un número importante de falsos positivos en pacientes con SCE²⁹, además de que las curvas ROC no han mostrado que exista un punto de corte adecuado para diferenciar EC del SCE³⁰, sin embargo se ha propuesto que la combinación de desmopresina con CRH pudiera mejorar el desempeño de ambas pruebas^{29,31}.

Resonancia magnética de hipófisis

La imagen por resonancia magnética (RM) es la modalidad de elección para identificar los adenomas hipofisarios secretores de ACTH y brinda información útil especialmente cuando hay un tumor igual o mayor a 6 mm¹⁰. En caso de que esté disponible, se recomienda la de 3 teslas (T) en comparación a la de 1.5 T.

El protocolo de imagen ideal es el de fase dinámica en donde se administra el medio de contraste gadolinio y se toman imágenes seriadas (casi siempre cada 2 minutos) para evaluar la fase de lavado, la cual será más rápida en el caso del adenoma hipofisario en comparación con la de la hipófisis sana. Ello hace que el adenoma se identifique hipointenso, mientras que la hipófisis sana persiste más tiempo hiperintensa.

Estrategias no invasivas combinadas

Ninguna de las pruebas diagnósticas anteriormente descritas tienen el 100% de especificidad y los resultados pueden ser discordantes hasta en una tercera parte de los casos. De acuerdo con algunos estudios, el utilizar más de una prueba puede mejorar la certeza diagnóstica¹⁰.

En el estudio de pacientes con sospecha de EC, Frette et al. evaluaron como estrategia no invasiva la utilización de las pruebas de CRH y la de desmopresina, así como RM de hipófisis y además tomografía

con cortes finos de cuello a pelvis en los casos con resultados no concluyentes³¹. Ellos observaron que cuando las pruebas de estimulación con CRH y la de desmopresina fueron positivas en pacientes que tuvieron RM de hipófisis y tomografía computarizada (TC) de cuello a pelvis negativas, el valor predictivo positivo (VPP) para el diagnóstico de EC fue del 100%; por otro lado, el valor predictivo negativo (VPN) fue del 100% en los pacientes que no respondieron a CRH ni a DDAVP y que tuvieron RM de hipófisis negativa y TC positiva³¹. De acuerdo con lo comentado por los autores, usando esta estrategia se pudo haber evitado la realización del muestreo bilateral de senos petrosos (MBSP) en el 47% de los pacientes en los que actualmente se recomienda este estudio³¹.

En otro estudio que evaluó el desempeño de la PSDAD y de las pruebas de estimulación con CRH y con DDAVP³² se observó que la combinación de respuestas positivas concordantes a CRH y a la PSDAD tuvo mejor desempeño que las pruebas consideradas de manera aislada, alcanzando el 100% de especificidad y de VPP independientemente de la RM. Una respuesta positiva tanto a CRH como a desmopresina tuvo una especificidad y un VPP del 100% para el diagnóstico de EC.

Un estudio chino reciente mostró que la combinación de RM dinámica con la PSDAD tuvo un VPP del 98.6%, el cual fue incluso discretamente mejor que el del MBSP, en el que fue del 97%³³.

Pruebas invasivas

Muestreo bilateral de senos petrosos

El MBSP es una técnica invasiva que requiere de un equipo multidisciplinario que incluye un radiólogo intervencionista experto y que consiste en la medición de los niveles de ACTH obtenidos de ambos senos petrosos inferiores y de una vena periférica antes y después de la estimulación con CRH o con desmopresina. Debe realizarse durante un periodo de actividad del SC dependiente de ACTH. Un gradiente de ACTH central:periferia mayor de 2 antes de la estimulación, o mayor de 3 después de la estimulación sugiere un origen hipofisario.

Debe tomarse en cuenta que existen variantes anatómicas vasculares que pueden hacer difícil la canulación exitosa de los senos petrosos, y se han reportado resultados falsos positivos y falsos negativos. El MBSP es mejor para identificar que la fuente de ACTH es hipofisaria que para indicar el lado en el que se encuentra el adenoma, puesto que no son raros los drenajes venosos contralaterales. Ocasionalmente se presentan complicaciones que incluyen hematoma en área inguinal (4%), hemorragia cerebral y reacciones vasovagales (menos de 1%) y pocas veces se han informado casos de embolia pulmonar.

En un metaanálisis publicado en el año 2020 que incluyó 23 estudios y un total de 1,642 pacientes, la sensibilidad del MBSP fue del 94% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 91-96%), con especificidad del 89% (IC95%: 79-95%), índice de verosimilitud positivo de 8.8 (IC95%: 4.3-17.9) e índice de verosimilitud negativo de 0.07 (IC 95%: 0.04-0.11); el área bajo la curva ROC fue de 0.97³⁴.

Posición del Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la SMNE

El Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la SMNE recomienda referir al especialista en endocrinología a todo paciente en quien exista la sospecha clínica del SC para realizar la evaluación diagnóstica. En la figura 1 se muestra el algoritmo sugerido para el escrutinio del hiper cortisolismo. Es importante enfatizar que en los casos de los pacientes con resultados equívocos o discordantes deberán repetirse periódicamente las pruebas hasta descartar o confirmar razonablemente el diagnóstico. La figura 2 muestra las recomendaciones para la diferenciación del SC dependiente de ACTH (hipofisario vs. ectópico). Dadas las limitaciones en la disponibilidad de CRH y en algunos casos de la posibilidad de realizar el MBSP, se sugiere iniciar el estudio con la combinación de la PSDAD (dosis única, criterio de supresión del 68% sobre el cortisol sérico) y de la RM dinámica, de ser posible de 3 T. Debe considerarse el uso de estimulación con CRH si se cuenta con dicho recurso, lo cual podría disminuir el número de casos que requieren MBSP. Los pacientes con resultados negativos o discordantes para la EC

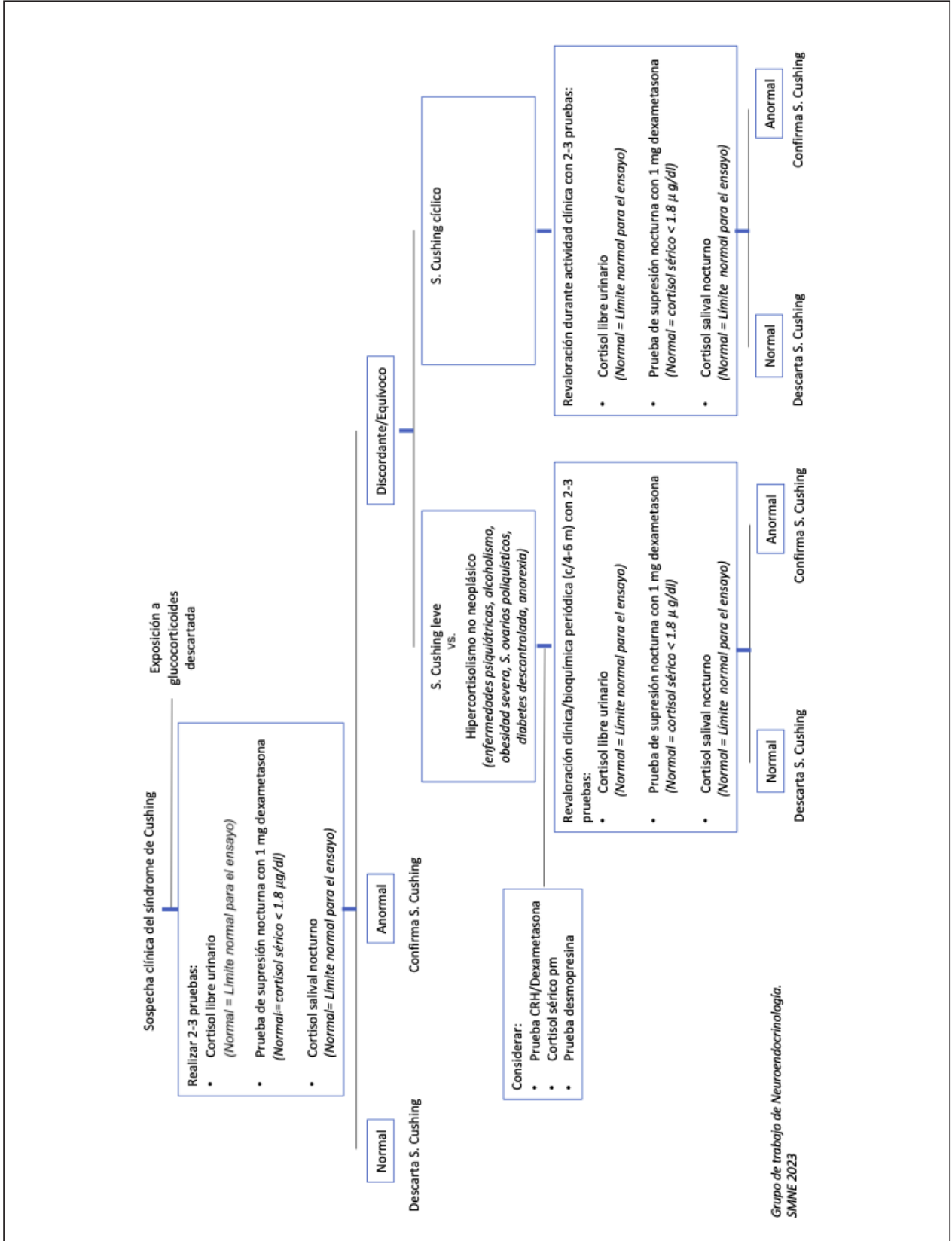


Figura 1. Diagnóstico del síndrome de Cushing.

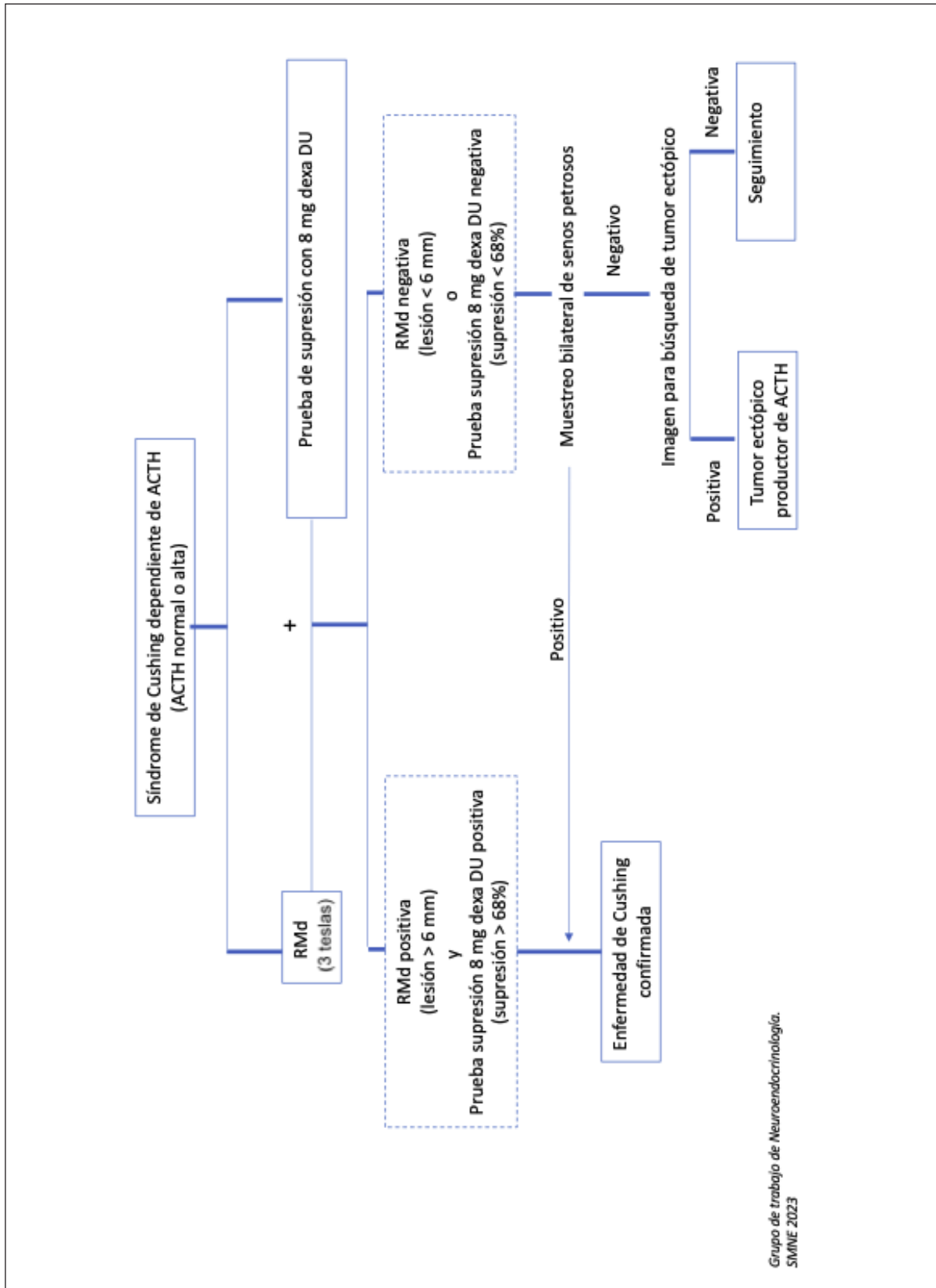


Figura 2. Diferenciación del síndrome de Cushing dependiente de ACTH. ACTH: hormona adrenocorticotrópica; RMd: resonancia magnética dinámica.

deberán ser referidos de ser posible a un centro altamente especializado para la realización del MBSP.

TRATAMIENTO Y CRITERIOS DE REMISIÓN Y RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING

Cirugía de hipófisis

¿Cuáles son las indicaciones de cirugía de hipófisis en la enfermedad de Cushing?

La cirugía transesfenoidal de hipófisis es el tratamiento de primera línea para los pacientes con EC. Tiene como objetivos corregir la hipersecreción de ACTH y cortisol, reseca el tumor primario, preservar la función hipofisaria (restaurando si es posible el eje HHS) y revertir las manifestaciones del exceso de cortisol.

La cirugía de hipófisis presenta baja morbilidad y mortalidad cuando se realiza en centros de referencia con cirujanos de hipófisis experimentados. Los índices de remisión reportados van del 50 al 80%, siendo mayor la tasa de remisión en los pacientes con microadenoma que en los que tienen macroadenoma. En niños el comportamiento es similar.

¿Cuál es el procedimiento que se recomienda cuando no existe evidencia de lesión en el estudio preoperatorio ni durante la exploración quirúrgica?

A pesar de la mejoría en las imágenes de hipófisis con los métodos modernos de RM, en aproximadamente un 25-40% de los pacientes con EC no es posible visualizar un adenoma³⁵. Por otro lado, en algunos de estos casos (10-15%) el adenoma tampoco será visible durante la exploración quirúrgica³⁶. Si bien es ampliamente aceptado que debe realizarse adenomectomía selectiva ante la evidencia de un adenoma durante la exploración quirúrgica, no existe una conducta quirúrgica uniforme ante la ausencia aparente de adenoma: hipofisectomía total vs. hemihipofisectomía vs.

resección en cuña de la parte central de la hipófisis. En un estudio reciente que incluyó 22 pacientes con EC en los que no se identificó adenoma durante la exploración quirúrgica de la hipófisis, todos ellos fueron sometidos a resección transesfenoidal de dos terceras partes de la glándula. El estudio de patología mostró adenoma en seis de los casos, todos los cuales tuvieron remisión de la EC. Por otro lado, mientras que en los 16 restantes no se encontró tumor, el 75% también tuvo remisión de la EC. En total, se observó remisión de la enfermedad en el 81.8% de los casos. La frecuencia de complicaciones postoperatoria fue baja³⁶.

¿Cuáles son las recomendaciones perioperatorias y postoperatorias en pacientes con enfermedad de Cushing?

El periodo perioperatorio, que abarca desde el diagnóstico y aproximadamente tres meses después de la cirugía, comprende el momento de más alta morbimortalidad en los pacientes con EC^{37,38}. Por lo tanto, es crucial diagnosticar y tratar de manera óptima las enfermedades asociadas como hipertensión arterial, hipopotasemia, hiperglucemia/diabetes, así como estratificar el riesgo de eventos tromboembólicos e infecciones y utilizar medidas preventivas para reducir estos riesgos. Los estudios actuales indican la necesidad de utilizar tromboprolifaxis en el paciente con EC.

El protocolo para el reemplazo glucocorticoideo en pacientes con EC varía de centro a centro, sin embargo ninguno ha sido estudiado sistemáticamente. Un abordaje utiliza la administración preoperatoria o intraoperatoria de hidrocortisona intravenosa, con lo cual se intenta evitar el riesgo de insuficiencia suprarrenal perioperatoria en pacientes sin monitoreo estrecho, en aquellos que han utilizado inhibidores de la esteroidogénesis, en pacientes inestables o en aquellos con alguna complicación quirúrgica. Algunos otros utilizan de manera postoperatoria temprana el reemplazo con glucocorticoide intravenoso una vez que se documenta un nadir de cortisol sérico o si existen datos de insuficiencia suprarrenal.

Debe realizarse medición de sodio sérico, osmolaridad urinaria y densidad urinaria cada 6 a 12 h en el posquirúrgico para evaluar riesgo de diabetes insípida o de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

Posición del Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la SMNE

La recomendación del tratamiento primario en los pacientes con EC que tienen un adenoma hipofisario visible será la resección de este, y en los casos en los que no se visualice la lesión durante la cirugía se recomienda la resección de dos terceras partes de la glándula (Fig. 3). Se sugiere premedicación con 100 mg de hidrocortisona IV antes y cada 8 h durante el primer día de la cirugía de hipófisis en los pacientes que hayan sido previamente tratados con ketoconazol o con cabergolina, así como en aquellos en los que no exista la posibilidad de vigilancia estrecha en el postoperatorio (Fig. 4).

REMISIÓN Y RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING

¿Cuáles son los criterios de remisión de la enfermedad de Cushing?

Debido a la probabilidad de recurrencia en los pacientes con EC, se prefiere el término de remisión al de curación. En la literatura se han empleado una gran variedad de definiciones de remisión de la EC³⁹. Debido a que el descenso en los niveles de cortisol puede ser muy temprano y presentarse antes de la mejoría clínica, la definición actual propuesta es: la documentación de niveles bajos de cortisol sérico matutino acompañados de datos clínicos de insuficiencia suprarrenal, o bien la normalización del CLU de 24 horas, del CSN y de la PSDDB acompañados de mejoría en el cuadro clínico de la EC.

No hay un consenso en los criterios de remisión que se basan en la medición del cortisol sérico matutino (8:00 a.m.). Un cortisol matutino postoperatorio < 2 µg/dl predice una mayor probabilidad de remisión a largo plazo. Niveles de cortisol entre 2 y 5 µg/dl (55 a 138 nmol/L) también se consideran como remisión en muchos estudios, y la probabilidad de recurrencia parece ser similar a la de los pacientes con niveles de cortisol < 2 µg/dl (10% en estudios a largo plazo)⁴⁰. Por otro lado, un cortisol entre 5 y 10 µg/dl significa ausencia de remisión, sin

embargo algunos pacientes experimentan remisión tardía⁴¹ que puede presentarse hasta 50 días después de la cirugía. Dependiendo de la estrategia seleccionada los porcentajes de remisión varían entre el 77 y 79.5%.

En los diferentes estudios que tienen como objetivo determinar el mejor momento para medir el cortisol sérico y evaluar la remisión se describe que debe hacerse en los primeros 10 a 12 días después de la cirugía. En la práctica clínica cotidiana se deberá evaluar el cortisol sérico matutino antes de que el paciente se egrese y después de 24 h de haberse suspendido la hidrocortisona.

¿Cuál es protocolo de evaluación y seguimiento a corto y largo plazo después de la cirugía de hipófisis?

Actualmente no hay consenso en la recomendación de los intervalos de seguimiento clínico y bioquímico en los pacientes con EC en remisión. Algunos han recomendado revisar a los pacientes cada 3 a 12 meses dependiendo del cortisol matutino posquirúrgico⁴²; otros recomiendan evaluar a los pacientes cada año o antes si hay empeoramiento o reinicio de los síntomas y comorbilidades relacionadas con la EC o bien imagen compatible con tumor en la RM¹⁰. Es un hecho ampliamente aceptado el que todos los pacientes deben tener vigilancia de por vida debido a la posibilidad de recurrencias.

¿Cómo definir y evaluar recurrencia de la EC?

La recurrencia de la EC es un retorno de las manifestaciones clínicas del hipercortisolismo, acompañadas de la evidencia bioquímica después de haberse diagnosticado remisión, lo cual puede ocurrir en el 20-66% de los casos¹⁵. Aproximadamente en la mitad de los casos la recurrencia será evidente durante los primeros 15 a 50 meses después de la cirugía⁴³.

Existen factores que se asocian a una mayor posibilidad de recurrencia, como son los pacientes con macroadenoma, con un nivel de cortisol sérico matutino después de cirugía > 5 µg/dl y aquellos que

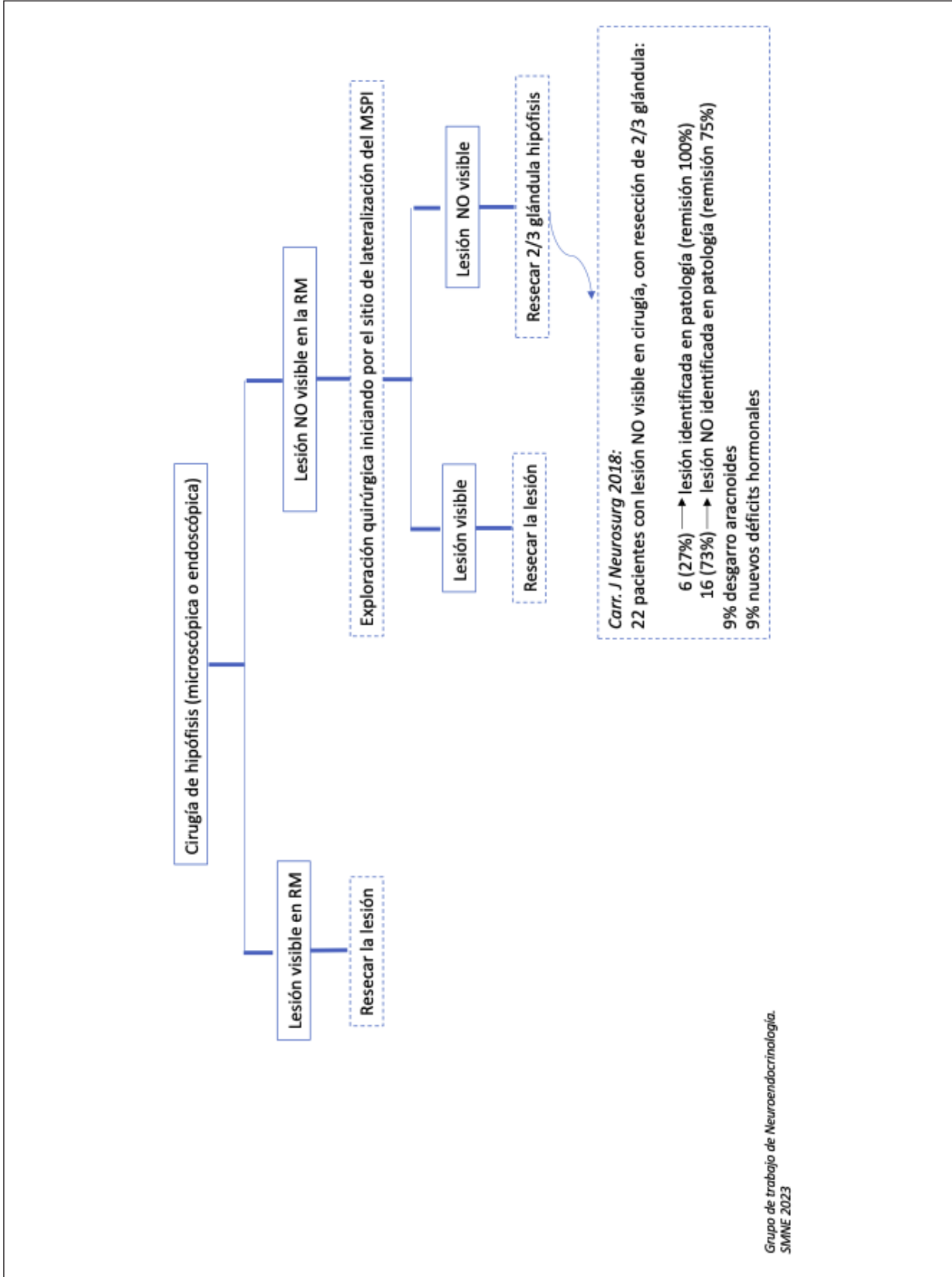


Figura 3. Cirugía de hipófisis en la enfermedad de Cushing (adaptada de Carr et al., 2018⁷). MSP: muestreo de senos petrosos inferiores; RM: resonancia magnética.

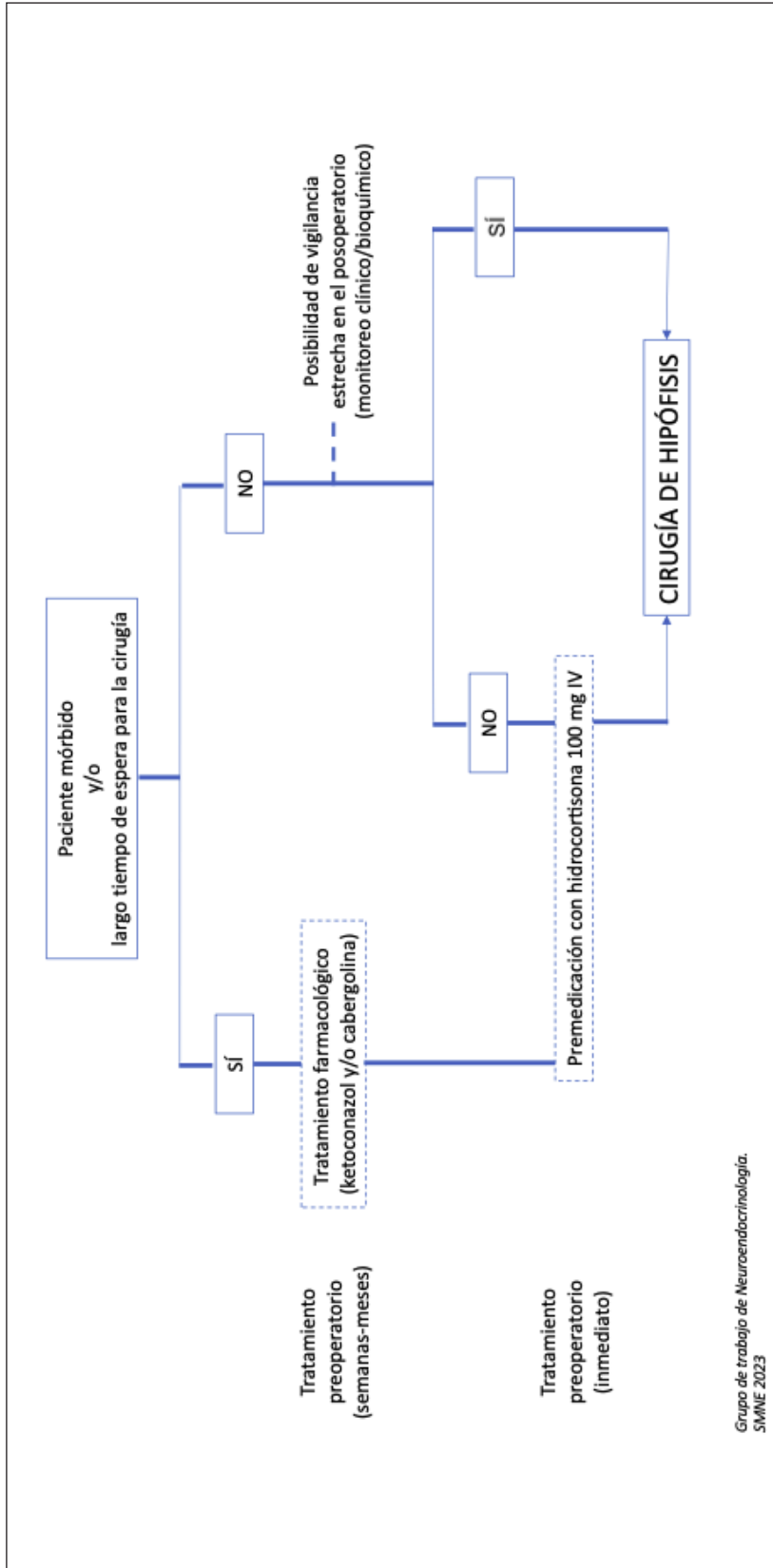


Figura 4. Procedimientos previos a la cirugía de hipófisis.

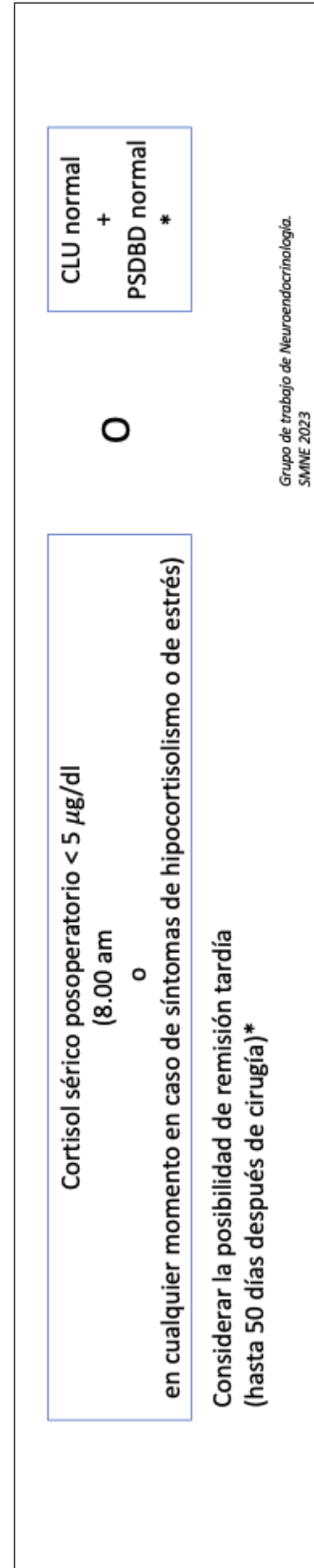


Figura 5. Criterios de remisión después de la cirugía de hipófisis. CLU: cortisol libre urinario; PSDBD: prueba de supresión con dosis baja de dexametasona.

nunca necesitaron reemplazo con glucocorticoides en el postoperatorio^{44,45}.

La evaluación de recurrencia debe iniciar en cuanto se observa recuperación del eje HHS en los pacientes que presentaron hipocortisolismo postoperatorio, y posteriormente cada 6-12 meses o antes en caso de sospecha clínica^{46,47}. El CSN es la prueba bioquímica que de manera más temprana se altera y el CLU es usualmente la última en mostrar niveles anormales¹⁵. Puede existir discordancia entre las manifestaciones clínicas y los marcadores bioquímicos de recurrencia, por lo que si únicamente se presentan discretas anomalías bioquímicas, sin datos clínicos de hipercortisolismo, se sugiere mantener vigilancia estrecha y tratar las comorbilidades¹⁰.

Posición del Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la SMNE

El Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la SMNE recomienda realizar la medición de cortisol sérico de las 8:00 a.m. en los días 1, 3 y 5 después de la cirugía o en cualquier otro momento en caso de que se presenten datos clínicos de hipocortisolismo. En aquellos casos en los que se documente hipocortisolismo el paciente deberá ser egresado a su domicilio con prednisona 5 mg en a.m. y 2.5-5 mg en p.m. VO.

Se recomienda utilizar como criterios de remisión de la EC: a) cortisol sérico matutino (medido a las 8:00 a.m.) < 5 µg/dl, o b) en ausencia de hipocortisolismo la normalización del CLU y de la PSDBD (cortisol sérico < 1.8 µg/dl) (Fig. 5).

Para el seguimiento en consulta se sugiere realizar la primera evaluación un mes después de la cirugía de hipófisis en la que se incluya la valoración del perfil tiroideo, de los niveles de estrógenos o testosterona y de probables datos de diabetes insípida, así como el ajuste de antihipertensivos y/o antidiabéticos y reducción de la dosis de prednisona (de ser posible a 5 mg a.m. VO). Posteriormente, una revisión cada 4-6 meses o antes si el paciente presenta descontrol glucémico o de la tensión arterial, cambio en el patrón de cefalea o nuevas alteraciones visuales (Fig. 6).

Se considerará recurrencia de la EC si en algún momento de la evaluación se documenta anomalía en la medición de CLU y de la PSDBD (cortisol > 1.8 µg/dl) (Fig. 7).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING

Existen tres grupos de fármacos para el tratamiento de la EC: 1) inhibidores de la esteroidogénesis, 2) fármacos dirigidos a la hipófisis, y 3) antagonistas del receptor de glucocorticoides⁴⁸. Su uso está indicado cuando no es posible realizar la cirugía de hipófisis debido a la presencia de comorbilidades y manifestaciones clínicas graves, o bien cuando la totalidad del tumor hipofisario ocupa alguno de los senos cavernosos⁴⁹. Se utilizan también como tratamiento coadyuvante a la cirugía o a la radioterapia cuando estas no son exitosas, en los casos en los que se debe postergar la cirugía y en espera del efecto de la radioterapia⁵⁰. En la tabla 1 se muestran los fármacos actualmente en uso.

En nuestro país el ketoconazol y la cabergolina se encuentran actualmente disponibles. El ketoconazol bloquea múltiples enzimas suprarrenales y evita el exceso en la circulación de cortisol, de precursores de andrógenos y de mineralocorticoides. Puede disminuir la síntesis de esteroides gonadales limitando su uso en los hombres cuando se presenta hipogonadismo y ginecomastia⁵¹. Un estudio retrospectivo francés que incluyó a 200 sujetos tratados con ketoconazol a una dosis promedio final de 755 mg/día (rango de 200-1,200) reportó la normalización del CLU en el 49.3% de los pacientes⁵². Se puede presentar hepatotoxicidad en el 10-20% de los casos, la cual es asintomática y leve a moderada (aumento menor a 5 veces de las enzimas hepáticas). Generalmente se presenta dentro de los primeros 6 meses del tratamiento, y parece no ser dependiente de la dosis. Revierte de 2 a 12 semanas después de disminuir o suspender el ketoconazol.

La cabergolina es un agonista dopaminérgico derivado del ergot que actúa sobre los receptores D2, los cuales se localizan hasta en el 80% de los

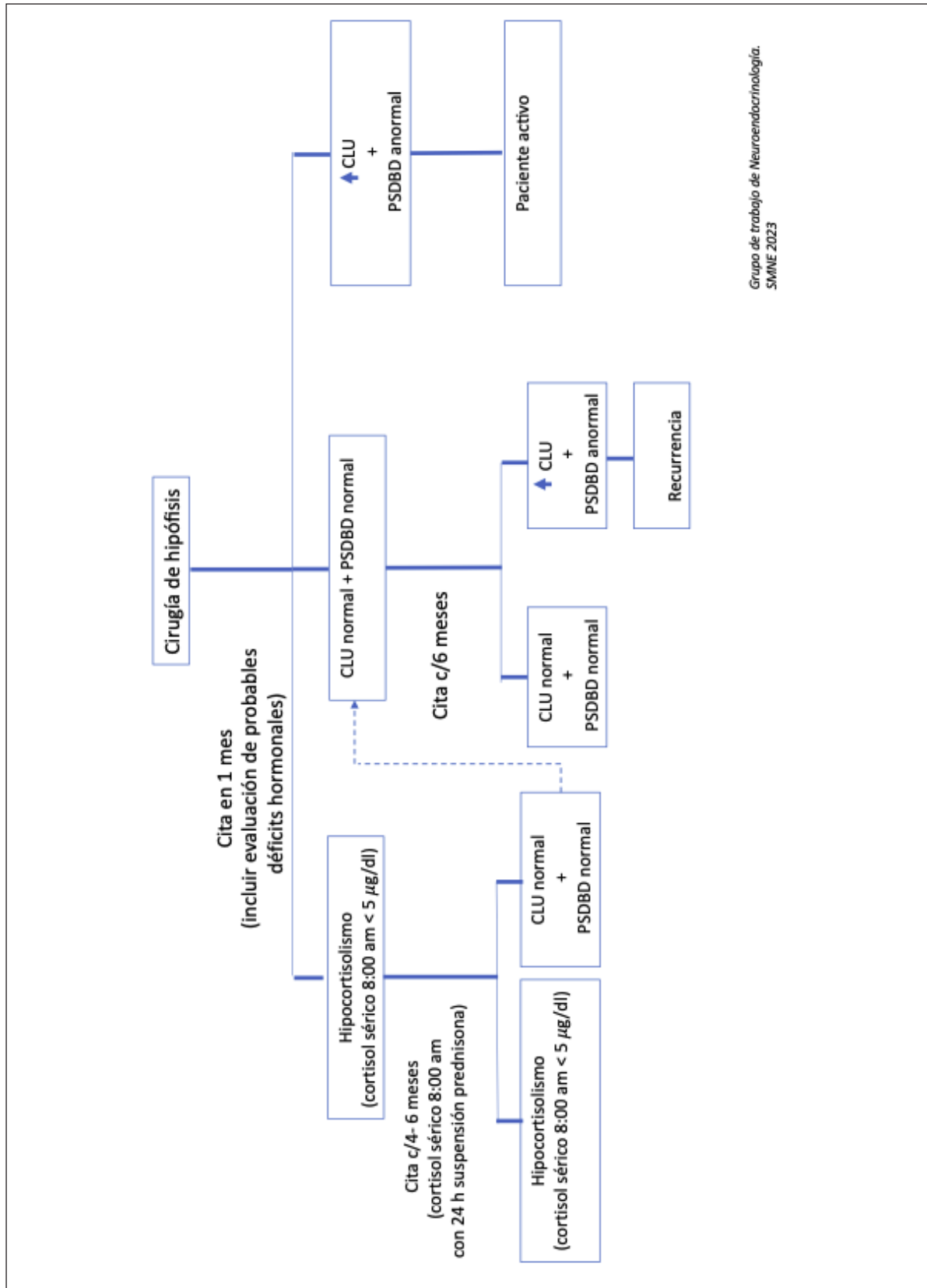


Figura 6. Seguimiento después de la cirugía de hipófisis. CLU: cortisol libre urinario; PSDBD: prueba de supresión con dosis baja de dexametasona.

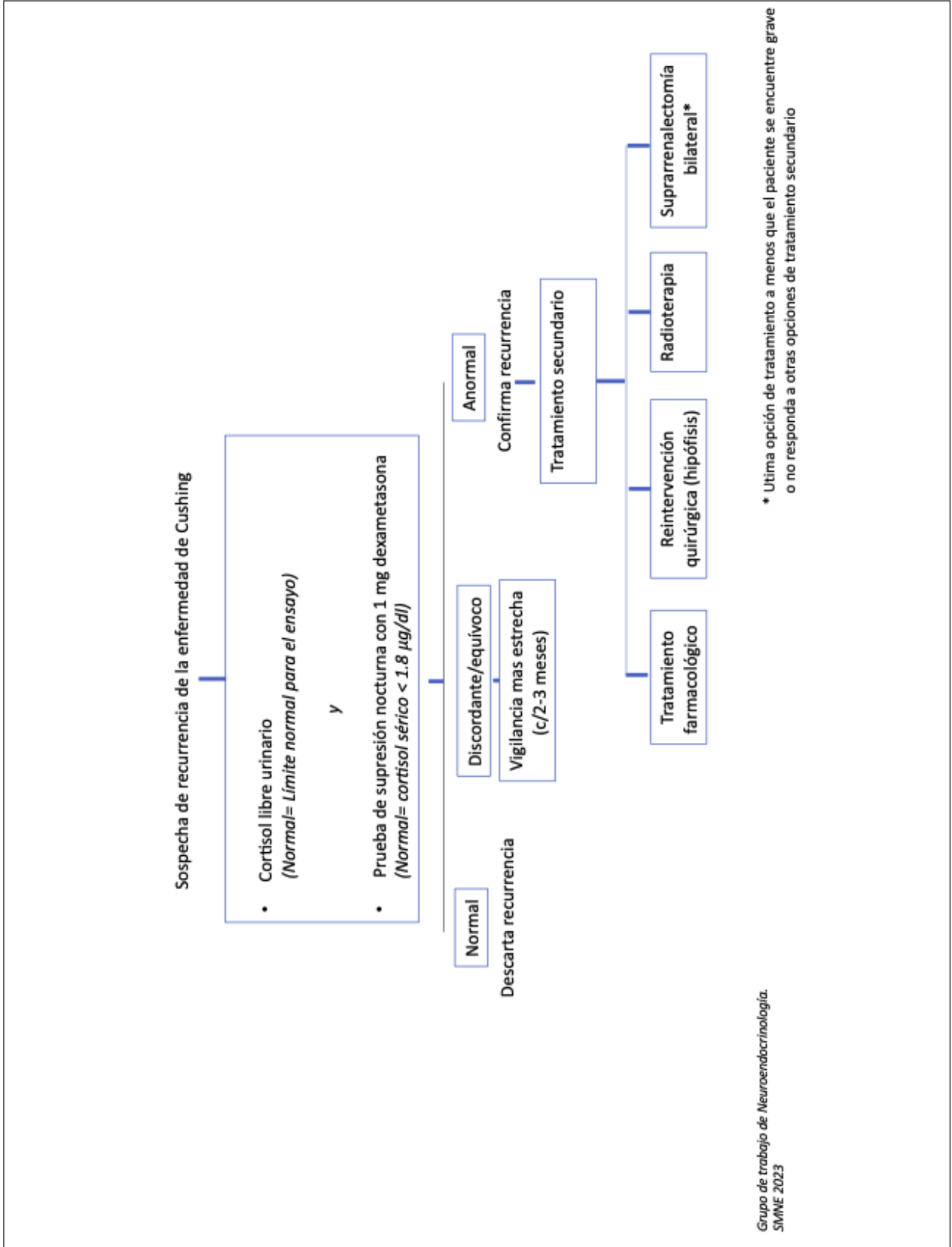


Figura 7. Recurrencia de la enfermedad de Cushing.

Tabla 1. Fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Cushing

Fármaco	Familia	Mecanismo de acción	Dosis	Efectividad	Efectos secundarios
Inhibidores de la esteroidogénesis					
Ketoconazol	Imidazol	Inhibe StAR, CYP11A1, CYP11B1, CYP17	400-1,200 mg/d	CLU normal en 50% Escape en 23%	Alt. gastrointestinales, aumento enzimas hepáticas, insuf. suprarrenal
Levoketoconazol		Inhibe StAR, CYP11A1, CYP21A2, CYP11B1, CYP17	150-600 mg	CLU normal en 38-48%	Náuseas, cefalea, aumento enzimas hepáticas, insuf. suprarrenal
Metirapona		Inhibe CYP11B1, CYP17, CYP11B2, CYP19	0.5-4.5 g/d	CLU normal en 43-76% Escape 19%	Hipertensión, hiperpotasemia, insuf. suprarrenal
Osilodrostat		Inhibidor potente de CYP11B1	2-30 mg dos veces al día	CLU normal en 66%	Náuseas, diarrea, hirsutismo, insuficiencia suprarrenal
Etomidato		Inhibe StAR, CYP11A1, CYP11B1, CYP17	5 mg IV (bolo) seguido de 0.02-0.3 mg/kg/h	Reducción 80% del cortisol sérico en 38 h	Sedación, anestesia, insuf. suprarrenal
Fármacos que actúan en la hipófisis					
Cabergolina	Derivado ergot	Agonista receptor dopamina tipo 2	0.5-7 mg/sem	CLU normal en 30-40%	Náuseas y mareo transitorios
Pasireotida	Agonista receptores SST	Agonista receptores 1, 2, 3, 5 SST	600-900 µg c/12 h	Mejoría hipercortisolismo 34-50%, disminución volumen tumoral 9-43%	Hiperglucemia, diarrea y náuseas transitorias, colelitiasis
Temozolamida	Agente alquilante	Alquilante DNA, uso en carcinoma y tumores invasores	150-200 mg/m ² /d por 5 d por ciclo	Disminución CLU 98%, disminución volumen tumoral 50%	Fatiga, alt. hematológicas
Antagonistas receptor glucocorticoideo					
Mifepristona	Antiprogéstágeno y antiglucocorticoideo	Antagonistas receptor glucocorticoideo	100-400 mg/d	Mejoría hiperglucemia 81%, mejoría HAS 45%	Alt. musculoesqueléticas y gastrointestinales

CLU: cortisol libre urinario; HAS: hipertensión arterial sistólica; SST: somatostatina.
Adaptada de Hinojosa et al., 2019⁴⁹.

tumores del corticotropo⁵³. En un estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó 53 pacientes con EC tratados con cabergolina como monoterapia, aunque solo el 23% lo mantuvo normal durante una media de 32.5 meses de seguimiento⁵⁴. Se ha

reportado la presentación del desorden de control de impulsos como un efecto adverso al uso de cabergolina, el cual se puede manifestar como hipersexualidad y el consumo excesivo de alcohol y alimentos en los meses iniciales o más tardíamente

después del tratamiento y que mejora al suspenderlo. Por otro lado, algunos estudios iniciales mostraron la posibilidad de riesgo en el desarrollo de cambios valvulares en los pacientes con tumores hipofisarios tratados con cabergolina⁵⁵, sin embargo, actualmente es motivo de controversia si dichos cambios ecocardiográficos son clínicamente significativos⁵⁶.

RADIOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD DE CUSHING

La radioterapia dirigida a la hipófisis es una modalidad terapéutica no invasiva de segunda línea para la enfermedad persistente o recurrente después de la cirugía de hipófisis, especialmente si el tumor es invasivo y no resecable, y de primera línea para los pacientes que no son candidatos a cirugía⁵⁷. Tiene un periodo largo de latencia hasta que se logra el efecto terapéutico usualmente a los dos a tres años de su administración, por lo que se requiere de tratamiento farmacológico hasta el control del hipercortisolismo.

Se ha observado remisión bioquímica en aproximadamente dos terceras partes de los pacientes después del tratamiento con radioterapia externa convencional o con radiocirugía estereotáctica, la cual es administrada en dosis aproximadas de 20 Gy como dosis única o en pocas fracciones. La radioterapia puede lograr disminuir el efecto de masa del tumor. Como efectos indeseables puede causar hipopituitarismo y de forma poco frecuente daño a nervios craneales y otras estructuras adyacentes^{58,59}.

TRATAMIENTO CON SUPRARRENALECTOMÍA BILATERAL EN LA ENFERMEDAD DE CUSHING

La indicación de suprarrenalectomía bilateral está reservada para pacientes con persistencia de la EC, así como para aquellos con hipercortisolismo severo e incontrolable, en quienes se considera como una

opción de emergencia⁶⁰. También es una alternativa de tratamiento en los pacientes en los que no es posible la resección del tumor hipofisario y la terapia con fármacos inhibidores de la esteroidogénesis no es efectiva o se encuentra contraindicada⁶¹. Mientras sea posible, el procedimiento de elección es la vía laparoscópica, ya que en comparación con la cirugía abierta tiene una menor estancia hospitalaria, es menos traumática y tiene una menor tasa de mortalidad.

La remisión del hipercortisolismo se alcanza en el 80 a 100% de los casos, el cual puede persistir rara vez debido a resección incompleta de las glándulas suprarrenales o a la existencia de tejido ectópico (grasa retroperitoneal, las gónadas o el mediastino), y solo el 2% de los pacientes presentará nuevamente datos clínicos de hipercortisolismo^{60,62,63}. El tratamiento sustitutivo con glucocorticoides y mineralocorticoides es inevitable en los pacientes sometidos a este procedimiento; el riesgo de presentar crisis suprarrenal es similar a las de otros pacientes con insuficiencia suprarrenal atribuida a otras condiciones.

El riesgo de desarrollar síndrome de Nelson después de la suprarrenalectomía bilateral puede presentarse algunas décadas más tarde en aproximadamente el 10-40% de los pacientes⁶⁵, por lo que es de particular importancia vigilar la progresión del tumor del corticotropo después de la suprarrenalectomía^{61,62}. Como factores de riesgo que predisponen a la progresión tumoral en el síndrome de Nelson se encuentran: niveles elevados de ACTH en el primer año después de la suprarrenalectomía, edad menor a 35 años, sexo femenino y comportamiento agresivo del adenoma (refractariedad a la cirugía o a la radiación).

Posición del Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la SMNE

Deberá considerarse tratamiento adyuvante o secundario cuando haya evidencia clínica y bioquímica de persistencia o recurrencia de la EC. Las opciones incluyen: 1) repetir la cirugía de hipófisis; 2) tratamiento con radiaciones; 3) tratamiento farmacológico, y 4) suprarrenalectomía bilateral. La decisión del tratamiento dependerá de las condiciones clínicas del paciente, de las características del tumor hipofisario

incluyendo el tamaño y la presencia de extensión extraselar y, desde luego, de la accesibilidad al tratamiento en cada centro.

A continuación se mencionan algunas recomendaciones para los casos en los que se considere el tratamiento adyuvante:

- En el caso de reintervención quirúrgica de la hipófisis esta deberá ser llevada a cabo por un neurorujano experto.
- En caso de radioterapia, se sugiere la suspensión de cabergolina 1-2 meses antes de su administración para evitar el posible efecto de radiorresistencia. En los casos con hipercortisolismo no grave deberá considerarse también la suspensión de ketoconazol. Después de la radioterapia deberá reiniciarse el tratamiento farmacológico y continuarlo hasta que se logre el efecto de remisión tras radioterapia.
- Deberá hacerse monitoreo de la reserva hipofisaria cada seis meses en los pacientes que hayan sido tratados con radiaciones, debido a la posibilidad de hipopituitarismo.
- En aquellos casos en los que se considere el uso de ketoconazol, se sugiere una dosis inicial de 400 mg (200 mg c/12 h), con incrementos en cada consulta hasta normalizar los niveles de cortisol urinario. Pueden requerirse incrementos de dosis para contrarrestar el fenómeno de escape, que se presenta en el 15 a 25% de los pacientes. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática en las primeras dos a cuatro semanas de su uso y posteriormente en cada valoración en consulta. La elevación de las enzimas hepáticas obliga a reducir la dosis de ketoconazol a la dosis previa; se deberá proceder de la misma forma si se presentan datos de insuficiencia suprarrenal. Si con esto no es posible normalizar el cortisol urinario se debe valorar el tratamiento combinado con cabergolina en dosis de 0.5 a 7 mg por semana.
- La suprarrenalectomía bilateral será la última opción que considerar como tratamiento adyuvante debido a la posibilidad de desarrollar insuficiencia suprarrenal y a la alta frecuencia de presentación del síndrome de Nelson.
- En los pacientes sometidos a suprarrenalectomía bilateral se sugiere vigilancia con RM a los 3-6 meses

después de la cirugía y posteriormente cada 12 meses, además de medición de ACTH cada cuatro meses, considerando la posibilidad del síndrome de Nelson.

Dada la posibilidad de recurrencia en cierto número de pacientes y debido a la persistencia de comorbilidades (sobre todo las asociadas al síndrome metabólico) incluso en pacientes con EC inactiva, es necesario mantener vigilancia y seguimiento de los pacientes después del tratamiento de por vida.

ENFERMEDAD DE CUSHING EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

El hipercortisolismo endógeno es raro en población pediátrica. Con excepción de los menores de cinco años la causa más común en todos los grupos etarios es la EC. Los signos cardinales para sospecharlo son la talla baja acompañada de obesidad⁶⁵.

En los niños se identifican con más frecuencia mutaciones germinales en la oncogénesis de la EC en comparación con los adultos, las cuales se asocian al desarrollo de neoplasia endocrina múltiple tipo 1, y a defectos en los genes *AIP*, *PRKAR1A*, *DICER1* y *CABLES1*, entre otros, sin embargo el defecto genético más común en esta población son las mutaciones en el gen de la peptidasa 8 específica de ubiquitina (*USP8*), que han sido identificadas en el ~20 a ~60% de los corticotropinomas⁶⁶.

El estudio bioquímico de la EC es similar al realizado en los adultos, pero se recomienda calcular la dosis de dexametasona a 25 µg/kg (máximo 1 mg). En un estudio que incluyó a 41 pacientes pediátricos que comparó los resultados con los de los adultos, no se encontró diferencia significativa para confirmar el diagnóstico de hipercortisolismo endógeno con un punto de corte < 1.8 µg/dl ($p = 0.86$) durante la PSDBD⁶⁷. En cuanto a la PSDAD, se recomienda calcular la dosis a 80-120 µg/kg (máximo 8 mg), se ha reportado una sensibilidad del 97.5% y especificidad del 100%, para localización de la etiología⁶⁸.

De la misma manera que en los adultos, el estudio de imagen utilizado para el estudio de la EC es la RM. En

un estudio realizado en 38 pacientes menores de edad se identificó tumor en la hipófisis en 22 pacientes, uno de los cuales tuvo un macroadenoma y 21 un microadenoma (55%); el porcentaje de concordancia con los hallazgos del MBSP fue menor en los niños (34%) que en los adultos ($p = 0.058$)⁶⁷. En cuanto al MBSP, un estudio que incluyó a 30 niños con EC reportó una sensibilidad del 75% antes del estímulo, el cual incremento al 94% tras la aplicación de desmopresina⁶⁹. En el estudio de Torr la tasa de curación fue mayor para aquellos pacientes pediátricos a los cuales se les realizó el MBSP (73%, 24/33), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0.5$)⁶⁷.

La población pediátrica con sospecha de SC debe ser referida a centros que cuenten con equipos médicos multidisciplinarios con experiencia para establecer el diagnóstico etiológico, y el tratamiento de la EC, así como de las comorbilidades asociadas al hipercortisolismo. La cirugía de hipófisis vía transesfenoidal se considera de elección en la EC. En un estudio que incluyó 48 pacientes menores de 20 años de edad, la tasa de remisión reportada fue del 75% en los casos en los que se identificó por estudios de imagen un microadenoma y del 20% en aquellos con macroadenoma. Esta tasa fue del 100% cuando el cortisol sérico al quinto día posquirúrgico fue menor de 2 $\mu\text{g}/\text{dl}$, del 75% para aquellos con cortisol entre 2 y 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y del 26% para aquellos con cortisol > 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ después de tres meses de la cirugía⁷⁰; en los casos no exitosos se debe valorar tratamiento médico o radioterapia. En la población infantil en remisión de EC se debe valorar el tratamiento con hormona de crecimiento debido a que en un estudio retrospectivo que incluyó 13 pacientes pediátricos la recuperación de este eje se identificó solo en dos casos⁷¹. De la misma manera que en los adultos, se requiere seguimiento a largo plazo para identificar recurrencia de la EC.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubinstein G, Osswald A, Hoster E, Losa M, Elenkova A, Zacharieva S, et al. Time of diagnosis in Cushing's syndrome: a meta-analysis based on 5367 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:e12-e22.
2. Chabre O. The difficulties of pseudo-Cushing's syndrome (or "non-neoplastic hypercortisolism"). *Ann Endocrinol (Paris).* 2018;79:138-45.
3. Herman J, McKlveen J, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Compr Physiol.* 2016;6:603-21.
4. Constantinopoulos P, Michalaki M, Kottorou A, Habeos I, Psyrogiannis A, Kalfarentzos F, et al. Cortisol in tissue and systemic level as a contributing factor to the development of metabolic syndrome in severely obese patients. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:69-78.
5. Vhailarkit L, Aekplakarn W, Paiyabhrona N. Global 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity assessed by the circulating cortisol-to-cortisone ratio is associated with features of metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2020;18:291-5.
6. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage M, Stewart P, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526-40.
7. Galm BP, Qiao N, Klibanski A, Biller BMK, Tritos NA. Accuracy of laboratory tests for the diagnosis of Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:2081-94.
8. Aranda G, Careaga M, Hanzu F, Patrascioiu I, Ríos P, Mora M, et al. Accuracy of immunoassay and mass spectrometry urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Pituitary.* 2016;19:496-502.
9. Oßwald A, Wang R, Beuschlein F, Hartmann M, Wudy S, Bidlingmaier M, et al. Performance of LC-MS/MS and immunoassay based 24-h urine free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Steroid Biochem Mol Bio.* 2019;190:193-7.
10. Fliseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz N, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:847-75.
11. Ueland GA, Methlie P, Kellmann R, Bjørgaas M, Åsvold BO, Thorstensen K, et al. Simultaneous assay of cortisol and dexamethasone improved diagnostic accuracy of the dexamethasone suppression test. *Eur J Endocrinol.* 2017;176:705-13.

12. El-Farhan N, Rees A, Evans C. Measuring cortisol in serum, urine and saliva—are osur assays good enough? *Ann Clin Biochem.* 2017;54:308-22.
13. Findling JW, Raff H, Aron DC. The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1222-6.
14. Petersen S. Biochemical diagnosis of Cushing's disease: screening and confirmatory testing. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35:101519.
15. Hinojosa JM, Varlamov EV, McCartney S, Fleseriu M. Hypercortisolemia recurrence in Cushing's disease: a diagnostic challenge. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:740.
16. Putignano P, Toja P, Dubini A, Pecori Giraldo F, Corsello SM, Cavagnini F. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4153-7.
17. Raff H. Cushing's syndrome: Diagnosis and surveillance using salivary cortisol. *Pituitary.* 2012;15:64-70.
18. Carozza C, Corsello SM, Paragliola RM, Ingraudo F, Palumbo S, Locantore P, et al. Clinical accuracy of midnight salivary cortisol measured by automated electrochemiluminescence immunoassay method in Cushing's syndrome. *Ann Clin Biochem.* 2010;47:228-32.
19. Sandouk Z, Johnston P, Bunch D, Wang S, Bena J, Hamrahian A, et al. Variability of late-night salivary cortisol in Cushing disease: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:983-90.
20. Danet-Lamasou M, Asselineau J, Perez P, Vivot A, Nunes ML, Loiseau H, et al. Accuracy of repeated measurements of late-night salivary cortisol to screen for early-stage recurrence of Cushing's disease following pituitary surgery. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82:260-6.
21. Mallari R, Thakur J, Barkhoudarian G, Eisenberg A, Rodriguez A, Rettinger S, et al. Diagnostic pitfalls in Cushing disease: surgical remission rates, test thresholds, and lessons learned in 105 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:205.
22. Bansal V, Asmar N, Selman WRW, Arafah M. Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Neurosurg Focus.* 2015;38:1-11.
23. Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Sen K, et al. High variability in baseline urinary free cortisol values in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80:261-9.
24. Raff H. Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3647-55.
25. Raff H. Update on late-night salivary cortisol for the diagnosis of Cushing's syndrome: Methodological considerations. *Endocrine.* 2013;44:346-9.
26. Nishioka H, Yamada S. Cushing's Disease. *J Clin Med.* 2019;8:1951.
27. Dichek H, Nieman L, Oldfield E, Pass H, Malley J, Cutler G. A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test and the overnight 8-mg dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropic-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:418-22.
28. Vilar L, Freitas M, Naves L, Canadas V, Albuquerque J, Botelho C, et al. The role of non-invasive dynamic tests in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2008;31:1008-13.
29. Vassiliadi D, Tzagarakis S. Diagnosis of endocrine disease: The role of the desmopressin test in the diagnosis and follow-up of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2018;178:R201-R214.
30. Tzagarakis S, Tsigos C, Vasiliou V, Tsiotra P, Kaskarelis J, Sotiropoulou C, et al. The desmopressin and combined CRH-desmopressin tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: constraints imposed by the expression of V2 vasopressin receptors in tumors with ectopic ACTH secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1646-53.
31. Frete C, Corcuff J, Kuhn E, Salenave S, Gaye D, Young J, et al. Non-invasive diagnostic strategy in ACTH dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:3273.
32. Ferrante E, Barbot M, Serban A, Ceccato F, Carosi G, Lizzul L, et al. Indication to dynamic and invasive testing in Cushing's disease according to different neuroradiological findings. *J Endocrinol Invest.* 2022;45:629-37.
33. Liu Z, Zhang X, Wang Z, You H, Li M, Feng F, et al. High positive predictive value of the combined pituitary dynamic enhanced MRI and high-dose dexamethasone suppression tests in the diagnosis of Cushing's disease bypassing bilateral inferior petrosal sinus sampling. *Scic Rep.* 2020;10:14694.
34. Wang H, Ba Y, Xing Q, Cai R. Differential diagnostic value of bilateral inferior petrosal sinus sampling (BIPSS) in ACTH-dependent Cushing syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2020;20:143.
35. Sabahi M, Shahbazi T, Maroufi SF, Vidal K, Recinos PF, Kshetry VR, et al. MRI-Negative Cushing's Disease: A review on therapeutic management. *World Neurosurg.* 2022;162:126-37.
36. Carr S, Kleinschmidt B, Kerr J, Kiseljak-Vassiliades K, Wierman M, Lillehei K. Negative surgical exploration in patients with Cushing's disease: benefit of two-thirds gland resection on remission rate and a review of the literature. *J Neurosurg.* 2018;129:1260-7.
37. Dekkers O, Horvath-Puho E, Jorgensen J, Cannegieter S, Ehrenstein V, Vandenbroucke J, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2277-84.
38. Valassi E, Tabarin A, Brue T, Felders R, Reincke M, Netea-Maeir R, et al. High mortality within 90 days of diagnosis in patients with Cushing's syndrome: results from the ERCUSYN registry. *Eur J Endocrinol.* 2019;181:461-72.
39. Czepielewski M, Rollin G, Casagrande A, Ferreira N. Criteria of cure and remission in Cushing's disease: an update. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51:1362-72.
40. Lindsay J, Oldfield E, Stratakis C, Nieman L. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2057-64.
41. Costenaro F, Rodrigues T, Rollin G, Ferreira N, Czepielewski M. Evaluation of Cushing's disease remission after transsphenoidal surgery based on early serum cortisol dynamics. *Clin Endocrinol.* 2014;80:411-8.
42. Ayala A, Manzano A. Detection of recurrent Cushing's disease: proposal for standardized patient monitoring following transsphenoidal surgery. *J Neurooncol.* 2014;119:235-42.
43. Petersen S. Outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:R227-R239.
44. Fleseriu M, Hamrahian AH, Hoffman AR, Kelly DF, Katznelson L; AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee*. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: diagnosis of recurrence in Cushing disease. *Endocr Pract.* 2016;22:1436-48.
45. Lambert J, Goldberg L, Fayngold S, Kostadinov J, Post K, Geer E. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1022-30.
46. Amlashi FG, Swearingen B, Faje A, Nachtingall L, Miller K, Klibanski A, et al. Accuracy of late-night salivary cortisol in evaluating postoperative remission and recurrence in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3770-7.
47. Carroll T, Javorsky B, Findling J. Postsurgical recurrent Cushing disease: clinical benefit of early intervention in patients with normal urinary free cortisol. *Endocrine Pract.* 2016;22:1216-23.
48. Hinojosa J, Cuevas D, Fleseriu M. Medical management of Cushing's syndrome: Current and emerging treatments. *Drugs.* 2019;79:935-56.
49. Castinetti F, Nieman L, Reincke M, Newell-Price J. Approach to the patient treated with steroidogenesis inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:2114-23.
50. Feelders R, Newell-Price J, Pivonello R, Nieman L, Hofland L, Lacroix A. Advances in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:300-12.
51. Loli P, Berselli M, Tagliaferri M. Use of ketoconazole in the treatment of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:1365-71.
52. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D, et al. Ketoconazole in Cushing's disease: Is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1623-30.
53. Pivonello R, De Martino M, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G, et al. The medical treatment of Cushing's disease: Effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:223-30.
54. Ferriere A, Cortet C, Chanson P, Dlemer B, Cron P, Chabre O, et al. Cabergoline for Cushing's disease: a large retrospective multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2017;176:305-14.
55. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M, et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3777-84.
56. Stiles C, Tetteh-Wayoe E, Bestwick J, Steeds R, Drake WM. A metaanalysis of the prevalence of cardiac valvulopathy in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:523-38.
57. Nieman L, Biller B, Findling J, Murad M, Newell-Price J, Savage M, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2807-31.
58. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2015;386:913-27.

59. Mehta GU, Lonser R. Management of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neuro Oncol.* 2017;19:762-73.
60. Braun L, Rubinstein G, Zopp S, Vogel F, Schmid-Tannwal Ch, Pazos M, et al. Recurrence after pituitary surgery in adult Cushing's disease: a systematic review on diagnosis and treatment. *Endocrine.* 2020;70:218-31.
61. Chiloiro S, Giampietro A, Raffaelli M, D'Amato G, Bima C, Lauretti L, et al. Synchronous bilateral adrenalectomy in ACTH-dependent hypercortisolism: predictors, biomarkers and outcomes. *Endocrine.* 2019;66:642-9.
62. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J, et al. Clinical review: Outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:939-48.
63. Capatina C, Hinojosa-Amaya JM, Poiana C, Fleseriu M. Management of patients with persistent or recurrent Cushing's disease after initial pituitary surgery. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2020;15:321-39.
64. Papakokkinou E, Piasecka M, Carlsen HK, Chantzichristos D, Olsson DS, Dahlqvist P, et al. Prevalence of Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy in patients with Cushing's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary.* 2021;24:797-809.
65. Ferrigno R, Hasnmajer V, Caiulo S, Minnetti M, Mazzottta P, Storr HL, et al. Paediatric Cushing's disease: epidemiology, pathogenesis, clinical management and outcome. *Rev Endoc Metabol Disorders.* 2021;22:817-35.
66. Cohen M, Persky R, Stegemann R, Hernández-Ramírez LC, Zeltser D, Lodish MB, et al. Germline USP8 mutation associated with paediatric Cushing disease and other clinical features: a new syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:4676-82.
67. Storr HL, Alezandraki KI, Martin L, Isidori AM, Kaldas GA, Monson JP, et al. Comparisons in the epidemiology, diagnosis features and cure rate by transesfenoidal surgery between paediatric and adult-onset Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:667-74.
68. Lodish MB, Keil MF, Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47:451-62.
69. Zheng X, Wang H, Zhang W, Feng S, Liu Y, Li S, et al. Diagnosis, manifestations, laboratory investigations, and prognosis in paediatric and adult Cushing's disease in a large center in China. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:749246.
70. Shah NS, George J, Achrya SV, Lila AR, Sarathi V, Bandgar TR, et al. Cushing disease in children and adolescents: twenty years' experience in tertiary care center in India. *Endocr Pract.* 2011;17:365-76.
71. Carroll PV, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, Afshar PN, Savage OM. Successful treatment of childhood-onset Cushing's disease is associated with persistent reduction in growth secretion. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:169-74.