

Características clínicas del síndrome de Cushing

Por los Dres.:

BARTOLOME ARCE,¹⁴ MANUEL LICEA,¹⁵ RUBEN S. PADRON,^{**} SANTIAGO HUNG¹⁶

Arce, B. et al. *Características clínicas del síndrome de Cushing*. Rev Cub Med 15: 6, 1976.

Se estudiaron 32 pacientes portadores del síndrome de Cushing, durante un período de 10 años. Se observó un notable predominio en los del sexo femenino, en una proporción de 2:1. La mitad de los pacientes se encontraban entre 20 y 40 años de edad, y fue raro encontrar la enfermedad en pacientes con edades extremas de la vida. Se plantea que la obesidad, el hirsutismo, la hipertensión arterial y la amenorrea fueron las manifestaciones clínicas de comienzo, que se encontraron con más frecuencia. Se halló un alto porcentaje de obesidad con distribución faciotroncular de la grasa en todos los casos, y que el hirsutismo y la amenorrea estuvieron presentes en la gran mayoría de las mujeres. Se plantea que en más del 50% de los pacientes se presentaron síntomas tales, como: hipertensión arterial, rubicundez, estrias cutáneas, astenia e impotencia. Se encontró el trastorno del metabolismo hidrocarbonado en el 46,3% de la serie. Se determina que la etiología más frecuente fue la hiperplasia adrenal, seguida del adenoma suprarrenal. Se enumeran los tratamientos utilizados y se discuten sus fundamentos.

En 1912, *Harvey Cushing* hizo, por primera vez, alusión a un paciente portador de la enfermedad que lleva su nombre. Veinte años más tarde publicó un nuevo caso unido a otros 10 de la literatura médica, y describió las características clínicas más importantes.¹ Numerosas publicaciones posteriores² han aclarado muchos aspectos en la etiopatogenia y trastornos bioquímicos presentes en esta enfermedad.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing dependen del exceso de hormonas corticoadrenales: glucocorticoides, en especial, y en menor grado sexoesteroides y mineralocorticoides. El curso y gravedad de estas manifestaciones, se relacionan con la etiología.

Los criterios sobre el tratamiento que se debe utilizar en cada paciente, han variado con el tiempo y, actualmente, no existe un acuerdo unánime en este aspecto.

El objetivo de nuestro trabajo es determinar las características clínicas y la etiología de un grupo de pacientes portadores del síndrome de Cushing; así como presentar los tratamientos utilizados en estos casos.

¹⁴ Jefe del departamento de endocrinología de la reproducción. Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas (IEEM). Zapata y D, Vedado, La Habana 4.

Instructor de medicina interna de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de La Habana.

¹⁵ Especialista de primer grado en endocrinología. IEEM.

¹⁶ Médico residente de 3er. año de endocrinología.

R.C.M.
NOVIEMBRE - DICIEMBRE, 1976

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 32 pacientes portadores del síndrome de Cushing, ingresados en el Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas (IEEM) en el período comprendido entre 1966 a 1975.

El diagnóstico se basó en el cuadro clínico y en la positividad de los exámenes complementarios. Se investigaron los síntomas de inicio de la enfermedad, manifestaciones clínicas, etiología y tratamiento.

La clasificación etiológica se fundamentó en elementos clínicos, humorales, radiológicos y anatomopatológicos. Se consideraron 3 grupos: hiperplasia, adenoma y carcinoma adrenal.

Los tratamientos utilizados fueron: hipofisectomía, suprarrenalectomía uni o bilateral, irradiación hipofisaria y la combinación de estos dos últimos procedimientos. En un paciente se empleó difenilhidantoína y en otro, anticortisólicos. El tipo de tratamiento dependió de la etiología del síndrome.

RESULTADOS

El 68,7% de los pacientes eran del sexo femenino y el 31,3% del masculino. El 68,7% de los casos pertenecieron

CUADRO I

SINDROME DE CUSHING: DISTRIBUCION SEGUN SEXO Y RAZA			
		No. de casos	%
Sexo	femenino	22	68,7
	masculino	10	31,3
Raza	blanca	22	68,7
	mestiza	6	18,8
	negra	4	12,5

ron a la raza blanca, el 18,8% a la mestiza y el 12,5% a la negra (cuadro I).

La distribución por grupos de edad mostró un predominio entre los 20 y 40 años, donde se encontraba el 50% de los casos (cuadro II).

Los síntomas y signos de inicio más frecuentes fueron: la obesidad (90,6%), el hirsutismo (42,8%), la hipertensión arterial (40,6%) y la amenorrea (28,6%). Otros síntomas y signos se presentaron en casos aislados (cuadro III).

El 68,8% de los pacientes eran obesos; el 25% presentaba sobrepeso corporal y sólo 2 casos (6,2%) estaban en su peso ideal (cuadro IV).

La distribución de la grasa y el hirsutismo, en la fascia y el tronco fueron los signos y síntomas predominantes, que se presentaron en el 100% de los pacientes (figuras 1, 2, 3), seguido en orden de frecuencia por la hipertensión arterial (87,5%) y la amenorrea (80,9%). La rubicundez (68,7%), la astenia (59,3%) y la disminución de la libido (54,5%), fueron hallazgos frecuentes. La impotencia coeundi se presentó en 4 de los 5 pacientes masculinos adultos. En la mitad, aproximadamente, de los casos

CUADRO II

DISTRIBUCION DE LA ENFERMEDAD SEGUN GRUPOS DE EDAD

Grupos de edad (años]	EDAD	
	No. de casos	%
0-9	1	3,1
10-19	6	18,8
20-29	8	25,0
30-39	8	25,0
40-49	6	18,8
50-59	2	6,2
más de 60	1	3,1
Total	32	100,0

CUADRO III

SINTOMAS Y SIGNOS AL INICIO DE LA ENTIDAD

Síntomas y signos*	No. de casos	%
Obesidad	29	90,6
Hirsutismo**	9	42,8
Hipertensión arterial	13	40,6
Amenorrea**	6	28,6
Estrías vinosas	2	6,2
Lumbalgia	2	6,2
Astenia	2	6,2
Artralgia	1	3,1
Cólico nefrítico	1	3,1

* En ocasiones asociados. ■»

** Porcentaje del total de mujeres.

Figura 1. Obsérvese la distribución típica de la grasa y las estrías cutáneas.

CUADRO IV

DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES SEGUN EL PESO CORPORAL

Peso corporal No.	de casos	%
Peso ideal	2	6,2
Sobrepeso (< 20%)	8	25,0
Obesidad (> 20%)	22	68,8
Total	32	100,0



Figura 2. Fascies características del síndrome, con gran aumento del vello en el labio superior.



Figura 3. Nótese el aumento del vello corporal y la distribución típica de la grasa.

de los pacientes se encontraron alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y 7 de ellos eran portadores de una diabetes clínica. Otras manifestaciones clínicas se hallaron en menos del 50% de los enfermos y se muestran en el cuadro V.

En nuestra serie, la etiología más frecuente fue la hiperplasia adrenal que se comprobó en 21 pacientes (65,6%). La variedad adenomatosa se demostró en 6 de ellos (figura 4). La etiología tumoral adrenal se presentó en 10 pacientes, en la mayoría de ellos eran benignos (3:1). Uno de los pacientes con tumor maligno era joven (14 años); los dos restantes eran adultos (figura 5). En un enfermo se encontró una suprarrenal aumentada de tamaño y peso, aunque histológicamente se consideró "normal", a pesar de presentar tanto en forma clínica como humoral un síndrome de Cushing típico.

En 7 pacientes no hubo comprobación histológica (5 hiperplasias y 2 carcinomas) (cuadro VI).

Se realizó a 14 pacientes suprarrenalectomía bilateral, asociada con irradiación hipofisaria en 12 de ellos. En 10 pacientes se realizó suprarrenalectomía

CUADRO V

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE CUSHING EN NUESTRA SERIE

Manifestaciones clínicas	No. de casos	%
Distribución de la grasa en la fascias y el tronco	32	100,0
Hirsutismo*	21	100,0
Hipertensión arterial	28	87,5
Amenorrea*	17	80,9
Rubicundez	22	68,7
Astenia y debilidad muscular	19	59,3
Disminución libido	16	50,0
Estrías vinosas	16	50,0
Diabetes mellitus	15	46,8
Cifoescoliosis	14	43,7
Radiculalgias	12	37,5
Aumento sec. sebácea, acné o ambos	9	28,1
Fragilidad capilar	8	25,0
Galactorrea*	5	23,8
Hiperpigmentación	6	18,8
Trastornos psíquicos	5	15,6
Acantosis nigricans	3	9,3
Exoftalmía	2	6,2

Porcentaje, por separado, del total de hombres y mujeres.

u

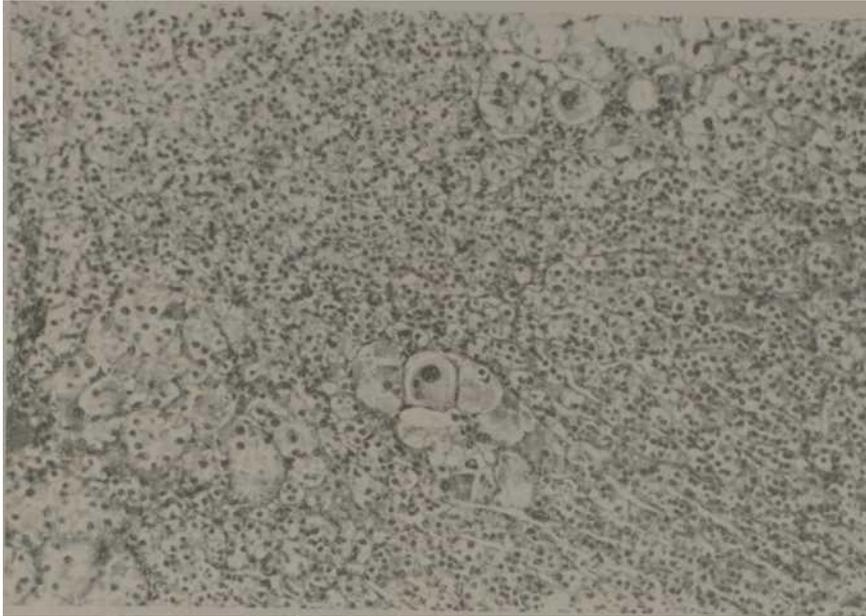


Figura 4. Imagen histológica de la hiperplasia suprarrenal adenomatosa con agrupamiento celular nodular.

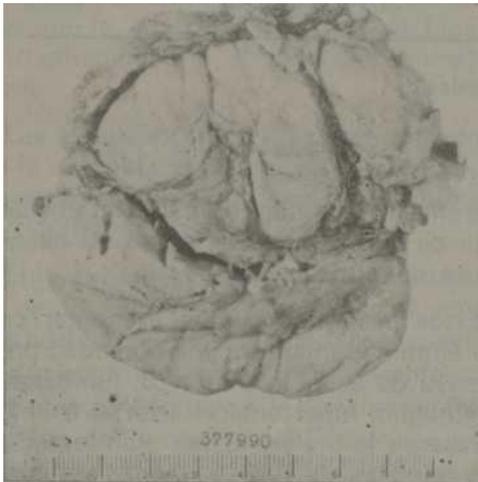


Figura 5. Imagen macroscópica de carcinomá adrenal. Obsérvese el gran tamaño de la glándula y su aspecto cerebriforme.

nilateral, asociada a irradiación hipofisaria en 2. La hipofisectomía, irradiación hipofisaria, anticortisóidos y difenilhidantoina fueron tratamientos empleados en casos aislados. Tres pacientes no recibieron tratamiento por distintas causas.

CUADRO VI ETIOLOGIA DEL SINDROME DE CUSHING		
Diagnóstico	No. de casos	%
Hiperplasia suprarrenal"	21	65,6
Adenoma suprarrenal	7	21,9
Carcinoma suprarrenal	3	9,4
Suprarrenal "normal"	1	3,1
Totales	32	100,0

6 casos de la variedad adenomatosa.

En 2 pacientes con carcinoma suprarrenal se realizó exploración quirúrgica, pero no fue posible extirpar el tumor en uno de ellos, por lo que recibió tratamiento con o,p-DDD hasta su muerte 3 meses después. En el otro se extirpó el tumor, pero falleció en el posoperatorio

CUADRO VII TIPO DE TRATAMIENTO UTILIZADO

Tipo de tratamiento	Tumor No. de casos	No tumoral No. de casos	Total No. de casos	%
Suprarrenalectomía				
— bilateral	1	2	3	9,4
— unilateral	7	1*	8	25,0
— bilateral más irradiación	0	12	12	37,5
— unilateral más irradiación	0	2	2	6,3
Hipofisectomía	0	1	1	3,1
Irradiación hipofisaria	0	1	1	3,1
Anticortisólicos	1	0	1	3,1
Difenilhidantoína	0	1	1	3,1
Sin tratamiento	1	2	3	9,4
Totales	10	22	32	100,0

* Caso de un paciente con suprarrenales "normales".

inmediato. No fue posible realizar la exploración quirúrgica en el otro caso, con tumor maligno, por complicaciones cardiovasculares graves que lo llevaron rápidamente a la muerte (cuadro VII).

COMENTARIOS

El síndrome de Cushing ha sido considerado una enfermedad rara.^{6,7} Se ha señalado un predominio en el sexo femenino⁰ y una menor frecuencia en la raza negra.⁷ El estudio realizado en nuestra Institución demuestra la poca frecuencia de la enfermedad, 32 pacientes en 10 años, y una proporción de 2:1 favorable al sexo femenino. Sin embargo, la distribución racial de los pacientes fue similar a nuestra población general.

La incidencia es máxima entre los 20 y 40 años de edad y rara en las edades extremas de la vida, en especial por debajo de los 10 años,^{6,11} como se observó en nuestros resultados.

Estos pacientes suelen presentar como síntomas iniciales una obesidad progresiva de aspecto pletórico, lumbalgia, hirsutismo, hipertensión arterial o amenorrea en la mujer.⁷ Estas manifestaciones iniciales de la enfermedad se comprobaron en un alto porcentaje en nuestros pacientes, con excepción de la lumbalgia, que sólo se presentó en 2.

El grado de obesidad es muy variable, y se ha sugerido que lo más frecuente es que sea discreta y disarmónica.^{12,14}

En nuestro estudio la obesidad fue un hallazgo frecuente, se encontró en más del 50% de los pacientes. En todos se presentó una distribución de la grasa en la fascias y el tronco, aun en aquéllos con grado ligero de sobrepeso o peso normal.

Las características clínicas del síndrome dependen del grado de secreción de las distintas hormonas corticosuprarrenales. La secreción excesiva de cortisol explica la obesidad fasciotroncular, las estrías vinosas, las atroñas musculares, las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, los trastornos psíquicos, la fragilidad capilar, la debilidad muscular y la astenia.^{1,4,15} En general, estas son las manifestaciones clínicas que predominan en el síndrome de Cushing.

En nuestra serie los síntomas debido a un exceso de cortisol, tales como: rubicundez, astenia, debilidad muscular y estrías vinosas, se presentaron en más del 50% de los pacientes. La diabetes mellitus, manifiesta o latente, se halló en la mitad de los casos aproximadamente. Los trastornos psíquicos sólo estuvieron presentes en el 15,7%; quizás estos trastornos sólo se evidencian en aquellos pacientes con alteraciones previas de la esfera psíquica, y el hipercortisolismo sería el factor desencadenante.

Las algias dorsales y las deformidades de la columna vertebral se explican por la acción catabólica ósea de los glucocorticoides.¹⁴⁻¹⁰

El hirsutismo, la amenorrea, el aumento de la secreción sebácea y el acné, son atribuidos al aumento de sexoesteroides androgénicos.^{8,17} Estos síntomas son más evidentes en los pacientes portadores de tumor adrenal (carcinoma o adenoma).^{8-18, TM} Las manifestaciones de hiperandrogenismo fueron frecuentes en nuestros pacientes, especialmente el hirsutismo y la amenorrea, que se presentaron en casi todas las mujeres, tanto en las portadoras de hiperplasias como de tumores.

Se ha comprobado que la hipertensión arterial en el síndrome de Cushing no se debe a un aumento de la producción de los mineralocorticoides. Se ha sugerido que puede ser inducida por el aumento de glucocorticoides, que condicionan una alteración en la respuesta vascular a los

agentes presores.^{20,21} *David et al.*²² encontraron hipertensión arterial en más del 80% de los pacientes con síndrome de Cushing; porcentaje muy similar al 87,5% hallado por nosotros.

La exoftalmía, hiperpigmentación de la piel, y galactorrea han sido relacionadas, en el síndrome de Cushing, con la hiperplasia adrenal de origen hipotálamo hipofisario.^{23,24} Estas manifestaciones estuvieron presentes en varios de nuestros pacientes. Su presencia debe hacer sospechar esta etiología, si tenemos en cuenta que los tumores hipofisarios, basófilos y cromóforos, capaces de producir un Cushing, en ocasiones, cursan muchos años sin manifestaciones locales.^{8,23,25}

Algunos estiman que la impotencia y disminución de la libido en el síndrome de Cushing se deben a un hipogonadismo con atrofia gonadal.⁷ Sin embargo, estas alteraciones se han observado cuando se administran cantidades excesivas de cortisol a sujetos normales,¹⁵ por lo que es posible que se deban al exceso de glucocorticoides. En nuestra serie estos signos se observaron en más de la mitad de los casos, sin que en ellos existieran otros signos de hipogonadismo.

Actualmente se han definido 3 cuadros histológicos adrenales en el síndrome de Cushing: hiperplasia, adenoma y carcinoma. Se ha sugerido que estas alteraciones pudieran ser secundarias a hipersecreción de ACTH por hiperplasia o tumor de la hipófisis o hipotálamo.^{25,20} Igualmente se han publicado más de un centenar de casos de pacientes con tumores no endocrinos, productores de un síndrome de Cushing llamado "síndrome de ACTH ectópico" por *Liddle*.^{-'}

Recientemente se ha descrito una nueva variedad histológica, la hiperplasia adrenal adenomatosa, donde las células hiperplasiadas se agrupan en forma nodular, y remedan formaciones adenomatosas.^{28,20}

Se ha señalado que el 60% de los pacientes con síndrome de Cushing tienen hipertrofia e hiperplasia de la corteza, el 30% presentan tumores y el 10% no muestran ninguna alteración patológica manifiesta.⁶ En el adulto, más de la mitad de los tumores son benignos, mientras que en el niño la etiología tumoral maligna es más frecuente y siempre debe tenerse presente."

Fue significativa, en nuestra serie, la ausencia de pacientes portadores de un Cushing producido por un síndrome de ACTH ectópico". Es posible que se deba a la selección de pacientes que determina el tipo de nuestra Institución y que los casos portadores de este síndrome asistan a servicios de oncología y medicina interna, entre otros.

La distribución etiológica de nuestros pacientes coincidió en porcentajes con otras series estudiadas." Consideramos importante el hallazgo de 6 pacientes con una hiperplasia adrenal adenomatosa, ya que esta variedad histológica presenta, también, características especiales en su comportamiento humoral, que permitió a Meador¹⁰ diferenciarla del resto de las hiperplasias suprarrenales. Este tipo adenomatoso de hiperplasia suprarrenal puede constituir el eslabón de unión entre las hiperplasias y los tumores, y a través de ella pudiera explicarse el mecanismo de conversión de una hiperplasia en un tumor suprarrenal.

Solamente encontramos 1 caso de tumoración de Cushing en un adolescente; el resto fue siempre portador de una hiperplasia suprarrenal. En el niño la etiología tumoral es más frecuente, mientras más joven es el sujeto.

En pacientes mayores de 7 años la hiperplasia puede ser igual o exceder en frecuencia al tumor adrenal.⁸

El caso con suprarrenal normal merece consideración especial. Este paciente presentó un síndrome de Cushing típico y al realizar la suprarrenalectomía unilateral, se encontró una glándula adrenal con un peso de 4,8 g, pero sin alteraciones histológicas evidentes.

*Forsham*⁷ ha planteado que el peso de la glándula adrenal normal puede variar de 7-14 g; en nuestro medio, *Paramio*,³¹ en un estudio realizado con 64 pares de glándulas adrenales desprovistas de grasa, obtenidas en necropsias de fallecidos súbitamente por accidente, halló un peso adrenal de $3,5 \pm 0,3$ g (1 DS) para la derecha, de $3,7 \pm 0,2$ g (1 DS) para la izquierda y de $7,2 \pm 0,7$ g (1 DS) para ambas glándulas.

Es sabido que la ACTH, además de estimular la esteroidogénesis, posee en tre otras acciones, la de mantener el peso adrenal. Se ha investigado la disociación de estas 2 funciones y se ha sugerido que pueden existir especies moleculares diferentes de ACTH con funciones distintas sobre el crecimiento y la secreción cortical.⁶ A pesar de haberse sugerido la existencia de un factor que mantiene el peso adrenal, separado de la ACTH, esto no ha podido ser demostrado.*²

Es factible que en los casos de pacientes portadores de un Cushing con histología normal, existiera una hiperproducción de una molécula de ACTH en la que se hubiera alterado la acción que esta hormona normalmente posee sobre la anatomía suprarrenal, con conservación de la acción estimuladora de la esteroidogénesis. Este fenómeno ha sido observado, como hallazgo necrótico, en casos normales de glándulas adrenales aumentadas de volumen sin ningún trastorno de la función.

El tratamiento del síndrome de Cushing por tumor adrenal no ofrece discusión; en los adenomas la adrenalectomía unilateral es la indicación precisa; en el carcinoma adrenal se realizará tratamiento quirúrgico siempre que sea posible.

En los pacientes con metástasis, por lo general en hígado y pulmón, está indicado el tratamiento con inhibidores de

la esteroidogénesis suprarrenal. Entre los más utilizados se señalan la metopirona, el o,p-DDD y la aminoglutetimida^{6,33,34}. En uno de nuestros pacientes con carcinoma se pudo extirpar el tumor y otro recibió o,p-DDD por la diseminación metastásica que presentaba.

El tratamiento del síndrome de Cushing por hiperplasia suprarrenal es un tema aún debatido. Si tenemos en cuenta que la hiperfunción se debe a una acción exagerada de la ACTH hipofisaria,⁶ una medida lógica sería la reducción de su secreción por la hipofisis anterior. Para esto se ha recurrido a diversos medios: hipofisectomía, radioterapia externa, implantación hipofisaria de sustancias radiactivas, haz de protones y bombardeo con

electrones.⁶ Estos métodos no son eficaces en todos los casos, por lo que algunos autores¹³ estiman que el enfoque terapéutico más eficaz es la suprarrenalectomía total bilateral, sola o combinada, con la radioterapia hipofisaria.

La mayoría de los pacientes con hiperplasia adrenal fueron tratados con la combinación de suprarrenalectomía y radioterapia externa con cobalto 60. En dos pacientes se actuó sólo sobre la hipofisis al comprobarse radiológicamente una silla turca aumentada de tamaño.

La evolución de nuestros pacientes con el tratamiento combinado ha sido satisfactoria y será motivo de una publicación detallada.

SUMMARY

Arce, B. et al. *Clinical characteristics of Cushing's syndrome*. Rev Cub Med 15: 6, 1976.

Thirty two patients with Cushing's syndrome were studied in a 10-year period. A significant predominance in females, in a 2:1 scale was observed. Half of the patients were from 20 to 40 years old, and it was rare to find the disease in patients at extreme life ages. It is stated that obesity, hirsutism, arterial hypertension, and amenorrhea were the clinical manifestations of the beginning which were most frequently found. A high percentage of obesity with facial-body fat distribution in all cases was found, as well as that hirsutism and amenorrhea were present in most of the women. In more than 50% of the patients symptoms like arterial hypertension, rubicundity, skin grooves, asthenia, and impotency were present. In 46,8% an anomaly in hydrocarbonated metabolism was found. The most frequent etiology was adrenal hyperplasia, followed by suprarrenal adenoma. The used treatments are cited, and their fundaments are discussed.

RESUME

Arce, B. et al. *Caractéristiques cliniques du syndrome de Cushing*. Rev Cub Med 15: 6, 1976.

Trente deux patients porteurs du syndrome de Cushing ont été étudiés pendant une période de 10 ans. On a observé une prédominance significative chez ceux du sexe féminin, dans une proportion 2:1. La moitié des patients étaient dans l'âge comprise entre 20 et 40 ans, et il a été rare de trouver la maladie chez des patients dans les âges extrêmes. On dit qu'il obésité, l'hirsutisme, la hypertension artérielle et l'aménorrhée furent les manifestations cliniques de commencement trouvés plus fréquemment. Un haut pourcentage d'obésité a été trouvé, étant la graisse distribuée dans le visage et le tronc dans tous les cas, et l'hirsutisme et l'aménorrhée ont été présents chez la plupart de femmes. Plus de 50% des patients ont présenté des symptômes tels que: hypertension artérielle, rougeur, stries cutanées, asthénie et impuissance. Il y a trouble du métabolisme hydrocarboné chez 46,8%. On a déterminé que l'étiologie la plus fréquente fut l'hyperplasie adrénales, suivie de l'adénome suprarénal. Les traitements utilisés sont numérisés et leurs fondements sont discutés.

PSSMS

Apee E., H sp-« KjmHffqeoKaa zapan Te pac m:a cHHjpoia KymHHra.

Ssv Cub Mad 15: 6» 1976-

Bhjo EccJieaoBaHO 32 namieHTa, KOTopae BTe^eHire 10 jie? niu-m-nci» HOCHTejisMH KymHHra. Hatiji»iaeTCfl npeüMymscTBeHHO y seniiiKH (b cooTHcmeHim ..: I). DojioEiiHa- 6oxbjuix raejm Bospact ot 20 jo 40 jieT, a o^eHB pejtkO - y cjdiekom mo.iojix Hjih y o'ieHB noxiuux.CTaBi-iTCH Bonpoc o tom, ^to oxiipeHue, rjipyTH3M, noBHueHHoe apTepnajBHoe ;naBJieHHe,aMeHopefl, HBiumcB Haitoojicee ^acTiu.iii nponB- jieHiiMii b Ha^ajie 3at5ojieBaHiiH. BtjCOKHfi npoueHT nauaeHTOB cTpasajik oampeHieM c HiiroBijM pacnpeleseHiteM e oó^acTii juma ii scero Kopnyca y oojibhcx otioix no- jio:io nipyTnsM ;i aMeHopea y oojiBiniHCTEa 113 cEH^miH.CTaBi:TCH conpoc o tou, hto cEHue 50% napaieTOB EMe/ui TaKne cHimTOi.ai KaK.nanpiraep: noEtm:eHHoe ap- TspnajiBHoe jiaBjieHHe, noKpacHCHHe koxh, Koxuuie jsejioOKii, acTeHZH h irMnoTeH- üHH.HaóJiojajiiicB napymeHHH yrjieBOiHoro oóueHa y 4 6 , 8 / O 113 hhx. OnpejiejieHO, t-;to caMofi m^acToii 3Tjiojioiieii óujia Hajmo'ieHHaH ninepn.JiasKH, sa hsi: cJiejnyeT aseHCi.ia. uepe'qncjiH-OTCfl npiiem jie^eHii h nx apiyi-ieHTaiiHH.

BIBLIOGRAFIA

1. *Cushing, H.* The basophil adenoma of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Hosp Joint Dis* 50: 137, 1932.
2. *Hanssen, P.* Cushing's syndrome. Report of a case treated with X-ray. *Acta Med Scand* 89: 517, 1936.
3. *Montgomery, D. A. D., R. B. Welbourn.* Cushing's syndrome: A review. *Surg Obstet Gynec* 16: 201, 1959.
4. *Iannaccone, A. et al.* The roentgen diagnosis of adrenal tumor in Cushing's syndrome. *Arch Intern Med* 105: 257, 1960.
5. *Rovit, R. L., R. Berry.* Cushing's syndrome and the hypophysis. A re-evaluation of pituitary tumors and hyperadrenalism. *J Neuro-surg* 23: 270, 1965.
6. *Forsham, P. H.* Corteza suprarrenal. En: *Tratado de endocrinología*, 3ra. ed., p. 289. Ed. R. H. Williams, Salvat Editores, Barcelona, 1969.
7. *Rozman, C.* Enfermedades de las glándulas suprarrenales. En: *Patología y clínica médicas*, 3ra. ed., tomo V, p. 898, Ed. A. Pedro Pons, Salvat Editores, Barcelona, 1963.
8. *McArthur, R. G. et al.* Cushing's disease in children. Findings in 13 cases. *Mayo Clin Proc* 47: 318, 1972.
9. *Cope, A., J. W. Ruken.* Cushing's syndrome: the surgical experience in the care of forty six cases. *N Engl J Med* 253: 119, 1955.
10. *Montgomery, D. A. D., R. B. Welbourn.* Cushing's syndrome: report of thirteen cases and their surgical treatment. *Br J Surg* 45: 137, 1957.
11. *Montgomery, D. A. D., R. B. Welbourn.* Cushing's syndrome: a review. *Surg Obstet Gynec* 4: 201, 1959.
12. *Welbourn, R. B.* Cushing's syndrome: A review of 50 patients in 15 years. *Ann R Coll Surg Engl* 44: 182, 1969.
13. *Sotfer, L. J. et al.* Cushing's syndrome: A study of fifty patients. *Am J Med* 30: 129, 1961.
14. *Baxter, J. D., P. H. Forham.* Tissue effects of glucocorticoids. *Am J Med* 53: 573, 1972.
15. *Platz, C. M. et al.* The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med* 13: 597, 1952.
16. *Bernick, S., Ershoff, B. Fl.* Histochemical study of bone in cortisonetreated rats. *Endocrinology* 72: 231, 1963.
17. *Migeon, C. J.* Adrenal androgens in man. *Am J Med* 53: 606, 1972.
18. *Scott, Fl. W., Jr. et al.* Cushing's syndrome due to adrenocortical tumor. *Ann Surg* 162: 505, 1965.
19. *Scott, H. W., Jr. et al.* Surgical management of adrenocortical tumors with Cushing's syndrome. *Ann Surg* 173: 892, 1971.
20. *Krakoff, L. et al.* Pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. *Am J Med* 58: 216, 1975.
21. *Melby, J. C. et al.* 18-hydroxy-11 deoxycorticosterone (18-OH-DOC) secretion experimental and human hypertension. *Rec Prog Horm Res* 28: 287, 1972.
22. *David, D. S. et al.* Adrenal glucocorticoids after twenty years: A review of their clinically relevant consequences. *J Chronic Dis* 22: 637, 1970.
23. *Nelson, D. Fl. et al.* ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 52: 560, 1960.
24. *Mahesh, J. B. et al.* Abnormal lactation with Cushing's syndrome. A case report. *J Clin Endocrinol Metab* 29: 978, 1969.
25. *Liddle, G. W.* Pathogenesis of glucocorticoid disorders. *Am J Med* 53: 638, 1972.
26. *Nelson, D. H. et al.* Plasma ACTH determinations in 58 patients before or after adrenalectomy for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 26: 722, 1966.
27. *Liddle, G. W. et al.* The ectopic ACTH syndrome. *Cancer Res* 25: 1057, 1965.
28. *Klevit, H. D. et al.* Cushing's syndrome with nodular adrenal hyperplasia in infancy. *J Pediatr* 68: 912, 1966.
29. *Arce, B. et al.* Síndrome de Cushing familiar. (En prensa).
30. *Meador, C. K. et al.* Primary adrenocortical nodular dysplasia: A rare cause of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 27: 1255, 1967.
31. *Paramio, A.* Comunicación personal.
32. *Segal, B. M. et al.* Evidence that plasma adrenal weightmaintaining activity in Cushing's disease is ACTH. *Clin Res* 4: 463, 1964.
33. *Hellman, L. et al.* Decreased conversión of androgens to normal 17 ketosteroid metabolites as a result of treatment with o,p-DDD. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 801, 1973.
34. *Schteingart, D. E. et al.* Amino-glutethimide and metastatic adrenal cancer. Maintained reversal (six months of Cushing's syndrome. *JAMA* 198: 1007, 1966.