

SINDROME DE CUSHING

Por el Prof. Dr.

ORESTES E. ADORNI

En el año 1932, Cushing (1), dió autonomía a un síndrome pluriglandular endocrino, que denominó *basofilismo pituitario*, caracterizado por un cuadro clínico, en el que se destaca principalmente, un estado de virilización en la mujer y de feminización en el hombre, acompañado de obesidad, diabetes, hipertensión, policitemia y alteraciones óseas.

Lo consideró como consecuencia de una adenoma basófilo de la hipófisis, si bien actualmente se acepta, que puede ser originado por lesiones córticosurrenales y tímicas.

Cushing, describía el síndrome de la siguiente manera:
“...la enfermedad se caracteriza por una adiposidad pleótrica, rápidamente desarrollada, que afecta la cara, el cuello y el tronco, respetando las extremidades. Esta adiposidad, se asocia en las mujeres a hipertrichosis y amenorrea. Otros trastornos característicos son, la hipertensión arterial, estrías purpúreas en el abdomen y acrocianosis con piel marmórea en las extremidades. Con frecuencia se acompaña de hiperglicemia, a veces con policitemia y de un ablandamiento especial de los huesos, con frecuencia hallado en las autopsias. En sus formas completas, la enfermedad ha sido encontrada a menudo en adultos jóvenes y el término medio de duración de la vida en los casos graves, no ha sido superior a un año”.

Más frecuente en la mujer que en el hombre, se traduce en aquélla por una fase de precocidad sexual y temprana aparición menárquica, seguida de virilismo y amenorrea, mientras que en los hombres, la esfera genital acusa impotencia y atrofia testicular.

¿Qué se entiende por “enfermedad de Cushing”?; en realidad, más que una enfermedad, es un síndrome, como titulamos este trabajo, y, por lo tanto, diríamos, “*es un síndrome complejo, caracterizado por adiposidad, preferentemente troncular, fragilidad ósea, hipertensión arterial, hipofunción gonadal, alteración metabólica de los hidratos de carbono y del fósforo y fenómenos asteniformes*”.

“*Desde el punto de vista lesional, la presencia de un adenoma basófilo de la hipófisis o de una hiperplasia córtico-suprarrenal*”. (Condorelli, 37).

Constituye el arquetipo del síndrome “hipofiso-córtico-suprarrenal”.

Historia. — Un cuadro clínico, como el de sintomatología frondosa, que caracteriza al descrito por Cushing, no podía pasar desapercibido durante muchos años y si bien es mérito de este autor haber perfilado sus contornos relacionándolo a un trastorno trófico y funcional de la hipófisis, no es menos cierto también, que más de veinte años antes, Gallais (2), en su tesis doctoral, describía un síndrome idéntico al de Cushing, al que llamó *suprerreno-genital*.

Parkes-Weber (3), llama la atención en el 1926, sobre este síndrome y Pende (4) lo incluye dentro de los cuadros de adiposidad hipercortical.

Actualmente, son muchos los autores que le atribuyen a este cuadro, además del origen hipofisiario (Cushing), un basamento suprarrenal (Marañón); adenoma o tumor cortical, asociado a una basofilia hipofisiaria, pero con frecuencia sin un verdadero adenoma basófilo, en el concepto anatomopatológico de la frase, ni siquiera con aumento relativo de las células basófilas, como tendremos oportunidad de expresar con detalle, en las páginas siguientes.

Sintomatología. — El Síndrome de Cushing es de compleja y variada sintomatología. Podemos hablar, de una sintomatología principal y de una sintomatología accesoria o, en otros términos, de síntomas de primer plano y síntomas secundarios, muchas veces éstos, simple consecuencia de los otros.

Con este concepto, incluimos en el primer grupo los siguientes:

- A) la obesidad.
- B) la hipertensión arterial.
- C) las alteraciones óseas.
- (C) las alteraciones del metabolismo (alteraciones tiro-pancreáticas).
- E) la hipertrichosis.
- F) las alteraciones de la esfera genital.
- H) la policitemia.

Entre los síntomas accesorios incluimos:

- A) las alteraciones cutáneas.
- B) las alteraciones digestivas.
- C) las alteraciones respiratorias.
- D) las alteraciones circulatorias.
- E) las alteraciones musculares.
- F) las alteraciones renales.
- G) las alteraciones nerviosas.
- H) las alteraciones sensoriales.

Veámoslos en detalle:

La enfermedad se exterioriza generalmente en la adolescencia; la menstruación precoz y abundante es pronto seguida de amenorrea y de los demás síntomas que a continuación detallamos.

La obesidad. — Constituye uno de los síntomas importantes, tanto por su frecuencia como por las particularidades que la caracterizan. No es una obesidad general, sino *preferentemente parcial y electiva*; afecta con predominio, la cara, el cuello, el tronco y el abdomen, respetando por lo general, los miembros, que aparecen en desarmonía con el resto del desarrollo corporal; se nos ofrecen al examen clínico, delgados, finos, gráciles, desproporcionados relacionados con el tronco.

Con acentuada frecuencia, es una adiposidad dolorosa, pudiendo presentar el tipo de la lipomatosis dolorosa de Dercum.

La cara toma el aspecto de la luna llena, cara redonda, de

color rojo vinoso, pletórica e hipertricósica. El abdomen, no ofrece el aspecto del vientre flácido y caído del obeso, sino con tendencia a ser prominente.

La hipertensión arterial. — Es un síntoma casi infaltable, presente en el 85 a 90 % de los casos, según Jonas (5). Es un levantamiento total de la tensión arterial, tanto de la máxima como de la mínima, con la característica de una muy marcada labilidad, pues comprobamos determinadas cifras en un dado momento y en otros períodos, siempre muy próximos entre sí, cifras muy distintas, tanto en lo alto como en lo bajo.

Es posible encontrar guarismos que oscilan para la máxima entre los 20 y 25 C. de Hg, si bien no frecuentes en el comienzo de la enfermedad, como también, una franca tendencia al descenso, en los tramos finales del proceso, cuando se hacen presente los síntomas de la insuficiencia cardíaca.

El cuadro hipertensivo, acompañado por el estado arterial —arterioesclerosis— frecuente en estos enfermos, los hace posibles de todas las consecuencias, especialmente de índole hemorrágica, como lo están todos los hipertensos, hemorragias debidas, ya a rupturas de vasos grandes o de vasos pre o capilares; de ahí entonces la posibilidad de cuadros que van, desde la hemorragia cerebral, hasta la retiniana o las subcutáneas.

Algunos autores, considerando la frecuencia con que se observa la hipertensión arterial después del climaterio, paragonaron la hipertensión del Síndrome de Cushing —que siempre se acompaña de amenorrea— a la post-climatérica y a nuestro juicio, deben responder a un idéntico mecanismo patogenético.

La cefalea pertinaz que padecen estos enfermos, está más en relación con la hipertensión arterial, que con el adenoma basófilo encerrado en la silla turca.

Alteraciones óseas. — Es otro de los síntomas fundamentales del Síndrome de Cushing, señalado ya por este autor en su primera publicación, en la que se hacía resaltar “un reblandecimiento peculiar de los huesos”. Jonas (loc. cit.), da un por-

centaje de 72,7 de estos enfermos, con presencia de alteraciones óseas.

Se caracterizan por una osteoporosis, decalcificación y ablandamiento óseo, preferentemente localizado a nivel de la columna vertebral, por cuya causa, los cuerpos vertebrales se aplanan y el enfermo presenta un aspecto encorvado, cifótico; y en las costillas, originando también deformaciones torácicas.

Acompañando a la alteración ósea, aparecen fenómenos dolorosos —ostealgias— a veces intensas, que obligan al enfermo al reposo en cama, no siendo excepcional, comprobar fracturas espontáneas.

Radiológicamente se observa la imagen de la osteoporosis por una permeabilidad mayor del esqueleto. La pérdida del calcio, algunos autores lo imputan a una hiperactividad paratiroidea, *sin un verdadero aumento del calcio circulante, pero con evidente aumento del calcio excretado.*

En el curso evolutivo de la enfermedad, las alteraciones óseas, experimentan períodos en que se exacerban, se hacen más manifiestas —especialmente las ostealgias— dando la impresión de una evolución por brotes.

El cráneo, desde el punto de vista radiológico, no suele ofrecer grandes particularidades; las modificaciones de la silla turca, de acuerdo al desarrollo del adenoma hipofisiario, son poco frecuentes y de poco realce.

El resto del esqueleto, especialmente la columna vertebral y los huesos largos, con sus imágenes traduciendo la rarefacción ósea, el cuadro de la osteoporosis que venimos señalando, tiene una importancia bien relevante en el cuadro del síndrome que estamos tratando.

Los valores de la calcemia y de la fosforemia, permanecen normales, raro es que se presenten elevados o que el balance cálcico resulte negativo.

Alteraciones del metabolismo. — Especialmente el de los hidratos de carbono. Son enfermos hiperglicémicos y glucosúricos, que hacen un cuadro de diabetes benigna, si bien suelen ser con frecuencia, resistentes a la insulina, pero respondiendo a la irradiación hipofisiaria.

Lentamente progresiva, lo mismo que en la Acromegalia, en el Síndrome de Cushing, aun en ausencia de un verdadero cuadro de diabetes, comprobados, al investigar la tolerancia de los hidratos de carbono (prueba de Brauer, etc.), un retardo muy acentuado antes de llegar a la normalización de la curva glucémica.

La calcemia puede ser alta, debido a la decalcificación que experimentan estos enfermos, pero no es necesario que así sea, por cuanto una decalcificación manifiesta puede no estar acompañada de una franca hipercalcemia, por cuanto el exceso de calcio sanguíneo, es rápidamente eliminado y no da tiempo a que se haga una estancación hemática.

El sodio está aumentado —hipersodemia o hipernatremia— con un porcentaje de potasio —potasemia— normal; precisamente la inversa de lo que se comprueba en la insuficiencia suprarrenal crónica.

Una ligera hiperuricemia, acompañada en algunos casos con discretas manifestaciones gotosas; eliminación normal del Nitrógeno urinario y normal también la cifra del Nitrógeno residual en sangre.

El trastorno metabólico de los lipoides, se traduce por una franca hipercolesterinemia. Cushing, mencionó ya este hecho desde su primera comunicación y las observaciones posteriores, especialmente la muy importante de Malaguzzi-Valeri (38), señalan cifras muy altas en lo que respecta a la colesterinemia, que alcanza fácilmente los 300 mmgrs por 100, habiéndose aún probado, en algunas observaciones, como la de Gamma (39), un porcentaje de 741 mmgrs por 100.

El metabolismo basal, es bajo; excepcionalmente se han citado casos de M.B. alto, como el de Teel (6), cuya cifra alcanzó el 33 %. Puede existir una participación tiroidea, traducida por un ligero agrandamiento de la glándula y por un cuadro histológico que recuerda al del bocio coloideo, con ensanchamiento de las vesículas y aplanamiento del epitelio. En algunos casos se mencionó una ligera exoftalmia con inyección conjuntival.

Alteraciones genitales. — Constituyen síntomas columna-

res dentro del Síndrome de Cushing. La amenorrea es evidente, si bien precedida por períodos o por fases metrorrágicas y con frecuencia con pubertad y macrogenitosomia precoz. Atrofia de los ovarios u ovarios poliquísticos —quistes de luteína—, con folículos atrésicos; útero de tamaño normal o disminuído, con apariencia anatómica normal de los genitales externos. Clítoris normal, pero agrandado y a veces en forma bien manifiesta cuando el cuadro clínico responde más a una lesión primaria suprarrenal que a un adenoma basófilo de la hipófisis.

La virilización con todos los síntomas que la caracteriza —la hipertrichosis, la voz hombruna, el cambio de carácter, etc.— son síntomas que giran alrededor de una profunda alteración genital, que no responde a un trastorno hipofisiario, sino a una alteración suprarrenal.

En el hombre —desde luego, mucho menos frecuente el Síndrome de Cushing, que en la mujer— compruébase, como alteraciones genitales, una atrofia testicular e histológicamente la disminución de las células intersticiales, con reducida espermatogénesis, llegando hasta la azoospermia, y no por cierto una activa espermatogénesis como lo quieren establecer, si bien no con carácter general, Laurence y Zimmermann (7).

La insuficiencia o la inhibición gonadal que comprobamos en los enfermos portadores del Síndrome de Cushing, hizo pensar en “la improbabilidad de que sean las células basófilas, las que originan la hormona gonadotrópica” (Levy-Simpson). Es que la hormona gonadotrópica, si bien estimula la glándula gonadal, cuando ese estímulo es exagerado y prolongado, lleva a la hipofunción y más tarde a la atrofia de los órganos sexuales.

De ahí entonces cómo nos explicaríamos —siguiendo a Jiménez Díaz— la aparición de los pequeños síntomas del basofilismo durante la gestación y el climaterio, que es cuando disminuyen las gonadas; y de ahí también el cuadro de basofilismo consecutivo a la castración quirúrgica. En efecto, experimentalmente comprobamos en el laboratorio que a la castración, sigue la aparición en la hipófisis de células —las llamadas “células de castración”— que tienen todos los caracteres tintoria-

les y estructurales de las células basófilas, acompañados en estos casos por alteraciones de la corteza suprarrenal, caracterizada por una hiperplasia de la misma.

Durante el período que precede a la menopausia, que podríamos considerarlo como el de una “castración lenta”, vemos aparecer síndromes parecidos al Cushing, en analogía con lo que se obtiene con la castración quirúrgica.

De modo que, la *insuficiencia gonadal*, que es un síntoma importante del Cushing, no está reñido con el concepto de la producción de hormonas gonadotrópicas, a nivel de las células basófilas.

En la orina puede encontrarse un exceso de hormona masculina de crecimiento de la gresta del gallo (andrógenos), como lo hace resaltar Levy-Simpson.

La reacción de Ascheim-Zondek, generalmente positiva.

Hipertrichosis. — Síntoma frecuente, que al referirse a la mujer —que es donde se comprueba con mayor realce— constituye, al decir de Romero-Velazco (8), “el más torturante para ella, ya que la obliga al rasurado continuado”. El pelo crece simultáneamente en el mentón, en el labio superior, el pecho, muslos, piernas y en el abdomen, donde va tomando una disposición triangular —disposición masculina—. No siempre es una hipertrichosis intensa y la aproximación al tipo masculino, se debe más a la distribución de los pelos que a su cantidad; y a mayor abundamiento debemos señalar, que las enfermas presentan una caída del cabello, especialmente a nivel del vértex y de la región témporo-frontal.

Policitemia. — El aspecto de los enfermos, es de apariencia pletórica, subcianótica; y si bien la policitemia no es un síntoma comparable en importancia, a los que hemos comentado hasta aquí, no es menos cierto de que en algunas oportunidades es muy franca, llegando a cifras elevadas, como las indicadas en un caso por Marañón y Riehet (9), que se aproximó a los ocho millones y medio de eritrocitos.

Pero no es esto lo común; lo frecuente es un discreto aumento de hematíes, sin ser excepcionales los casos con cifras

normales. La fórmula blanca, normal. Las plaquetas, nada de característico.

Dentro de la sintomatología accesoria, la de segundo plano tenemos:

Las alteraciones cutáneas y mucosas, que acompañan con frecuencia a los otros síntomas. La piel es seca, descama con facilidad y presenta una hiperpigmentación, que recuerda vagamente al addisoniano, preferentemente localizada a nivel del reborde periorbitario, en los pezones, en las axilas y en las regiones inguinales. Esta pigmentación le da a la piel un *aspecto marmóreo*.

En otros casos, la piel se presenta seca, con placas de ic-tiosis; a veces xantelasma; alteraciones distróficas de las uñas que ofrecen el aspecto del vidrio de reloj. Hipersensibilidad vasomotora, con acentuado dermatografismo.

Ofrece estrías azuladas, las *striae cutis distensae purpureae*, los purplisch, de los autores americanos, verdaderas resquebrajaduras originadas por distensión de la piel, localizadas en la región abdominal, mamaria y axilas, a veces muy anchas y de un color rojo vinoso, azuladas y en algunos casos purpúreas; relativamente anchas, hasta de 3 cms por 10 y más cms de largo, en forma de lengua de fuego.

Las mucosas no ofrecen de particular, sino la coloración cianótica en consonancia con el aspecto pletórico subcianótico de estos enfermos.

Las alteraciones digestivas, son poco manifiestas; el síntoma de mayor relieve señalado, es la polifagia, en relación quizá con el cuadro diabético y que para Marañón tiene una gran importancia, por cuanto la hace responsable de la obesidad de estos enfermos, debida, según el autor español, a una causa exógena (exceso de alimentos, por cebamiento) y no a una causa endógena (glandular). Jamin, citado por Romero Velazco, menciona la presencia del megacolon “que acusa como un motivo más de la prominencia del abdomen”.

Las alteraciones respiratorias, no son en realidad propias del Síndrome de Cushing; más bien son procesos broncopulmonares agudos que interfieren en el curso de la enfermedad

y que por lo común aparecen en los tramos finales, cuando ya están muy debilitadas todas las resistencias orgánicas y es factible entonces el desarrollo de cualquier infección, tanto de evolución aguda como de evolución lenta.

Las alteraciones circulatorias; de ellas ya hemos señalado entre los síntomas fundamentales, la hipertensión arterial; cabe señalar ahora, las manchas telangiectásicas que se comprueban, especialmente a nivel de la cara, la gran fragilidad capilar, origen de sufusiones, equimosis, hemorragias diversas (gingivorragias, epistaxis, etc.); las hemorragias a nivel de la retina y por último los diversos grados de la insuficiencia cardíaca izquierda, con el cuadro sintomático con que se exterioriza, según el período evolutivo de la misma.

Las alteraciones musculares, en relación con el estado de virilización que presentan estos enfermos, franca hipertrofia muscular, que no suele ser perdurable, dado que, el período de hipofunción hipofisiaria, que continúa al de la hiperfunción, ocasiona atrofia muscular difusa, con un cuadro clínico vagamente parecido a las miopatías.

Las alteraciones urinarias, por lo común solo aparecen en los períodos finales, cuando es frecuente se produzca la esclerosis renal. La poliúrea, en relación con el trastorno del metabolismo hídrico, la nicturia, la albuminuria, la cilindruria, como consecuencia de una nefritis secundaria y a veces el cuadro de la nefroesclerosis maligna.

Ha sido señalada en algunos casos la oliguria, atribuída por algunos autores a la llamada hidropesía de Parhon, es decir, la retención hídrica tisular por aumento de la hormona oligúrica del lóbulo posterior de la hipófisis.

Jores, sostiene haber encontrado en la orina de estos enfermos, una substancia que, inyectada a ratones, daba origen a una hiperplasia suprarrenal, con una constitución química semejante a la corticohormona (Romero Velazco).

Ya señalamos la positividad de la Reacción de Asheim-Zondek.

Las alteraciones nerviosas, se traducen por cefaleas, que es el síntoma más común, pero es frecuente encontrar también,

un cierto retardo o déficit intelectual, abulia, astenia, estados confusionales y crisis depresivas. El insomnio es muy mortificante en estos enfermos y la producción de ictus hemorrágicos en su historial clínico, no constituye una excepción.

No hay alteración de la termoregulación. Apiréticos, por lo menos en los casos puros, cuando no están complicados con algún proceso infeccioso.

Las alteraciones sensoriales, son raras, excepción hecha de la vista; la hemianopsía, la ambliopía, puede presentarse cuando existe un franco desarrollo del tumor hipofisiario, cosa que, por otra parte, no es frecuente en el Síndrome de Cushing.

En un párrafo sintético y de mucha claridad, Romero Velazco (loc. cit.), dice: “De todo ello —y se refiere a la descripción sintomatológica— deducimos que si bien existen síntomas claros y constantes, otros muchos sólo aparecen en una proporción relativa, otros son discutidos y muchos mera coincidencia con el síndrome de Cushing. *Lo general* es la enferma que viene a nuestra consulta quejándose de haber engordado mucho, sobre todo en cara, cuello y tronco, presenta un aspecto pletórico con hipertrichosis y nos habla de amenorrea y cefalea a veces. La exploramos y nos encontramos con estrías azuladas, hipertensión y algún detalle complementario de laboratorio, que nos conduce al diagnóstico, que ya clínicamente hemos podido realizar. Como se ve, son por una parte dependientes de la hipófisis, por otra de las suprarrenales y por otra, del aparato genital”.

Anatomía Patológica. — Se acepta, con ciertas reservas, que esbozaremos en su oportunidad, como lesión específica del Síndrome de Cushing, el adenoma basófilo de la antero-hipófisis, encapsulado, formado por grandes células; otras veces es miliar y en otras, simple hiperplasia basófila. Generalmente microscópico y rara vez, lo suficientemente grande como para originar modificaciones volumétricas de la silla turca y signos de compresión quiasmática.

Es indudable que con mucha frecuencia el basofilismo hipofisiario va unido a la hiperplasia córtico-suprarrenal, de

donde cabe discutir si la enfermedad de Cushing, sólo puede ser debida a una hiperplasia córtical, o más raro aún, por el solo basofilismo hipofisiario.

Si nos ajustamos a las comprobaciones necrópsicas, comprobamos que en casi todos los casos existen lesiones de las dos glándulas; quizá la primera lesión repose en la hipofisis — adenoma basófilo o simple basofilismo celular—, la cual, por intermedio de la hormona suprarrenotrópica estimula la capa cortical suprarrenal y termina en una hiperplasia de la misma.

Las observaciones de Costello (10), que en el 70 % de las autopsias realizadas, encuentra lesiones basófilas de la hipofisis, sin exteriorización clínica en vida, del síndrome de Cushing; las observaciones de Brauer (11), de Reinhartz y Schuller (12), etc. que comprueban hipofisis normales en casos de síndrome de Cushing; la prolija estadística de Susman, que encuentra en 260 hipofisis examinadas histológicamente, producto de material de autopsias de sujetos muertos por causas muy distintas y sin presentar ninguno de ellos síntomas de enfermedad de Cushing, comprobando, sin embargo, en 8 casos, adenomas basófilos y en 21 casos, franca basofilia celular, es decir, aumento del número de estas células.

Estos hechos no alcanzan a destruir el concepto del basamento histopatológico del Síndrome de Cushing; en efecto³ la comprobación de lesiones hipofisiarias del tipo del adenoma basófilo o de simple basofilia, sin síndrome de Cushing, pueden hacernos pensar de que, tratándose de un síndrome pluriglandular, no haya existido, o no haya transcurrido el tiempo necesario para que aparezcan las lesiones o por lo menos la disfunción de otras glándulas comprometidas en ese síndrome; y en lo que respecta a la negatividad de las lesiones hipofisiarias en los casos de S. de Cushing, como pretendieron haberlo comprobado Brauer (loc. cit.), Roch (14) y otros, fué demostrado más tarde, con los mismos tacos de inclusión de esos autores, que, realizando cortes más a fondo, es decir, *examinando toda la glándula en cortes seriados*, apareció el proceso adenomatoso.

De modo pues, que la ausencia de lesión hipofisiaria en el

Síndrome de Cushing, no la podemos aceptar en principio en forma absoluta.

Introna (15), habla del factor traumático a nivel del cráneo con repercusión hipofisiaria; Fuller y Russel (16), de adenomas cromofobos; Reichmann (17), de adenomas eosinófilos y en todos ellos sin lesión de las células basófilas, a pesar de lo cual, existía el S. de Cushing.

Sin embargo, estas observaciones no son todo lo prolijas que sería de desear. En efecto, no es necesario que la alteración histopatológica glandular adopte la forma de un franco adenoma para que el cuadro clínico del Cushing aparezca; es suficiente para que esto suceda, una simple desviación funcional de los elementos celulares basófilos, como ser, las finas modificaciones hialinas con desaparición de las granulaciones protoplasmáticas en esos elementos celulares —células basófilas— para tener ya un comprobante anatómico que permita aceptar una desviación funcional.

“Como indica Estella, no se ha investigado bien si los traumas y adenomas eosinófilos o cromofobos de la hipofisis, que conducen a la plétora hipofisiaria coinciden como es probable con las referidas degeneraciones basófilas” (Romero Velazco, loc. cit.).

Al lado de la lesión hipofisiaria, existen lesiones en la corteza suprarrenal; se encuentra ésta, hiperplasiada, adenoma cortical difuso o nodular, macroscópicamente revelable; en otras oportunidades la lesión cortical sólo es revelable al microscopio y en algunos casos —los menos frecuentes— da la impresión de no estar alterada.

Las lesiones paratiroides (hiperparatiroides) y las tiroideas (hipotiroidismo) con el aspecto histológico de la fase coloidea de reposo, que a veces acompañan al síndrome, son menos constantes.

El timo es presenta con frecuencia agrandado por hiperplasia linfática y en ciertos casos, como el de Leyton (17), asiento de un proceso neoplásico.

Ovarios pequeños y atrésicos, es lo más frecuente, pero son muy interesantes las observaciones que nos permiten pen-

sar en distopías hipofisiarias, como en los casos en que el ovario es asiento de un teratoma constituido por células basófilas.

Fuera del sistema endocrino es dable buscar lesiones a nivel del esqueleto y del aparato circulatorio.

A nivel del esqueleto, son las ya mencionadas lesiones de osteoporosis, es decir, adelgazamiento de la capa compacta de los huesos tubulares, por desgaste de la capa interna — atrofia excéntrica—, la que se hace porosa, como esponja, con desaparición de trabéculas, ampliación de las mallas o vacuolas, lo que ocasiona una fragilidad especial que se traduce por frecuentes fracturas por traumas insignificantes y aun espontáneamente; pero esta alteración ósea, no es propia del Cushing, sino que acompaña a las lesiones endocrinas ya descritas, sin tener por ello, nada de específico.

A nivel del aparato circulatorio, la hipertrofia y dilatación cardíaca; del lado vasal, la arterioesclerosis y en el campo renal, la nefroesclerosis. Estas lesiones acompañan sin carácter de especificidad a las lesiones endocrinas ya comentadas.

ETIOLOGIA

El Síndrome de Cushing lo encontramos con mayor frecuencia en adultos jóvenes, entre los 20 y 25 años de edad y preferentemente en el sexo femenino. No son excepcionales las observaciones de aparición precoz o tardía.

Constitucionalmente considerados, son enfermos de hábito pícnico, según la clasificación de Kretschmer —euritípicos o tipos anchos; el hipervegetativo de Pende, el apoplético de Stiller, la II y III combinación morfológica de de Giovanni, etcétera.

Entre los antecedentes mórbidos, es dable encontrar trastornos serios de la nutrición, como ser: la diabetes o trastornos pluriglandulares como la “adiposidad familiar”, que posiblemente traduce un trastorno hipofisario comenzante.

Ya citamos la observación de Introna, que atribuye un caso de Síndrome de Cushing por él observado a un traumatismo craneano.

Estella (17) comprobó un caso que se presentó después de la castración quirúrgica.

Fueron invocados en algunas circunstancias antecedentes luéticos y de otras infecciones crónicas, sin que en ningún momento se haya podido establecer una ligazón precisa entre estas causas que se invocaban y los resultados clínicos observados.

En realidad no conocemos las causales etiológicas que puedan dar origen a este Síndrome, el cual, lo mismo que en muchas otras endocrinopatías, no es dable establecer en forma absoluta la causa original.

PATOGENIA

En el estudio de la Patogenia del Síndrome de Cushing consideremos los dos puntales anatomopatológicos en que reposa el síndrome en sí; son éstos: las alteraciones hipofisarias y las alteraciones corticosurrenales. En el primer caso comprobamos el clásico adenoma ya citado, o por lo menos una hiperplasia de las células basófilas, o como lo quiere Crooke (18), a alteraciones hialinas y a la desaparición de las granuleciones que normalmente ofrecen las células basófilas de la anterohipofisis.

Es innegable que en algunos casos —muy pocos, por cierto— estas alteraciones no aparecen, lo cual desconcierta algún tanto cuando se pretende darle un basamento anatómico a este proceso; pero es indiscutible que con gran frecuencia encontramos el adenoma basófilo, solo, o bien asociado a hiperplasias córtico-surrenales.

Es dable recordar también la existencia de casos de adenoma basófilo, perfectamente comprobado, sin signo alguno clínico de Síndrome de Cushing.

El adenoma, pocas veces constituye un verdadero tumor, y en consecuencia pocas veces altera la imagen radiológica de la silla turca. Son generalmente alteraciones morfológicas de elementos celulares anterohipofisarios, sin llegar su hiperplasia a constituir un verdadero tumor.

Además, no es fatal, como ya dijimos, encontrar el clá-

sico adenoma. Un interesante trabajo de Malaguzzi (19), al pasar revista a 87 casos publicados en la literatura médica, sólo en 49 se comprobó la presencia del adenoma basófilo, en 21 existían diversas otras alteraciones y en los restantes no existían lesión hipofisiaria, y sólo se comprobaron alteraciones suprarrenales.

Paillard (20), en su tesis, resume una serie de casos, de la literatura médica mundial, en los cuales las alteraciones anatómicas comprobadas eran de lo más variadas. He aquí ese resumen :

“Un adenoma eosinófilo (Reichmann, Horneck, Korschegg).

“Un adenoma cromóforo.

“Un adenoma a células fetales de Kraus (Mengel).

“Un carcinoma a células basófilas, con metastasis (Cohen, Dible).

“Un tumor del timo (carcinoma, hiperplasia).

“Un adenoma maligno a células basófilas y eosinófilas (Aphelbaum).

“Un tumor epitelial polimorfo de la hipofisis (Petit-Dutaillis).

“Un teratoma del ovario conteniendo en gran parte tejido diferenciado de glándula a secreción interna, considerado como tejido del lóbulo antehipofisario (Krönke).

“Un caso post-traumático craneano (explosión de obüs), apareciendo el síndrome doce años más tarde; siete años después la operación descubrió un tumor hipofisario a células cromóforas (Wijnblad).

Cuando Cushing describió —1932— el síndrome que lleva su nombre, llamándolo “Basofilismo Pituitario”, se comprobó su absoluto parecido, a tal punto que puede existir una perfecta superposición de cuadros clínicos, con el síndrome génito suprarrenal-interrenalismo.

Cabía entonces una interpretación dual: o bien el cuadro clínico era de origen pituitario, o bien de origen suprarrenogonadal. Tal vez por ambas causas asociados.

De ahí que, Bauer (21), estableciera el distingo entre

Síndrome de Cushing y Enfermedad de Cushing, considerando el Síndrome como “la imagen clínica” y la Enfermedad, cuando esa imagen clínica es debida al adenoma basófilo.

¿Cómo conciliar o relacionar el cuadro clínico del Síndrome de Cushing con la alteración antehipofisaria?

No fué por cierto una novedad para Cushing el hecho de que en el cuadro por él descrito, se comprobara, además de las lesiones del lóbulo anterior de la hipofisis, otras lesiones en glándulas diversas de la economía, especialmente las gonadas y las suprarrenales. Para este autor, la lesión de la glándula hipofisis que se comprueba, sería la exteriorización anatómica de una hiperfunción hormonal, especialmente de hormonas suprarrenotropa y paratireotropa, causantes ambas del cuadro clínico observado.

Marañón no comparte la opinión de Cushing y hace reposar todo el cuadro en la alteración *primitiva* de la glándula suprarrenal. Fundamenta su opinión en diversos hechos: 1º En ningún caso se ha probado experimentalmente que con los extractos de lóbulo anterior de hipofisis, se haya modificado el Metabolismo en la forma que lo comprobamos en el Síndrome de Cushing; 2º La presencia de un cuadro que responde a la imagen clínica del Síndrome de Cushing, sin el clásico adenoma basófilo hipofisario; 3º La presencia del adenoma basófilo y la no concurrencia del cuadro clínico que estamos estudiando; 4º La frecuencia mayor de lesiones suprarrenales que hipofisarias, en el Síndrome de Cushing, siendo aquellas, por otra parte, más difíciles de encontrar por cuanto existen nódulos glandulares aberrantes que pueden ser los únicamente lesionados, con integridad total de la glándula en sí; 5º Un cuadro hematoquímico, traduciendo una hipersodemia con potasemia normal o disminuída, vale decir, la inversa de lo que comprobamos en la insuficiencia suprarrenal.

Parte de la sintomatología clínica, como el hirsutismo, la hipertensión, la glucosuria, traducen fielmente una lesión suprarrenal, con modalidades variables en cuanto al predominio del asiento lesional, que se presenta con cuadro tensional alto

cuando hay lesión medular, o normotenso cuando la lesión es cortical.

Sin embargo, y a pesar de que aparentemente el *primun movens*, por lo menos *lesional*, parece reposar a nivel de las suprarrenales, quizá, razonando con un criterio más fisiológico, más general, más de acuerdo a lo que nos muestra la experimentación, tal vez deberíamos recorrer nuevamente todo lo argumentado en ese sentido para poner de relieve el rol que, por cierto debe ser grande, de la glándula hipofisis.

En efecto: es bien sabido y conocido el rol de regulación hormónica que ejerce la hipofisis sobre todas las glándulas de secreción interna; conocemos —ya que la fisiología experimental lo prueba— la presencia y acción de hormonas suprarrenotropas, gonadotropas, tireotropas, paratireotropas, etc., etc.; pues bien, si esta acción y esta regulación es aceptada y comprobada, por qué no aceptar también, que la alteración *funcional y no anatómica* (por lo menos en sus comienzos) de la glándula hipofisis, repercute por intermedio de ese amplio sistema hormonal sobre las glándulas suprarrenales y se exteriorice con el cuadro anatómico de las mismas y el cuadro clínico que es su consecuencia inmediata?

La experimentación ha establecido desde hace años, la interrelación glandular a repercusión hipofisiaria y viceversa. Así, por ejemplo, con la adrenalectomía, comprobamos la hipertrofia de las células basófilas de la hipofisis; y con la hipofisectomía, damos origen a la hipoplasia suprarrenal; y con la inyección de extractos antehipofisarios, obtenemos sistemáticamente la hipertrofia de las suprarrenales.

No podemos hablar, como dice Romero Velazco, “monoglandularmente”, sino con un concepto más amplio, más general, más en consonancia con lo que nos enseña la fisiología, con el concepto pluriglandular.

Tengamos presente también, que al referirnos a las alteraciones hipofisiarias, las debemos considerar, como lo aconseja Berblinger (22), como alteración del sistema hipofisodiencéfalo.

El enlace anatómico directo, entre los lóbulos, de la hi-

pofisis con los núcleos del hipotalamo fué bien puesto de relieve por Grewing y Pines y por Roussy y Masingeri, quienes han podido seguir, en escrupulosos cortes seriados, la marcha de las fibras que, nacidas a nivel del hipotalamo, van a terminar en diversas partes de la hipofisis.

El producto de secreción coloide de la glándula hipofisiaria se vierte en los núcleos tubenarios, en virtud de un fenómeno especial, que Collin Rénig (23), llamó “neurocrinia”, es decir, un verdadero tránsito por capilaridad a lo largo de la neurohipofisis y del tallo pituitario, marchando en el espacio de las vainas perivasculares o entre los intersticios de los haces de fibras nerviosas; por el fenómeno de la “hemoneurocrinia” —circulación hipofiseo-porta— de Popa y Fielding, y por la “hidrencefalocrinia”, es decir, el pasaje de líquidos pituitarios a través del lóbulo nervioso, la pared infundibular y el epitelio endimario, para ir a verterse en el líquido “infundibulo-ventricular” (Paillard, loc. cit.).

Funcionalmente consideradas, la alteración de la actividad de los centros diencefálicos y aquellos de la hipofisis, pueden llegar a darnos cuadros clínicos como los que caracterizan el Síndrome de Cushing. Desde Ramón y Cajal, se sabe que la excitación hipotalámica y en especial modo la del tuber cinéreo, actúa sobre la secreción hormonal hipofisiaria, en la misma forma que lo hace el ganglio cervical superior, cuyas conexiones con el hipotatamo son bien conocidas.

No podemos entonces hablar en el sentido restrictivo de una alteración exclusiva de la hipofisis, sino de todo un complejo sistema neuro-hormonal hipofiso-diencefálico, que regula como centro de una constelación glandular, todas las glándulas que le son satélites (tiroide, paratiroide, timo, páncreas, ovario, gonadas, suprarrenales, etc., etc.), y a su vez, influenciado por todas ellas.

De ahí entonces que el problema patogénico del Síndrome de Cushing, se hace más complejo, ya que debemos considerar la ingerencia que en el cuadro clínico tienen las relaciones hipofiso-diencefálicas con el resto de las otras glándulas endócrinas que constituyen la economía animal.

En el Síndrome de Cushing intervienen preferentemente la acción suprarrenal, la genital, la paratiroidea, la de los islotes de Langherans, la del timo y la de los centros nerviosos de la eritropoyesis y del metabolismo; es en grados distintos que estos grupos de hormonas toman participación en el cuadro mórbido, de ahí la variedad infinita de variedades o tipos clínicos, en relación con la preponderancia de determinado grupo hormonal.

En este Síndrome existiría una exagerada producción de estimulinas hipofisiarias, que al repercutir en las diversas glándulas, daría origen, desde una simple y moderada hiperfunción, hasta profundas alteraciones anatómicas, exteriorizadas bajo forma de adenoma.

Podría también interpretarse como lo hacen Rimbaud-Serret, Guidert y Passouant (41), al Síndrome de Cushing, como la traducción clínica, de diversos procesos anatomopatológicos, diferentes en su esencia y localización; así podría hablarse de un verdadero Síndrome hipofisiario —enfermedad de Cushing—, de un Síndrome tímico —enfermedad de Leyton—, de un Síndrome ovárico —enfermedad de Rasmusen— y de un Síndrome córticosuprarrenal —enfermedad de Apert—.

Veamos la patogenia de los diversas síntomas, de acuerdo al orden en que los hemos expuesto.

La adiposidad. — Llama la atención que solamente afecte determinadas zonas —tronco y cuello— respetando los miembros. Lo mismo que en la distrofia adiposo-genital, cuya obesidad regional nos indica de que *no solamente existe un factor hormonal, sino también un factor nervioso.*

Cushing, tratando de reproducir experimentalmente el Síndrome que lleva su nombre, mediante la inyección de hormonas gonadotropas en gran cantidad y en forma prolongada, a perros y ratas, consiguió una adiposidad franca, una inhibición de crecimiento y una atrofia genital.

La fisiología muestra que en las ratas castradas, la adiposidad es tanto más manifiesta, cuanto más elevado es el porcentaje de células basófilas que se observan en el lóbulo anterior de la hipofisis.

En 1931, Anselmino (24) señaló la presencia de una hormona hipofisiaria, que regula el metabolismo de las grasas, aumenta la cantidad de los ácidos grasos no saturados, almacenados en el hígado, lo mismo que eleva el tenor de los cuerpos cetónicos en la sangre.

Es bien conocido, que la insuficiencia hipofisiaria da origen a un adelgazamiento que no podemos atribuir sino a una alteración general, total, del metabolismo.

Innegable resulta, por todas las experiencias realizadas, el rol de la hipofisis, como del hipotalamo, en la regulación del metabolismo de las grasas.

¿Cómo explicarlo entonces en el caso de Síndrome de Cushing? Quizá no sea debida a una acción directa hipofisodistrófica, sino más bien por intermedio de la tiroides. Frecuente es encontrar ligeros síntomas clínicos de hipotiroidismo, como también ligeras lesiones anatómicas, inconstantes, como ser, un moderado grado de esclerosis glandular, o un esbozo de bocio simple, o una ligera atrofia tiroidea.

En algunas oportunidades —y como confirmación a lo que acabamos de decir—, el Síndrome de Cushing presenta manifestaciones ligeras de hipertiroidismo, temblor, taquicardia, aumento de M. B.; pues bien, en esos casos, la obesidad no se comprueba.

La hipertensión arterial. — De una gran frecuencia, casi constante. Es una hipertensión roja, en cuya génesis entran tres factores fundamentales: a) el factor glandular hipofisiario; b) el factor glandular suprarrenal y c) el factor central regulador.

Al primer factor, el glandular hipofisiario, hay que agregar la contribución del diencéfalo, de la substancia reticulada del bulbo y del piso del cuarto ventículo; estas zonas pueden ser excitadas por vía refleja, por procesos inflamatorios vecinos, por alteraciones de la irrigación sanguínea, por irritación química y por acción hormonal.

Hay quien sostiene que la hipertensión en el Síndrome de Cushing, es de origen exclusivamente hipofisiario, pudiendo existir sin lesión suprarrenal.

Está de acuerdo esta manera de pensar con lo que nos muestra la clínica y la anatomía patológica; la primera al mostrarnos que, con el tratamiento radioterápico, el síntoma que más mejora en el Síndrome de Cushing es la tensión sanguínea, que experimenta un rápido y acentuado descenso; y la segunda, al mostrarnos la presencia de numerosas células basófilas —aun sin ninguna lesión renal— en los casos de hipertonia esencial, solitaria.

Indudablemente, si bien podemos aceptar este factor como el principal, no por eso debemos considerarlo como único, por cuanto la acción suprarrenal es evidente en muchos casos. La adrenalina, no entra en acción; son las hiperplasias corticales las causantes de la hipertensión, como lo demuestra la presencia de sustancias activas corticotropas en el suero de enfermos portadores de una hipertensión esencial; como lo demuestra la hipotensión en los casos de lesiones crónicas corticosuprarrenales con hipofunción de la corteza; y como lo prueba también la administración prolongada de la hormona cortical, que levanta y tiende a normalizar la tensión.

El riñón tiene poca intervención en la génesis de la hipertensión en el Síndrome de Cushing y decimos que tiene poca intervención por cuanto no siempre se comprueban lesiones renales, ni síntomas de insuficiencia renal. Es indiscutible, por otra parte, que en la evolución de la enfermedad puede haber un tocamiento renal, bajo forma de una nefroesclerosis, que puede terminar en accidentes nerviosos, en cuyos casos, a la acción corticosuprarrenal invocada, se asociará sin duda alguna, el factor renal.

Las alteraciones óseas, caracterizadas por osteoporosis, se encuentran en el 75 % de los casos. Afecta, como ya digimos, preferentemente la columna vertebral, las costillas y la pelvis, pudiendo llegar hasta la fractura espontánea.

La localización especial de las lesiones óseas, debe hacer nos pensar que en su patogenia deben contribuir diversos factores: hormonales, nerviosos y tróficos.

Es indudable la acción de la hipófisis sobre la paratiroides; son muchas las observaciones de adenomas paratiroides

múltiples —como lo señala Rivoire (25)— coincidentes con un adenoma hipofisiario basófilo.

Sin embargo, el cuadro anatomopatológico de la osteoporosis que comprobamos en el Síndrome de Cushing, no es semejante al cuadro anatomopatológico que comprobamos en la osteitis fibrosa generalizada de Recklinghausen, debida a un adenoma paratiroideo.

De modo, pues, que la patogenia de la osteoporosis en el Síndrome de Cushing, si bien aun mal dilucidada, nos permite aceptar la ingerencia directa de la glándula paratiroides, estimulada por una hormona hipofisiaria paratireotropa, con acoplamiento de otros factores glandulares, especialmente el suprarrenal.

Alteraciones metabólicas, comprobadas en el Síndrome de Cushing, como todas las enfermedades que asientan en una alteración funcional o anatómica de la hipofisis.

El metabolismo de los H. de C. es el que acusa trastorno mayor. Hiperglicemia, con poca o ninguna glucosuria, insulinoresistente; que no se modifica con el régimen, constituyendo lo que en Patología llamamos: Diabetes hipofisiaria.

El rol del páncreas, en este estado diabético, es de muy poca importancia. Su mecanismo reside especialmente en lo siguiente: la hormona hipofisiaria corticotropa estimula excesivamente la glándula suprarrenal a nivel de su corteza y da origen a una hipertrofia de la misma; la hiperfunción cortical da origen a la alteración metabólica hidrocarbonada.

Tal vez intervenga la acción de la hormona antehipofisiaria diabetógena descrita por Houssay, la que actuaría sobre el glicógeno del hígado y de los músculos, ya directamente, ya por intermedio de las hormonas córtico-suprarrenales.

Las alteraciones genitales, que se manifiestan en grados distintos de hipofunción, parecerían deberse a la acción de la hormona gonadotropa de origen hipofisiario que, al actuar sobre la glándula testicular, provocaría en un comienzo una excitación de la misma y luego, un agotamiento de la función, acompañada de atrofia glandular.

En fisiopatología experimental se comprueba que la exce-

siva administración de hormona gonadotropa, provoca una atrofia intensa y una degeneración quística y luteínica de los ovarios, lo que Zondek llamó “la esterilización hormonal”.

En la detallada historia clínica del caso publicado por Corazzi (26), se comprueban perfectamente bien estas dos fases del ciclo genital: la de excitación y la de agotamiento.

Apfelbaum, acepta el concepto expuesto, pero considera que la secreción hormonal gonadotropa es anormal en su constitución, originada por elementos celulares basófilos, que constituyen el substratum anatómico hipofisiario de la Enfermedad de Cushing.

La hipertrichosis, más franca, por razones obvias, en la mujer, afectando el tipo masculino.

Es discreta en el mayor número de casos, moderada, y sirve como elemento de diagnóstico diferencial con el Síndrome génito suprarrenal por tumores suprarrenales, en los cuales la hipertrichosis es intensa.

La relación patogénica de la función córticosuprarrenal, y ésta con la hipófisis, por intermedio de la hormona córticotropa, es evidente y no merece mayores comentarios.

La poliglobulia, está también íntimamente conexas con la alteración hipofisaria. Ya entre nosotros, Houssay comprobó una disminución de la masa sanguínea y del número de eritrocitos en los perros hipofisoprivos o portadores de lesiones tuberianas.

La hipófisis, por intermedio de su lóbulo anterior, segrega una substancia que activa la función de la médula ósea y provoca el aumento del número de los eritrocitos y de los reticulocitos.

Clínicamente, en el Síndrome de Cushing, se comprueba la agravación del cuadro hemático por inyección de extractos antehipofisarios —acentuación de la poliglobulia— y su mejoría por la acción radioterápica sobre la hipófisis. Esto demuestra en forma definitiva la acción directa de la hipófisis en el cuadro hematológico.

Esto no significa, por otra parte, que el aspecto que presentan los enfermos portadores de un Síndrome de Cushing

se deba todo a la plétora sanguínea, sino también, y en grado alto, a la dilatación capilar que es siempre muy manifiesta.

En síntesis, y sin entrar en los menudos detalles de la patogenia de los síntomas accesorios, o menos frecuentes, o de menor relieve, cabe expresar que la lesión, ya sea orgánica o funcional de la hipófisis, asociada a la acción del hipotálamo, da origen a alteraciones metabólicas de las grasas, a modificaciones de la crisis sanguínea, a las alteraciones esqueléticas (osteoporosis); que con la ingerencia de la hiperfunción suprarrenal, se manifestaría la hipertensión; que con la paratiroides, la osteoporosis, la hipercalcemia; que con las gonadas, las alteraciones propias de la vida genital, y así sucesivamente para todo el resto del sistema endocrínico del organismo, regido como centro de la constelación, por la hipófisis.

FORMAS CLINICAS

Síndrome en el cual intervienen en forma diferente, según el caso clínico en estudio, la alteración funcional o anatómica de diversas glándulas de secreción interna, con repercusión más o menos acentuada sobre el estado general, el metabolismo graso, el de los hidratos de carbono, con alteraciones genitales más o menos francas en relación, no sólo con la intensidad o gravedad del proceso, sino también de la edad en que lo sorprende, da como resultado de que en la clínica se presente este cuadro, con modalidades y aspectos muy diferentes entre sí, lo que obliga a considerar diversos tipos clínicos.

Experimentalmente, con la castración, se comprueba la aparición, en la hipófisis, de elementos celulares, las llamadas “células de la castración”, que tienen todo el aspecto de los elementos basófilos del granuloma clásico.

En la menopausia, que es una especie de castración gradual y progresiva, aparecen los mismos elementos, por lo cual, no es sorprendente ver desarrollarse en estos períodos, cuadros clínicos semejantes al Síndrome de Cushing.

En efecto, en ese período comprobamos la tendencia a la

hipertensión, a la adiposidad, a los trastornos en la tolerancia a los hidratos de carbono, a una moderada hipertricosis, alteraciones digestivas, respiratorias, etc., etc., todo lo cual viene a traducir un complejo y generalmente mitigado cuadro del Cushing.

También los encontramos en la llamada pubertad precoz, desarrollando más tarde, en la fase post-menopáusicas, todo el cuadro completo, lo que nos permitiría hablar —en el período comenzante— de un *Síndrome de Cushing Incompleto*.

La observación, que no es infrecuente, por cierto, en la que varios miembros de una misma familia, especialmente los del sexo femenino, presentan tendencia a la hipertensión, la obesidad, la esterilidad, la hipertricosis, etc., etc., constituyendo casos frustrados de Síndrome de Cushing, nos permite hablar también de una *forma familiar*.

En aquellos casos de enfermas amenorreicas u oligorreicas, estériles, obesas, etc., que no alcanzan al cuadro completo del Síndrome de Cushing, nos permiten hablar de formas *frustradas*.

De acuerdo al caso descrito por Wijubladh, que apareció después de un traumatismo craneano, nos autoriza a hablar de las *formas traumáticas*.

Y ya en el sector etiológico, podríamos hablar de múltiples formas, en relación con la causal que le ha dado origen, o en relación con el elemento anatomopatológico, como hemos tenido oportunidad de hacer resaltar al ocuparnos de la Patogenia.

De acuerdo al predominio sintomático, podemos hablar de *tipos obesiformes, formas poliglobúlicas, formas hipertensivas, formas diabéticas, formas pigmentarias, formas nerviosas, etc.*

Según la edad, pueden considerarse *formas precoces, formas del adulto, forma de la menopausia*, lo mismo que por su evolución, podemos hablar de evoluciones *muy lentas y evoluciones relativamente rápidas*.

Pardee, basándose en la Anatomía Patológica, hace una clasificación tripartita: a) forma pura de basofilismo hipofisiario; b) formas mixtas de basofilismo combinado con eosin-

nofilismo o con adenoma de la corteza suprarrenal, y c) formas atenuadas.

Del Castillo, Contreras Ortiz y Reforzo Membrives (27), adoptan una clasificación dual: a) *Síndrome de basofilismo* (para el cuadro completo del Síndrome que descubriera Cushing), y b) Síndrome de Basofilia (que corresponden a los casos frustrados).

Corazzi (loc. cit.), con criterio clínico práctico, habla de sólo dos tipos clínicos: a) Síndrome de Cushing puro o completo, y b) Síndrome de Cushing incompleto, que abarca “los estados en los cuales faltan algunos de los síntomas que describiera Cushing en 1932, como característico del síndrome”.

En realidad, no es fundamental la importancia de estas formas clínicas; es indudable la conveniencia de tenerlas presente para no desviarse en el juicio diagnóstico, que trae como lógica consecuencia, un juicio pronóstico y una determinada orientación terapéutica.

EVOLUCION

El Síndrome de Cushing, constituye un proceso crónico de evolución lenta, sin remisiones y cuya duración es difícil de precisar por muchas causas.

La primera, es de que no podemos establecer el momento en que se inicia, puesto que, su exteriorización, después de un episodio genital es generalmente de contornos borrosos, imprecisos, y, aún así, tampoco podemos decir en forma definida que ese es el comienzo, pues su raigambre suele ser muy anterior.

Para algunos autores, en el 70 % de los casos, la duración es alrededor de 5 años, pero no son raras las observaciones que acusan supervivencias de 8, 10, 15 y más años..

Paulatinamente el cuadro clínico se agrava, pero no suele de por sí ser el causante de la muerte, dado que estos enfermos, como todos los hipertensos, están propensos a la hemo-

rragia cerebral, al edema agudo del pulmón y a la insuficiencia cardíaca aguda.

Suelen también terminar sus días, por una enfermedad intercurrente, generalmente infecciosa —neumonía, erisipela, gripe, estafilococcias, etc.—, o por procesos degenerativos, tales como la esclerosis renal y la esclerosis del miocardio.

La disminución de las resistencias orgánicas frente a todos los agentes externos, tanto los infecciosos como los tóxicos y los metereopáticos, hacen de que por una afección intercurrente, provocada por cualquiera de estos factores, lleven al enfermo al óbito.

En aquellos casos, en que el tratamiento radioterápico —a pesar de sus pocos éxitos francos— en colaboración con el tratamiento sintomático, da algunos resultados, aunque modestos, permiten esperar, si bien no evidentes remisiones, por lo menos, transitorias mejorías, que fundamentan la esperanza de una supervivencia un poco mayor, pero siempre precaria.

DIAGNOSTICO

Cuando el conjunto de síntomas clínicos y de laboratorio, es realmente numeroso que permite encuadrar en forma clara el proceso, el *diagnóstico positivo*, resulta relativamente simple.

En las circunstancias que la sintomatología es apagada o bastarda, o mitigada, o muy confusa, cabe entonces un prolijo *diagnóstico diferencial*, que debemos establecerlo con diversos procesos.

En primer lugar, con el interrenalismo —síndrome gónito-suprarrenal— o de hipersurrenismo, o de hipercortisolismo; frente a la duda clínica, nos inclinaremos a favor de un proceso suprarrenal, en los casos aquellos que comprobemos hirsutismo, acompañado de hipertrofia genital externa, tanto en el hombre como en la mujer (hipertrofia clitoriana); pero no tiene esto un carácter definitivo, puesto que, han sido señalados casos, en que los tumores corticosuprarrenales, no

han presentado macrogenitosomía externa, dando entonces un cuadro semejante al Cushing.

No tienen tampoco valor fundamental, y sí sólo presuntivo, la osteoporosis y las estrías purpúreas, las que fueron encontradas también en los casos de adenomas y neoplasias suprarrenales.

Jores (28), insiste en su tratado de Endocrinología Clínica, en restarle valor al dudoso encuentro de un aumento de hormona córticotropa, como “elemento cierto de diagnóstico” (Paillard, loc. cit.).

La presencia en la orina de una sustancia andrógina en cantidad elevada, traduciría una hiperdisfunción suprarrenal de origen tumoral; Crooke (18), en dos circunstancias como las mencionadas —tumor suprarrenal— comprobó la presencia abundante de esa sustancia, que desapareció después de la ablación del tumor.

A medida que los casos de Síndrome de Cushing van siendo más numerosos, lo mismo que los casos de hipercortisolismo o interrenalismo génito-suprarrenal, comprobamos la dificultad cada vez mayor, de poder establecer en forma terminante el diagnóstico preciso.

Los *tumores ováricos*, pueden dar lugar también a vacilaciones diagnósticas; pero son éstos más fáciles de vencer. En efecto: la palpación permite generalmente reconocer el tumor; el tumor ovárico se acompaña con mucha frecuencia de atrofia mamaria, cosa que no vemos en el Cushing; la masculinización de origen ovárico, es más franca e intensa. Con estos elementos de juicio, podemos establecer el diagnóstico diferencial exacto.

La *hipertrofia tímica*, también ha sido puesta sobre el tapete en algunas circunstancias para establecer su distingo con el Síndrome de Cushing. Una prolija anamnesis traduciendo trastornos funcionales tímicos que arrancan desde la infancia y la cooperación radiológica, nos dirá muy pronto de la naturaleza real del proceso.

Esta cooperación radiológica, también la podemos solicitar, para descubrir, con los debidos detalles de técnica, en

los casos de tumores suprarrenales; o para investigar la osteoporosis o las posibles modificaciones de la silla turca, que si bien son raras, parece no ser así, en lo que se refiere a la osteoporosis de los elementos que la forman.

Cabe un último elemento a emplear en busca de la dilucidación clínica: el tratamiento. Con la irradiación hipofisiaria, se obtienen mejorías muy marcadas y podríamos en algunos casos, raros por cierto, hablar de curaciones del Síndrome de Cushing.

En los casos de lesión tumoral suprarrenal, la extirpación del tumor o la enervación de la glándula, han dado muy buenos resultados. No así con la terapéutica hormonal.

PRONOSTICO

Es malo, si bien debemos ser cautelosos en lo que respecta a la duración de vida del enfermo, dado que han sido citados casos de más de 25 años de duración.

El cuadro clínico, de acuerdo a la intensidad sintomática, el estado arterial, el compromiso mayor o menor de otros órganos de la economía y la respuesta que obtengamos al tratamiento instituido, nos permitirá en cada caso, fijar con bastante aproximación la duración del proceso.

Téngase presente que son enfermos muy sensibles a todas las infecciones. Una erisipela, una angina, un flemón, pueden tener una evolución inusitada y dar lugar a una muy grave septicemia. Las defensas orgánicas frente a todas las infecciones, desde una bronquitis ligera, hasta una lesión tuberculosa, son extraordinariamente débiles, de ahí la fácil transformación de esos procesos infecciosos, ya en una broneo-neumonía, ya en una tuberculosis miliar.

Lo que decimos de las infecciones, podríamos repetirlo, por lo que respecta a la defensa frente a las intervenciones quirúrgicas, aún las más simples.

TRATAMIENTO

La terapéutica empleada ha sido diversa y preconizada, por supuesto, por el autor que por primera vez la puso en práctica.

Son distintos los procedimientos y las medidas terapéuticas que se aconsejan:

- a) Radioterapia;
- b) Foliculinoterapia;
- c) Opoterapia tiroidea;
- d) Opoterapia paratiroidea;
- e) Tratamiento quirúrgico.

La *radiación de la hipófisis*, aconsejada desde un comienzo por el mismo Cushing, parece haber dado en algunos casos, resultados favorables.

Dattner (29), preconiza la irradiación de la hipófisis y al mismo tiempo las glándulas suprarrenales y Schüller (30), por su parte, sugiere la ventaja de agregar la radiación de la médula ósea.

La escuela alemana, con Marx (31), sigue considerando la radiación como “el método de tratamiento de elección y debería preceder a todo otro ensayo de tratamiento”.

De la misma opinión es Herrador y Romero Velazco (40), pues al referirse al tratamiento radioterápico, dicen: “...creemos en el tratamiento de elección para la mayoría de los casos”.

Marañón no comparte esta opinión y Cushing, por su lado, “en los últimos tiempos se mostraba algo insatisfecho del mismo” (E. Romero Velazco, loc. cit.).

Foliculinoterapia. — En base a las experiencias de Dunn B. (32), que muestran la acción *reprimente* de la actividad de las células basófilas, Laqueur (33) y Deelen, preconizaron la foliculina en grandes dosis, con lo que consiguieron una acentuada mejoría en el metabolismo de los hidratos de

carbón y una menos acentuada mejoría en lo que respecta al estado general.

Opoterapia tiroidea. — La preconizó Marañón, no como tratamiento de base, sino como coadyuvante al resto de la terapéutica instituída.

Opoterapia paratiroidea. — En realidad parecería paradójal el empleo de la opoterapia paratiroidea (Leudwei, 34), ya que en el Cushing debiera existir una evidente hiperfunción de esta glándula; pero el hecho real es de que con ella se modificó favorablemente el cuadro de la osteoporosis.

Tratamiento quirúrgico. — La extirpación del tumor —adenoma basófilo— de la hipofisis, resulta casi imposible. No compartimos por cierto la opinión de Kessel (35), que calificó “como única terapéutica lógica” la extirpación del tumor hipofisiario. Y no compartimos esa opinión, por cuanto, rara vez el tumor llega a tener un volumen que pueda considerárasele macroscópicamente como tal; por cuanto la patogenia del adenoma basófilo como causante único del Síndrome de Cushing está aún en discusión; por cuanto en algunos casos bien típicos de Síndrome de Cushing no existe el tal adenoma basófilo; y por último, por los extraordinarios y casi invencibles obstáculos para la realización de una intervención quirúrgica de esta naturaleza.

No así en lo que respecta a la terapéutica quirúrgica en los casos de tumores suprarrenales, que en algunos casos han dado resultados brillantes, como en el citado por Crile (36), quien tuvo oportunidad de operar una enferma de Cushing, con un resultado sorprendente.

Sin embargo, estos enfermos, como ya lo hemos dicho, soportan muy mal las intervenciones quirúrgicas, y por ende, sólo aconsejaremos sean llevados a la mesa operatoria, cuando tengamos la certeza absoluta de que son portadores de un tumor suprarrenal.

¿Qué aconsejamos o sugerimos entonces, frente a un enfermo portador de un Síndrome de Cushing? El tratamiento

radioterápico, combinado con el hormonoterápico. Sólo en los casos de evidente tumor suprarrenal, la intervención quirúrgica sobre esta glándula.

Junto a la terapéutica de fondo, cabe una terapéutica sintomática: régimen alimenticio, diuréticos y opoterapia tiroidea, para combatir la obesidad; los cardiotónicos en los casos de descompensación circulatoria; la sangría en los casos que presentan marcada poliglobulia.

Calcioterapia y Vitaminoterapia (D), para tratar la osteoporosis. Reposo físico y psíquico dentro de las posibilidades, no siempre amplias, a que puede ajustarse el enfermo.

BIBLIOGRAFIA

1. *Cushing*. — Papers relating to the Pituitary Body, London, 1932.
2. *Gallais*. — Le Syndrome Genito-Surrenal. These de Paris, 1911.
3. *Parkes-Weber*. — Brit. Jor. Dermat., 38, 1, 19, 1926.
4. *Pende*. — Endocrinología. Año 1934. Ed. J. Vallardi.
5. *Jonas*. — Med. Klin., 38, 814, 1936.
6. *Toel*. — Arch. Neur. and Psych., 26, 593, 1931.
7. *Laurence y Zimmermann*. — Arch. Intern. Med., 55, 745, 1935.
8. *Romero Velazco, E.* — Revista Medicina Española, N^o 6, t. IV, año 1942 (30 de septiembre).
9. *Marañón y Richet*. — Estudios de Fisiopatología Hipofisiaria, 179. Madrid, 1940.
10. *Costello*. — Proc. of the Staff meet of the May. Clinic. 10, 449, 1935.
11. *Bauer*. — Klinik, Wochensch, 14, 361, 1932.
12. *Renihertz und Schuler*. — Klim. Wocheus. 17. 849, 1938.
13. *Susman*. — Brithis Journal of Suogery, 22, 539, 1935.
14. *Roch*. — Presse Medicale, 48, 987, 1934.
15. *Introna*. — Il Policlinico (Seg. Medica), 45, 165, 1938.
16. *Fuller y Rusel*. — The Lancet, 231, 181, 1936.
17. *Estella*. — Endocrinología quirúrgica, tomo I, 72, 1940.
18. *Crooke*. — J. of Pathology, 41, 339, 1935.
19. *Malaguzzi, Valeri*. — Erg. Inn. Med., 58, 29, 1940.
20. *Paillard, Frank*. — Syndrome de Cushing. (Observation d'un cas). These de Bale. Lausanne, 1941.
21. *Bauer*. — Schw. med. Wochr., 39, 938, 1936.
22. *Marañón y Duque*. — Rapp. aux Jouenées Medicales de Royat, dans le volume. Le spasme vasculaire Clermont Ferrand. 1937.
22. *Berbingler*. — Endokrinologie, 22, 1939.

23. *Collin Remy*. — L'hypophyse. Travaux originaux et études IIe. serie. Imp. Thomas. Nancy, 1937.
24. *Anselmino*. — Schw. med. Wsch., 45, 1061, 1937.
25. *Rivoire*. — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. Paris. Masson et Cía., 1937.
26. *Corazzi, E. S.* — Síndrome de Cushing. R. M. de Cancerología, 144, 1, 1940.
27. *Del Castillo, Contreras Ortiz y Reforzo Membrives*. — Semana Médica, año 1934.
28. *Jores*. — Klinische Endokrinologie. Verlag Springer. Berlín, 1939.
29. *Dattner*. — Wien. Klin. Wsch., 1935, 1, 809.
30. *Schuller*. — Uien. Klin. Wsch., 1935, 1, 810.
31. *Marx, H.* — Secreciones Internas. Tratado de Medicina Interna. Mohr y Sta., Ed Castellana. Editorial Labor, 1945, t. VII, pág. 469.
32. *Dunn, G. W.* — Endocrinology, 22, 374, 1938.
33. *Laquener y Deelen*. — Kongresszbl. Inn. Med., 86, 186, 1936.
34. *Lendwei, J.* — Wien. Klin. Wsch., 1, 1939.
35. *Kessel*. — Erg. inn. Med. 50, 620, 1936.
36. *Crile*. — Ann. Surg. 100, 667, 1934.
37. *Condorelli, L.* — "Medicina Interna". Ed. Minerva Médica, S. A., año 1937, t. VI, pág. 665.
38. *Malaguzzi, Valeri*. — Pediatría. 1935.
39. *Gamna*. — "Minerva Médica". Año 1934. II. 553, 593.
40. *M. Sebastián Herrador y E. Romero Velasco*. — "Revista Clínica Española". Año 1942. Tomo VI, N° 4, pág. 252.
41. *Rimbaud, Serre, Guibert, Passouant*. — Maladies de Cushing et Diencephale. La Press Medicale, 1946, 47, 642.

RESUME

Dr. O. E. Adorni

On établit "l'individualité clinique" du Syndrome de Cushing avec sa symptomatologie cardinale: obésité régionale, dysménorrhée, ostéoporose, hypertension artérielle et hirsutisme; mais on fait remarquer la "non individualité étiologique", puisque ce syndrome peut se présenter en dehors du cadre anatomopathologique du basophilisme hypophysaire, qu'on l'a déjà signalé dans l'adénome cromophobe, dans le syndrome cortico-suprarrénal, ovarique et tymique.

Cliniquement, le diagnostic différentiel entre les multiples casuels étiologiques qui peuvent originer ce syndrome, n'est pas toujours facile et il est très important pour instituer un traitement qui doit être dirigé vers la casual que l'a originé.

Ce syndrome est provoqué par un dérangement pluriglandulaire en-

docrine, bien hypophysaire ou cortico-suprarrénal. Par son action neuro-endocrine on doit le classier parmi les altérations névrovégétatives dans lesquelles le "cerveau végétatif" ou diencephale agit activement.

On établit son évolution, les formes cliniques et le diagnostic différentiel et on finit avec le traitement.

A B S T R A C T

The author establishes the "clinical individuality" of Cushing's Syndrome with its cardinal symptomatology: regional obesity, dysmenorrhea, osteoporosis, arterial hypertension and hirsutism; but he remarks the "non etiological individuality", since that the syndrome may be present out of the anatomopathological chart of hypophysial basophilism provided that it has been pointed out in the chromophobus adenoma, in the cortical suprarenal syndrome, in the ovaric one and in the thymic.

Clinically, the differential diagnosis among the many etiologic causes which may give the origin to the syndrome, is not always easy and has of course, a great importance to begin and adequate treatment, since that it must be directed to the causal which has given it the origin.

This syndrome may be produced by a pluriglandular endocrine disorder, with a prevailing expression, it may be hypophysial or cortical-suprarenal. By its neuro-endocrine connection, it must be included among neurovegetative disorders where "vegetative brain" or diencephalon acts actively.

The author establishes the evolution, the clinical forms and the differential diagnosis and he finishes with the treatment, proclaiming the radiological and the endocrine one.