

Síndrome de Cushing: situaciones especiales

MARÍA JOSÉ GOÑI IRIARTE

Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

CUSHING'S SYNDROME: SPECIAL ISSUES

The present article reviews: Corticotrophin (ACTH) independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia, which is characterized by aberrant adrenal receptors due to either ectopic expression or to overexpression (eutopic expression). Micronodular adrenal hyperplasia, which provokes small pigmented nodules in the adrenal gland with atrophy of the internodal tissue. These nodules may not be visible on imaging tests.

The term subclinical Cushing's syndrome, coined in 1981, should be used in patients with clinically non-functioning adrenal adenomas but who show autonomous cortisol production that is insufficient to generate overt Cushing's syndrome. This entity must be distinguished from preclinical Cushing's syndrome, given that the subclinical form does not necessarily herald the development of symptoms of hypercortisolism.

Cushing's syndrome is uncommon in children and adolescents. Regarding the general incidence of the disease, only 10% of cases are diagnosed in this age group. The most common cause of endogenous Cushing's disease in children older than 7 years is ACTH-dependent Cushing's disease (85%).

The association of Cushing's syndrome and pregnancy is highly uncommon, since hypercortisolism usually causes amenorrhea, oligomenorrhea and infertility due to inhibition of gonadotropin secretion. One hundred thirty-six pregnancies have been described in 122 women, with a gestational age at diagnosis of 18.4 ± 1 weeks.

Key words: Cushing's disease. Bilateral macronodular adrenal hyperplasia. Cushing's syndrome. Subclinical Cushing's syndrome.

Se revisan: la hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral independiente de corticotropina (ACTH), caracterizada por la expresión aberrante de receptores en la corteza adrenal. Como expresión ectópica o hay una expresión amplificada (expresión eutópica). La hiperplasia adrenal micronodular, que cursa con pequeños nódulos pigmentados en la adrenal con atrofia del tejido internodular. Estos nódulos pueden no ser vistos en las pruebas de imagen.

El síndrome de Cushing subclínico, introducido en 1981, debe aplicarse a los pacientes que tienen adenomas adrenales clínicamente no funcionantes, pero con secreción de cortisol autónoma, aunque insuficiente para producir la aparición de un cuadro florido. Conviene distinguirlo del síndrome de Cushing preclínico, dado que no se trata necesariamente de un estado previo a la clínica de hipercortisolismo. El síndrome de Cushing es poco frecuente en niños y adolescentes. De la incidencia general de la enfermedad, sólo el 10% de los casos son diagnosticados en esas edades. La causa más frecuente de síndrome de Cushing endógeno en niños mayores de 7 años es la enfermedad de Cushing dependiente de ACTH (85%).

La combinación síndrome de Cushing y embarazo es muy poco frecuente. Su rareza se debe que el hipercortisolismo habitualmente cursa con amenorrea, oligomenorrea e infertilidad por inhibición de la secreción de gonadotropinas. Se han descrito 136 gestaciones en 122 mujeres, con una edad gestacional al diagnóstico de $18,4 \pm 1$ semanas.

Palabras clave: Enfermedad de Cushing. Hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral. Síndrome de Cushing. Síndrome de Cushing subclínico.

SÍNDROME DE CUSHING POR HIPERPLASIA NODULAR SUPRARRENAL

La hiperplasia nodular es, dentro de las formas de síndrome de Cushing independiente de corticotropina (ACTH), una rara causa de hipercortisolismo.

Incluye tres formas de hiperplasia adrenal perfectamente diferenciadas: la hiperplasia macronodular, la enfermedad nodular pigmentaria (primaria o incluida en el complejo de Carney) y la hiperplasia incluida en el síndrome de McCune-Albright. Cada una de ellas afecta a menos del 2% de los pacientes con síndrome de Cushing, y la relación por sexos es 1:1.

Correspondencia: Dra. M.J. Goñi Iriarte.
Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra.
Irunlarrea, s/n. 31008 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: mgoniiri@cfnavarra.es

Manuscrito recibido el 7-1-2009 y aceptado para su publicación el 9-4-2009.

Hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral independiente de ACTH

Se caracteriza por la expresión aberrante de receptores en la corteza adrenal. Estos receptores normalmente no están (expresión ectópica) o hay una expresión amplificada de receptores habitualmente presentes (expresión eutópica)¹.

El síndrome clínico se evidencia durante la quinta o sexta década de la vida. La mayoría de los casos son esporádicos, pero se han descrito algunos casos familiares. Pueden diagnosticarse en fase de síndrome de Cushing subclínico, a partir de un hallazgo incidental radiológico^{2,3}. Así, un 10-15% de los incidentalomas adrenales bilaterales se consideran que son formas subclínicas de la enfermedad, con una concentración de ACTH no suprimida completamente⁴.

En algunos pacientes, se ha descrito secreción de cortisol mediada por receptores funcionales de membrana para GIP (péptido inhibidor gástrico), lo que da lugar a incrementos transitorios de cortisol tras las comidas, con concentraciones normales en los periodos de ayuno. En pacientes con expresión de receptores V1-vasopresina, el incremento de cortisol ocurre en respuesta al cambio de postura al ortostatismo o a otros estímulos de la vasopresina endógena. La expresión aberrante de receptores betaadrenérgicos se identificó en pacientes con elevaciones de cortisol que coinciden con aumentos de catecolaminas endógenas (en respuesta a ortostatismo, hipoglucemia, ejercicio, administración de isoproterenol etc.). La de receptores LH/hCG se ha descrito en varios casos de Cushing que se desarrolla durante la gestación o en la fase posmenopáusica. Se ha publicado en varios pacientes el estímulo del cortisol tras administración de cisaprida y metoclopramida (agonistas serotoninérgicos 5-HT4) o en combinación con otros posibles estimulantes de receptores aberrantes. Estudios *in vitro* han demostrado la expresión de otros receptores como interleucina 1, leptina y, posiblemente, por otros ligandos no reconocidos hasta ahora.

Las causas de la anormal expresión de estos receptores siguen siendo desconocidas. Los receptores aberrantes también pueden estar en adenomas unilaterales, pero mucho menos frecuentemente que en la hiperplasia bilateral. Además, se han descrito casos de pacientes con enfermedad dependiente de ACTH en los que se ha demostrado expresión de receptores de GIP en la corteza adrenal.

La mayoría de estos receptores ectópicos han sido demostrados en estudios de incubación *in vitro*, hibridación *in situ*, y mediante RT-PCR. Se ha demostrado que el tejido hiperplásico puede expresar simultáneamente múltiples receptores de membrana para factores paracinos-autocinos circulantes e intraadrenales. De hecho, se ha visto que las células de estas hiperplasias producen sustancias de efecto corticotropo por ellas mismas, evidenciando la regulación autocrina-paracrina de la secreción tisular de cortisol⁵.

Se ha desarrollado un protocolo de cribado para detectar estos receptores⁶. Consiste en la determinación de cortisol durante varias pruebas con estímulos que transitoriamente modulan las concentraciones de ligandos para receptores potencialmente aberrantes. Incluye medidas de ACTH, cortisol y otros esteroides y hormonas a intervalos de 30-60 min durante 2 o 3 h. En el primer día las pruebas se realizan después de una noche de ayuno y en posición supina, seguido por un periodo de 2 h de deambulación, para evaluar la modulación por angiotensina II, vasopresina, catecolaminas, pruebas, etc. Después se sigue de una comida mixta estándar para evaluar la respuesta a las hormonas gastrointestinales (por ejemplo, GIP). A continuación se administran 250 µg de ACTH 1-24 intravenoso (i.v.), que sirve como prueba de referencia de la capacidad de respuesta cortical. En el segundo día de estudio se administran 100 µg de gonadolibarina (LHRH) i.v. (modulación por folitropina, luteotropina, LHRH) seguidos por 200 µg de TRH i.v. (modulación por tirotropina, prolactina, TRH). El tercer día de estudio consiste en administrar 1 mg de glucagón i.v., 10 U AVP intramuscular y 10 mg de metoclopramida o cisaprida oral (agonistas de receptores 5-HT4).

Para valorar el resultado, un cambio de menos del 25% de cortisol se define como sin respuesta, un cambio del 25-49% se define como respuesta parcial y un cambio del 50% o mayor, como respuesta positiva.

Si se obtiene respuesta parcial o positiva, la prueba se repite para confirmación y determinación de si otros esteroides, como aldosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, testosterona y estradiol también se modifican. A la vez, se miden también fluctuaciones de otras hormonas potencialmente implicadas como ligandos (catecolaminas, vasopresina, renina/angiotensina II y pruebas durante el test de la postura). Si una respuesta a una prueba es prolongada, puede enmascarar la evaluación de la siguiente prueba, por lo que deben repetirse separadamente.

Después de las pruebas de cribado, pueden realizarse otras pruebas (tabla 1) para confirmar las respuestas o aclarar cuál es la hormona implicada.

En los trabajos publicados con aplicación sistemática de este protocolo de cribado, todos los casos de hiperplasia han tenido respuesta positiva al menos a una prueba, aparte de la correspondiente respuesta a ACTH exógena. Se ha descrito respuesta en algún caso de adenoma suprarrenal y en ninguno de carcinoma.

Una limitación de esta prueba es que no permite estudiar otros receptores de membrana acoplados a proteína G, tales como paratirina, calcitonina, acetilcolina, dopamina, opiáceos, prostaglandina.

Hiperplasia primaria adrenal nodular pigmentada

También conocida como "hiperplasia adrenal micronodular", cursa con pequeños nódulos pigmentados en la adrenal con atrofia del tejido internodular. Estos nód-

TABLA 1. Protocolo de caracterización de receptores hormonales suprarrenales anormales cuando una prueba ha sido positiva en el cribado inicial

Respuesta postural	Receptor de vasopresina Receptor betaadrenérgico Receptor de angiotensina II	Estimulación por vasopresina Estimulación por hipoglucemia insulínica Respuesta postural inhibida por antagonistas de receptor AT1	Inhibición por sobrecarga hídrica Estimulación por infusión de isoproterenol Estimulación por infusión de angiotensina II	Estimulación por infusión de salino Inhibición por bloqueadores beta
Respuesta a GnRH	Receptor LH Receptor FSH Receptor GnRH	Estimulación por hCG o LH Sin respuesta a LH/hCG Sin respuesta a LH/hCG	Sin respuesta a FSH Estimulación por FSH Sin respuesta a FSH	Inhibición a largo plazo por agonistas de GnRH Inhibición a largo plazo por agonistas de GnRH Estímulo inicial por agonistas GnRH y posible inhibición a largo plazo
Respuesta a TRH	Receptor TSH Receptor TRH Receptor prolactina	Estimulación por TSH humana Sin estimulación por TSH humana Estimulación por clorpromazina	Inhibición por T3 y T4 Inhibición por T3 y T4 Inhibición por bromocriptina	
Respuesta a comida mixta	Receptor GIP	Estimulación por glucosa oral, lípidos, proteínas	Sin estimulación por glucosa intravenosa	Inhibición por octreotida Estimulación por infusión de GIP

AT1: angiotensina I; FSH: folitropina; GIP: péptido inhibidor gástrico; GnRH: gonadolibarina; LH: luteotropina; T3: triyodotironina; T4: tiroxina.

dulos pueden no visualizarse en las pruebas de imagen, y el tamaño de las glándulas es normal. El diagnóstico, además, está dificultado porque la clínica puede ser leve y cíclica. Puede presentarse de forma aislada en el 50% de los casos o incluido en el complejo de Carney (un tipo de síndrome de neoplasia endocrina múltiple) que, en esta enfermedad, es la manifestación endocrina más frecuente (otros datos clínicos son lentigos, mixomas, schwannomas, etc.). Se presenta al final de la infancia o la adolescencia; hay descritas varias series de pacientes pediátricos con esta rara enfermedad⁷.

De herencia autosómica dominante, se debe a mutaciones germinales inactivantes de la subunidad I- α de la proteincinasa A (PRKAR1A), localizada en el cromosoma 17q22-24. Están en el 45% de los pacientes con complejo de Carney y en las formas esporádicas de esta hiperplasia. En pacientes con sospecha diagnóstica debe realizarse esta prueba genética.

Estos pacientes muestran una respuesta paradójica del cortisol a la supresión con dexametasona, con un incremento mayor del 50% del cortisol libre urinario (no ocurre en las otras formas de hiperplasia), en relación con un aumento de la expresión del receptor de glucocorticoides en los nódulos, confirmado en estudios *in vitro*⁸.

La alta expresión de sinaptofisina en los nódulos indica el fenotipo neuroendocrino de estas células³.

Síndrome McCune-Albright

La hiperplasia es un hallazgo raro y no siempre en relación con el síndrome de Cushing. Las mutaciones

activadoras en el gen *GNAS1* (mutaciones somáticas poscigóticas), llamadas *gsp* llevan a un aumento de la esteroidogénesis en los nódulos que tienen la mutación. Estas mutaciones están dispersas, con un patrón tipo mosaico, en los distintos tejidos del organismo. Ocurren durante el desarrollo embriológico temprano, que lleva a una dispersión en la distribución de las células que presentan la mutación, lo que conlleva un amplio espectro de fenotipos⁹. La enfermedad puede presentarse en las primeras semanas de vida.

Tratamiento

En general, la adrenalectomía bilateral es el tratamiento de elección. Algunos autores plantean realizar adrenalectomía unilateral, con buenos resultados iniciales, aunque con incremento posterior de la glándula contralateral, que hace necesaria la segunda adrenalectomía. Está la posibilidad de realizar la adrenalectomía por vía laparoscópica, aunque se alarga en estos casos el tiempo quirúrgico, por lo que se puede plantear la opción de realizar la primera adrenalectomía por vía laparoscópica y la segunda por laparotomía abierta¹⁰.

En la forma subclínica no está establecido cuál debe ser el tratamiento, que depende de los síntomas; se aconseja, en la mayoría de los casos, seguimiento anual.

La caracterización de estos receptores aberrantes abre la posibilidad de una aproximación farmacológica como alternativa a la adrenalectomía (tabla 2).

Hay experiencias iniciales de tratamiento con leuprolida, propranolol y análogos de somatostatina, pero

TABLA 2. Posibles tratamientos farmacológicos para receptores anormales en tumores adrenocorticales

Receptor anormal	Tratamiento
GIPR	Análogos de somatostatina. Antagonistas de GIPR
β-AR	Bloqueadores beta
TSHR	Levotiroxina
V1-AVPR	Antagonistas de V1-AVPR
Receptor de angiotensina II	Antagonistas del receptor AT1
LH/hCGR	Análogos de gonadotropinas
5-HT4R	Antagonistas de 5-HT4R

GIPR: receptor del péptido inhibitor gástrico; AT1: angiotensina 1.

es necesario obtener mayor información y experiencia antes de considerar el lugar de este tipo de tratamiento en el manejo de la hiperplasia adrenal macronodular.

Es posible que, a pesar de la inhibición completa de los receptores aberrantes, la regresión tumoral no ocurra porque se den otros procesos genéticos que, a su vez, puedan inducir mutaciones que condicionen un aumento de función³.

SÍNDROME DE CUSHING SUBCLÍNICO

Ha adquirido especial interés en los últimos años por el progresivo incremento del hallazgo de incidentalomas adrenales, unido al interés creciente por el estudio y el tratamiento de enfermedades en fase subclínica.

El término de síndrome de Cushing subclínico, introducido en 1981, debe aplicarse a los pacientes que tienen adenomas adrenales clínicamente no funcionantes, pero con secreción de cortisol autónoma, aunque insuficiente para producir la aparición de un cuadro florido¹¹. Conviene distinguirlo del término Cushing preclínico dado que no se trata necesariamente de un estado previo a la clínica de un hipercortisolismo ni de una fase evolutiva de éste.

Deben cumplirse dos criterios para su diagnóstico: el paciente no debe presentar fenotipo cushingoide, y debe tener una masa adrenal descubierta incidentalmente. Aunque podría aplicarse también al incidentaloma hipofisario, cuando se emplea este término nos estaremos refiriendo exclusivamente al adrenal. Se ha publicado algún caso debido a carcinoma adrenal o mielolipoma que, tras la cirugía, se demuestra que se trataban de tumores mixtos.

La prevalencia oscila en la literatura entre el 5 y el 20% de los pacientes con incidentalomas adrenales, según las pruebas diagnósticas empleadas y los criterios aplicados.

En general, cuanto mayor es el número de alteraciones bioquímicas al diagnóstico, hay mayor probabilidad de aumento de tamaño del adenoma o desarrollo de adenoma bilateral¹².

Diagnóstico

Según las series publicadas, en el estudio hormonal de los incidentalomas adrenales, se encuentran altera-

ciones hasta en el 28% de los casos; las más frecuentes son una disminución de las concentraciones de DHEAS y ACTH¹³. No es fácil el diagnóstico porque el grado de hipercortisolismo sólo excede ligeramente las concentraciones fisiológicas, con lo que se evidencia un amplio espectro de variabilidad entre el adenoma no funcionante y la producción autónoma de cortisol. De hecho, puede considerarse más una alteración cualitativa que cuantitativa de la secreción de cortisol, lo que constituye una condición o entidad muy heterogénea.

El hallazgo más frecuente en los incidentalomas adrenales es la determinación de concentraciones bajas de DHEAS. Según algunos autores reflejaría la supresión de la ACTH por la secreción autónoma de cortisol, aunque hay una mala correlación entre esta prueba y otros resultados. Además, hay que tener en cuenta que las concentraciones de DHEAS disminuyen con la edad.

La pérdida del ritmo circadiano es también un hallazgo frecuente, con elevación del cortisol nocturno; este dato se considera el primer marcador del cuadro. Las concentraciones de cortisol basales suelen ser normales. En la mayor parte de los pacientes el cortisol libre urinario es normal. Las concentraciones de ACTH son bajas o indetectables. La respuesta de ACTH y cortisol al CRH puede estar anulada, aunque la interpretación de esta prueba puede ser confusa. En la gammagrafía con yodo-colesterol, estos adenomas muestran captación unilateral con ausencia de captación de la glándula contralateral. Varios estudios han correlacionado esta captación del adenoma con la supresión de ACTH, y concluyen que esta captación representa un signo precoz de esta autonomía funcional, que puede ocurrir con pruebas bioquímicas normales. Según otros autores, puede reflejar simplemente un aumento del tejido glandular. No obstante, la gammagrafía no debe utilizarse sistemáticamente en estos pacientes¹¹. Por otra parte, se ha demostrado que en estos adenomas hay un aumento de la captación de fluorodesoxiglucosa en la tomografía por emisión de positrones, a diferencia de los adenomas no funcionantes, lo que también indicaría una actividad metabólica y hormonal incrementada¹⁴.

Los algoritmos diagnósticos varían entre los distintos centros, pero la mayoría coincide en que deberían demostrarse alteraciones en 2 de las pruebas para llegar a este diagnóstico; hay varias posibles combinaciones cuando se estudia el eje hipofiso-adrenal en detalle. Por lo tanto, no hay acuerdo sobre la estrategia diagnóstica que debe seguirse para detectar esta autonomía adrenal cortical, ni a partir de qué grado de cortisolemia está aumentada la morbilidad.

Hay escasa información sobre los efectos de este síndrome a largo plazo, aunque es lógico pensar que estos pacientes tendrán las complicaciones del síndrome de Cushing en algún grado. Se ha confirmado en distintos estudios una mayor incidencia de factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico: alteración del metabolismo hidrocarbonado (del 20 al 75% de los casos), hipertensión arterial (30-100%), resistencia insu-

línica, obesidad (35-50%), dislipemia (50%), elevación del fibrinógeno¹². Hay evidencia de que este leve hiper-cortisolismo es insuficiente para causar la alteración fenotípica típica del síndrome de Cushing, pero es suficiente para desarrollar resistencia insulínica y sus consecuencias clínicas.

Por otra parte, la prevalencia del hiper-cortisolismo subclínico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 está aumentada, que es 4-5 veces más frecuente, independientemente de la coexistencia de obesidad e hipertensión arterial¹⁵.

También hay datos contradictorios sobre las consecuencias en la densidad mineral ósea, pero no parece haber diferencias significativas respecto a individuos normales de iguales edad y sexo¹⁶.

Los estudios que evalúan el riesgo de progresión desde la condición subclínica a síndrome de Cushing clínico demuestran que esta evolución ocurre raramente¹². Masas de 3 cm o mayores es más probable que desarrollen hiperfunción asintomática que tumores de menor tamaño, y el riesgo parece estacionarse o disminuir después de 3-4 años de seguimiento. En algunos pacientes, se objetiva normalización espontánea del hiper-cortisolismo subclínico, lo que indica que esta secreción puede ser variable a lo largo del tiempo. No obstante, estos datos son resultado de estudios retrospectivos, que incluyen muestras pequeñas, distintos tiempos y diferentes estrategias de seguimiento. Por ello, no hay acuerdo sobre las recomendaciones de pauta de seguimiento de estos pacientes, aunque la aproximación más aconsejable es la realización de la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona anualmente, o antes si está clínicamente indicado¹¹.

Incluso se debate si el beneficio del diagnóstico justifica los costes que implican las pruebas a realizar en estos pacientes paucisintomáticos.

Tratamiento

Dado que las complicaciones a largo plazo no son conocidas, el manejo de estos tumores es empírico¹¹. La primera opción de tratamiento parece ser la adrenalectomía con cobertura perioperatoria y postoperatoria con glucocorticoides por el riesgo de hipoadrenalismo. El tratamiento deberá suspenderse tras la demostración de normalidad del eje hipofisario-adrenal. No se han establecido guías de seguimiento de pacientes no sometidos a adrenalectomía, y tampoco se ha evidenciado una mayor tasa de mortalidad en los pacientes no intervenidos¹⁷.

El efecto a largo plazo de este tratamiento no está claro, pero parece mejorar los parámetros clínicos y bioquímicos de riesgo cardiovascular¹⁸, sin modificación de los parámetros de metabolismo óseo. No hay estudios comparativos con otras posibles actuaciones terapéuticas dirigidas a este objetivo, como modificaciones de estilo de vida e intervenciones farmacológicas cuya utilidad está plenamente confirmada. Por ello, hasta que la relación riesgo-beneficio del tratamiento

quirúrgico esté aclarada, los clínicos deberán ser quienes decidan la conveniencia de la cirugía en los pacientes que tienen Cushing subclínico con alteraciones potencialmente atribuibles al exceso subliminal de cortisol. Los pacientes no aptos para cirugía deberían incluirse en un programa de seguimiento para detectar manifestaciones del síndrome metabólico, y tratarlas sintomáticamente con fármacos de beneficio probado en la prevención de eventos cardiovasculares y de la desmineralización ósea.

SÍNDROME DE CUSHING EN EDAD PEDIÁTRICA

El síndrome de Cushing es poco frecuente en niños y adolescentes, lo que constituye un importante reto diagnóstico y terapéutico para los pediatras dedicados a la endocrinología. De la incidencia general de la enfermedad, sólo el 10% de los casos son diagnosticados en estas edades.

Respecto a la distribución por sexos, a diferencia de la preponderancia femenina de la enfermedad en población adulta, en la edad prepuberal es más frecuente en varones, con igual distribución durante la pubertad y predominio en las niñas en edades pospuberales. No se ha confirmado que este dato se acompañe de diferencias en la intensidad de la hiper-cortisolemia o en las concentraciones de ACTH al diagnóstico en varones respecto a niñas en la población infantil, como han apuntado algunos autores¹⁹.

La causa más frecuente de síndrome de Cushing endógeno en niños mayores de 7 años es la enfermedad de Cushing dependiente de ACTH (85%); el corticotropinoma es el segundo adenoma hipofisario más frecuente en niños. En el 90% de los casos se trata de microadenomas. Un 20% de los casos de enfermedad de Cushing dependiente de ACTH se producen por secreción de ACTH ectópica.

El 15% restante son de causa independiente de ACTH; en un 30% de los casos corresponden a adenomas y en un 70%, a carcinomas adrenales. La enfermedad micronodular o macronodular es muy poco frecuente²⁰. En niños menores de 7 años, la causa más frecuente es la adrenal, principalmente, carcinomas adrenales.

Clínica

La exposición prolongada al exceso de glucocorticoides causa fundamentalmente en niños retraso de crecimiento y excesivo aumento de peso. El fenotipo típico suele estar ausente: la obesidad tiende a ser generalizada más que específicamente centrípeta, con incremento de grasa visceral y subcutánea²¹.

El indicador más sensible del hiper-cortisolismo en niños es el retraso de crecimiento, que a menudo precede a otras manifestaciones. Una disminución en la síntesis del factor de crecimiento similar a la insulina

tipo I (IGF-I), junto con una resistencia a la IGF-I y a otros factores de crecimiento atribuibles al hipercortisolismo, contribuye al retraso. Se ha descrito una reducción en la secreción de somatotropina (GH), basal y tras estímulos, antes y después del tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Cushing. Por otra parte, los glucocorticoides actúan directamente en la placa epifisaria, ocasionando una reducción del crecimiento lineal²¹. Además, la virilización, con la consiguiente aceleración de la maduración ósea, puede resultar en una reducción del potencial de crecimiento incluso tras el tratamiento de la enfermedad.

Es probable que la edad de inicio y la duración de la hipercortisolemia antes de la curación sean factores que determinen la severidad del retraso y la talla final alcanzada.

Hay evidencia de que el efecto inhibitorio de la hipercortisolemia en la secreción de GH continúa durante al menos 1 o 2 años tras la curación de la enfermedad. La secreción de GH debe evaluarse precozmente (a diferencia de los adultos en los que se aconseja esperar 2 años tras el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Cushing)²¹ para, en caso de confirmarse el déficit, iniciar el tratamiento sustitutivo tan pronto como sea posible y así optimizar las posibilidades de crecimiento, además de normalizar la mineralización ósea²². Algunos autores recomiendan valorar la dinámica de secreción de GH a intervalos regulares²³. No obstante, y a pesar del tratamiento sustitutivo, la mayoría de estos niños curados de la enfermedad no alcanzan la talla final adulta prevista.

Otros síntomas por orden de frecuencia se muestran en la tabla 3.

Aunque los posibles cambios mentales no han sido sistemáticamente evaluados en niños, se ha descrito un rendimiento escolar satisfactorio, incluso con coeficiente intelectual por encima de lo normal, a diferencia de la disminución de capacidad de trabajo intelectual y físico observada en adultos. En este sentido, en contraste con lo observado en adultos, se ha objetivado un grado de inteligencia por encima de la media a pesar de tener una atrofia cerebral significativa. De hecho, la recuperación del eucortisolismo en estos niños se acompaña de un significativo deterioro de la función cognitiva, fundamentalmente verbal, a pesar de la completa recuperación de la atrofia cerebral²⁴. En estudios de imagen secuenciales se objetiva un rápido incremento en el volumen cerebral, que alcanza la normalidad un año después del tratamiento quirúrgico. Estos cambios de volumen son significativamente mayores que los descritos en adultos tras la curación (la tasa de recuperación celular y neurogénesis puede diferir según la edad y el estado de desarrollo). Por el contrario, en adultos se describe un daño cognitivo y de memoria, así como alteraciones psicopatológicas significativas durante el hipercortisolismo, con una significativa recuperación de síntomas, pero sólo parcial de la atrofia cerebral después de conseguir el eucortisolismo. Los efectos psicológicos a largo plazo son desconocidos,

pero no se ha descrito sintomatología depresiva en las series publicadas en niños²⁴.

Contrariamente a lo que se cree respecto a la edad ósea de estos pacientes, ésta es congruente con la edad cronológica en el 81% de los casos, acelerada en un 8% y retrasada en el 11%, en clara relación con el estadio puberal del paciente.

Similarmente a lo que ocurre en adultos, el hipercortisolismo conlleva una disminución de la densidad ósea fundamentalmente en lugares donde predomina el hueso trabecular. En el caso de la enfermedad pediátrica, el mecanismo patogénico fundamental es la reducción de la actividad osteoblástica y de la síntesis de matriz ósea (por inhibición directa o indirecta de la función osteoblástica). Este aspecto es importante, ya que la masa ósea alcanzada durante la infancia es crucial en el máximo de masa que se alcanzará en la edad adulta. Aunque hay pocos datos respecto a la evolución de la densidad ósea tras el tratamiento, la recuperación de ésta parece depender de una pronta instauración del tratamiento sustitutivo para los déficit hipofisarios concomitantes, particularmente del déficit de GH²⁵. No obstante, estos pacientes no llegan a alcanzar un máximo normal de masa ósea, y están expuestos a un aumento de riesgo de osteoporosis y, por lo tanto, de fracturas en la edad adulta²⁶.

Diagnóstico

Presenta mayores dificultades en estas edades. Las pruebas diagnósticas están basadas en estudios realizados en adultos y, luego, extrapolados a la edad pediátrica.

El protocolo diagnóstico más aceptado parte de una clínica indicativa (es mandatorio realizar diagnóstico diferencial con la obesidad simple), con la dificultad añadida de que con frecuencia faltan datos de la velocidad de crecimiento.

La determinación de cortisol libre urinario en el cribado y la prueba con dosis bajas de dexametasona plantea la dificultad de la recogida adecuada, especialmente en los niños más pequeños. La medición de cortisol urinario debe ser corregida por el área de superficie corporal; se consideran valores normales < 70 µg/m²/día (198,7 nmol/m²/día). No obstante, la determinación de concentraciones elevadas de cortisol en una muestra incompleta de orina, corregida por superficie corporal y creatinina, tiene un alto grado de sensibilidad (90-100%)²⁶.

En la prueba de cribado de supresión con 1 mg, después de evaluar varias dosis de dexametasona en niños normales, se ha indicado que la dosis adecuada podría ser 0,3 mg/m². Por esta discrepancia en la dosis óptima de dexametasona y la dificultad de la recogida adecuada de orina de 24 h, hay autores que afirman que el test más eficaz de cribado es la medición del cortisol plasmático a las 24.00, a pesar de la dificultad de su realización ambulatoria. Una alternativa útil como cribado en niños es el cortisol salival nocturno (entre las 23.30 y las 24.00), que permite distinguir entre niños con hipercortisolismo y niños sanos, con una sensibilidad

TABLA 3. Frecuencia con que ocurren los síntomas en el síndrome de Cushing en niños

Muy frecuentes (> 75%)	Frecuentes (25-75%)	Poco frecuentes (< 25%)
Aumento de peso	Estrías violáceas	Alteraciones mentales
Retraso de crecimiento	Acné	Hiperpigmentación
Alteraciones menstruales (amenorrea primaria o secundaria)	Hipertensión arterial	Debilidad muscular
Hirsutismo	Astenia o debilidad	Acantosis nigricans
Obesidad (IMC > percentil 85)	Desarrollo sexual secundario precoz	Edad ósea retrasada o adelantada
		Trastornos del sueño
		Hipercalcemia, alcalosis
		Hipopotasemia

equivalente a la de la determinación del cortisol libre urinario (sensibilidad del 92-100% y especificidad del 95%), considerando valor normal $\leq 7,5$ nmol/l. Sin embargo, las concentraciones de cortisol salival determinadas por la mañana se solapan entre niños afectados, no afectados y niños obesos, por lo que no es útil su medición a esa hora, como tampoco el estudio del ritmo circadiano con esta técnica (sensibilidad del 83%).

La combinación de la determinación nocturna de cortisol salival con la respuesta tras 1 mg nocturno de dexametasona tiene altas sensibilidad (100%) y especificidad (93%) (valor de corte, 2,4 nmol/l)^{27,28}. En la supresión con dosis bajas de dexametasona la dosis aceptada es 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (tasa de falsos negativos del 14%).

En lo referente al estudio radiológico en las series de pacientes publicadas, la resonancia magnética (RM) con gadolinio tiene una sensibilidad del 50 al 72%; presenta especiales problemas en niños pequeños porque precisan sedación, y en adolescentes porque con frecuencia llevan ortodoncia²⁹.

Hay controversia sobre la conveniencia de realizar cateterismo de senos petrosos en estos pacientes. Según algunos autores, no suele ser necesario para confirmar el diagnóstico por la baja incidencia de incidentalomas hipofisarios a esta edad (menos del 6%), y en niños pequeños se debe considerar el riesgo añadido de la sedación o anestesia. Su indicación se reservaría únicamente para los casos en que la fuente de secreción de ACTH sea desconocida después de las pruebas habituales, y únicamente se debe realizar en centros experimentados (radiólogos intervencionistas con experiencia en pediatría) para evitar complicaciones y errores de interpretación³⁰. Sin embargo, otros autores³¹ defienden que la exactitud de esta técnica en la localización preoperatoria del adenoma aconseja su realización sistemática, además de la radiología. Los criterios diagnósticos son los mismos que en adultos. El hallazgo de la lateralización concordante con los hallazgos quirúrgicos se produce en el 78% de los casos según los metaanálisis publicados³².

Tratamiento

Al igual que en adultos, en la enfermedad de Cushing el tratamiento de elección es la cirugía transesfenoidal, con una tasa de curación del 60 al 90%; se insiste en la necesidad de que este tipo de cirugía sea realizada por un neurocirujano experto³⁰. La incidencia

de rinorrea y meningitis es del 7-10%. Las dificultades técnicas en pacientes de esta edad se derivan del pequeño tamaño de la fosa hipofisaria y la ausencia de aireación del seno esfenoidal en algunos casos.

Si se confirma la persistencia de la enfermedad tras la cirugía, hay tres posibilidades de tratamiento: repetir la cirugía transesfenoidal (con riesgo elevado de déficit hipofisario permanente y con baja tasa de éxito), radioterapia hipofisaria y adrenalectomía unilateral o bilateral (incidencia de desarrollo de síndrome de Nelson del 25-67%). De ellas, la radioterapia hipofisaria ha quedado establecida como segunda opción de tratamiento tras la primera cirugía. Ha demostrado ser efectiva en niños, con unas tasas de curación del 80-88% (más elevada que en adultos). La dosis total es de 45 Gy en 25 fracciones durante 35 días; el déficit de GH es una consecuencia inevitable. La respuesta es relativamente rápida, en 8 o 12 meses (en adultos, 1,5-4 años), con la necesidad de tratamiento médico durante ese periodo. La recuperación de la función hipofiso-adrenal ocurre en una media de 1,16 años³¹ tras la radioterapia. El déficit de GH tras tratamiento oscila entre el 85 y el 100% de los casos; se han descrito casos de recuperación espontánea de la secreción de esta hormona. Los déficit de otras hormonas son raros, pero los pacientes deben ser seguidos durante toda la infancia, la adolescencia y la juventud por la posibilidad de aparición tardía de un déficit hormonal hipofisario.

En la actualidad, no hay datos de la tasa de éxito de la radiocirugía en niños²⁰.

Los criterios bioquímicos de curación no difieren de los establecidos en adultos.

El seguimiento tras la curación mediante cirugía consiste en valorar el crecimiento, la presión arterial, que debe normalizarse en los pacientes que desarrollaron hipertensión arterial, y la función tiroidea, ya que se describe hipotiroidismo secundario en el 17% de los pacientes intervenidos, en la mayor parte de los casos, transitorio²⁰. Por la posibilidad de recidiva el seguimiento debe continuarse toda la vida.

SÍNDROME DE CUSHING EN EL EMBARAZO

El embarazo normal es un estado de relativo hiper-cortisolismo. Se produce un incremento progresivo del

cortisol plasmático (total y libre) a partir de la semana 11 de gestación y hasta el parto, hasta 2 o 3 veces respecto al valor encontrado en controles no gestantes, de la proteína transportadora del cortisol (CBG) y del cortisol libre urinario (CLU) (el 180% comparado con valores en no gestantes)³³. Esto parece deberse, por una parte, a un aumento de la función adrenal de la madre y de la unidad feto-placentaria, además de un aumento de producción de CBG por los estrógenos. También se ha indicado la influencia de un efecto antiglucocorticoideo periférico, producido por la progesterona, así como una alteración en el ajuste en el *feedback* negativo sobre la secreción de ACTH. La elevación progresiva de la ACTH objetivada indica una contribución de la secreción de CRH y de ACTH por la placenta.

La asociación de síndrome de Cushing y embarazo es muy poco frecuente. Su rareza se debe a que el hipercortisolismo habitualmente cursa con amenorrea, oligomenorrea e infertilidad³⁶ por inhibición de la secreción de gonadotropinas. Se han descrito 136 gestaciones en 122 mujeres, con una edad gestacional al diagnóstico de $18,4 \pm 1$ semanas³⁴.

El síndrome de Cushing durante el embarazo conlleva morbilidad materna en el 70% de los casos. Las complicaciones más frecuentes son la hipertensión arterial (el 90% de los casos) y la diabetes mellitus (60%). Menos frecuentes son la osteoporosis, las fracturas, enfermedad psiquiátrica e insuficiencia cardíaca. No obstante, la muerte materna es rara; hay publicados 2 casos^{33,35,36}.

En cuanto al feto, aunque la degradación placentaria del cortisol por la 11-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa 2 parece protegerlo del exceso de glucocorticoides, hay un aumento del riesgo de aborto espontáneo (20%), muerte perinatal, parto prematuro (en el 43% de los casos) y retraso de crecimiento intrauterino, con una mortalidad total fetal del 21%^{33,35}.

La insuficiencia adrenal en el feto ocurre raramente. No obstante, tras el nacimiento, el neonato debe ser evaluado; se recomienda cobertura profiláctica con glucocorticoides. No se han descrito signos de exceso de glucocorticoides en el recién nacido.

Etiología

Difiere respecto a la de la mujer no embarazada, ya que en el 40-50% de los casos es por causa adrenal (en contraste con el 15% de las mujeres no gestantes). El adenoma único es la causa más frecuente, mientras que el carcinoma es el 10% de los casos.

La enfermedad de Cushing es el 33% de los casos. Se han descrito 4 casos de secreción ectópica de ACTH por feocromocitoma y 8 casos por hiperplasia nodular pigmentada.

Se han descrito varios casos de síndrome de Cushing desarrollado sólo durante el embarazo, con remisión completa tras el parto; probablemente se trataba de hiperplasia nodular por expresión ectópica de receptores de LH en el córtex adrenal.

Diagnóstico

Diagnosticar síndrome de Cushing durante el embarazo puede resultar difícil. Clínicamente ambas situaciones tienen en común un aumento de peso de distribución central, astenia, edemas, alteraciones emocionales (por ello es frecuente que el diagnóstico se retrase hasta las semanas 12-26 de la gestación). En ambas situaciones puede haber alteración del metabolismo de la glucosa e hipertensión arterial.

Desde el punto de vista bioquímico, también hay dificultades diagnósticas dado que no hay datos de cómo modificar los criterios bioquímicos diagnósticos durante el embarazo, y los tests empleados para diagnóstico diferencial no han sido evaluados sistemáticamente en esta situación.

Durante el primer trimestre la excreción de cortisol es similar a la de la mujer no embarazada. En el segundo y el tercer trimestre los valores se triplican, y se solapan con los de una mujer afecta no gestante. Por ello, parece establecerse un valor 3 veces por encima del límite superior de la normalidad como indicativo de síndrome de Cushing (hay una media de 8 veces de incremento, con unos límites de 2-22 veces), aunque hay controversia sobre cuál sería el límite superior normal en la gestación. Lo mismo ocurre con el valor límite de cortisol plasmático y salival de última hora de la tarde-noche.

Respecto al cortisol plasmático por la mañana, no es diferente del de la mujer embarazada normal, con una media de 37 $\mu\text{g/dl}$. El ritmo circadiano de cortisol se mantiene durante la gestación, por lo que una ausencia de este ritmo es altamente indicativa de hipersecreción patológica.

La supresión con 1 mg de dexametasona está disminuida durante el embarazo, lo que da un elevado porcentaje de falsos positivos, no por alteración de la biodisponibilidad de la dexametasona, sino por reajuste del *feedback* hipofisario, incremento de la CBG y la resistencia tisular a los glucocorticoides por la progesterona^{36,37}. Esta falta de supresión persiste hasta 4-5 semanas tras el parto.

Por ello, se ha recomendado la combinación de una elevación de 3 veces el límite superior de la normalidad en el cortisol libre urinario con elevación en el cortisol salival nocturno como estrategia de cribado.

En el diagnóstico diferencial entre hipercortisolismo dependiente e independiente de ACTH la valoración de la ACTH plantea la dificultad de que en el 50% de los casos de causa adrenal la ACTH no está suprimida, en parte por una continuada estimulación del eje hipofisario-adrenal por el CRH placentario, y en parte por la secreción placentaria de ACTH. Si la ACTH está suprimida o si la concentración de ACTH es mayor de 15 pg/ml , no son necesarias más pruebas bioquímicas.

Cuando la concentración de ACTH no es concluyente, la prueba de supresión con dosis altas de dexametasona, aunque no ha sido formalmente validada en el

embarazo, puede ayudar a discriminar entre causa adrenal o hipofisaria, con la limitación de no diferenciar todos los casos de enfermedad hipofisaria. Su utilidad para el diagnóstico diferencial de secreción de ACTH ectópica en el embarazo es desconocida por los pocos casos comunicados.

La prueba de CRH quedaría limitada a casos de duda, dado que el CRH ovino está incluido en la categoría C de la Food and Drug Administration (FDA). La respuesta de ACTH parece estar disminuida en el tercer trimestre por lo que su utilidad también estaría reducida, y no hay suficientes estudios sistemáticos.

Se han publicado varios casos de cateterismo de senos petrosos inferiores en mujeres gestantes, en que la cateterización se ha realizado por vía yugular para minimizar la radiación fetal, sin incidencias³⁵. Quedaría limitado a los casos no diagnosticados, tras agotar los métodos no invasivos y en centros experimentados.

En lo referente a la radiología, en el caso del síndrome de Cushing hipofisario, la resonancia es la única prueba a realizar. No obstante, está contraindicada en el primer trimestre por su posible (pero no probado) potencial teratogénico; se considera segura después de la semana 32. En el segundo trimestre y hasta esta fecha, debe valorarse la relación riesgo-beneficio en cada paciente. Hay que tener en cuenta que dado que la RM detectará un tumor incidental (≤ 6 mm) en el 10% de los individuos sanos, y la hipófisis duplica su tamaño en el tercer trimestre de la gestación, podría haber mayor proporción de incidentalomas. El contraste paramagnético gadolinio es categoría C de la FDA, por lo que se aconseja no utilizarlo, reduciéndose la sensibilidad de esta prueba al 38%.

Respecto al Cushing de origen adrenal, la ecografía tiene una sensibilidad del 70-97% en la detección de lesiones adrenales; su utilización en el embarazo no presenta ninguna limitación. La resonancia magnética sería la segunda opción, que se prefiere sobre la tomografía computarizada, por la radiación de esta última.

En resumen, como algoritmo diagnóstico se ha propuesto la combinación de cortisol libre urinario y cortisol salival nocturno para cribado. En pacientes con confirmación del hipercortisolismo, la determinación de concentraciones de ACTH bajas indicaría causa adrenal y hay que realizar pruebas de imagen. Si la ACTH está en el límite, una combinación de prueba de supresión con 8 mg y prueba de CRH distinguiría las diferentes formas de dependencia de ACTH.

El algoritmo diagnóstico del síndrome de Cushing durante el embarazo se esquematiza en la figura 1.

Tratamiento

Se recomienda tratamiento quirúrgico, excepto cuando el diagnóstico se realiza al final del primer trimestre. La cirugía debe realizarse durante el segundo trimestre de gestación.

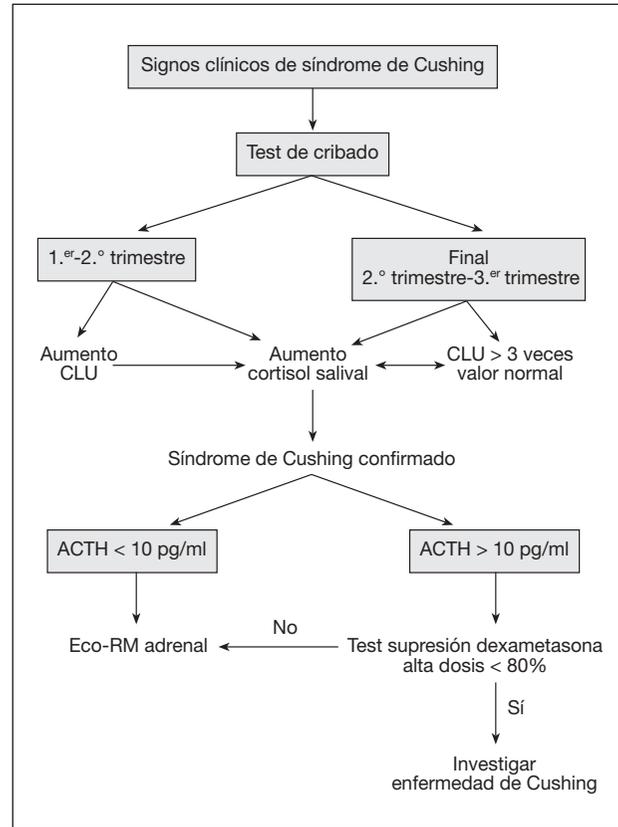


Fig. 1. Algoritmo de sospecha de síndrome de Cushing en el embarazo. ACTH: corticotropina; CLU: cortisol libre urinario; RM: resonancia magnética.

Aunque todo procedimiento quirúrgico supone riesgo, el riesgo derivado de no intervenir es considerablemente más alto. Incluso en casos aparentemente en remisión tras tratamiento, la incidencia de eclampsia y parto prematuro es más elevada.

El planteamiento quirúrgico no es diferente durante la gestación. En el caso del síndrome de Cushing adrenal es preferible la vía laparoscópica si no hay contraindicación.

La adrenalectomía bilateral sería la opción para pacientes que requieren una inmediata curación, en casos de tumor primario oculto, inoperable o metastásico, al igual que en pacientes no embarazadas.

En el caso del Cushing de origen hipofisario, la cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección; no se han descrito diferencias respecto a pacientes no gestantes.

El tratamiento médico estaría indicado en casos diagnosticados al final del embarazo o durante la preparación para la cirugía. En el tratamiento médico la metopirona es bien tolerada, y aunque los principales efectos secundarios son hipertensión y preeclampsia (los cuales limitan su utilización), es el fármaco de elección dentro de esta forma de tratamiento. El ketoconazol está incluido en la categoría C de la FDA, por

lo que su empleo debe limitarse a casos de intolerancia a la metopirona (en animales se ha demostrado efecto antiandrogénico y teratógeno en el feto, aunque no hay casos descritos en humanos). La ciproheptadina, aunque segura, no es efectiva y no debe indicarse. Con mitotano se ha demostrado teratogenicidad y con aminoglutetimida se ha descrito virilización fetal.

BIBLIOGRAFÍA

- Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006;367:1605-17.
- Bourdeau I, D'Amour P, Hamet P, Boutin JM, Lacroix A. Aberrant membrane hormone receptors in incidentally discovered bilateral macronodular adrenal hyperplasia with subclinical Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5534-40.
- Tatsuno I, Uchida D, Tanaka T, Koide H, Shigeta A, Ichikawa T, et al. Vasopressin responsiveness of subclinical Cushing's syndrome due to ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:192-200.
- Lacroix A, Bourdeau I. Bilateral adrenal Cushing's syndrome: Macronodular adrenal hyperplasia and primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2005;34:441-58.
- Bertherat J, Contesse V, Louisset E, Barrande G, Duparc C, Groussin L, et al. In vivo and in vitro screening for illegitimate receptors in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome: identification of two cases of gonadotropin/gastric inhibitory polypeptide-dependent hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1302-10.
- Lacroix A, N'Diaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev*. 2001;22:75-110.
- Bourdeau I, Lacroix A, Schürch W, Caron P, Antakly T, Stratakis CA. Primary pigmented nodular adrenocortical disease: paradoxical responses of cortisol secretion to dexamethasone occur in vitro and are associated with increased expression of the glucocorticoid receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3931-7.
- Porpiglia F, Fiori C, Bovio S, Destefanis P, Ali A, Terrone C, et al. Bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome: a comparison between laparoscopic and open surgery. *J Endocrinol Invest*. 2004;27:654-8.
- Fragoso MCBV, Domence S, Latronico AC, Martin RM, Pereira MAA, Zerbini MCN, et al. Cushing's syndrome secondary to adrenocorticotropin-independent macronodular adrenocortical hyperplasia due to activating mutations of GNAS1 gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2147-51.
- Storr HL, Mitchell H, Swords FM, Main KM, Hindmarsh PC, Betts PR, et al. Clinical features, diagnosis, treatment and molecular studies in pediatric Cushing's syndrome due to primary adrenocortical hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:553-9.
- Findling JW, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34:385-402.
- Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palù G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:273-85.
- Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2002;147:489-94.
- Shimizu A, Oriuchi N, Tsushima Y, Higuchi T, Aoki J, Endo K. High [18F] 2-fluoro-2-deoxy-glucose (FDG) uptake of adrenocortical adenoma showing subclinical Cushing's syndrome. *Ann Nucl Med*. 2003;17:403-6.
- Chiodini I, Torlontano M, Scillitani A, Arosio M, Bacci S, Di Lembo S, et al. Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients. *Eur J Endocrinol*. 2005;153:837-44.
- Emral R, Uysal AR, Asik M, Gullu S, Corapcioglu D, Tonyukuk V, et al. Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes. *Endocr J*. 2003;50:399-408.
- Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4872-8.
- Bernini G, Moretti A, Iacconi P, Miccoli P, Nami R, Lucani B, et al. Anthropometric, haemodynamic, humoral and hormonal evaluation in patients with incidental adrenocortical adenomas before and after surgery. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:213-9.
- Storr HL, Isidori AM, Monson JP, Besser GM, Grossman AB, Savage MO. Prepubertal Cushing's disease is more common in males, but there is no increase in severity at diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3818-20.
- Davies JH, Storr HL, Davies K, Monson JP, Besser GM, Afshar F, et al. Final adult height and body mass index after cure of pediatric Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:466-72.
- Lebrethon MC, Grossman AB, Afshar F, Plowman PN, Besser GM, Savage MO. Linear growth and final height after treatment for Cushing's disease in childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3262-5.
- Carroll PV, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, Plowman PN, Afshar F, et al. Successful treatment of childhood-onset Cushing's disease is associated with persistent reduction in growth hormone secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:169-74.
- Merke DP, Giedd JN, Keil MF, Mehlinger SL, Wiggs EA, Holzer S, et al. Children experience cognitive decline despite reversal of brain atrophy one year after resolution of Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2531-6.
- Scommegna S, Greening JP, Storr HL, Davies KM, Shaw NJ, Monson JP, et al. Bone mineral density at diagnosis and following successful treatment of pediatric Cushing's disease. *J Endocrinol Invest*. 2005;28:231-5.
- Somma C, Pivonello R, Loche S, Faggiano A, Klain M, Salvatore M, et al. Effect of 2 years of cortisol normalization on the impaired bone mass and turnover in adolescent and adult patients with Cushing's disease: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:302-8.
- Martinelli Jr CE, Sader SL, Oliveira EB, Daneluzzi JC, Moreira AC. Salivary cortisol for screening of Cushing's syndrome in children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51:67-71.
- Gafni RI, Papanicolaou DA, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol measurement as a simple noninvasive, outpatient screening test for Cushing's syndrome in children and adolescents. *J Pediatr*. 2000;137:30-5.
- Moshang Jr T. Cushing's disease, 70 years later... and the beat goes on. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:31-3.
- Storr HL, Plowman PN, Carroll PV, François I, Krassas GE, Afshar F, et al. Clinical and endocrine responses to pituitary radiotherapy in pediatric Cushing's disease: An effective second-line treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:34-7.
- Joshi SM, Hewitt RJD, Storr HL, Rezajooi K, Ellamushi H, Grossman AB, et al. Cushing's disease in children and adolescents: 20 years of experience in a single neurosurgical center. *Neurosurgery*. 2005;57:281-5.
- Gennari M, Riar J, Chang R, Keil MF, Oldfield EH, Stratakis CA. An assessment of petrosal sinus sampling for localization

- of pituitary microadenomas in children with Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:221-4.
32. Lienhardt A, Grossman AB, Dacie JE, Evanson J, Huebner A, Afshar F, et al. Relative contributions of inferior petrosal sinus sampling and pituitary imaging in the investigation of children and adolescents with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5711-4.
 33. Lindsay JR, Nieman LK. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev.* 2005;26:775-9.
 34. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH, Nieman LK. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3077-83.
 35. Lindsay JR, Nieman LK. Adrenal disorders in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2006;35:1-20.
 36. Molitch ME. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2006;35:99-116.
 37. Tejura H, Weiner J, Gibby O, O'Leary AJ, Avasarala S. Cushing's syndrome in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2005; 25:713-8.