

## ALGUNOS ASPECTOS DEL SINDROME DE CUSHING

*Estudio de nuestra estadística.*JOSÉ DE LA HIGUERA ROJAS.  
Profesor Adjunto y Encargado de Cátedra.JOSÉ GUIJARRO OLIVERAS.  
Ayudante de Clases Prácticas.

Cátedra de Patología General de la Facultad de Medicina de Granada.

Profesor Encargado: JOSÉ DE LA HIGUERA ROJAS.

## INTRODUCCIÓN.

La enfermedad de Cushing es un proceso morboso tan poco concreto y limitado que se presta a todo género de consideraciones desde los distintos aspectos etiopatogénico, diagnóstico y terapéutico.

A lo largo de nuestro ejercicio profesional y en la cátedra de Patología General, antes como profesor adjunto del profesor ORTIZ DE LANDAZURI y en la actualidad como encargado de la cátedra, y durante un período de quince años, hemos ido recogiendo una casuística ciertamente limitada, pero al mismo tiempo amplia, si tenemos en cuenta la relativamente infrecuencia de dicha enfermedad.

Se plantea, en primer lugar, el problema de la naturaleza patogénica de la enfermedad: su iniciación primaria en la hipófisis, su localización primordial en las adrenales o su desarrollo secundario en estas glándulas tras una iniciación primitiva en la pituitaria. Cabe aún la posibilidad de un comienzo en zonas nerviosas —tales como el hipotálamo—que guardan una relación de proximidad y de parentesco funcional con la citada glándula pituitaria, y en lo cual nos hace pensar las alteraciones del psiquismo, tan frecuentes en la enfermedad de Cushing. Ello lo hemos podido observar, durante esta época, en nuestros enfermos y ha sido comunicado recientemente por diversos autores. Es muchas veces un cuadro similar al de la furia ficticia que se origina en los animales tras las excitaciones hipotalámicas; es otras veces un cuadro obsesivo con alteraciones cílicas circulares; es, finalmente, en otras ocasiones, un cuadro depresivo que conduce a los enfermos a tentativas de suicidio.

\* \* \*

La reproducción de cuadros similares al morbus Cushing que han podido originarse tras la administración continuada de hormona adrenocorticotropa (ACTH) han aclarado en cierto modo el mecanismo de este proceso.

La iniciación de este cuadro de un modo brusco—tras choques psíquicos—en uno de nuestros casos, acompañado de un cuadro de intensa dia-

betes insulín-resistente, nos hace plantear el problema de una participación hipotalámica en dicho cuadro.

\* \* \*

Haremos una revisión de nuestra estadística —que se compone de 19 casos—para después detenernos en algunas consideraciones que estimamos puedan ser de interés clínico.

## EL CUADRO CLÍNICO.

En su forma típica, la sintomatología del síndrome de Cushing es tan rica y tan compleja que resulta casi imposible confundirlo con cualquier otro tipo de obesidad. No obstante, como el cuadro clínico es raramente completo, creemos conveniente clasificar los síntomas en constantes sin los cuales el diagnóstico no es posible y aquellos otros que al ser inconstantes pueden o no faltar.

Pero incluso en esta distinción entre signos más o menos constantes los distintos autores se muestran en desacuerdo, y así por ejemplo, mientras para ALBRIGHT es la obesidad, junto a las estrías rojizas, la astenia y la osteoporosis los síntomas constantes, para GODLESWKY serían la obesidad, las eritroestrías y la hipertricosis lo que constituirían los signos fundamentales. De este modo cada autor, según su experiencia, da preponderancia a un grupo de signos.

Procuraremos analizarlos por orden de frecuencia estudiando de modo breve su fisiopatología.

## 1) Obesidad.

Suele ser de presentación constante, de aparición rápida y evolución progresiva, y si se acompaña de polifagia puede llegar a límites exagerados (RAAB, CAÑADELL, nosotros, etc.). La distribución topográfica es bastante característica, facio-troncular, respetando las extremidades. La facies es de tipo luna llena, mofletuda, con sotabarba, infiltración palpebral a veces, cuello grueso, infiltración grasa en nuca, y región cervical posterior en forma de jiba, que la actitud cifólica del paciente suele hacer más visible. El abdomen suele ser voluminoso y tenso y abundantes los acúmulos grases en manos. Las piernas y brazos acostumbran a quedar respetados, e incluso más delgados, razón por la que los americanos llaman a esa típica obesidad bajo el sobrenombrado "tipo búfalo", por su remota semejanza con el aspecto de aquel animal, de cabeza voluminosa, cuello robusto, jiba cérvico-dorsal y patas gráciles.

Actualmente no se conocen con certeza hormonas hipofisarias que posean acción directa sobre el recambio de las grasas. La hipófisis, suponiendo que la enfermedad es primitivamente hipofisaria, ejercería su función sobre el me-

tabolismo lipídico a través de las gonado y cár-tico-es-imulinas. El extracto cortical actúa, según GOLDEZIEHER, REISS y OMURA, estimulando la lipopexia, con lo cual pueden admitirse que si bien no está totalmente establecido el meca-nismo por el cual la enfermedad de Cushing se origina, no puede negarse la inegable impor-tancia de la corteza suprarrenal en su produc-ción. La administración del compuesto A (11-dehidrocorticosterona) o de compuesto B (corti-costerona) a diversos animales de expe-ri-men-tación da lugar a una obesidad. El adelgaza-miento de los enfermos addisonianos y la faci-lidad con que el paciente de Cushing engorda sugiere que en éstos ello puede ser debido a un aumento de la secreción de los compuestos de este tipo (lipocorticoides), aunque para ello nos falte una comprobación clínica.

SPRAGUE, MASON, POWER y otros, mediante la adminis-tración de dosis altas y sostenidas de cortisona, comprueban la aparición de casi toda la sintomatología del síndrome de Cushing. Aunque la cortisona actúa fundamentalmente sobre el metabolismo de los h. de c. y de las proteínas (acción glucocorticoide), por mecanismos desconocidos también ejerce una acción so-bre la distribución de las grasas (acción lipo-corticoide), a lo que hay que sumar su efecto mineralcorticoide. Esta influencia de los 11-oxi-corticosteroídes se realiza sobre la movilización de la grasa periférica para acumularse primera-mente en el hígado. Esta acción antilipotrópica de los corticosteroídes había sido observada por FOGLIA y MAZZOCO, los cuales la reprodujeron ex-perimentalmente por la inyección de los extra-ctos de lóbulo anterior de la hipófisis, acción que a la luz de los conocimientos actuales debemos atribuir a una acción secundaria por inter-medio de las adrenales. De todas formas, queda aún sin explicación el por qué de la adop-ción de la obesidad tipo búfalo (LEVINE y WEIS-BERG). KEPLER, SPRAGUE y cols. admiten en el síndrome de Cushing no sólo un aumento cuan-titativo en la producción de corticosteroídes, sino también alteraciones cualitativas en su composición y acciones biológicas.

El hecho de que HEIBECKER haya logrado un síndrome vecino al Cushing mediante la lesión del núcleo paraventricular, hace pensar de igual modo en un origen diencefálico de la obesidad.

2) Uno de los síntomas considerados como patognomónicos es una presentación de *estriás purpureo-violáceas* en flancos, caderas, nalgas, raíz de miembros y mamas. Adoptan con fre-cuencia forma estrellada o en diana, son de apa-rición rápida y pueden desaparecer al mejorar la afección por tratamiento radioterápico (como nosotros hemos observado) o por tratamien-to quirúrgico. CUSHING fué el primero en llamar la atención sobre ellas, aunque previamente habían sido descritas por aquellos autores (APERT y GALLAIS), que describieron el síndrome supra-reno-cortical. Durante bastante tiempo se dis-

cutió el significado diagnóstico de dichas es-trías, considerándose como un síntoma banal, poco significativo, para la clasificación de la do-lencia. Mas últimamente se le considera con un valor semiológico mucho más acusado. Para al-gunos autores, MARAÑÓN entre nosotros, basta su presencia para orientar el diagnóstico en el sentido de basofilismo hipofisario. A este res-pecto nos parece muy expresivo uno de nues-tros casos, en el que aparecieron estrías vino-sas al ser irradiada la hipófisis tras las prime-ras sesiones (es decir, cuando la dosis recibida debía ser sólo estimulante) para disminuir des-pués, hasta desaparecer, cuando el tratamien-to radioterápico fué proseguido y como es de su-poner deprimida la función hipofisaria. No obs-tante, se discute si las estrías purpúreas están condicionadas por el factor hipofisario o son simple consecuencia de la obesidad pletórica de origen cortical. Para MARAÑÓN y ALVAREZ CASCOS la rapidez de la distensión de la piel por el casi brusco aumento de peso que caracteriza al síndrome daría lugar a la formación de di-chas estrías vinosas. Admiten, con ALBRIGHT y colaboradores, que en la facilidad e intensidad de dicha distensión intervienen las alteraciones del metabolismo proteico. Pero en muchas oca-siones las estrías aparecen muy al comienzo de la afección, cuando aún no se han presentado las modificaciones protídicas, que parecen per-tener a la fase avanzada de la enfermedad. Ademá-s, dichas estrías aparecen frecuentemen-te con aumentos muy moderados de peso o en ca-sos en que la obesidad se instauró muy lentamente. En los nuestros, pudimos observar la desaparición, en primer lugar, del color vino-so, quedando sólo la estría de distensión nacara-da, lo cual hace suponer sean hechos distintos la aparición de dichas estrías y su proceso de coloración.

También CAZZOLA piensa en alteraciones en la síntesis proteica secundarias a la hiperfunción hipofisaria. PENDE complica la función de la hipófisis, achacándole en este caso la secre-ción de una hormona relajante. GODLEWSKI es-tima que, al igual que en la obesidad, las eri-troestrias se deben a un exceso de secreción de la hormona proteinoglucídica, como lo de-muestra el aumento de la 11-oxicorticosteroídes. HORNECK consiguió reproducirlas con fuertes dosis de extracto cortical. Para LEVINE y WEIS-BERG, la etiopatogenia de las estrías permanece aún ignota, pues han comprobado mediante biopsia que permanece en ellas inalterable la cantidad de tejido elástico.

La aparición ya citada de cuadros superpo-nibles al síndrome de Cushing por adminis-tración de cortisona y ACTH con estrías de dis-tensión hace pensar que una excesiva produc-ción de hormonas del tipo de estos corticoste-roides, perteneciendo al grupo de los glucocor-ticoides, sea la causa de este síndrome. El color vino-so de las estrías puede atribuirse en algún ca-so a la poliglobulia y cianosis propias del

síndrome y a la tendencia que tienen estos pacientes a la aparición de telangiectasias. Pero también, en otras ocasiones, las citadas ráfagas violáceas aparecen incluso intensamente muy al principio de la enfermedad, cuando aún no se han producido alteraciones hematocirculatorias, o como ocurrió en uno de nuestros casos, en que apenas si existía cianosis y sin embargo las estrías aparecidas tras el estímulo radioterápico no llevaron consigo aumento alternativo de la cianosis y de la cifra de hemáties. Recientemente, WEIL y BERNFELD, que ya habían discutido en diversas ocasiones el papel de la corteza suprarrenal en la patogenia de las "vergetures", habían sostenido que dichas estrías no se deben a una mera distensión de la piel o al desgarro de los tejidos por el aumento del volumen somático, sino sobre todo a la lisis de las fibras elásticas de la piel por un excesivo catabolismo proteico. Comunican estos autores el caso de una muchacha, sin ningún otro síntoma de Cushing, que presentaba doce estrías rojovinosas en caras laterales de vientre, muslos y glúteos, y menos acusados, pero evidentes, en senos y raíces de brazos con eliminación de ceto y oxiesteroides normales. De ello deducen que, o no somos capaces aún de dosificar la hormona catabólica responsable, o bien que es preciso admitir otros factores como la receptividad tisular local, y acaso factores neurógenos, para explicar la aparición de dichas estrías.

PENDE describe la presentación de estrías rojas, otras veces nacaradas, en su "panhiperpituitarismo anterior constitucional de los adolescentes con macrosomia adiposa, ortogenitalismo, megalomastia y estrías rojas", que él cree debidas en estos casos a la excesiva secreción de ACTH prehipofisaria y consecutiva hipersecreción secundaria de cortisona. Todo ello relacionado con las alteraciones del metabolismo de los esteroides, corticales y genitales, y por su intervención en el trofismo del aparato retículoendotelial y de las paredes vasculares. En las estrías rojas existirían, según el citado autor, alteraciones de los pequeños vasos del dermis, los cuales aparecen sin tono y ectásicos, con las paredes infiltradas y con el conjunto, el tejido elástico y el colágeno comprometidos. La misma localización en las regiones cutáneas más sexualizadas hace pensar que dependan del aumento de tales hormonas más o menos modificadas, los cuales actuarían inhibiendo el tejido colágeno y elástico del dermis y de los capilares cutáneos. Es posible—sigue PENDE—que exista un hiperpituitarismo del lóbulo intermedio concomitante que reforzaría la pigmentación. En uno de nuestros casos hemos estudiado la circulación arteriolar durante la fase de desaparición de las estrías en zonas alejadas de las mismas (ya que por dificultades técnicas no pudo realizarse en los lugares afectados) sin encontrar en el fotopletismoesfigmograma alteraciones de tipo arteriolar.

3) El tercer elemento que puede considerarse como patognomónico es la *hipertricosis*. Principalmente localizada en el labio superior y mentón, en ocasiones obliga a las mujeres a rasurarse: ello puede ir asociado a caída del cabello. En el tronco es más discreta, localizándose en región intermamaria y zona pubiumbilical; adopta entonces la forma losángica masculina. En el dorso puede aparecer de forma aislada. Dada la preponderancia de la enfermedad en el sexo femenino, es un síntoma clínico muy llamativo. En el hombre puede aparecer, según algunos clínicos, el carácter inverso de la feminización. Es conocida la constancia de este síntoma en el síndrome suprarrenogenital de Apert-Gallais, que tantos puntos de contacto presenta con casos no típicos del S. de C. En ambos, la etiopatogenia parece ser la misma: un exceso de corticoides andrógenos o estrógenos, los cuales, según THIEBAUT, tendrían sobre todo influencia sobre los caracteres sexuales secundarios. Parece que como estos esteroides serían independientes de la córticoestimulina hipofisaria, el hallazgo de virilismo o feminismo bastante marcado puede tener valor para colegir una génesis primitivamente suprarrenal de la enfermedad.

Las *alteraciones genitales* (amenorrea, atrofia mamaria, atrofia testicular e impotencia) pueden ser en parte secundarias a esta hiperfunción de esteroides gonadales sin olvidar la posibilidad de un origen central por hipogonadoestimulina.

La *alteración del metabolismo glucídico* (disminuida tolerancia para los h. de c. hasta auténtica diabetes insulin-resistente) puede deberse tanto a un exceso de hormona hipofisaria como a un exceso de esteroides glucoactivos corticales, que actuarían sobre la neoglucogénesis de las grasas y prótidos y sobre la fosforilización de los carbohidratos (VERZAR).

Con carácter secundario, pero de gran valor para algunos clínicos, encontramos la *osteoporosis generalizada*. Se revela a veces por tenaces dolores dorsolumbares o de los miembros y por una cifosis cérvicodorsal, que el acúmulo graso hace aún más ostensible. Con mucha frecuencia permanece latente y sólo es descubierta por radiografía, especialmente en el raquis. La interpretación que se ha dado de este síntoma varía de unos autores a otros, y así, PARDI, DE SALCEDO y otros creen que radica en una hiperfunción de las paratiroides que podría ser consecutiva a un aumento de la paratoestimulina, si no desmostrada al menos sospechada. Cuando es muy acentuado el síntoma es tan destacado que puede dar nombre a la enfermedad (obesidad osteoporótica de RUTISHAUSER). Pero llegó a identificar una variedad paratiroidea del síndrome de Cushing. SUSSMAN y COPEELMAN admiten que constituye un signo patognomónico. Por lo general no se hallan signos clínicos, hematológicos ni anatómicos de hiperfunción para-

tiroidea; además, el efecto estimulante de la prehipófisis sobre las paratiroides es bastante leve (RIVOIRE). CAMERON niega también la existencia de una paratoximulina. RUTISHAUSER, FREIBERG y GRANT, entre otros, creen que con mucha probabilidad se puede excluir a la prehipófisis de la génesis de la osteoporosis cushingoides.

Recordando la esencia de la osteoporosis en general, parece incuestionable la participación del cortex adrenal. Así, mientras en la osteomalacia la decalcificación está en relación con una insuficiente fijación del calcio y fósforo por alteración del recambio mineral, en la osteoporosis los minerales no se fijan por la mala calidad o la insuficiencia de la trama proteica del hueso, secundarios a un defecto del anabolismo o catabolismos proteicos (LICHTWITZ). Los glucocorticoides alteran el anabolismo proteico sustrayendo aminoácidos para la síntesis hidrocarbonada en la neoglucogénesis, y son en cierto grado, cuando se segregan en exceso, responsables de preparar el substrato para la decalcificación.

Consecuencia de la osteoporosis es la frecuente aparición de *nefrolitiasis* (MARANÓN, 5 por 100 de los casos; DEL CASTILLO y cols., 10-15 por 100) y quizás la *hipersomnia* (SALCEDO) y la *voz bitonal* (FURTADO). El mismo obstáculo de la síntesis proteica sería también el origen de los *trastornos tróficos cutáneos* (incluso las eritroestrias) como la sequedad de la piel, el acné, estrías purpúricas de las uñas, telangiectasias, tendencia a las equimosis, frialdad de pies y manos, aspecto marmóreo de piel y edemas periféricos, así como la atrofia muscular que justifica la *astenia* y la *adynamia* (astenia muscular de ALBRIGHT). La *hipertensión arterial*, aunque muy frecuente, no se considera por la mayoría de los autores como patognomónica (aunque SCHACHTER la encuentra en el 87 por 100 de sus 69 observaciones y LEVINE y WEISBERG consideran que es el síntoma que se presenta con mayor frecuencia). Generalmente es moderada (17/10 : 18/11), no dejando de sorprender, especialmente en individuos jóvenes, que se establezca por brotes sucesivos para quedar permanente en cifras no muy altas. En otras ocasiones continúa elevándose hasta ser la causa de la muerte; en estos casos es frecuente hallar en la autopsia signos de nefrosclerosis maligna (LANGERON y METZGER). La frecuencia de la hipertensión en el hipercorticalismo suprarrenal y su aparición en addisonianos tratados con dosis excesivas de desoxicorticosterona (THORN y FIROR, DE GENNES y colaboradores, SELYE, etc.), lo que tiene el valor de un experimento, indica la responsabilidad de los mineralcorticoides.

Si, como CUSHING piensa, la vasopresina se elabora por las células basófilas para ser transportada después al lóbulo posterior, es evidente que un adenoma basófilo podría, "per se", originar una hipertensión. Sin embargo, con DAL-

TA VOLTA y otros pensamos en la importancia preeminente del cortex adrenal.

La *poliglobulia* de grado moderado que se encuentra en más de un tercio de los casos parece ser el único síntoma que exige la intervención directa de la hipófisis a través de la supuesta hormona eritropoyética, estimulante de la actividad de la médula ósea. STEPHAN invoca una acción suprarrenal de inhibición sobre la hemocateresis esplénica, citando casos de poliglobulia curados con la extirpación de una adrenal. Para otros autores (SALCEDO, DOROT, DAVID), más que de origen hipofisario sería de este tipo hipotalamohipofisaria. Nos es conocido el hecho de que la lesión o excitación de los núcleos tuberales motivaría policitemia, y que si se verifica su extirpación se producen anemias. Precisamente HEIBECKER reproduce un síndrome vecino al Cushing por lesión del núcleo paraventricular. Presentamos un caso sin considerarlo netamente de Cushing, pero con rasgos evidentes de estos enfermos, que presentaba un cuadro típico de policitemia.

Las otras alteraciones hemáticas (leucocitosis con linfopenia y eosinopenia) son probablemente la consecuencia de la acción de las hormonas glicoactivas corticales sobre el tejido linfático, recientemente puesta en evidencia, y que tanta importancia tendría en los fenómenos inmunitarios (WHITE y DOUGHERTY). En otro de nuestros casos se ha hecho la investigación del tamaño linfocitario, observando, como era de esperar, una disminución del tamaño de estos leucocitos.

Suele hallarse *hipercolesterolemia*, y sobre todo aumento de los *17-cetosteroides* y de los *11-oxisteroides*, que parecen estar constantemente elevados en el síndrome de Cushing. Sin embargo, se ha encontrado hipocolesterolemia tras la administración de ACTH, y nosotros, en algunos de nuestros casos, encontramos cifras muy reducidas.

Cuando el S. de C. es originado por adenoma basófilo, JORES-BARTELHEIMER encontraron tasas elevadas de córticoestimulinas, pero su técnica es poco segura.

Las alteraciones de *fondo de ojo y campos visuales* no son frecuentes y, al presentarse, hacen pensar en la realidad de un adenoma basófilo (uno de nuestros casos, con mejoría de hemianopsia temporal tras radioterapia hipofisaria): la literatura consigna su extremada rareza (JONAS). Para nosotros no es infrecuente que se produzca un desprendimiento retiniano por posible causa anterior edematoso.

Las *modificaciones psíquicas* acusan sensibles alteraciones de la personalidad y del humor. Generalmente, en el sentido de la apatía con tendencia jocosa; en otras ocasiones, cuadros depresivos acompañados de angustia; a veces, crisis de irritación con impulsos y hasta agresividad morbosa. En casos graves se han descrito verdaderas psicosis, formas de reacción exógena, con intensa confusión mental, o

psicosíndromes de tipo diencefálico funcional u orgánico.

FURTADO cree que las alteraciones psíquicas cushingoides tienden hacia la apatía, al humor eufórico e indiferente, acompañado de una irritabilidad más o menos mansa. RIMBAUD, en dos observaciones, encuentra estado confusional con agitación psicomotora dominando el cuadro. Según SCHLESSINGER y HORTWITZ, son frecuentes los estados depresivos. Estas alteraciones psíquicas tendrían un origen hipotalámico. BLEULER insiste sobre la falta de oposición entre las alteraciones psíquicas del Cushing y del Addison. Como es sabido, ambos cuadros clínicos presentan muchos puntos contrapuestos, pues si es cierto que el Addison es una insuficiencia adrenal, el Cushing, sea cual fuese su origen, traduce en gran parte el cuadro de una hiperfunción córticosuprarrenal. Y, sin embargo, las alteraciones de ambos síndromes no son contrarias, sino más bien idénticas, por tratarse de una reacción de la personalidad y no de los órganos.

En una reciente comunicación, STARR hace un estudio sobre 53 casos: en un 60 por 100 de ellos encuentran cambios en la personalidad. Los cuadros más frecuentes en orden decreciente fueron: depresión severa, franca psicosis, nerviosismo e irritabilidad, retardo mental, intento de suicidio, ansiedad e insomnio, confusión crónica, convulsiones y euforia. Ello estaría en relación con lo observado por HOEFER y GLASER sobre el efecto del ACTH sobre el nivel afectivo y la actividad de relación y hace pensar en una supuesta base química de ciertas psicosis. En nuestra modesta casuística, como veremos luego, encontramos grandes puntos de contacto con las observaciones de STARR.

Los exámenes radiológicos pueden tener una importancia de primordial orden en la indagación de la etiología del síndrome. En lo referente a la *silla turca*, no hay que esperar demasiada información, ya que en general el adenoma basófilo, cuando existe, es demasiado pequeño para deformarla. Lo más frecuente, sin embargo, es el discreto aumento de ella. El interés parece centrarse sobre la radiografía de las suprarrenales mediante las técnicas previas de neumorrión, especialmente siguiendo el proceder de RUIZ RIVAS, que permiten en algunos casos poder objetivar las modificaciones de volumen de las cápsulas adrenales.

## II

### ESTUDIO DE NUESTRA ESTADÍSTICA.

En el cuadro que insertamos hacemos un resumen de las características más importantes que presentaban los enfermos por nosotros revisados y estudiados.

Creemos que la reunión de ellos en forma tabulada hace más fácil el darse cuenta de los sí-

tomas que con más frecuencia presentaban, así como también de aquellos que más raramente aparecían.

Tras esta revisión, en la que conjuntamente hacemos una breve discusión, incluimos el estudio de algunos de los casos que creemos de mayor interés.

**Edad.**—La edad de presentación es muy variable. El caso más joven que presentamos es de unos diez años y el de mayor edad de setenta años. Hay, sin embargo, como es de observación general, un predominio indudable de la edad media de la vida.

**Sexo.**—Predominio abrumador, en nuestra casuística, del sexo femenino, 16 casos, por tres tan sólo del sexo masculino.

**Obesidad.**—Predominantemente central y bastante intensa en la mayoría de los casos, en algunos de los cuales se llegó hasta los 118 kilos.

**Hirsutismo.**—Existente en la mayoría de los casos y con una localización preferente en labio superior, en sotabarba y en pubis, adoptando en las mujeres la forma romboidal masculina. El hecho, ya citado, de una correlación entre hiperfunción suprarrenal e hirsutismo (en cuanto a la intensidad de éste) nos hace pensar en una mayor participación hipofisaria en nuestros casos, en los que, como decimos, aunque existente, no fué muy intensa esta hipertricosis.

**Cefaleas.**—En casi todos los casos se presentaron cefaleas de unas características especiales, lo que hace pensar en una etiología común, constituyendo lo que hemos denominado *hipertensión selar*, y sobre la que venimos insistiendo últimamente. La localización es preferentemente en ambas sienes, que el enfermo se señala con los dedos pulgar e índice cuando se le invita a describirla, y como una sensación continua de peso y opresión interna que llega a alcanzar grados de alta intensidad y a veces llega a verdaderos paroxismos. Su respuesta—hasta desaparecer a veces—with las sustancias frenadoras de la hipófisis, su exacerbación tras las primeras sesiones radioterápicas y su localización, nos hacen pensar en una causa hipofisaria por trastornos vasculares a nivel de dicha célula pituitaria por conflictos de espacio entre continente y contenido.

**Estrías violáceas.**—Al ser uno de los síntomas que se consideran como cardinales, se presentan en casi todos nuestros casos. En uno de ellos existían estrías nacaradas y por la coexistencia de intensas cefaleas, y pensando en una causa, como ya hemos indicado, de origen hipofisario, creímos indicado hacer tratamiento radioterápico. Pudimos observar la exacerbación de las cefaleas y la conversión, en pocos días, de estas estrías nacaradas en las clásicas eritroestrías del morbus Cushing. Considerando que en esta primera fase de la radioterapia el efecto—como es sabido—es estimulante, nos parece fuera de duda que este síntoma tiene su causa primaria en la hipófisis. Dada la extra-

ordinaria rareza de este caso y su desusado interés para poder colegir la etiopatogenia del síntoma de las estrías, intentamos hacer un estudio de la circulación arteriolar a nivel de dichas estrías, no siendo ello posible por dificultades técnicas de adaptación del microscopio capilar a la zona afecta. En el reborde ungueal el pletismoesfigmograma fotográfico dió un resultado normal. Lo que nos hace pensar o que el trastorno circulatorio sólo se hace a nivel de las estrías o que existiría una sobreproducción de hormona melanófora que ejercería su acción más acusadamente en las zonas descritas o que su acción se hiciera más ostensible por la relación anormal originada por los corticoides. Es decir, que es posible pensar en un origen distinto para las estrías (cortical) que para su coloración (h. hipofisaria), ya que no es infrecuente la presentación de ambos síntomas de modo aislado.

*Cifosis.*—En siete de nuestros casos había evidente cifosis. La radiografía enseñó en algunos de ellos una evidente decalcificación. El trastorno óseo originaba en varios enfermos dolores acusados a nivel de la región dorsal que respondían a la terapéutica por hormonas gonadales y por la vitamina D.

*Trastornos genitales.*—La amenorrea era muy frecuente. Se presentaba en cinco de los casos que estaban aún en edad genital. El cuadro apareció tras menopausia en otros dos. Había hipoplasia genital en tres femeninos y en dos masculinos. En aquellas enfermas en que sus períodos persistieron, éstos fueron siempre escasos e irregulares.

*Tensión arterial.*—En la mayoría de los casos era normal. En cuatro había una hipertensión con elevación de la presión mínima muy notable.

Las telangiectasias se hallaron frecuentes en siete enfermos.

*Fondo de ojo.*—Era normal en gran parte de ellos. En otros, y coincidiendo con el aumento probable de la hipófisis, había reducción de los campos temporales; en ocasiones se llegó a la hemianopsia y en algún caso hasta la amaurosis por compresión óptica, dando lugar a una atrofia papilar descendente. Estasis papilar hubo en dos casos. En uno de los recogidos había un desprendimiento retiniano, que ya hemos observado en más de una ocasión, como consecuencia (así lo estimamos) de un estado edematoso anterior.

*Trastornos psicogénos.*—Habíamos observado el psiquismo variable, pero anormal, de la mayor parte de los enfermos de Cushing. El hecho de que la administración terapéutica de ACTH haya desencadenado respuestas de orden psicogénico superponibles a las que nosotros encontramos en nuestra casuística y a la de otros (STARR), le dan a este problema una cierta actualidad.

*Trastornos en la palabra y en la marcha.*—De los 19 casos que presentamos hay algunos

que reproducen casi idénticamente lo encontrado en los enfermos tratados con ACTH. En efecto, nosotros encontramos crisis con dificultad para hablar tal como la disartria descrita tras la terapéutica con ACTH. Asimismo, marcha anormal, apoyándose un pie en el palo de una silla, la cual rastreaba, y el otro apoyándose normalmente en el suelo. Esta enferma (historia núm. 3.627) tenía, por otra parte, conservados todos los movimientos. En otros enfermos, sensación imperiosa de caminar, que les obliga a marchar de modo casi incontenible (historia núm. 4.719).

*Trastornos del sueño.*—En uno de nuestros casos había una sensación y tendencia irreprimible al sueño. Podría relacionarse ello con lo pensado por HOEFER y GLASSER acerca de la acción narcotizante de los esteroides descrita por SELYE. En otros de nuestros enfermos había un insomnio pertinaz (historia núm. 2.330).

*Tentativas de suicidio.*—En uno de los casos descritos hubo intentonas de suicidio que se tornaban otras veces en deseos fraticidas (historia núm. 3.627). En un enfermo típico de Cushing no recogido en esta estadística también se presentaron tentativas claras de suicidio, por lo que la enferma hubo de ser internada. STARR cita en su estadística un caso de atentado contra sí mismo.

*Astenia, cansancio y dolor retroesternal.*—Algunos de estos síntomas tienen un indudable fondo orgánico, como ya hemos indicado en la primera parte de este trabajo al describir el cuadro clínico; son, desde luego, síntomas muy frecuentes en casi todos los casos aquí descritos. Algo similar hemos observado con el *dolor precordial*.

*Crisis de risa y llanto.*—En una de nuestras enfermas se presentó una crisis de risa y llanto intensos, durante el sueño, que duró más de quince minutos la primera, a la que sigue el llanto. En esta situación despertó, permaneciendo durante unas horas en un estado de gran inquietud y congoja.

En el indicado trabajo de HOEFER y GLASSER se hace un estudio simultáneo de los registros electroencefalográficos. Observan la presentación de ondas anormales con lentificación de su frecuencia. Examinan las posibilidades teóricas de la producción de tales variaciones: alteraciones en el metabolismo de los h. de c., interferencia en el ciclo de la acetilcolina, retención acusa, disturbios en el balance del potasio, alcalosis, posible efecto tóxico de los esteroides (acción anestésica de Selye ya citada) e hipertensión.

Es indudable que son muchas las alteraciones originadas, y por ello muchos de los factores que puedan intervenir, dependiendo posiblemente, por una parte, de la intensidad de cada una de estas alteraciones, y por otra, de la especial reacción de la personalidad afectada. No olvidemos que en nuestra estadística los tres casos masculinos que presentamos fueron casi

los exclusivamente exentos de sintomatología psíquica.

*Pseudocyesis.* — Posiblemente ocasionado por el aumento notable de la grasa abdominal y la amenorrea concomitante con la enfermedad, hubo una enferma que pensó en un embarazo que nunca llegó a prosperar.

*Trastorno en el metabolismo de los h. de c.* — En nueve de nuestros enfermos había claras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en el sentido de una curva de silueta diabética o diabetoide.

*Metabolismo lípido.* — La cifra de colesterina fué normal en la mayoría de los casos; en algunos de ellos fué sorprendentemente baja y en franca disociación con los valores de M. B.

La administración de ACTH sabemos determina una elevación de los valores de la glucemia y una tendencia hacia la diabetes. Asimismo se ha demostrado el descenso de las cifras de colesterina. Esto podría ser en cierto modo la explicación de los hechos observados por nosotros.

La cifra de *metabolismo basal* es muy variable, así como la misma tras la administración de una cierta cantidad de proteínas con el objeto de determinar la A. D. E. En general, podemos decir que hay una tendencia hacia los valores negativos, aunque no es infrecuente tampoco el que sean ligeramente positivos (12 por 100 el más elevado en nuestra estadística).

*Valores sanguíneos.* — Las cifras de hematies y leucocitos poco oscilan sobre la normalidad. Hay, sin embargo, una tendencia hacia la poliglobulia. Aparte de los casos presentados, hemos tenido uno de policitemia vera con una cifra por encima de los 7 millones de hematies, en el cual había claras estriás de distensión y una silla turca grande. Ello hace colegir las posibles relaciones entre morbus Cushing y policitemia, y nos obliga a recapacitar sobre el posible papel de la hipófisis en la regulación de la cifra de hematies. Sin embargo, como es sabido (FEIGIN y GORDON), actúa más bien como fino aparato de adaptación de la cifra hemática según las diferentes circunstancias (en la altura, los conejos hipofisectomizados tardan más en hacer la elevación compensadora de la cifra de sus eritrocitos).

En uno de nuestros enfermos hemos estudiado la curva de Price-Jones para los linfocitos. Encontramos, como era de esperar, una disminución del tamaño de los mismos, achacable sin duda a un aumento del ACTH circulante.

La prueba de los eosinófilos en dos enfermos fué invertida en uno de ellos, por lo que repitióse, obteniéndose el mismo y sorprendente resultado.

*Velocidad de sedimentación.* — Hemos encontrado una cifra elevada en toda nuestra casuística. En la mayoría, si no en todos, no ha podido encontrarse una causa de tipo inflamatorio que lo justificase, a pesar de la supuesta fragilidad, para las infecciones de estos enfer-



Fig. 1.—Radiografía de silla turca de un enfermo con hábito de Cushing y afecto de una policitemia vera.

mos. Por ello pensamos que pudiese haber una disproteinemia por el mismo efecto de la acción hormonal (ACTH). Efectivamente, se ha de mostrado experimentalmente (CAMPBELL y colaboradores) un aumento de la V. de S. en los perros a los que se les suministraba la hormona adrenocorticotropa, aparte de otros trastornos tales como diabetes intensa, que podrían llevar a la muerte por acetonemia. Se estudió en uno de nuestros enfermos la cifra de proteínas, encontrándose una cantidad total normal, pero una relativamente alta de globulinas: 3 gramos, con valores parciales de alfa, 1,05; beta, 1,74, y gamma, 0,9. La cifra de fibrinógeno era de medio gramo, no tan alta como han encontrado los autores citados tras la administración de ACTH.

La cifra de globulina gamma estaba, como podemos observar, algo descendida, y es posible que ello guarde alguna relación con la facilidad que para las infecciones se describe como frecuente en la enfermedad de Cushing. El aumento de la V. de S. sería secundario a la disproteinemia que hemos señalado.

*Respuesta al tratamiento.* — En general, hay síntomas que responden mejor que otros al tratamiento. Los frenadores de la hipófisis tienen un efecto más o menos acusado sobre las cefaleas. El tiroides, por esta misma acción, es a veces efectivo, y algo similar podemos decir de estrógenos y andrógenos.

Ya hemos indicado la acción de la radioterapia, que en general da lugar a remisiones que pueden durar varios meses y a veces incluso años.

No tenemos experiencia de la suprarrenalectomía ni del efecto de la cortisona.

### III

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE ALGUNOS CASOS.

A continuación hacemos una descripción más detallada de la historia clínica de algunos de los

casos que consideramos de más interés y a los cuales nos hemos ido refiriendo en el curso de la breve referencia y discusión de los síntomas fundamentales del morbus Cushing.

1. Historia núm. 2.330.—A. B. M., de treinta años, natural de Alfacar (Granada), de profesión, su casa. Fecha de ingreso, 9 de abril de 1947.

Hace dos años nota la aparición de cefalalgias fron-



Fig. 2.—Radiografía de silla turca de la enferma núm. 1.

tales con fotofobia y sensación de vértigo. Se hallaba lactando a uno de sus hijos. Así estuvo unos nueve meses, observando que tras un tratamiento estrogénico se adelantaron sus reglas, siendo muy escasas, y quedando tras ello amenorrea. Nota asimismo como si le aprietasen la nuca y la apretaran en la garganta; no obstante, puede deglutar y respirar normal.

Astenia y décaimiento general. Se encuentra intranquila y preocupada al pensar en su enfermedad y en la opinión que de su dolencia pueda tener el médico. Insomnio.

Inflazón abdominal, lo que unido a su amenorrea le hizo pensar en supuesto embarazo.

Menarquia a los diecisésis años. F. M., 34/2-3.

Antecedentes personales y familiares sin interés.

Exploración.—Enferma obesa, cara redonda, de luna llena, congestiva, enrojecida y con numerosas formaciones telangiectásicas en mejillas. Zonas de descamación en facies. Hirsutismo. Poco escaso en cabeza, muy frágil. Abotagamiento de párpados. Mucosas discretamente clianóticas. Ojos, algo propulsados y brillantes. Piel en general áspera con descamación y con aumento de los folículos pilosos.

Tórax: Cifosis discreta. Percusión y auscultación normal. Tonos cardíacos apagados: 74 p. r. Tensión arterial, 17/11.

Abdomen: Globuloso, saliente sobre el nivel del tórax. Estrías violáceas en ambos flancos. Red venosa manifiesta. No hígado ni bazo. S. N., normal.

Radiografía de tórax, normal. Radiografía de silla turca, normal (fig. 2). Discreta osteoporosis craneal. Radiografía lateral de columna dorsal, cifosis y decalificación vertebral.

Exploraciones complementarias: Cifra normal de hemáties, leucocitos y hemoglobinas. V. de S. (1-2). Orina, normal. M. B., + 4 por 100. Curva de glucemía: 124-180-194.

Se hace un tratamiento con tiroides y estrógenos sin obtener resultado alguno.

Vuelve a los dos años con las molestias aumentadas, persistiendo la amenorrea, habiendo notado poliuria y visión borrosa desde hace un año (fondo de ojo normal). En vista de su estado nos parece oportuno hacer tratamiento radioterápico intenso. Con ello tampoco conseguimos mejoría ni con la adición de andrógenos.

Los nuevos análisis realizados posteriormente indican la constancia y la normalidad de los elementos formes de la sangre y las cifras muy bajas de Westergren. Las curvas de glucemía van haciéndose más altas, siendo normales los valores de fósforo y ácido úrico, que se obtuvieron simultáneamente:

	Glucemia	Fósforo	A. úrico
Basal.....	100	2,85	1,74 mg. %
A los 30 m.....	241	3,2	"
A los 60 m.....	200	3,0	1,80 "
A los 120 m.....	96	3,9	2,60 "

La prueba de eosinófilos fué invertida, en el sentido de un conteo basal de 278 por  $\text{mm}^3$  y 356 por  $\text{mm}^3$  a los 240 m. La cifra de colesterina fué de 115 mg. y la calcemia de 10,5. La cifra de M. B. tuvo pocas oscilaciones, variando muy poco sobre la normalidad, aunque con tendencia a valores bajos.

Es vista de nuevo dos años después, persistiendo sus molestias generales y aumentadas las de región dorsal.

2. Historia núm. 5.378.—M. N. P., de treinta años, soltera, natural de Otura (Granada).

Desde hace un año padecía diarreas de heces lacenticas y malolientes seguidas de la presentación de una erupción facial sin prurito que le duró unos diez días, quedando sólo una febra cula que a veces llegaba a 38°, y que persistía en el momento de ser vista en la consulta al año. Al mes de sufrir estos trastornos tuvo un accidente que la enferma describe así: Duró unas dos

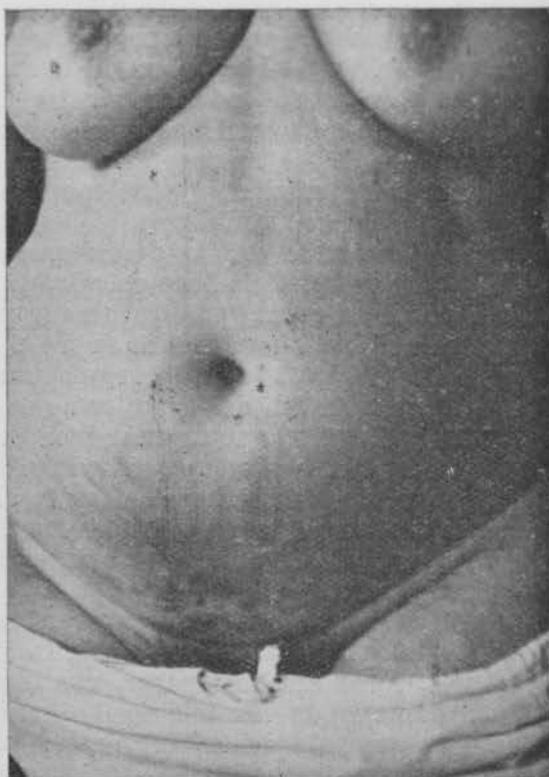


Fig. 3.—Enferma núm. 2: Abundante panículo adiposo, masas grandes y estrías violáceas muy ostensibles.

horas, y tras un breve periodo de pérdida del conocimiento, sigue otro con rigidez de brazos y especialmente de manos, mordedura de lengua, expulsión de espuma por la boca y cianosis en facies sin relajación de esfinteres. Al terminar dicha crisis le restan vértigos, zumbidos de oídos y cefalalgia de localización parietooccipital preferentemente. Ante la persistencia del cuadro

febril fué reconocida, diagnosticándosele de infiltrado pulmonar específico, y siéndole aconsejado reposo y el oportuno tratamiento medicamentoso. Al poco tiempo le repitió un nuevo acceso de características similares al anterior, pero de sólo media hora de duración y de presentación nocturna. Ultimamente ha notado que se le



Fig. 4.—Enferma núm. 2: Radiografía de silla turca.

acentuaron sus vértigos y al mismo tiempo que se le "nublaba" la visión; a veces la sensación vertiginosa iba seguida de sudoración. En la actualidad persisten los vértigos y la febrícula, cefalalgia y acúfenos. Desde que hizo reposo ha notado aumento de peso, incremento del tamaño de vientre y mamas. Tuvo la menarquia a los diecisésis años, siendo la fórmula menstrual de 28/2-3.

Antecedentes personales sin interés. Antecedentes familiares: Padre, muy corpulento, y madre, de corta estatura.

Exploración: Escasa estatura, obesidad de tipo troncular, muy acentuada en la región cervical posterior, mamas y abdomen (fig. 3). Cara de luna llena con expresión infantil. Manos gruesas y pies pequeños. Desarrollo piloso normal, salvo ligero hirsutismo en labio superior. Dientes pequeños, bien implantados, de borde angular. Pulmón y corazón, normales. En abdomen, lo único digno de señalarse es la presencia de abundantes manchas de color rojo vinoso, de distinta longitud, localizadas especialmente en la región suprapúbica y raíz de miembros inferiores. Tensión arterial 11,5/8,5. Taquicardia de 104 p. r. En radioscopía de tórax se encuentra



Fig. 5.—Enferma núm. 3: Radiografía de silla turca en la que se observa el rechazamiento notable de las clínoides posteriores.

lizadas especialmente en la región suprapública y raíz de miembros inferiores. Tensión arterial 11,5/8,5. Taquicardia de 104 p. r. En radioscopía de tórax se encuentra

imagen nodular calcificada en hilio derecho. Radiografía de silla turca (ver fig. 4).

Fórmula hemática: Discreta leucocitosis (8.100). Velocidad de sedimentación, 8-20. En orina, ligeros indicios de albúmina, pigmentos y sales biliares. M. B., + 17 por 100. Campos visuales: Presenta una ligera disminución, más acentuada en lado temporal de ojo derecho. Fondo de ojo, normal.

Se instaura tratamiento con régimen hipocalórico y estrógenos. Al mes ha mejorado de los acúfenos y molestias visuales, habiendo perdido peso. Duerme mejor. Se insiste en el mismo tratamiento. Al año del tratamiento había perdido unos 12 kilos y se encontraba mucho mejor, no habiéndose presentado los referidos ataques.

3. Historia núm. 11.738.—M. T. A., de trinta y cuatro años, casada, natural de Guadix.

Cuando tenía veinte años sufrió un intenso choque psíquico, perdiendo, por la impresión, el conocimiento. Desde entonces viene notando mareos, astenia y pérdida de fuerzas, todo ello acompañado de sudoración y crisis de llanto. Palpitaciones y disnea de esfuerzo desde entonces. Hace dos años que viene notando cefaleas frontooccipitales, más intensas durante la noche, y que decrecen al levantarse. Zumbidos de oídos y visión borrosa con el ojo derecho, que se ha ido acentuando hasta hace un mes, en que tiene amaurosis total. Con frecuencia, vómitos acuosos y biliosos.

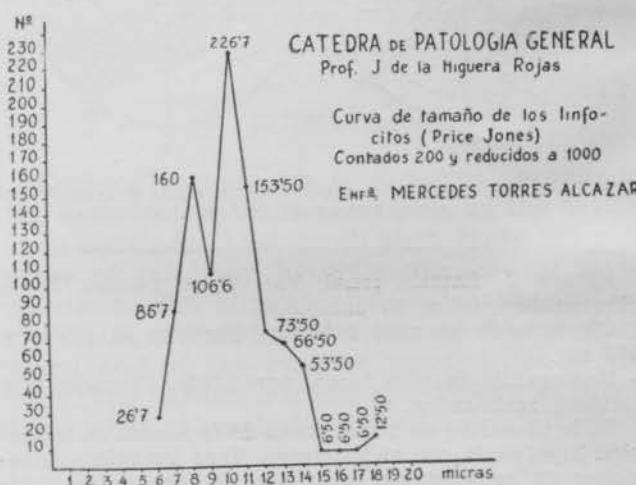


Fig. 6.—Enferma núm. 3: Curva del tamaño linfocitario en la que se observa el desplazamiento hacia la izquierda.

Menarquia a los quince años. F. M., 28/3-4.

Antecedentes personales y familiares sin interés.

Exploración: Enferma de hábito pícnic con abundante panículo adiposo, particularmente en tórax y abdomen. Reparto del vello, normal. Cara redondeada. Buen color de piel y mucosas. Amaurosis completa del lado derecho. Ausencia de reflejo fotomotor derecho.

Tórax: Ensanchado en su diámetro transversal y anteroposterior. Percusión, normal. Auscultación: Refuerzo del segundo tono aórtico.

Abdomen: Muy engrasado. No hígado ni bazo.

Exploración del s. n., normal. La percusión resulta muy dolorosa en la zona frontoparietal izquierda y por encima del arco superciliar de este lado.

Dolor a la percusión y golpeteo en tercera y cuarta dorsal en columna vertebral, que se irradia por el lado izquierdo por una zona de uno a dos espacios intercostales, en los que son dolorosos los puntos de salida de las ramas perforantes. Radiografía de silla turca (figura 5).

Pulso, 64 r. Tensión arterial, 13,5/8,5. M. B., — 5 por 100. A. D. E., — 17 por 100.

Informe ginecológico: Acentuada hipoplasia genital.

Informe oftalmológico: Ojo derecho: Atrofia papilar descendente. Ojo izquierdo: Hemianopsia temporal.

**Amaurosis total del lado derecho (profesor CARRERAS).**

Datos de laboratorio: Morfología sanguínea, normal. V. de S., 14-34. Curva de glucemia, 104-114-134. Orina, normal. Serología de lúes, negativa. Prueba de eosinófilos: Basal, 240 a las cuatro horas de administración; de adrenalina, 40.

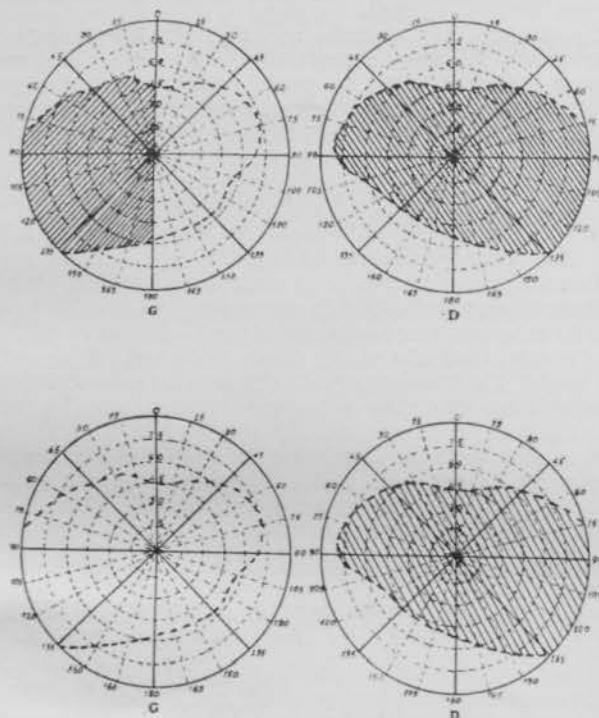


Fig. 7.—Enferma núm. 3: Campimetría antes y después del tratamiento radioterápico.

Prueba de función renal. Van Slyke, normal. Reacción xantoproteica, 30 unidades.

Cloruros en plasma, 540 mg. Cloruros en glóbulos, 172 mg.

Radiografía de silla turca, agrandada. Clinoides posteriores, rechazadas.

Se le prescribe un tratamiento de frenación de la función hipofisaria con radioterapia. Tras las primeras sesiones de radioterapia, aparición de las estriás violáceas, hasta entonces ausentes. Se encuentran en gran número y en situación periumbilical. Tras 4.000 r. (distribuidas en 30 sesiones) la enferma es dada de alta muy mejorada de todas sus molestias y con desaparición casi completa de sus cefaleas. Un nuevo estudio de fondo de ojo nos indica una mejoría total del lado izquierdo, cuyo imagen oftalmoscópica es normal, y siendo también normal el campo visual de este lado, aunque persiste la amaurosis total del ojo derecho (profesor CARRERAS (fig. 7).

Pocos meses después se reanudan sus cefaleas, haciéndose cada vez más intensas y frecuentes. Tras la radioterapia tuvo una amenorrea de cinco meses, tras los cuales presenta una regla de escasa intensidad, pero persistente (poli e hipomenorrea).

A la exploración nos encontramos con una enferma obesa, fundamentalmente de distribución centrógena, y con estriás nacaradas en el abdomen. El resto de la exploración, igual que la citada anteriormente.

En los datos complementarios de laboratorio encontramos normalidad, salvo la persistencia de la V. de S., acelerada: 50-88. La cifra de proteínas totales es de 7,25; albúminas, 3,05; globulinas, 3,70 (alfa, 1,05; beta, 1,74; gamma, 0,91) y fibrinógeno, 0,50.

El examen de fondo de ojo da como resultado una persistencia del estado anterior.

Se hace una prueba de eosinófilos, igualmente muy positiva.

Se estudia el tamaño linfocitario encontrando un des-

plazamiento a la izquierda, es decir, un tamaño medio menor del normal (fig. 6).

Iniciase un tratamiento con para-oxi-propiofenona y estrógenos con resultado mediocre, por lo que se insiste en nuevo tratamiento radioterápico. Se reproduce de nuevo el mismo cuadro que tras el tratamiento anterior: se acentúan los dolores de cabeza tras las primeras sesiones y aparecen las estriás violáceas. Se intenta hacer un estudio de las arterias en la zona de las estriás, que por dificultades técnicas no pudo llevarse a cabo, el fotopletismograma en reborde ungual es normal. Tras el tratamiento radioterápico la enferma mejora y es dada de alta.

Durante la estancia en nuestro Servicio tuvo una noche, durante el sueño, una crisis de tan intensa risa que duró unos quince minutos, seguida después de llanto—que dura breve tiempo—, tras el que la enferma recobra la conciencia, presentando entonces una situación depresiva con estado de congoja que dura unos minutos. En estos momentos no tenía cefaleas.

4. Historia núm. 3.627.—E. L. M., de catorce años, de Purchena (Almería).

Hace unos cuatro años comenzó a notar sensaciones parestésicas en miembros superiores y a veces la impresión de ser recorridos sus miembros por sacudidas eléctricas. Poco después la enferma manifiesta no poder andar normalmente, pero podía hacerlo apoyando un pie en una silla y el otro en el suelo. Hace cinco meses, y a consecuencia de un choque psíquico (la muerte de un familiar), pierde de nuevo la facultad para andar normalmente (ya se había recuperado de la situación anterior) y al mismo tiempo observan sus familiares que pierde la palabra, durándole este cuadro unos once días. La enferma dice que en ocasiones pierde la visión de un modo parcial, haciéndose nebulosa y acompañándose ello de un cierto grado de exoftalmia. Durante estas crisis la enferma sufre variaciones de su psiquismo, encontrándose presa de un estado eufórico exagerado; en otras ocasiones se arroja al suelo, profiriendo palabras infantiles. Hace unos veinticinco días, y estando en una fase de normalidad, comienza a dirigir improperios a sus familiares, siente después deseos fraticidas—todo ello durando como un cuarto de hora—, pasado el cual se opresiona la cabeza entre las manos y siente deseos de suicidio.

Este estado, menos marcado, se le repite en varias ocasiones.

Menarquia a los trece años. F. M., 28/3-5.

Antecedentes personales sin interés. Antecedentes familiares: Padre, con hábito de Cushing, con cefaleas y radiografía de silla turca aumentada de tamaño (fig. 8).

Exploración: Se trata de una enferma con carácter infantil, fácilmente impresionable, con crisis depresivas y eufóricas alternantes. No sabe leer ni escribir. Siente opresión en el cuello, "como si le quisieran cortar el hilo". Tiene temores de cometer "algún extravío, coger



Fig. 8.—Enferma núm. 4. Radiografía de silla turca.

alguna persona y matarla". Al interrogarla le vienen, según dice, muchas ideas a la cabeza, lo cual le hace cambiar a veces de conversación.

Somáticamente es una enferma de constitución dis-tróficoadiposa con una distribución de esta grasa, predominantemente central. Buena coloración de piel y mucosas. Se aprecia una pequeña tumoración en región cervical anterior, correspondiente a tiroides, de mediano tamaño y de escasa consistencia.

Tórax: Mamas hipertróficas. Auscultación y percusión normal: 100 p. r. Tensión arterial, 14,5/9.

Abdomen globuloso, con abundante panículo adiposo, de palpación difícil. No hígado ni bazo. Numerosas estrias rojovinosas en abdomen.

Exploraciones complementarias: Nada anormal a la exploración radioscópica de tórax. Peso, 64 kilos. B. M., —17 por 100. A. D. E., —9 por 100. Curva de glucemia, 95-116-113. Morfología sanguínea, normal. Velocidad de sedimentación, 15-45. Tiene un fondo de ojo normal, pero los campos visuales están reducidos moderadamente. La radiografía de silla turca es mediana.

Se le hace un tratamiento con tiroides y estrógenos con el cual nada mejora, volviendo a los pocos meses con igual sintomatología.

#### RECAPITULACIÓN.

Hemos hecho una revisión de la enfermedad, o mejor, del síndrome de Cushing, y simultáneamente un estudio de nuestra casuística, valorando los síntomas que estimamos más sobresalientes en esta entidad morbosa.

Creemos que en esta dolencia se ponen claramente de manifiesto los diversos grados con que el organismo puede responder—de forma tan variada—según la especial disposición constitucional del individuo. Es decir, que el cuadro clínico que nos encontramos será el producto de las posibilidades reaccionales del individuo, lo que nos explicará el que nos hallemos a veces con procesos en los que la respuesta adrenal sea predominante y otros en que la respuesta de esta glándula sea más perezosa. En este caso el cuadro será bien distinto del primero. Aun dentro de la propia capacidad reaccional de las adrenales habrá en unos casos predominio de unas u otras hormonas corticales (síndrome córtico-metabólico, síndrome adrenogenital).

Lo que parece constante, al menos así lo interpretamos del estudio de nuestra casuística, es la hiperfunción hipofisaria que como glándula rectora puede hacer aparecer un cuadro tan proteiforme como es el descrito por CUSHING. En la mayor parte de los casos hemos de considerar, pues, a esta glándula como la causa primordial, el primus movens que ha de poner en marcha el cuadro cushingoide. Las posibilidades reaccionales del organismo harán el resto, dando lugar a este o aquel aspecto clínico, tan separados unos de otros, y que a veces tendrán tan sólo la coincidencia de un punto único.

En este caso, como en tantos otros de la patología, será el mismo enfermo el que moldee su propia enfermedad.

#### BIBLIOGRAFIA

- CAMPBELL, HAUSSLER, MUNROE y DAVIDSON.—Endocrinology, 53, 134, 1953.  
 CAÑADELL.—"Suprarrenales, fisiopatología y clínica". Editorial Daimón. Barcelona, 1953.  
 CAZZOLA.—Endocrin. Scz. Nutr., 20, 258, 1951.  
 DEL CASTILLO.—"Virilización suprarrenal". El Ateneo. Buenos Aires, 1944.  
 DE SALCEDO.—Bol. Inst. Pat. Méd., 6, 51, 1951.  
 DOUGHERTY y WHITE.—Endocrinology, 35, 1, 1944.  
 FRIGG y GORDON.—Endocrinology, 47, 364, 1950.  
 FOGLIA y MAZZOCO.—Compt. Rend. Soc. Biol., 127, 150, 1938.  
 FURTADO.—Acta Endocrinol. Iber., 2, 23, 1952.  
 GODLEWSKI.—Monde Medical, 55, 938, 53, 1952.  
 HENCH, KENDALL, SLOCUMB y POLLEY.—Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 24, 181, 1949.  
 HIGUERA ROJAS y GÁLVEZ MONTES.—Rev. Clin. Esp., 38, 1, 1950.  
 HIGUERA ROJAS.—Rev. Clin. Esp., 50, 84, 1953.  
 HOEFER y GLASSER.—Journ. Am. Med. Ass., 143, 620, 1950.  
 LEVINE y WEISBERG.—Clin. Endocrinology, 2, 160, 1950.  
 MARAÑÓN.—"Manual de diagnóstico etiológico". Espasa-Calpe. Madrid, 1950.  
 MARAÑÓN.—"Manual de enfermedades endocrinas y del metabolismo". Edit. Hachette. Buenos Aires, 1939.  
 MARAÑÓN y ALVAREZ CASCOS.—Bol. Inst. Pat. Méd., 7, 187, 1952.  
 MARAÑÓN y RICHET.—"Estudios de fisiopatología hipofisaria". Libr. Beltrán. Madrid, 1940.  
 PENDE.—Fol. Clin. Int., 1, 309, 1951.  
 PENDE.—Endocrin. Scz. Const., 20, 177, 1951.  
 ROMERO.—"Los síndromes patológicos de las suprarrenales". Madrid, 1951.  
 SELYE.—"Endocrinología". Edit. Salvat. Barcelona, 1952.  
 SELYE.—"Stress". Edit. Acta. Montreal, 1950.  
 SOSKIN.—"Progresos de la Endocrinología clínica". Editorial Científico Médica. Barcelona, 1951.  
 SPRAGUE, POWER, MASSON, ALBERT, MATHIESON, HENCH, KENDALL, SLOCUMB y POLLEY.—Ann. Int. Med., 85, 199, 1950.  
 STARR.—J. Clin. Endocrinol., 12, 502, 1952.  
 WEIL y BERNFIELD.—Bull. Mem. Soc. Hosp. Paris, 11 y 12, 328, 1953.  
 WILHELM y DICKER.—Journ. Am. Med. Ass., 147, 1.235, 1951.

#### SUMMARY

Cushing's syndrome is reviewed apropos of the examination of 19 cases seen by the writer. It is concluded that in all such cases the presence of pituitary hyperfunction seems to be constant. The clinical picture is regarded as the result of that initial action of the pituitary gland and of the reactive possibilities of the body. The various adrenal responses are, therefore, what characterise the clinical picture in each patient.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Auf Grund von 19 beobachteten Fällen wird das Cushing'sche Syndrom revidiert. Bei allen Patienten fand sich konstant eine Hypophysenüberfunktion. Das klinische Bild ist das Resultat dieser anfänglichen Hypophysenwirkung und der eventuellen Reaktionen von Seiten des Organismus. Daher bestimmt die verschiedenenartige Adrenalinreaktion das klinische Bild eines jeden Patienten.

#### RÉSUMÉ

On fait une révision du syndrome de Cushing comme suite de l'étude de 19 cas observés personnellement. On conclut que dans tous il semble y avoir une constante existence d'une hyperfonction hypophysaire. On considère le tableau clinique comme le résultat de cette action initiale de l'hypophyse et les possibilités de réaction de l'organisme. Donc, c'est la réponse adré-nale différente celle qui moule le tableau clinique de chaque malade.

Núm. hist.*	Edad	Sexo Estado	Profesión	Tipo de obesidad	Hirsut.	Ce- faleas	Estrias	Cifosis	Trastornos genitales		Sistema circu- lante T. A.
									—	—	
7.611	45	F./C.	Su casa.	Central, 92 k.	No.	Sí.	Sí.	—	Amenorrea a los 44 años.	125/9	G
7.608	52	F./C.	"	Central.	Alopecia. H. escaso	Sí. P. F.	Sí.	—	Amenorrea a los 45 años.	15/8	G
9.930	39	F./C.	"	Central. 92 k.	Sí.	No.	Sí.	—	Normal.	11,5/8	G
6.613	46	F./C.	"	Central, 118 k.	Sí.	No.	Sí.	—	Histerectomizada a los 35 a.	18,5/10,5	
3.627	14	F./S.	"	Central.	No.	Sí.	Sí.	—	Menarquia 13 años. Normal.	14,5/9	G
8.759	45	F./C.	"	Central, 82,5 k.	—	—	—	—	Irregulares. Escasas.	17/13,5	
2.330	30	F./C.	"	Central.	Sí. P. F.	Sí.	Sí.	—	Amenorrea. Utero pequeño.	17/8	L
4.719	70	F./C.	"	Central, 95,5 k.	—	Sí.	Sí.	Sí.	Menopausia a los 50 años.	20/12,5	
5.322	60	F./C.	"	Central, 76 k.	Sí.	Sí. O.	Sí.	Sí.	Menopausia a los 50 años.	19/9	
5.378	30	F./C.	"	Central.	—	Sí.	Sí.	—	Periodos escasos.	11,5/8,5	
6.726	30	M./C.	Campo.	Central.	—	Sí.	Sí.	Sí.	—	—	13,5/9
8.220	33	F./C.	Su casa.	Central.	Sí.	Sí.	—	—	Normal.	16/12	
8.592	26	F./C.	"	Central.	Sí.	—	—	—	Periodos escasos.	14,5/8,5	L
8.630	10	M./S.	"	Troncul., 72 k. Iso y polidac.	—	—	Sí.	Sí.	Criptorquidia. Pene pequeño.	15/9	
9.234	17	M./S.	Campo.	Modera- da, vien- tre glob.	—	Sí.	Sí.	—	No vello pubis ni axilas. Testes y pene, pequeños.	13/9	
10.090	47	F./C.	Su casa.	Abdom.	—	Sí.	Sí.	—	Amenorrea. Utero pequeño.	11/7	
11.738	34	F./C.	"	Central.	Sí.	Sí.	Sí.	Sí.	Amenorrea. Hipopl. genital.	13,5/8,5	
11.737	24	F./C.	"	Central.	—	—	Sí.	—	Normal.	9/7	
11.739	24	F./C.	"	Central.	Sí.	—	Sí.	Sí.	—	—	

Fondo de ojo	Silla turca	Glucemia	M. B. A. D. E.	V. S.	Coles- terina	Respuesta al tratamiento. Trastornos psicógenos. Observaciones
—	M. G.	—	— 11 % — 2,7	38-63	189	Bocio mejora con tiroxina. Comienza con disnea y sensación de bolo retroesternal hacia menopausia.
—	M.	—	— 14 %	21-43	180	Bocio nodular, mejora con tiroides. Somnolencia. Comienzo: menopausia.
—	—	119	— 15 % + 6,9	18-39	240	Dolores articulares vertebrales.
—	G.	163-340-358	— 11 %	23-48	—	Con tiroides, mejora. Comienzo: astenia, disnea y palpitaciones tras interv. Glucosuria. Calcemia, 9,2.
Red. camp. temporales.	M.	95-116-113	— 17 — 9	15-45	—	No mejora con tiroxina. Intensos trastornos psíquicos. Tentativa de suicidio. Bocio.
N.	—	133-195-223	+ 5,5	18-40	—	Obesidad. Precordialgia. Edemas. Depresión. Síndrome de Raynaud. Glucosuria, 9,9.
N.	M. G.	100-241-200	— 1,3	2-4	115 154	Mejora con radioterapia. Comienzo: lactancia. Insomnio.
—	M.	—	— 32 % — 12 %	14-24	—	Mejora con tiroides. Sensación imperiosa de caminar.
—	—	—	—	15-42	—	—
Red. camp. temporales.	N.	—	+ 5,5%	8-20	—	Con estrógenos adelgaza y mejoran sus cefaleas.
—	—	111-137-155	+ 11,3%	9-33	—	Comienza tras reposo por enfermedad de Pott.
Desprendim. de retina.	Aplanada y cerrada.	—	— 5 % — 1 %	17-35	100	Radioterapia, estrógenos y tiroides: mejoría.
—	G.	107-133-149	+ 12 %	21-48	100	Tratada con estrógenos y tiroides.
Palidez pap. Retinitis.	P.	—	— 18 % — 1,5	1-5	179	Ginecomastia. Poli e isodactilia. Temblor de cabeza.
Estasis. Dis- min. concént.	M. G.	—	—	9-25	108	Radioterapia, mejora cefaleas y estasis papilar. Manchas con café-leche.
N.	P. calcif.	126-151-200	— 5,5	35-69	201	Tiroid. y p-oxipropiofenona no mejoran. Pseudociesis.
Amaurosis. Hemianopsia.	Destruída.	102-120-137	— 5 — 17	12-32	—	Mejora con radioterapia y estrógenos. Crisis de risa y llanto.
N.	—	—	—	3-5	—	—
—	—	—	—	22-50	—	—