

# COEXISTENCIA DE SÍNDROME DE CUSHING POR HIPERPLASIA CORTICOSUPRARRENAL Y FEOCROMOCITOMA MEDULAR \*

LYDIA ISOLINA HERNÁNDEZ BARBA

## INTRODUCCION

Un caso de coexistencia de Síndrome de Cushing por hiperplasia corticosuprarrenal y Feocromocitoma medular, observado en el Hospital Obrero de Lima, motivó el presente trabajo y ello lo hicimos en base a que en nuestra literatura no existe ninguna publicación al respecto e incluso los temas sobre Síndrome de Cushing y Feocromocitoma separadamente son pocos.

Desde 1932 que Cushing hiciera las primeras observaciones del síndrome que lleva su nombre y desde 1886 en que Fraenkel describiera por primera vez un tumor de médula sup. arrenal, para el que Pick en 1912 sugirió el nombre de Feocromocitoma, las investigaciones y avances referentes a la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de estas dos entidades es cada vez mayor y ello ha colaborado a que hoy en día sean diagnosticadas con mayor frecuencia, haciendo posible su inmediato tratamiento y evitando así graves consecuencias.

De ninguna manera pretendemos efectuar un estudio completo de ambas enfermedades; hemos creído conveniente sólo hacer un breve recuerdo de ellas y señalar algunas otras entidades con las que se asocian con cierta frecuencia.

Se ha realizado una revisión de la incidencia de los casos de Síndrome de Cushing y de Feocromocitoma en los diferentes hospitales de Lima, que es pequeña en relación con otros medios más adelantados que el nuestro.

El fin primordial de este trabajo es hacer conocer la presentación conjunta de Síndrome de Cushing por hiperplasia corticoadrenal y Feo-

---

\* Resumen de la tesis presentada para optar el grado de Bachiller en Medicina en Noviembre de 1965.

cromocitoma, asociación extraordinariamente rara. El primer caso fue reportado en 1960 por Gerald A. Williams (39) y a la fecha se llevan descritas sólo seis más, que han sido reportados por Roux (29), Volhrd (36), Hutchinson (16), Arrieta (3), Bourgoignie (5), y un caso del Massachusetts General Hospital (7).

No es solamente la rareza de esta asociación lo que despierta interés, sino también la similitud de algunos de sus síntomas, que hace que una de ellas pueda pasar desapercibida, y la interrogante que surge acerca de si existe relación de causa a efecto entre una y otra. Expondremos las varias hipótesis que han sido planteados, las que dejamos a su consideración.

## SÍNDROME DE CUSHING Y FEOCROMOCITOMA EN DIFERENTES HOSPITALES DE LIMA

### SINDROME DE CUSHING

No se conoce la verdadera incidencia del Síndrome de Cushing en los hospitales de Lima, por la falta de un buen archivo estadístico en la mayoría de ellos o la de personal técnico especializado para el diagnóstico de este tipo de enfermedad. No hemos considerado aquellos casos en que este síndrome no tenía un estudio completo.

#### *Hospital del Seguro Social Obrero*

Caso	Edad	Sexo	Tratamiento	Evolución	Diag. hist.
1	40	M	Sintomático	No remisión	
2	43	F	Sintomático	No remisión	
3	30	F	Adrenalectomía unilateral	Satisfactoria	Hiperplasia der. Feocromocitoma der.
4	25	F	Adrenalectomía unilateral + radioterapia	Satisfactoria	Hiperplasia
5	34	F	Adrenalectomía unilateral + radioterapia	Satisfactoria	Hiperplasia

*Hospital del Seguro Social del Empleado*

Para el diagnóstico de los siguientes casos se ha considerado la positividad en: dosaje de hidrocorticoides, test de ACTH, test de supresión de la dexametasona, test de tolerancia a la glucosa y retroneuromperitoneo.

Caso	Edad	Sexo	Tratamiento	Evolución	Diag. hist.
1	35	F	Irradiación	Asintomático	
2	61	F	Adrenalectomía	Falleció	Carcinoma
3	29	F	Irradiación	Asintomático	
4	23	F	Irradiación	Asintomático	
5	20	F	Irradiación	Asintomático	
6	33	F	Adrenalectomía	Asintomático	Adenoma
7	25	F	Irradiación	Asintomático	
8	19	F	Irradiación	Asintomático	
9	23	F	Irradiación	Asintomático	
10	36	F	Irradiación	Asintomático	
11	27	F	Irradiación	Asintomático	
12	44	F	Irradiación	Asintomático	
13	28	M	Irradiación	Asintomático	
14	22	F	Irradiación	Asintomático	
15	23	M	Irradiación	No remisión	
16	53	F	Irradiación	No remisión	
17	45	F	Irradiación	No remisión	

*Instituto de Enfermedades Neoplásicas y Hospital Arzobispo Loayza*

Se ha considerado los casos de ambos hospitales en un solo cuadro porque las pacientes diagnosticadas en el Hospital Loayza fueron trasladadas al Instituto de Enfermedades Neoplásicas.

Caso	Edad	Sexo	Tratamiento	Diag. hist.	Evolución
1	18	M	Adrenalectomía subtotal bilateral	Hiperplasia bilateral	Satisfactoria
2	33	F	Adrenalectomía izq. y subtotal derecha	Hiperplasia bilateral	Pigmentación 2 embarazos
3	30	F	Adrenalectomía total bilateral	Hiperplasia der. izq. normal	Satisfactoria
4	45	F	Adrenalectomía total bilateral	Hiperplasia bilateral	Falleció: insuficiencia suprarrenal a 2 años
5	24	F	Adrenalectomía total derecha subtotal izquierda	Hiperplasia bilateral	Pigmentación a 6 años
6	21	F	Adrenalectomía total bilateral	Hiperplasia izquierda derecha normal	Pigmentación embarazo
7	20	F	Tratada con D.D.D.	?	Pérdida de vista
8	20	M	Adrenalectomía total bilateral	Normales	Satisfactorio
9	29	F	Adrenalectomía subtotal bilateral	Adenoma bilateral	Satisfactorio
10	55	F	Adrenalectomía total bilateral	Adenoma der. izq. normal	Falleció: cuadro cerebrovascular
11	27	F	Adrenalectomía total bilateral	Adenoma izq. derecha normal	Satisfactoria 2 embarazos
12	32	F	Adrenalectomía izquierda	Carcinoma izquierdo	Falleció
13	37	F	Adrenalectomía derecha	Carcinoma derecho	Falleció

En el Hospital Dos de Mayo no se halló ningún caso debidamente diagnosticado. Napoleón Zagarra Araujo en su Tesis de Bachiller presentó 4 pacientes vistos en este hospital a quienes se hizo el diagnóstico de Síndrome de Cushing en base al cuadro clínico que presentaba (40).

En el Hospital del Niño, los archivos estadísticos no refieren ningún caso.

En el Hospital Militar se encontró un caso de Síndrome de Cushing en una mujer, en quien se hizo adrenalectomía unilateral, la suprarrenal fue normal, pero el cuadro recurrió, no se hizo el tratamiento posterior porque la paciente se perdió de vista.

En el Hospital de Policía, la revisión de los archivos estadísticos no mostraron ningún caso debidamente diagnosticado.

### FEOCROMOCITOMA

Son pocos los casos encontrados en la revisión hecha en los mismos hospitales en que se buscó Síndrome de Cushing, e incluso en algunos de ellos, no se halló ningún caso debidamente diagnosticado.

En el Hospital del Seguro Social Obrero, se encontró la historia de una paciente de 47 años, con hipertensión de 230/113 mm. Hg., Metabolismo Basal + 37, curva de tolerancia a la glucosa de tipo diabetoide y un dosaje de A. V. M. de 54 mg/2242 hs. La paciente falleció, pero no se cuenta con la confirmación histológica ya que no se hizo necropsia.

Hospital del Seguro Social del Empleado. El diagnóstico de los siguientes casos se hizo en base a la positividad de: Prueba de la Regitina, Prueba de Histamina, retroneumoperitoneo y Test del frío.

Caso	Edad	Sexo	Tratamiento	Evolución
1	19	F	Sintomático	No remisión
2	23	F	Sintomático	Asintomático
3	45	M	Sintomático	Asintomático
4	38	M	Adrenalectomía	Falleció a la intervención

Además un caso que fue hallazgo casual de necropsia.

En el Hospital "Dos de Mayo", en 1957 se efectuó una suprarrenalectomía izquierda por feocromocitoma en un paciente de 45 años, que al recurrir el cuadro fue nuevamente intervenido, encontrándose igual tumor en la adrenal opuesta; en la actualidad viene siendo controlado por un tumor de tipo cromafín en la región pélvica.

### PRESENTACION DEL CASO

S. F. N. de 30 años de edad, de raza blanca, acude al Servicio de Ginecología del Hospital Obrero de Lima por presentar: hirsutismo ge-

neralizado, cefalea, visión borrosa, sudoración de manos, dolor tipo hincada en el hipogastrio, metrorragia y esterilidad. Se hizo el diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico y como tratamiento la decapsulación de ambos ovarios. El informe anatomopatológico fue: escasos

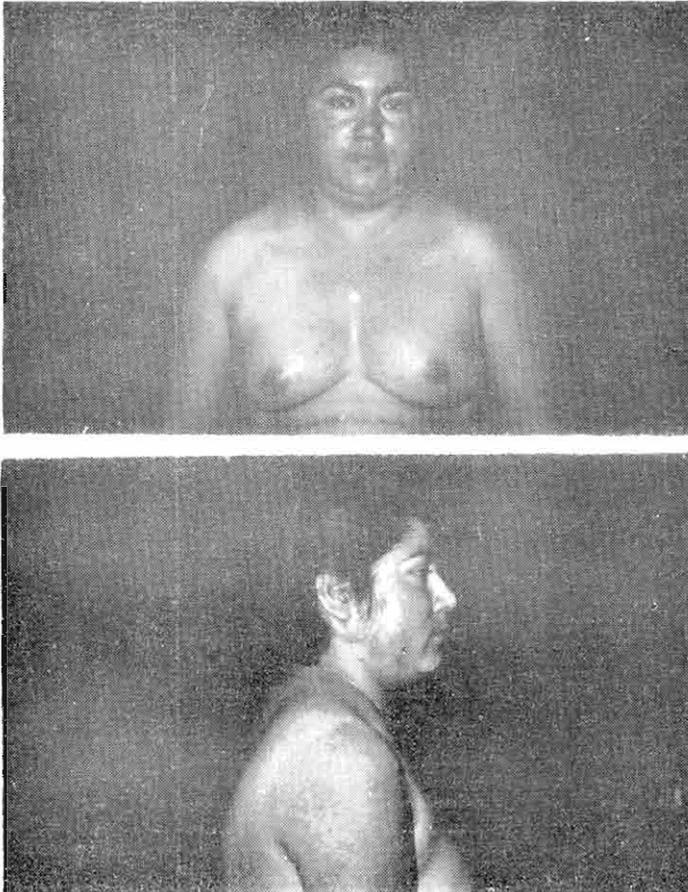


Fig. 1 y 2. Vistas de frente y perfil de la paciente antes del tratamiento. Nótese el aspecto cushinoide, el hirsutismo y acné.

quistes foliculares, presencia de cuerpos amarillos en involución. Poco tiempo después la paciente notó discreta caída de los vellos.

Posteriormente es trasladada al Servicio de Endocrinología de este mismo hospital, por no presentar mejoría de sus síntomas y haberse

agregado: obesidad, acné, palpitaciones, nevrosidad, cansancio, edema maleolar e inestabilidad emocional.

El examen físico mostró: paciente emotiva, pleórica, fascies cushingoide, disposición central del panículo adiposo, hirsutismo generalizado y acné (Figs. 1, 2, 3 y 4).

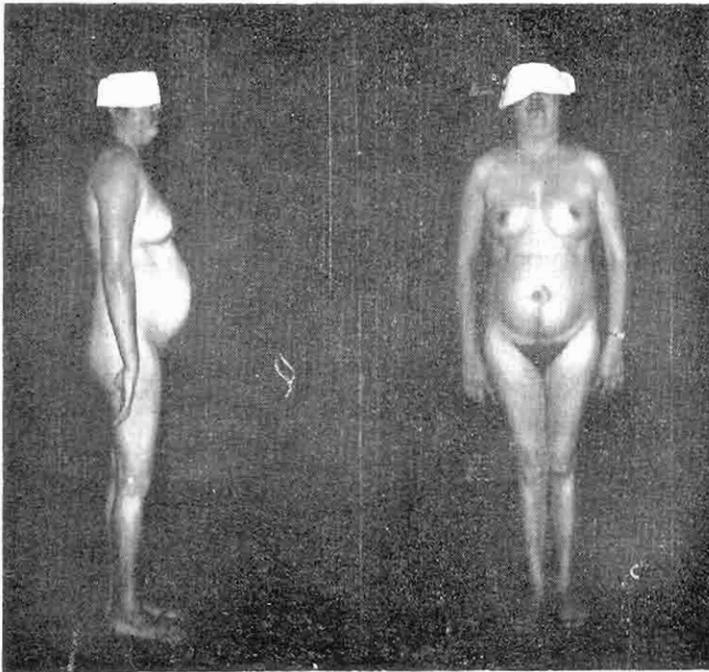


Fig. 3 y 4. Vistas de frente y perfil de la paciente antes del tratamiento. Note la disposición central de la grasa.

Temp.: 36.4° pulso: 80 Resp.: 20

P. A.: 130/80 Peso: 52.800 Kg. Talla: 1.51 mt.

Los exámenes auxiliares mostraron: coagulación, sangría, proteínas totales y fraccionadas, pruebas hepáticas, urea, creatinina y orina normales. Un hemograma, discreta poliglobulia.

El colesterol plasmático fue de 368 mg. %, la glicemia en ayunas normal, pero la curva de tolerancia a la glucosa de tipo diabetoide. Metabolismo basal + 6%.

Los electrolitos y la reserva alcalina fueron normales y el electrocardiograma sólo mostró taquicardia sinusal.

El estudio hormonal de la función suprarrenal mostraba:

17 cetoesteroides basales: 16.2 - 16.7 mg/24 hrs.

17 hidroxicorticoides basales: 19.6 - 18.7 mg/24 hrs.

Test de ACTH (Administración endovenosa de 25 Un. de ACTH en 500 cc. de dextrosa al 5% durante 8 hs. por 3 ds. consecutivos).

	17 cetoesteroides	17 hidroxicorticoides
1er. día	26 mg/24 hs.	28 mg/24 hs.
2do. día	28 mg/24 hs.	31 mg/24 hs.
3er. día	50 mg/24 hs.	52 mg/24 hs.

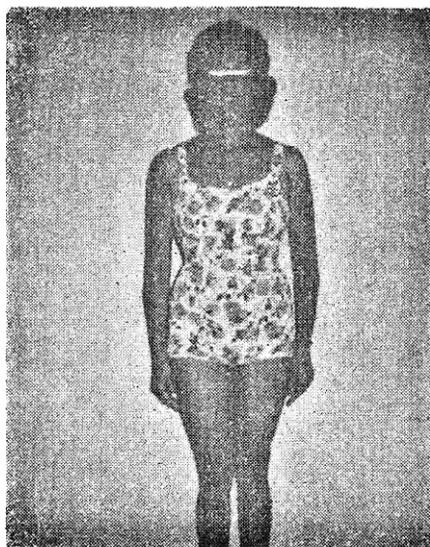


Fig. 5. La paciente después del tratamiento.

*Test de inhibición con dexametasona.*

Basal: 19.60 mg/24 hs. de 17 hidroxicorticoides.

Dosis: 0.5 mg. c/6 hs. por vía oral.

1er. día 22.6 mg/24 hs. de 17 hidroxicorticoides.

2do. día 15.1 mg/24 hs. de 17 hidroxicorticoides.

Dosis: 2 mg. c/6 hs. por vía oral.

1er. día 9.7 mg/24 hs. de 17 hidroxicorticoides.

2do. día 3.6 mg/24 hs. de 17 hidroxicorticoides

Las radiografías de huesos largos y columna no presentaron ningún signo de osteoporosis, la placa de cráneo mostó una silla turca normal y el retroneumoperitoneo descubrió una suprarrenal derecha considerablemente aumentada de tamaño que rechazaba al riñón de ese mismo lado hacia abajo. La suprarrenal izquierda se apreciaba de caracteres normales.



Fig. 6. Microfotografía de una sección de la glándula suprarrenal que contenía el tumor cromafín.

La presión arterial durante el internamiento de la paciente osciló entre 150/90 y 160/100 mm. Hg., pero en más de una oportunidad fue de 170 - 180/100.

Con el diagnóstico de síndrome de Cushing y una suprarrenal derecha radiológicamente de aspecto tumoral, se decidió la suprarrenalectomía.

Previa preparación de la paciente con dexametasona, se hizo una lumbotomía derecha con resección de la 12va. costilla, encontrándose el riñón descendido y sobre éste una tumoración de tamaño un poco mayor de una naranja.

Durante la intervención no se produjo ningún accidente, la presión arterial que al inicio del acto quirúrgico era de 170/100 mm. Hg., descendió a 110/80 en el momento de la extirpación del tumor, pero posteriormente se mantuvo en 120/100.

El tumor con diámetro de 8.5 x 4 cms., de consistencia dura y color mostraba un tejido rosado homogéneo.

Las secciones en plena masa tumoral mostraron células poligonales, romboides, de citoplasma débilmente basófilo y núcleo central hipercrómico, con cromatina activa y nucleolo prominente.

En las zonas no comprometidas por la neoplasia, se veía engrosamiento o hiperplasia celular a expensas de la capa fascicular, con células apretadas con pequeños núcleos de cromatina reticular. En la capa glomerular, los líquidos estaban conservados, observándose áreas vecinas donde se veía la transición hacia el blastoma, constituida por células atípicas de diferente tamaño nuclear, con núcleos hipercrómicos y escaso citoplasma.

El diagnóstico anatomopatológico fue: Feocromocitoma con áreas de Hiperplasia corticoadrenal.

Después de la intervención la paciente continuó recibiendo dexametasona, que se redujo gradualmente hasta quedar en una dosis de 20 mg. de hidrocortisona que se retiró al 7º día.

La evolución fue satisfactoria y a los 5 meses había una casi completa remisión de los síntomas y signos. La excreción urinaria de 17 cetosteroides fue de 6.2 mg/24 hs., la de 17 hidrocorticoides de 2.7 mg/24 hs. y una estimulación con ACTH produjo un discreto ascenso, normal, de los 17 cetosteroides. La paciente viene siendo controlada hasta la actualidad y no ha vuelto a presentar manifestaciones clínicas de ninguna de las dos enfermedades de las que fue portadora.

De los síntomas que motivaron la primera consulta: el hirsutismo y la esterilidad, más el hallazgo a la neumopelviografía de ovarios ligeramente agrandados de tamaño, llevaron a considerar la posibilidad de una ovaritis poliquística; el Síndrome de Stein-Leventhal, efectivamente puede presentar esterilidad, amenorrea, hirsutismo y obesidad y no necesariamente deben estar presentes todos estos signos. También hubo de considerarse en el diagnóstico diferencial, los tumores masculinizantes de ovario: arrhenoblastoma, luteomas virilizantes, tumores de restos de adrenales y tumores de células del hilio que presentan amenorrea u oligomenorrea, síndrome de masculinización, disminución en la producción de estrógenos y aumento en el nivel de algunos componentes androgénicos de los 17 cetosteroides.

El examen histológico de la cápsula de ambos ovarios mostrando sólo, escasos quistes foliculares, reacción tecal y cuerpos amarillos en

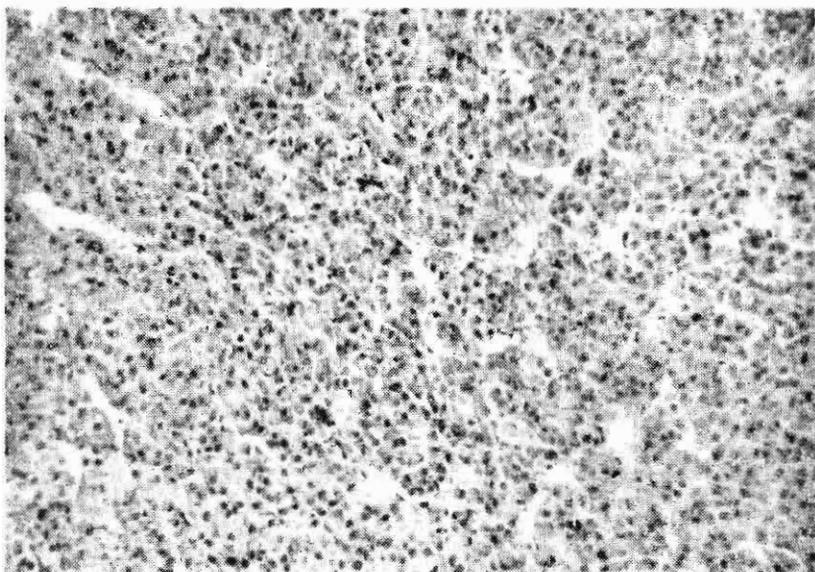


Fig. 7. Microfotografía a 10 aumentos, que muestra el tumor cromafin con células cuboidales, poligonales, con núcleo central hiperocrómico.

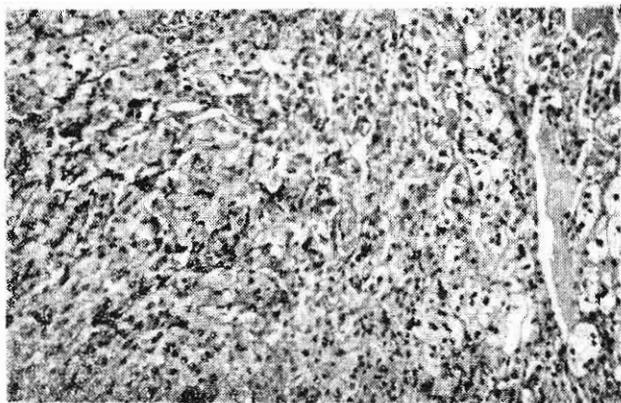


Fig. 8. Microfotografía correspondiente al feocromocitoma, muestra con mayor claridad las células poligonales con citoplasma débilmente basófilo y núcleo central hiperocrómico.

involución hace discutible el diagnóstico de síndrome de Stein-Leventhal, cuya histopatología se caracteriza por: múltiples quistes, una tú-

nica albugínea engrosada, hipertrichosis y ausencia de cuerpos amarillos en involución.

Cuando la paciente es trasladada al servicio de Endocrinología, ya presentaba un aspecto más claro y característico de síndrome de Cushing. Debemos anotar que últimamente se está reportando con cierta frecuencia la asociación de síndrome de Cushing con síndrome de Stein-Leventhal.

Una moderada poliglobulia, el colesterol plasmático elevado y una curva de tolerancia a la glucosa de tipo diabetoide ayudaron en la presunción diagnóstica.

Las cifras basales de 17 cetoesteroides e hidroxicorticoides, el test de ACTH y el test de inhibición empleando 0.5 mg. de dexametasona cada 6 horas confirmaron el diagnóstico clínico de síndrome de Cushing, ya que los valores basales de 17 cetoesteroides (para la edad y sexo) es de 5 a 15 mg/24 hs. y la de 17 hidroxicorticoides de 3 a 10 mg. con el test de ACTH se obtuvo una hiper-respuesta casi en escalera como se observa en el síndrome de Cushing pero que también puede observarse en obesos (14). El test de inhibición del ACTH con la dexametasona hasta la fecha parece ser el examen más fiel y sencillo que nos confirma este síndrome, pues normalmente, incluyendo los obesos, empleando 0.5 mg, 24 hs. y como hemos vistos en este caso las cifras persistían en límites altos.

El diagnóstico del tipo de lesión causal de este síndrome se investigó empleando 2 mg. de dexametasona cada 6 hs., obteniéndose una "inhibición" de más del 50% de los hidroxicorticoides sobre las cifras basales, tal como se observa en los síndrome de Cushing por hiperplasia; es conocido que los Cushing tumorales "deprivan" menos del 50%, permaneciendo casi inalterables estas cifras y en límites sumamente altos cuando el síndrome es producido por una neoplasia maligna.

El cuadro clínico y el estudio hormonal inclinaron a pensar que la enferma era portadora de síndrome de Cushing por hiperplasia suprarrenal, llamando si la atención los hallazgos radiológicos que hablaban de una suprarrenal derecha de aspecto tumoral. Es conocido que las hiperplasias suprarrenales pueden adoptar aspectos radiológicos tumorales, pero generalmente son bilaterales. Un examen más cuidadoso y un mayor detenimiento en el tipo de hipertensión arterial que presentaba la paciente, hubiesen inclinado a buscar por medio de las pruebas respectivas, la presencia de un feocromocitoma.

William Scott (33) recomienda sospechar en feocromocitoma, cuando se tiene los siguientes casos de hipertensión arterial: 1) Hiperten-

sión paroxismal 2) Hipertensión con niveles extremadamente altos 3) Hipertensión con fluctuaciones 4) Hipertensión de origen reciente 5) Hipertensión en el joven 6) Hipertensión al inicio del embarazo 7) Hipertensión asociada con síndromes metabólicos, tales como diabetes o síntomas de hipertiroidismo 8) Hipertensión en presencia de neurofibromatosis 9) Hipertensión con severo dolor de cabeza 10) Hipertensión que ocurre durante la inducción de anestesia o durante un procedimiento operatorio, cuando no está asociada a hemorragia.

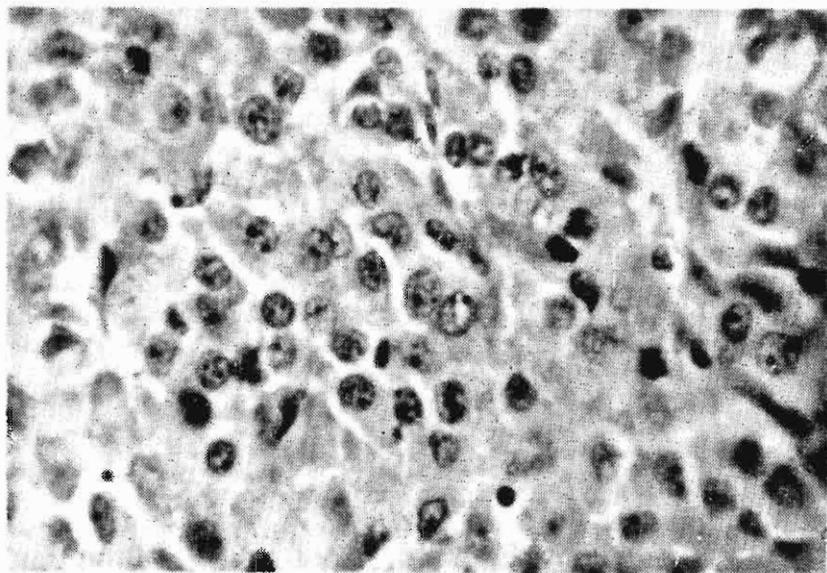


Fig. 9. Microfotografía a mayor aumento (45 aumentos) en la que puede observarse con mayor detalle las células tumorales.

La hipertensión en el feocromocitoma puede presentar tres patrones clínicos: el síndrome clásico en el cual la presión es normal entre ataques de hipertensión paroxística, hipertensión permanente sin ataques paroxismales e hipertensión permanente con ataques paroxismales (33).

Como tests diagnósticos de feocromocitoma se tiene:

*El test provocativo a la histamina*, que produce elevación de la presión arterial, que Roth y Kvaales recomiendan reservarlo para los pacientes con una presión que no excede de 170/100 mm. Hg., por el peligro de desencadenar un ataque paroxismal grave.

El test de la Regitina (*Pentolamine*) que provoca un descenso de la presión arterial y para considerarlo diagnóstico debe ser de más de 35 mm. de Hg., para la presión sistólica y de más de 25 mm. para la diastólica.

El dosaje de la excreción urinaria de catecolaminas en 24 hs. es sin lugar a dudas el test más concluyente, probablemente en más

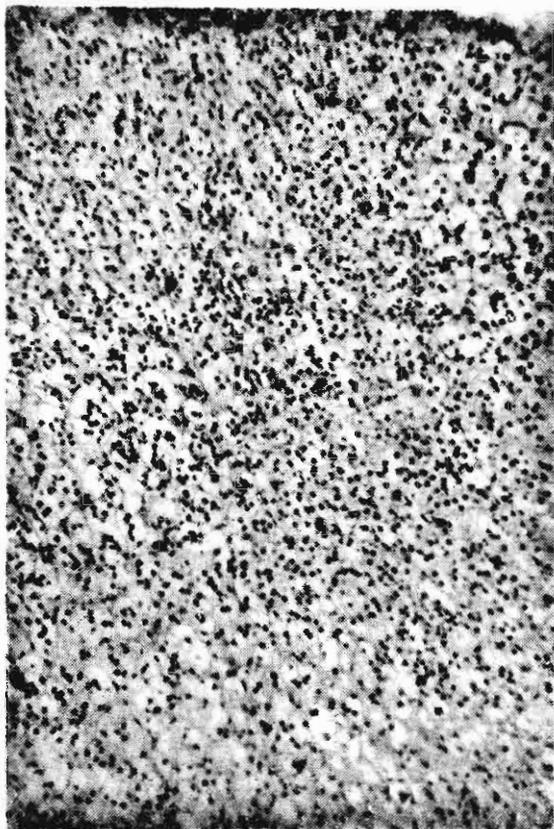


Fig. 10. Microfotografía a menor aumento (10 aumentos) que muestra la hiperplasia de la zona fascicular de la corteza adrenal.

del 90% de casos de feocromocitoma y excede los 300 microgramos (normal: 15 a 45 microgramos/24 hs.).

También se utiliza el dosaje de la excreción urinaria de ácido vanilmandélico en 24 hs., el que generalmente excede los 12 mg. (normal: 1.4 mg/24 hs.).

## DISCUSION

Es aceptado que las hiperfunciones médula y corticosuprarrenal forman dos entidades clínicas y biológicamente diferentes; en los hiper-corticismos el dosaje de catecolaminas urinarias es normal (38) y en presencia de un feocromocitoma la función corticosuprarrenal también lo es, si se la juzga por el aspecto histológico de la corteza suprarrenal, la determinación de esteroides urinarios y plasmáticos (38) (25), su cromatografía y exploración dinámica con los diferentes tests (19) (27).

Sin embargo, la literatura refiere algunos casos de feocromocitoma con alguna manifestación de hiperfunción corticoadrenal, ya sea clínica, biológica o histológica y su remisión después de la remoción del tumor.

Desde el punto de vista clínico, hirsutismo ha sido notado por Robin (5) y por Kremer (5), y el 4% de enfermos con feocromocitoma registrados por Graham (5) presentaban la triada de hirsutismo, obesidad e hipomenorrea.

En el aspecto biológico, las investigaciones han permitido a numerosos autores hacer evidente un trastorno funcional, así Sprague (5), Liddle (20), Attia (4), Chenoult (9) y Martín (22) han encontrado la eliminación de los 17 cetoesteroides urinarios claramente exagerada al igual que el nivel plasmático de 17 hidroxicorticoesteroides.

La hiperplasia unilateral o bilateral de la corteza adrenal también es descrita en algunos casos (29) (7).

Por último, la remisión de estas manifestaciones disociadas de hiperfunción córticoadrenal seguida a la remoción quirúrgica del feocromocitoma es anotada en múltiples observaciones (3) (29) (39).

Pero los casos de mayor interés, que son raros, son aquellos en que la presencia de un feocromocitoma se acompañó de un síndrome de Cushing, probado clínica, biológica e histológicamente, así Williams (39) describe un caso de una mujer de 22 años, cuyos síntomas eran: hirsutismo, acné, adelgazamiento, hipertensión, polidipsia y poliuria; los análisis demostraban la existencia de hiperglicemia con glucosuria, eliminación aumentada de catecolaminas urinarias y valores elevados de los 17 cetoesteroides urinarios y 17 hidroxicorticoides plasmáticos. En la intervención se comprobó la presencia en la misma suprarrenal, de un feocromocitoma y una marcada hiperplasia de la corteza; la ablación de la suprarrenal fue seguida de la curación total del proceso.

Roux y col. (29) observan una hiperplasia de la zona reticular, rodeando un feocromocitoma medular, en este caso, la excreción urinaria de 17 cetoesteroides en 24 hs. que llegaba a 66 mgs. descendiendo a 5.8 mgs. 10 días después de la intervención y a los 18 meses la desaparición del síndrome de Cushing era completa.

Arrieta (3) presenta el caso de una mujer de 31 años, con hirsutismo, obesidad con distribución típica de Cushing, estrías violáceas, hipertensión, niveles urinarios de 17 hidrocorticoides de 25.3 mgs. y 34.4 mgs. y de 17 cetoesteroides de 23.6 mgs., en quien encuentran un feocromocitoma suprarrenal izquierdo, asociado con microadenomas del mismo lado e hiperplasia de la zona reticular de la glándula suprarrenal derecha, después de la intervención el cambio de la morfología somática y la desaparición de todos los síntomas fue completa.

Una atrofia cortical del lado del tumor se compensa por una hiperplasia quizás vicariante de la suprarrenal opuesta en el caso presentado por Volhard (36).

Un caso observado en el Massachusetts General Hospital (7) refiere la asociación de un feocromocitoma extrasuprarrenal derecho con una hiperplasia cortical bilateral.

En el trabajo de Hutchinson (16) el mismo fenómeno de hiperplasia cortical bilateral se reporta asociada con feocromocitoma medular.

En 1964 J. Bourgoignie y col. (5) presentan un caso de feocromocitoma complicado de hiperplasia corticosuprarrenal bilateral, responsable de un síndrome de Cushing, en el que se evidencia una eliminación urinaria exagerada de adrenalina y noradrenalina, de corticoides reductores totales y de cetoesteroides, y como característica especial, una aldosteronuria y alcalosis hipokalémica severa.

La existencia de feocromocitoma con adenomas corticosuprarrenales responsables de síndrome de Cushing, también es descrita por numerosos autores (22) (3) (5).

Esta interesante asociación de feocromocitoma e hiperplasia corticosuprarrenal, hallada hasta la fecha en 7 casos, ha motivado diversas investigaciones tratando de encontrar si existe relación entre una y otra, y la naturaleza de ésta, y así se ha planteado las siguientes posibilidades:

1. La adrenalina secretada en exceso, por el feocromocitoma, actuaría sobre la corteza suprarrenal, ya sea por estímulo directo celular o por intermedio de la hipófisis. Esta teoría está basada en pruebas de apreciación indirecta de la función suprarrenal, sea la caída de eosinófilos circulantes o la baja de la concentración del ácido as-

córbico del tejido suprarrenal, provocada por la administración prolongada de adrenalina en el perro (21) y por la constatación hecha por Long, de una hiperplasia corticoadrenal en el perro, obtenida también después de la administración de epinefrina.

Sin embargo, varios estudios encaminados a revelar la estimulación significativa de la corteza adrenal por la administración de epinefrina, no han tenido resultado, así Nelson no encontró aumento de la concentración de 17 hidrocorticoides en la sangre, después de la inyección endovenosa de adrenalina; Jefries y col. no observaron ningún incremento en la excreción urinaria de 17 cetosteroides; Thorn y col. reportaron que la inyección endovenosa de epinefrina en cantidades suficientes para causar eosinopenia y fuerte reacción sistémica a la droga, no incrementó la excreción de 17 hidrocorticoides adrenales y Helio B. Coutinho y col. (39) investigando el efecto de la inyección continua de epinefrina sobre la corteza adrenal y la hipófisis anterior de ratas, no encontraron:

a) Incremento de fosfolípidos en la hipófisis anterior o de las células que contienen fosfolípidos; b) Incremento de peso de las suprarrenales; c) Depleción de los lípidos sudanófilos ni d) Hiperplasia de las células parenquimales de la zona fascicular.

Todos estos cambios son producidos por la administración exógena de ACTH en la rata y debieron encontrarse, si es que la epinefrina fuera capaz de causar en la hipófisis iguales cantidades de esta hormona.

2. El feocromocitoma podría segregar cortisol, el cual sería causante del síndrome de Cushing, esto fue sugerido por Mulrow (24), quien obtuvo esta hormona incubando *in vitro* el tumor cromafín, sin embargo, existe la posibilidad de que no hubieran detectado microadenomas adheridos, a falta de un minucioso estudio histológico. Esta posibilidad es refutada por Davignon (11) quien ha fracasado en su intento de aislar cortisol del feocromocitoma.

3. Una sustancia semejante al ACTH, producida por el feocromocitoma, sería la responsable del síndrome de Cushing. Como se sabe esta sustancia, ha sido aislada por Meador (23) de tumores broncogénicos y sus metástasis. Liddle (20) reporta un caso de feocromocitoma, después de analizar detalladamente 13 humores no hipofisiarios, ni corticosuprarrenales, caracterizados por la producción de este factor corticotropo y últimamente J. Bourgoignie (5) reporta un caso, para el que sugiere esta hipótesis, ya que el síndrome de Cushing por hiperplasia se acompañó de un feocromocitoma con caracteres de malignidad. Es-

ta posibilidad cabría quizás para los casos de feocromocitoma de tipo maligno.

4. Una hiperplasia en la adrenal opuesta, compensadora a la atrofia de la corteza, resultante de la compresión mecánica por el tumor cromafín, sería la causante del síndrome de Cushing. Esta teoría no explica por que no siempre se encuentra hiperplasia del lado opuesto, ya que existen casos en que la hiperplasia es del mismo lado del tumor.

5. El tumor cromafín como factor causal de la hiperactividad adrenal del mismo lado. El feocromocitoma podría obrar en algunos casos como "espinas irritativas" del tejido adrenal circundante, produciéndose una "suprarrenalitis" que se traduciría en hiperplasia suprarrenal unilateral, causante del síndrome de Cushing. Esta teoría que sugerimos no explicaría por qué la gran mayoría de feocromocitomas no cursan con hiperplasia suprarrenal, pero cabría la posibilidad de que algunos pacientes tengan predisposición a este tipo de reacción.

El caso que se presenta en este trabajo es el de un Síndrome de Cushing por hiperplasia cortical, en el que se encontró además un feocromocitoma medular del mismo lado, es decir una vez más se vuelve a presentar esta asociación y con ella la interrogante, de si existe relación entre una y otra entidad.

La posibilidad de que la adrenalina secretada por el feocromocitoma haya sido la responsable del síndrome de Cushing en este caso ya la hemos discutido en los casos reportados y que tiene ciertas evidencias, en experiencias en animales no así en el hombre, en el que sólo un mínimo porcentaje de casos de feocromocitoma se acompañan de hiperfunción corticoadrenal.

El aislamiento de cortisol o de la sustancia semejante al ACTH en el tumor extraído no fue posible realizarlo, pero un síndrome de Cushing producido por ATCH "tumoral" podría alejarse puesto que la paciente no presentó las características clínicas de este, y además la histología del feocromocitoma no mostraba malignidad.

No se encontró atrofia de la corteza adrenal del lado del tumor y aun más, la suprarrenal opuesta fue radiológicamente normal antes y después de la intervención; aunque no invalida esto, la existencia de hiperplasia, la que sí podría alejarse por la ausencia de cuadro clínico y biológico.

La posibilidad de una hiperplasia reaccional o "suprarrenalitis" del tejido cortical circundante al feocromocitoma, difícil de comprobar, podría darse en nuestra paciente.

Por último, la probabilidad de que esta asociación haya sido una simple coincidencia, no debemos dejarla de mencionar.

### CONCLUSIONES

1. De la revisión hecha en los diferentes hospitales de Lima de Síndrome de Cushing y Feocromocitoma, se puede concluir que su incidencia es pequeña en nuestro medio, aunque últimamente son diagnosticadas con mayor frecuencia, y ello en relación al avance de la especialidad endocrinológica en nuestro país.

2. Por primera vez se reporta en nuestro medio la coexistencia de una hiperplasia corticoadrenal de tipo Síndrome de Cushing y Feocromocitoma medular, asociación extraordinariamente rara y que constituye el 8vo. caso de la literatura mundial.

3. Ante un paciente con Síndrome de Cushing e hipertensión arterial de tipo paroxismal, no debe alejarse la posibilidad de la existencia de un feocromocitoma.

4. En todo síndrome de Cushing debiera explorarse las dos suprarrenales por la posibilidad de encontrar tumor: adrenal o feocromocitoma en la suprarrenal opuesta a la explorada.

5. Esta dualidad endocrina plantea las siguientes posibilidades:

- a) Feocromocitoma con hiperplasia de la misma suprarrenal.
- b) Feocromocitoma con hiperplasia de la suprarrenal opuesta.
- 1 . c) Feocromocitoma con hiperplasia de ambas suprarrenales.

Por tanto: se hace necesario explorar siempre las dos suprarrenales.

6. Las diversas hipótesis surgidas a la observación de varios casos de esta rara asociación no han sido definitivamente comprobadas.

7. No nos ha sido posible demostrar en el presente caso, si existe relación entre ambas enfermedades, pero creemos aportar a vuestro conocimiento un caso más de esta rara e intrigante asociación.

### BIBLIOGRAFIA

1. Arslan: Prime applicazioni del metodo di distruzione ultrasonica dell'ipofisi per via transtmoidales. *Minerva Otorinolaringologica*. 2º Bimetre 1965.
2. Arslan: Ypofisectomia con ultrasono. *Atti del IV Convenio sugli Agiosmanenti nella terapia dei tumori* 1965.

3. Arrieta, F.: Síndrome de Cushing y feocromocitoma. *Rev. Clin. Esp.* 80: 242. Feb. 1962.
4. Attia: Non chromaffin-staining functional tumor of the organ of Zucherkandl. *New. Engl. Jour. Med.* 264: 1130 1961.
5. Bourgoignie, J.: Association of a pheochromocytoma and Cushing tipe hiperocorticism with hiperaldosteronuria. *Ann. End.* 25: 269 May-June 1964.
6. Calkins: On piperidymenhty 1-benzodioxane, hypertension and pheochromocytoma. *Jour. Clin. Endocr. & Metab.* 10: 1 1950.
7. Case Record of the Massachusetts General Hospital. *New Engl. Jour. Med.* 254: 1090 1956.
8. Chapman, C.: Pheochromocytoma associated with cerebellar heman-gioblastoma, familial ocurrence. *JAMA.* 182: 1064 Dec. 1962.
9. Chenual: Interrelation betwween adrenal cortical and medullary secre-tory activity in patients with pheochromocytoma. *Clin. Research* 6: 258 1958.
10. Daniel, H.: Adrenocortical hyperfuntion associated with bronchogenic carcinoma. *Am. Jour. Med.* 35: 427. sep. 1963.
11. Davignon: Failure to isolate cortisol from a pheochromocytoma. *Jour. Clin. Endocr. & Metab.* 20: 1515 1960.
12. Davis: Malignant pheochromocytoma with functioning metastases. *Lancet* 2: 274 1955.
13. Engelman, Karl: Chronic medical therapy for pheochromocytoma. *Ann. Med. Int.* 61: 229 1964.
14. Fajans, Stefan: Conferencias en la Sociedad Peruana de Endocrinolo-gía. *Rev. Soc. Per. End.* 1: 59 agosto 1963.
15. Hume: Pheochromocytoma in the adult and in the child. *Am. J. Surg.* 99: 458 1960.
16. Hutchinson: Pitfalls in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann. Int. Med.* 48: 300 1958.
17. Johnstone, F.: Anatomía quirúrgica de las glándulas suprarrenales con referencia especial a la vena suprarrenal. *Clínicas Quirúrgicas de Norte América* Octubre 1964.
18. Lambery, B.: Cushing's Syndrome coexisting with hypertyroidism. *Act. Med. Scand.* 175 Supl. 412: 159 1964.
19. Levin: Pheochromocytoma before and after surgery. *Arch. Med. Int.* 99: 458 1960.
20. Liddle, G.: Ectopic "andrenocorticotropin" produced by nonpituitary neo-plasms as a cause of Cushing's Syndrome. *Arch. Int. Med.* 111: 471 1963.
21. Long: Recent studies on the function of the adrenal cortex. *Boull. N. Y. Acad. Med.* 23: 260 1947.
22. Syndrome de Cushing chez une malade ayant présenté une tumeur du paraganglian carotidies. *Enn. Endocr.* 13: 938 1952.
23. Meador, C. K.: Cause of Cushing's Syndrome in a patient with tumors arising from nondocrine tissue. *J. Clin. & Metab.* 22: 693 1962.
24. Mulrow: Isolation of cortisol from a pheochromocytoma. *J. Clin. En-docr. & Metab.* 20: 1115 1960.

25. Krieger, D. T.: Cushing's Syndrome associated with a suprasellar tumor. *Act. End.* 47: 185 Oct. 1964.
26. Pascualini, R., Q.: *Tratado de Endocrinología*. Quinta Edición. 1961.
27. Palmieri: Pheochromocytoma malignant. *Acta. Endocr.* 36: 549 1961.
28. Riggs, Byron: Association of Cushing Syndrome and neoplastic disease. *Arch. Med. Int.* 108: 841 1961.
29. Pheochromocutoma surréndien latent révélé por un Syndrome d'hypercorticisme. *Mem. Acad. Clin.* 81: 84, 1955.
30. Sahay, M. B.: Bilateral pheochromocytoma associated with carcinoma of the thyroid. *Brit. Med. J.* 59589: 1931 May 1962.
31. Sandberg: Failure to isolate cortisol from a pheochromocytoma. *J. Clin. Endocr. & Metab.* 13: 129 1953.
32. Sipple, John, H.: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Anm. J. Med.* 31: 163 1961.
33. Scott, A., W.: Surgical managment of pheochromocytoma. *Surg. Gyn. Obst.* 120. 4 707 Ap. 1956.
34. Soffer, La, Dorfman, R., Gabrilove, J.: *The human adrenal gland*. 1961.
35. Vogt: The effect of chronic administration of adrenalin on the suprarenal cortex as the comparison of the effect with that of hexoestrol. *J. Physiolog.* 104: 60 1945.
36. Volhard: Pheochromocytoma, diabetes and glycosuria. *Quart. J. Med.* 27: 307 1958.
37. Von Euler: Report of a case of pheochromocytoma with special regard to preoperative diagnostic problems. *Acta. Med. Scand.* 153: 127 1955.
38. Walters, G.: Carcinoma of the adrenal cortex presenting as a pheochromocytoma. *J. Clin. Endocr. & Metab.* 22: 575 1962.
39. Williams, Gerald.: The coexistence of pheochromocytoma and adrenocortical hiperplasia. *J. Clin. End. & Metab.* 20: 622 1960.
40. Zegarra Araujo Napoleón: *Moderno estudio de la hipófisis y clínica de la enfermedad de Cushing*. Tesis Bachiller 1433, 1944.