

DIAGNOSTICO POR IMAGENES EN LA ENFERMEDAD DE CUSHING Y SU CORRELACION CON LA EVOLUCION POSTQUIRURGICA*

SILVIA B. KATZ, RAQUEL C. LAPERIE, DANIEL MONCET, ALEJANDRO J. GARCIA, MARIA A. ROSSI,
GRACIELA E. CROSS, OSCAR D. BRUNO

División Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen El objetivo de este trabajo es evaluar la sensibilidad (S) de la tomografía computada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) para visualizar un adenoma pituitario en pacientes con enfermedad de Cushing (EC) y correlacionar los hallazgos con la evolución postquirúrgica. Se estudiaron en forma retrospectiva los hallazgos por imágenes de 44 pacientes con EC. Se evaluaron 23 TC y 29 RMN obtenidas previamente a la cirugía hipofisiaria. Se los clasificó como curados o no curados según los criterios bioquímicos y clínicos y la evolución postquirúrgica. De las 23 TC, 13 evidenciaron adenoma y 10 fueron negativas, con una S de 56.5%. Para la RMN la S fue mayor (86.0%; P: 0.037, con corrección de Yates) con 25 imágenes positivas y 4 negativas de las 29 realizadas. De los 44 casos estudiados 31 (70.5%, IC 0.70 ± 0.13) curaron (27 total, 4 parcial): 23 tenían diagnóstico prequirúrgico por TC y/o RMN. Trece pacientes persistieron con EC con bioquímica de hipercortisolismo. En 11 de ellos se había localizado el adenoma antes de la cirugía. El diagnóstico de enfermedad de Cushing fue confirmado por histología en 33 casos, no lográndose evidenciar tejido tumoral en los 11 restantes. La tasa de remisión fue significativamente mayor en el grupo con confirmación anatomo-patológica, 82% vs 36% respectivamente (P < 0.0078). En conclusión: 1) la RMN tendría mayor S que la TC para la localización de un adenoma en la enfermedad de Cushing (P: 0.0373, luego de corrección de Yates), confirmando los datos de la literatura; 2) no se halló correlación entre ausencia de imagen y falta de curación; 3) la tasa de remisión es significativamente mayor en los casos con verificación histológica del adenoma pituitario.

Abstract *Image diagnosis in Cushing's disease and its correlation with postsurgical evolution.* The purpose of this paper was to assess the accuracy of computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR) in the preoperative identification of corticotropin-secreting pituitary adenomas and to evaluate the concordance with the postoperative outcome. A total of 44 images of patients with Cushing's disease were retrospectively taken into consideration; 23 CT and 29 MR were evaluated. Patients were subdivided into remission or persistence, following the postoperative outcome and biochemical tests. In 13 out of 23 CT performed, an adenoma was found, the remaining 10 being negative. TC sensitivity was 56.5%. Twenty five MR were positive and 4 were negative. The overall sensitivity of MR in detecting ACTH-secreting adenoma was greater (86.0%, P: 0.0373, after Yates correction). After operation, 31 patients (70.5%, CI 0.70 ± 0.13) were considered to be in remission (27 total remission and 4 partial remission); 23 had had preoperative visualization of the pituitary tumor and 8 negative neuroradiological evaluation. Thirteen patients had persistence of disease as shown by sustained hypercortisolism in biochemical tests. In 11 of these patients, an adenoma had been preoperatively identified whereas in the remaining 2 no evidence of tumor lesion had been detected. An histologically proven tumor was found in 33 patients but findings were negative in the remaining 11 cases. Lack of histological evidence of an ACTH-secreting adenoma was more frequent in patients with persistent hypercortisolism (P < 0.0078). In conclusion: 1) MR seems to be more sensitive than CT for detecting ACTH-secreting adenomas (P: 0.037, after Yates correction); 2) no relationship was disclosed between the absence of imaging signs of adenoma and the postsurgical outcome; 3) the remission rate was significantly higher in patients with positive than in those with negative histological findings.

Key words: Cushing syndrome, computed tomography, magnetic resonance

La causa más frecuente de hipercortisolismo endógeno la constituye el adenoma hipofisiario de célu-

las corticotropas (enfermedad de Cushing)¹. Su diagnóstico requiere del esfuerzo combinado basado en datos clínicos, bioquímicos y radiológicos². En la mayoría de los casos se trata de adenomas menores de 10 mm (microadenomas)³. En la década del ochenta, la tomografía computada (TC) fue el método de elección en la evaluación de estas lesiones selares⁴. Posteriormente, la resonancia magnética nuclear (RMN) ha demostrado ser el método por imágenes no invasivo más sensible para su localización prequirúrgica. El tratamiento

Recibido: 3-VI-1997

Aceptado: 27-V-1998

* Parcialmente presentado en el VI Congreso Nacional de Medicina, Sociedad Argentina de Medicina, Mar del Plata, noviembre 1996.

Dirección postal: Dr. Oscar D. Bruno, División Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Avda Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina

Fax: 54-1-805-0631; E-mail: obruno@divend.fmed.uba.ar

de elección de estos pacientes es la remoción selectiva del adenoma secretante de ACTH por vía transeptoefenoidal (TSE). Con el objetivo de evaluar la sensibilidad (S) de la TC y la RMN para identificar la presencia de un corticotropinoma se evaluaron en forma retrospectiva los estudios por imágenes de cuarenta y cuatro pacientes con diagnóstico de enfermedad de Cushing. Los resultados fueron correlacionados con los hallazgos histológicos y con la evolución clínica y bioquímica posterior al tratamiento quirúrgico.

Pacientes y métodos

Se evaluaron en forma retrospectiva los hallazgos imagenológicos en una población de cuarenta y cuatro pacientes con enfermedad de Cushing, asistidos en nuestro servicio en el transcurso de 18 años; 34 mujeres y 10 hombres de 31.9 ± 11.9 (media \pm DS) con un rango de 15-63 años. El diagnóstico de síndrome de Cushing se estableció, aparte de los elementos clínicos, mediante la realización de uno o más de los siguientes estudios: test de Nugent⁵ y/o determinación de cortisol libre urinario (CLU) en una muestra horaria vespertina⁶, y/o de CLU en orina de 24 horas⁷ y/o medición de 17-hidroxicorticoides (17-OHCS) urinarios, demostrándose la presencia de valores elevados de esteroides y/o falta de supresión adecuada de los mismos con dexametasona. Para el diagnóstico etiológico se realizó un test de supresión nocturno con 8 mg de dexametasona⁹ y/o un test oral de metopirona clásico o nocturno con medición de 11-desoxicortisol y/o 17-OHCS. Se consideró compatible con enfermedad de Cushing una supresión de la cortisolemia mayor de 50% con respecto al basal, 11-desoxicortisol post-estímulo mayor de 90 ng/ml y/o incremento $> 100\%$ de 17-OHCS, respectivamente. Además se midieron los valores de ACTH plasmática¹⁰ (Tabla 1). Los siguientes signos imagenológicos se consideraron compatibles con la presencia de un adenoma pituitario: a) asimetría glandular, b) imagen hipointensa con y/o sin gadolinio, c) desviación del tallo pituitario, d) expansión extraselar, e) invasión a estructuras adyacentes. Tomando en cuenta el tamaño y el grado de invasividad de los tumores se designaron según la clasificación de Hardy como: grado 0: normal, grado 1: microadenoma (< 10 mm), grado 2: macroadenoma (> 10 mm), grado 3: expansivo

con destrucción focal, grado 4: invasivo con erosión de la base del cráneo¹⁹. En treinta y tres de los casos el diagnóstico de enfermedad de Cushing fue confirmado por anatomía patológica, la histología mostró hipófisis normal en diez y material insuficiente en el restante. Se evaluaron 23 TC y 29 RMN (8 pacientes realizaron ambos estudios). Dado que se trata de un trabajo retrospectivo los estudios se realizaron con operadores y equipos diferentes. De la totalidad de los tumores evidenciados imagenológicamente ($n = 34$) 30 fueron microadenomas, 2 macroadenomas, 1 adenoma expansivo y 1 adenoma invasivo. Un paciente portador de un microadenoma presentaba en forma concomitante una silla turca vacía (STV). Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía por vía TSE, excepto el portador del adenoma expansivo quien fue operado por vía subfrontal. En 25 de los casos, se realizó adenomectomía selectiva, en 13 hipofisectomía subtotal y en 6 hipofisectomía total. Se analizó la evolución postquirúrgica de estos pacientes y se los clasificó como curados o no curados según la evolución clínica y de los tests bioquímicos. Dentro del primer grupo, se incluyeron a aquellos con valores subnormales (remisión total) y a los que tenían valores "normales" (remisión parcial) de cortisol basal y/o CLU de 24 horas^{12, 13} y normalización del test de Nugent. Los pacientes que mantuvieron valores elevados fueron considerados con persistencia de enfermedad.

Los datos fueron analizados mediante cálculo de la S, tasa de curación con intervalo de confianza (IC) y prueba exacta de Fisher¹⁴.

Resultados

De las 23 TC evaluadas, 13 evidenciaron imágenes compatibles con adenoma hipofisario y 10 fueron negativas, con una sensibilidad (S) de 56.5%. Para la RMN, la S fue mayor (86.0%; P con corrección de Yates 0.037) con 25 imágenes positivas y 4 negativas de las 29 realizadas para la localización del adenoma (Tabla 2). En tres pacientes, las RMN fueron informadas como normales, pero luego de la reevaluación minuciosa de las imágenes y teniendo en cuenta el contexto en las cuales habían sido solicitadas se encontraron signos compatibles con la presencia de un adenoma. En estos tres

TABLA 1.- Características y tests bioquímicos realizados para el diagnóstico de enfermedad de Cushing en 44 pacientes evaluados

Edad años	* CLU 24 hs mcg/24 hs	* CU 22-23 hs ng/mg creat.	*Nugent mcg/dl	* Supresion con 8 mg DXM	* Prueba con metopirona	ACTH pg/ml
31.9 ± 11.9	494 ± 309	196 ± 137	22.1 ± 8.1	33/40	21/25	94.4 ± 136.9
R: 15-63	R: 112-1156	R: 15.0-523	R: 5.1-38.0	-	-	9-840

R: rango. CLU: cortisol libre urinario. Valores de referencia: CLU 24 hs hasta 100 mcg/24 hs; CLU 22-23 hs 0-30 ng/mg creat.; Nugent < 5 mcg/dl; ACTH hasta 60 pg/ml.

* Los valores están expresados como media \pm DS. En todos los pacientes se realizó por lo menos uno de estos tests bioquímicos, confirmándose el diagnóstico de síndrome de Cushing. En dos casos, el hipercortisolismo se confirmó por 17-OHCS elevados.

* Los valores están expresados como número total de pruebas positivas sobre cantidad de pruebas realizadas. En todos los pacientes se realizó por lo menos uno de estos tests para diagnóstico de enfermedad de Cushing.

pacientes, la cirugía verificó la presencia del adenoma y todos curaron. Sólo ocho pacientes fueron evaluados con TC y RMN. En cuatro, ambos procedimientos fueron positivos, en un caso negativos y en tres la TC fue negativa y la RMN positiva. En ningún caso se observó TC positiva y RMN negativa. Los pacientes con TC negativa y sin RMN curaron luego de la cirugía. Las figuras 1 a 3 muestran imágenes por RMN representativas de los hallazgos en casos de microadenoma, macroadenoma y signos dudosos de visualización tumoral.

De los cuarenta y cuatro pacientes estudiados, 31 (70.5%, IC 0.70 ± 0.13) presentaron curación clínica y bioquímica después de la cirugía (27 remisión total y 4 parcial); de ellos, la mayoría (23/31) tenían diagnóstico prequirúrgico por TC y/o RMN de adenoma hipofisiario y un porcentaje menor (8/31) no tenía localización del tumor por imágenes (Tabla 2). El tipo de resección realizada en estos últimos fue adenomectomía selectiva en cinco pacientes, hipofisectomía subtotal en uno e hipofisectomía total en los dos restantes. Trece pacientes (29.5%, IC 0.29 ± 0.13) persistieron con signos y síntomas de enfermedad de Cushing, con confirmación bioquímica del hipercortisolismo. En once de estos pacientes se había localizado un adenoma hipofisiario por TC y/o RMN previo a la cirugía (10 microadenomas y 1 adenoma invasivo), mientras que en los dos restantes estos procedimientos habían sido negativos; uno de ellos abandonó el seguimiento en tanto que el otro fue sometido a tratamiento médico con ketoconazol.

Con respecto a la relación entre el tamaño tumoral y el porcentaje de curación, de los casos con demostra-

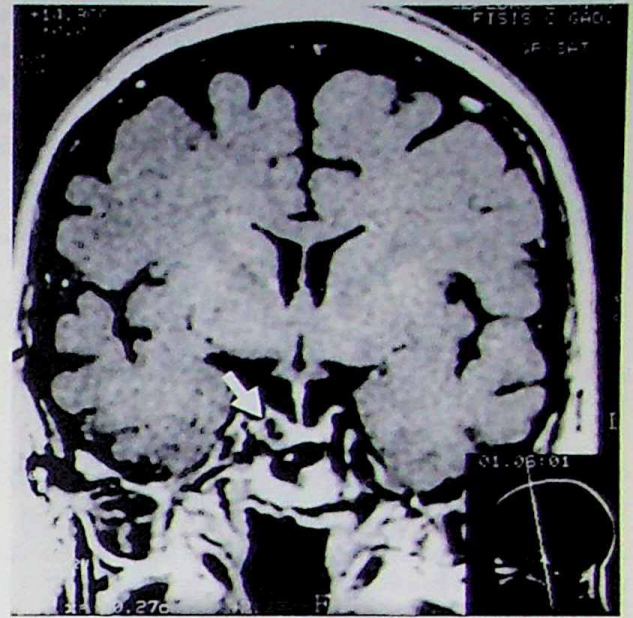


Fig. 1.— RMN de hipófisis (corte coronal). Se ve la presencia de un microadenoma localizado en la hemihipófisis derecha. No se observa extensión extraselar ni compromiso de estructuras adyacentes.

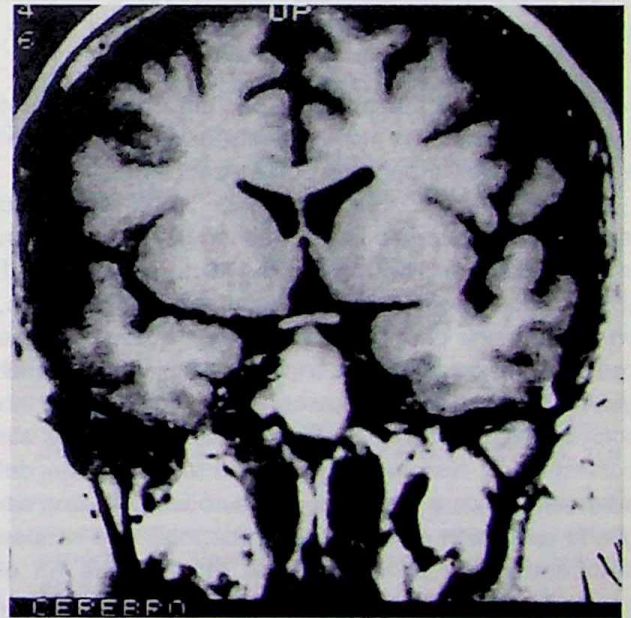


Fig. 2.— RMN de hipófisis con gadolinio (corte coronal). Se observa la presencia de un macroadenoma de tinción heterogénea con el material de contraste, con extensión hacia el seno cavernoso derecho, seno esfenoidal y quiasma óptico.

TABLA 2.— Hallazgos por TC y/o RMN y su correlación con la evolución post-cirugía pituitaria en 44 pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de enfermedad de Cushing

Método	Imagen	Sensibilidad %	Remisión n	Remisión %
TC (n = 23)	Positivas: 13	56.5	9/13	69.2
	Negativas: 10		9/10	90.0
RMN (n = 29)	Positivas: 25	86.0*	18/25	72.0
	Negativas: 4		2/4	—
TC y/o RMN	Positivas: 34	77.3	23/34	67.7
	Negativas: 10		8/10	80.0

La suma total de RMN más TC (n = 52) es mayor que la población evaluada (n = 44) dado que en 8 pacientes (en 4 de los cuales la TC fue negativa) se realizaron ambos estudios.

* Sensibilidad mayor con respecto a la TC estadísticamente significativa (P: 0.037, con corrección de Yates).

— No se calculó el porcentaje por tratarse de un número de estudios muy pequeño

ción por imágenes del adenoma (n = 34), 17 de 30 con microadenomas presentaron remisión total, 3 remisión parcial y 10 persistencia de enfermedad (se incluye el caso con STV). Los 2 pacientes con macroadenomas

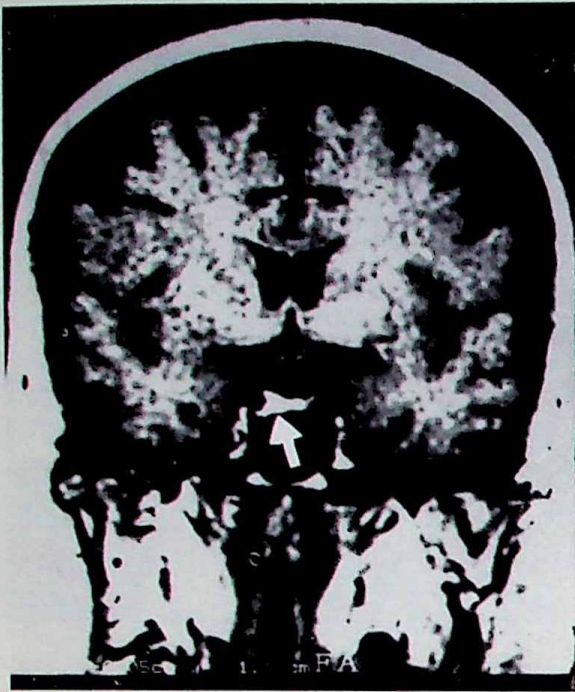


Fig. 3.- RMN de hipófisis (corte coronal) que fue informada como normal. Sin embargo, se observa imagen hipointensa dudosa en el lado derecho con asimetría ipsilateral de la glándula. La paciente presentó curación luego de la cirugía.

remitieron en forma total. El paciente portador del adenoma expansivo mostró remisión parcial y el del adenoma invasivo persistió con enfermedad.

De la totalidad de los casos, en 33 (75.0%) se obtuvo la confirmación histológica del adenoma pituitario, con una tasa de remisión del 82.0%, mientras que en 11 (25.0%) no se evidenció tejido tumoral a pesar de que, en 10 de estos pacientes, se habían detectado signos compatibles con adenoma en los procedimientos por imágenes. En este último grupo la tasa de remisión fue tan solo del 36.0% (4/11). En los seis casos restantes sin confirmación histológica pero con visualización del adenoma previo a la cirugía, uno curó luego de una segunda operación con hipofisectomía total; dos reciben ketoconazol en forma crónica; otro falleció en el postoperatorio por complicaciones (fístula de LCR y meningitis); en otro se produjo sangrado intraquirúrgico y el material fue insuficiente, se reoperó sin éxito terapéutico y curó con adrenalectomía bilateral; en el caso restante, la inmunotinción realizada posteriormente fue positiva para ACTH.

Discusión

La sospecha clínica de hipercortisolismo endógeno debe ser, ante todo, confirmada bioquímicamente. Una vez verificado el síndrome de Cushing, distintos test diag-

nósticos orientarán a la localización etiológica y, en consecuencia, a la elección del tratamiento apropiado. En aproximadamente 68.0% de los casos se debe a la presencia de un adenoma hipofisiario productor de ACTH (enfermedad de Cushing)¹⁵. La clara preponderancia en mujeres descrita en reportes previos^{16, 17} fue confirmada en nuestra casuística, con la presencia de 34 pacientes de sexo femenino y 10 de sexo masculino. Mampalam y col.⁴ encontraron un diámetro promedio de 5.6 mm para los adenomas en 216 casos estudiados de enfermedad de Cushing y, de 171 pacientes con confirmación histológica de tumor, 135 correspondieron a microadenomas. En acuerdo con este hallazgo, en nuestro estudio la mayoría de los tumores fueron microadenomas (30/34, 88.0%). La TC identificó 13 imágenes compatibles con lesión pituitaria de las 23 realizadas (S = 56.5%). En reportes previos la S de la TC varía desde 30%¹⁸ hasta 76%¹⁵, y estaría influenciada por el tamaño del tumor, la calidad del equipo, la técnica imagenológica, la cantidad y la forma de administración del contraste yodado. Por el contrario, diferentes publicaciones coinciden en la mayor S de la RMN en la detección de estos tumores, con un rango que oscila entre 71-92%¹⁹⁻²⁴. Esto es confirmado en esta revisión con 25 RMN positivas de las 29 realizadas (S = 86%).

La tasa de remisión fue del 70.5% coincidente en forma aproximada con lo descrito en la bibliografía^{3, 25}. Bochicchio y col.¹⁵ encontraron que la visualización del adenoma previo a la cirugía, ya sea por TC o RMN, correlaciona fuertemente con una mejor evolución, probablemente porque facilitaría la identificación y remoción del tejido patológico. En nuestra casuística, de los 31 casos que curaron 23 (74.0%) tenían localización prequirúrgica de la lesión. Sin embargo, no se halló correlación entre la ausencia de adenoma en los procedimientos imagenológicos y la falta de curación dado que, de los 13 pacientes que persistieron con enfermedad, 11 (84.5%) tuvieron imagen positiva y sólo 2 (15.5%) negativa. Gilhaume y col.³ no encontraron diferencias en los parámetros clínicos, bioquímicos o radiológicos entre el grupo de casos con remisión y los que mostraron persistencia de enfermedad. En nuestro reporte, el alto porcentaje de curación dentro del grupo de pacientes sin imagen (8/10) no puede atribuirse a una mayor extensión de la cirugía realizada, ya que en la mayoría (5/8) consistió en una adenomectomía selectiva. Además, ha sido demostrado que no hay diferencia en la tasa de remisión cuando se realiza una cirugía radical o selectiva^{4, 11, 26}. No se encontró correlación entre el mayor tamaño tumoral y la persistencia de enfermedad, dado que de los 11 casos con imagen positiva que persistieron con enfermedad, 10 fueron microadenomas. Más bien esto parecería estar relacionado con la extensión extraselar del tumor, dado que los dos casos en estas condiciones (uno con adenoma expansivo y otro

invasivo) presentaron remisión parcial y persistencia, respectivamente. Mampalam y col.⁴ encontraron que la remisión fue significativamente mayor (86%) en pacientes con adenomas intraselares que en los que tuvieron extensión extraselar (46%) ($p < 0.001$). En resumen, si bien la localización tumoral por imágenes previa a la cirugía es de vital importancia para aumentar la probabilidad de curación, el adecuado diagnóstico etiológico basado en los análisis bioquímicos también jugaría un rol relevante, especialmente decisivo en los casos sin imagen. La imposibilidad de poner en evidencia la lesión tumoral a través de TC y/o RMN en un paciente con un perfil hormonal categórico de enfermedad de Cushing no descarta la existencia del adenoma pituitario. En estos casos se deben redoblar los esfuerzos para evitar la confusión diagnóstica con el síndrome de Cushing de origen ectópico ya que al menos 20 a 30% de estos pacientes, suprimirán los esteroides plasmáticos y urinarios a menos del 50% de los valores basales durante el test de supresión con 8 mg de dexametasona nocturno (falsos positivos), asemejándose a una enfermedad de Cushing. Por otro lado, 20 a 30% de los pacientes con enfermedad de Cushing fallarán en esta supresión (falsos negativos), comportándose como un síndrome ectópico²⁷.

En 11 casos (25.0%), la presencia del adenoma pituitario no fue confirmado por histología, 10 de los cuales mostraron imagen positiva previo a la cirugía. La tasa de remisión fue significativamente más baja en este grupo de pacientes (36.0 vs 82.0%, $P < 0.0078$). Este hecho coincide con lo descrito por Bochicchio y col.¹⁶ quienes encontraron que la falta de documentación histológica es más frecuente en pacientes con persistencia de enfermedad (47 vs 16.6%, $P < 0.001$) y con Guilhaume y col.³ quienes describieron un mayor porcentaje de casos sin confirmación anatómo-patológica en el grupo con persistencia. Por el contrario, Mampalam y col.⁴ no encontraron diferencias en la tasa de remisión entre ambos grupos de pacientes. Una hipótesis sugerida es que el adenoma no sería hallado por ser de pequeño tamaño, por su accesibilidad dificultosa, por sangrado local o aún por tratarse de una localización hipofisaria ectópica^{28, 29}. Otra posibilidad sería que el tumor realmente no exista a nivel hipofisario y que se trate de un síndrome de Cushing ectópico erróneamente diagnosticado³⁰.

En resumen, los resultados de esta serie confirmaron que la RMN tendría mayor sensibilidad que la TC para la localización de un adenoma hipofisario secretor de ACTH. No se halló correlación entre ausencia de imagen y falta de curación. Se encontró una mayor tasa de remisión en los casos con confirmación histológica del adenoma. Por lo tanto, ante la sospecha clínica y bioquímica concreta de enfermedad de Cushing, aún sin

visualización del tumor y una vez eliminada razonablemente la posibilidad del origen ectópico del trastorno, la exploración hipofisaria con eventual adenomectomía selectiva por vía TSE debe ser considerada como el tratamiento de elección.

Agradecimientos: Trabajo parcialmente realizado con el subsidio: CI1*-CT93-0025 de la Unión Europea.

Bibliografía

1. Tyrell JB, Aron DC, Forsham PH. Glucocorticoides y Andrógenos Suprarrenales. En: Endocrinología Básica y Clínica FS Greenspan (ed) México: El Manual Moderno, 1993; 345-405.
2. Davis PC, Hoffman JS, Tindall GT, Braun IF. CT surgical in pituitary adenomas. Evaluation in 133. *AJNR* 1985; 6: 711-6.
3. Gilhaume B, Bertagna X, Thomsen M, Bricaire C, Vila-Porcile E, Olivier L, et al. Transsphenoidal pituitary surgery for the treatment of Cushing's Disease: Results in 64 patients and long term follow-up studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1056-64.
4. Mampalam TJ, Tyrrel JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing Disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med* 1988; 109: 487-93.
5. Nugent CA, Nichols T, Tyler FH. Diagnosis of Cushing's syndrome. Single dose dexamethasone suppression test. *Arch Intern Med* 1965; 116: 172-6.
6. Contreras LN, Hane S, Tyrrell B. Urinary cortisol in the assessment of pituitary-adrenal function: Utility of 24-hour and spot determination. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 965-9.
7. Contreras LN, Masini AM, Rossi MA, Bruno OD. Spot urinary cortisol in assessing circadian variability in patients with Cushing's Syndrome (CS), obesity and hypothyroidism. *Journées Internationales Henri-Pierre Klotz d'Endocrinologie Clinique, Paris, 1988; 41.*
8. Burke CW, Beardwell CG. Cushing's syndrome. An evaluation of the clinical usefulness of urinary free cortisol and other urinary steroid measurements in diagnosis. *Q J Med* 1973; 42: 175-205.
9. Bruno OD, Rossi MA, Contreras LN, Gómez RM, Galparsoro G, Cazado E, et al. Nocturnal high-dose dexamethasone suppression test in the aetiological diagnosis of Cushing's Syndrome. *Acta Endocrinol* 1985; 109: 158-62.
10. Rossi MA, Chervin R, Bruno OD. Supresión nocturna con dexametasona y test de metopirona en el diagnóstico etiológico del Síndrome de Cushing. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 455-62.
11. Thapar K, Kovacs K, Laws Jr ER, Müller PJ. Pituitary adenomas. Current concepts in classification, histopathology, and molecular biology. *The Endocrinol* 1993; 3: 39-57.
12. Trainer PJ, Lawrie HS, Verhelst J, Howlett TA, Lowe DG, Grossman AB, et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 73-8.
13. Pieters GF, Hermus AR, Meijer E, Smals AG, Kloppenborg PW. Predictive factors for initial cure and relapse rate after pituitary surgery for Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 1122-6.
14. Estimación y comparación de proporciones. En: Beth

- Dawson-Saunders, Trapp RG, (eds). Bioestadística Médica. México D.F.: Manual Moderno 1995; 165-86.
15. Orth DN. Cushing's syndrome. Review article: *N Engl J Med* 1995; 332: 791-803.
 16. Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M and The European Cushing's Disease Survey Study Group. Factors influencing the immediate and late outcome of Cushing's Disease treated by transsphenoidal surgery: A retrospective study by the European Cushing's Disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3114-20.
 17. Contreras CP, Araya OV. Síndrome de Cushing: Una revisión a propósito de una casuística nacional. *Rev Med Chile* 1995; 125: 350-62.
 18. Saris SC, Patronas NJ, Doppman JL, Lynn Loriaux D, Cutler GB, Nieman LK, et al. Cushing syndrome: pituitary CT scanning. *Radiology* 1987; 162: 775-7.
 19. Escourolle H, Abecassis JP, Bertagna X, Guilhaume B, Pariente D, Derome P, et al. Comparison of computerized tomography and magnetic resonance imaging for the examination of the pituitary gland in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 307-13.
 20. Peck WW, Dillon WP, Norman D, Newton TH, Wilson CB. High-resolution MR imaging of pituitary microadenomas at 1.5 T: Experience with Cushing's Disease. *AJR* 1989; 152: 145-51.
 21. Colombo N, Loli P, Vignati F, Scialfa G. MR of Corticotropin-secreting pituitary microadenomas. *AJNR* 1994; 15: 1591-5.
 22. Herder WW, Uitterlinden P, Pieterman H, Tanghe HLJ, Kwekkeboom DJ, Pols HAP, et al. Pituitary tumour localization in patients with Cushing's disease by magnetic resonance imaging. Is there a place for petrosal sinus sampling? *Clin Endocrinol* 1994; 40: 87-92.
 23. Webb SM, Ruscalleda J, Schwarzstein D, Calaf-Alsina J, Rovira A, Matos G, et al. Computerized tomography versus magnetic resonance imaging: A comparative study in hypothalamic-pituitary and parasellar pathology. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 459-65.
 24. Kulkarni MV, Lee KF, Mc Ardle CB, Yeakley JW, Haar FL. 1.5-T MR imaging of pituitary microadenomas: technical considerations and CT correlation. *AJNR* 1988; 9: 5-11.
 25. Chandler WF, Schteingart DE, Lloyd RV, McKeever PE, Ibarra Perez G. Surgical treatment of Cushing's Disease. *J Neurosurg* 1987; 66: 204-12.
 26. Burke CW, Adams CB, Esiri MM, Morris C, Bevan JS. Transsphenoidal surgery for Cushing's Disease: Does what is removed determine the endocrine outcome? *Clin Endocrinol* 1990; 33: 525-37.
 27. Findling JW, Doppman JL. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metabol Clin NA* 1994; 23: 511-37.
 28. Kammer H, George R. Cushing's disease in a patient with ectopic pituitary adenoma. *JAMA* 1981; 246: 2722-4.
 29. Burch WM, Kramer RS, Kenan PD, Hammond CB. Cushing's Disease caused by an ectopic pituitary adenoma within the sphenoid sinus. *N Engl J Med* 1985; 312: 587-8.
 30. Federman DF, Mark EJ. Persistence of Cushing's Syndrome after hypophysectomy. *N Engl J Med* 1981; 305: 1637-43.

Yo espero mucho de la juventud intelectual argentina; pero sólo confiaré en ella cuando la encuentre resuelta a cultivar muy en serio el gran deporte de la precisión mental...

José Ortega y Gasset (1883-1955)

Carta a un joven argentino que estudia filosofía (1924), en *El Espectador*, 3ra. Edición, Madrid: Biblioteca Nueva, 1961, p 496