

DOI: 10.2436/20.1501.02.17

Endocrinologia molecular
(Jaume Reventós, ed.)*Treballs de la SCB. Vol. 56 (2005) 175-182*

L'HORMONA ADRENOCORTICÒTROPA PLASMÀTICA EN EL PERÍODE POSTOPERATORI IMMEDIAT COM A ÍNDEX PREDICTOR DE LA CURACIÓ DE LA MALALTIA DE CUSHING

CARLES VILLABONA

Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital Universitari de Bellvitge.

Adreça per a la correspondència: Carles Villabona. Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
Adreça electrònica: 13861cva@comb.es.

RESUM

S'ha proposat que un valor de cortisol plasmàtic menor de 50 nmol/l en el període postoperatori immediat després de la cirurgia transesfenoidal de la malaltia de Cushing és un factor predictiu del seu guariment. No obstant això, les dades dels nivells de l'hormona adrenocorticotropa (ACTH) en el període postoperatori immediat són minses. El propòsit d'aquest estudi fou establir si els nivells d'ACTH plasmàtica en el període postoperatori immediat després de la cirurgia transesfenoidal de la malaltia de Cushing pot predir el guariment d'aquesta i comparar el seu valor pronòstic amb els del cortisol sèric.

Vàrem analitzar tretze malalts amb malaltia de Cushing (edat mitjana de quaranta-tres anys) tractats amb cirurgia transesfenoidal. Es varen prendre mostres per a cortisol sèric i ACTH plasmàtica en els set primers dies després de la cirurgia. El seguiment fou de dotze a cinquanta-cinc mesos (mitjana de trenta-quatre mesos). Durant aquest període per avaluar l'estat clínic hormonal es va mesurar de forma periòdica el cortisol sèric basal i després de l'estimulació amb 250 µg d'ACTH₁₋₂₄, ACTH basal plasmàtic, cortisol lliure urinari i la prova de la frenació amb dexametasona a dosis baixes (0,5 mg/6 h durant dos dies).

Dotze malalts (92,3 %) estaven en remissió durant el seguiment. El cortisol sèric en el període postoperatori immediat fou de 50 nmol/l en tan sols quatre de dotze malalts en remissió, mentre que els nivells d'ACTH plasmàtica foren de 2 pmol/l o menys en sis d'aquests malalts. Els valors normals d'ACTH es troben entre 2 i 12 pmol/l.

Es conclou que els nivells d'ACTH plasmàtica mesurats en la primera setmana del període postoperatori no són un millor predictor que els nivells de cortisol sèric en el postoperatori immediat. Un valor d'ACTH plasmàtica molt baix no pot predir guariment.

Paraules clau: Hormona adrenocorticotropa, malaltia de Cushing, pronòstic, cirurgia transesfenoidal.

SUMMARY

A plasma cortisol less than 50 nmol/l in the early postoperative stage after transsphenoidal surgery for Cushing's disease has been proposed as predictive of cure. Data on postoperative plasma adrenocorticotropin (ACTH) are scarce. The purpose of this study was to establish whether plasma ACTH in the early postoperative period after transsphenoidal surgery for Cushing's disease can predict cure and to compare its prognostic value with that of plasma cortisol. We analysed thirteen patients with Cushing's disease (mean age forty-three years) treated with transsphenoidal surgery. Plasma cortisol and ACTH samples were taken in the first seven days after surgery. Follow-up was between twelve and fifty-five months (mean thirty-four months). During this time samples for basal plasma cortisol and after stimulation with 250 µg of ACTH₁₋₂₄, basal plasma ACTH, 24 hours free urinary cortisol and low-dose suppression with dexametasone (0,5 mg/6 h for two days) were taken periodically to evaluate their clinical status. Twelve patients (92,3 %) were in remission during follow-up. The early postoperative cortisol level was 50 nmol/l or less in only four of the twelve patients in remission, while the ACTH level was 2 pmol/l or less in six of these patients. Normal values for ACTH are between 2 and 12 pmol/l. The value of plasma ACTH levels measured in the first postoperative week is not a better predictor of cure than early postoperative plasma cortisol level. A very low plasma ACTH level can not predict cure.

Keywords: Adrenocorticotropic hormone, Cushing's disease, prognosis, Transsphenoidal surgery.

INTRODUCCIÓ

La malaltia de Cushing és un quadre d'hipercortisolisme endogen produït la major part de les vegades per un adenoma corticòtrop, i és la causa més freqüent de la síndrome de Cushing. Tot i així, és una entitat rara amb una incidència aproximada d'un cas per milió d'habitants i any (Avgerinos *et al.*, 1987). Hi ha pocs estudis amb un nombre gran de casos i amb un seguiment perllongat. Les taxes de guariment després de la cirurgia són molt àmplies, i oscillen entre el 66 i el 95 % (Avgerinos *et al.*, 1987; Blevins *et al.*, 1998; Bochicchio *et al.*, 1995; Boscaro *et al.*, 2001; Devoe *et al.*, 1997; Estrada *et al.*, 1997). La cirurgia transesfenoidal amb exèresi del microadenoma hipofític es considera el tractament d'elecció (Estrada *et al.*, 2001). No obstant això, el tractament més adient en cas de persistència o recurrència de la malaltia roman tema de debat. La radioteràpia és l'opció més emprada, però la cirurgia repetida (dintre d'un interval d'una a

sis setmanes després de la primera cirurgia) pot beneficiar els malalts amb hipercortisolisme persistent, especialment si l'adenoma és extirpat de manera incompleta després de la cirurgia inicial. Tot i així, el risc d'hipopituitarisme és molt gran (Devoe *et al.*, 1997; Friedman *et al.*, 1993).

Alguns autors han proposat de manera preoperativa, perioperativa i postoperativa alguns factors de predicció per al guariment inicial després de la cirurgia hipofítica de la malaltia de Cushing. Entre els diferents factors postoperatoris, el cortisol sèric i l'ACTH plasmàtica són les que susciten més interès.

Després de l'exèresi selectiva dels microadenomes secretors d'ACTH (corticotropinomes), la secreció d'ACTH per les cèl·lules que envolten aquests microadenomes està suprimida, i els nivells sèrics de cortisol són baixos o són indetectables (Estrada *et al.*, 2001; Gómez *et al.*, 1993). Certament, alguns estudis descriuen una correlació entre uns valors del cortisol sèric indetectable postoperatori i

elevades taxes de guariment de la malaltia (Gonzálbez *et al.*, 1997; Lamberts *et al.*, 1995). No obstant això, no tots els estudis troben aquesta correlació (Devoe *et al.*, 1997; Graham *et al.*, 1997; Lindholm *et al.*, 2001; McCance *et al.*, 1993).

Pel que fa a la determinació de les concentracions plasmàtiques d'ACTH, es disposa de poques dades.

El nostre objectiu fou establir si la determinació de l'ACTH plasmàtica en el període postoperatori immediat és un factor predictor de guariment i, si fou així, comparar el seu valor predictiu amb el del cortisol sèric en el postoperatori immediat.

MATERIAL I MÈTODES

Vàrem analitzar les dades obtingudes dels historials de tretze malalts (dotze dones i un baró) tractats per malaltia de Cushing al nostre hospital entre l'any 1997 i el 2000. L'edat mitjana fou de quaranta-tres anys (rang: 14-63).

El diagnòstic de la malaltia de Cushing es basà en dades clíniques compatibles amb hipercortisolisme i existència de nivells elevats de cortisol lliure urinari, ACTH plasmàtica normal o elevada, absència de ritme de cortisol en sèrum, i absència de supressió amb les proves de frenació amb dosis baixes de dexametasona (0,5 mg cada sis hores durant 48 h). A més, a tots els malalts es practicà la prova de la frenació forta amb dexametasona (2 mg cada sis hores durant 48 h).

Es realitzà una ressonància magnètica amb contrast amb gadolini en tots els malalts. Es trobà microadenoma en sis casos, macroadenoma en cinc casos i cap anormalitat en dos.

Tots els malalts foren intervinguts pel mateix cirurgià, que va practicar adenomectomia transesfenoidal. A un dels dos malalts, amb ressonància magnètica normal, se li practicà adenomectomia atès que es detectà un adenoma durant la cirurgia. A l'altre malalt en el

qual no es trobà cap adenoma, se li realitzà hipofisectomia total. En tots els casos, menys en un, es trobà evidència histològica d'un adenoma amb immunohistoquímica positiva per a ACTH.

Ni en la situació preoperatoria ni durant la cirurgia s'administraren corticoesteroides. En el període postoperatori els malalts varen rebre 30 mg d'hydrocortisona oral per dia (20 mg al matí i 10 mg al vespre).

Durant la primera setmana després de la cirurgia i 24 h després de la dosi prèvia d'hydrocortisona, es practicaren extraccions per a cortisol en sèrum i ACTH en plasma basals.

L'avaluació postoperatoria dels malalts incloïa la quantificació de cortisol basal sèric, ACTH plasmàtica i el cortisol lliure urinari de 24 h.

La recuperació de l'eix hipotàlem-hipofític-adrenal (HPA) s'avaluà periòdicament mesurant el cortisol sèric als 30 i 60 min després de l'administració de 250 µg d'ACTH₁₋₂₄. Quan el cortisol sèric fou mesurable, es considerà la malaltia en remissió quantificant el cortisol lliure en orina de 24 h i la normalització de la prova amb dosis baixes de dexametasona. Tanmateix, es practicà la determinació d'altres hormones hipofítiques i les seves corresponents perifèriques per l'avaluació de la resta de la funció hipofítica. Es va fer un seguiment entre dotze i cinquanta-cinc mesos (mitjana de trenta-quatre mesos).

El cortisol sèric es mesurà amb una immunoanàlisi quimioluminiscent (Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY 10591-5097, EUA) (valors normals: 155-678 nmol/l) i el cortisol lliure urinari (valors normals: 140-412 nmol/l). L'ACTH plasmàtica es mesurà amb una enzimoimmunoanàlisi quimioluminiscent (Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, CA, EUA) (valors normals: 2-12 pmol/l).

Les anàlisis estadístiques es feren emprant els test de Wilcoxon i χ^2 . Els resultats, i els percentatges, s'expressaren com a mitjanes \pm DE. El nivell de significació s'establí en $p < 0,05$ (dues cues) en totes les proves.

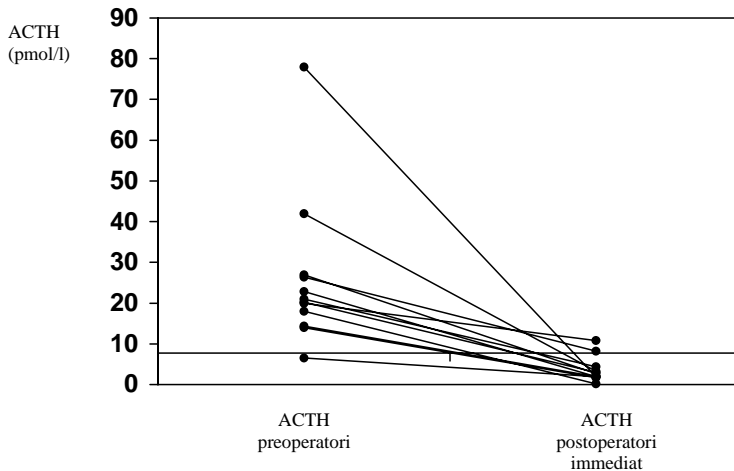


FIGURA 1. ACTH plasmàtica (pmol/l) abans de la cirurgia en el període postoperatori immediat. La línia horitzontal assenyalava el valor d'ACTH de 7,7 pmol/l.

RESULTATS

Les dades del cortisol sèric i l'ACTH plasmàtica durant el període del postoperatori immediat (primera setmana) i l'estat clínic queden resumides a la taula adjunta.

Dotze dels tretze (92,3%) malalts estaven en remissió durant el període d'estudi. L'altra pacient (núm. 9) era una dona de cinquanta-dos anys en la qual no es trobà cap adenoma durant la cirurgia o durant l'anàlisi histològica de la peça quirúrgica. Les proves rutinàries descartaren una síndrome d'ACTH ectòpica però no es practicà l'estudi del mostreig en el sinus pretròs inferior. Se li va practicar una adrenalectomia bilateral dotze mesos després de la hipofisectomia.

Tots els malalts que estaven en remissió clínica i bioquímica varen requerir tractament substitutiu amb hidro cortisona durant un període de mitjana de setze mesos (rang: 3-46).

La mitjana de cortisol sèric durant la primera setmana després de la cirurgia fou de 251 ± 243 nmol/l (rang: 10-661), més baix de manera significativa que el nivell preoperatori: 936 ± 405 nmol/l (rang: 452-2038) $p < 0,002$.

L'ACTH plasmàtica també va tenir una davallada significativa en la primera setmana després de la cirurgia, i va caure a $3,6 \pm 2,9$ pmol/l (rang: 0,2-10,8 pmol/l), d'un nivell preoperatori de mitjana: $25,9 \pm 18,5$ pmol/l (rang: 6,5-78,1) $p < 0,002$ (vegeu la taula 1).

L'ACTH plasmàtica i els nivells sèrics de cortisol abans de la cirurgia i els del període postoperatori immediat es mostren a la figura. El cortisol sèric en el període postoperatori immediat fou de < 50 nmol/l en solament quatre de dotze malalts en remissió, $p = 0,16$. Els nivells d'ACTH plasmàtica es varen normalitzar en tots els malalts després de la cirurgia. Els nivells d'ACTH plasmàtica en el període postquirúrgic immediat foren de ≤ 2 pmol/l en sis de dotze malalts en remissió, $p = 0,78$, i els valors de normalitat d'ACTH estaven entre 2 i 12 pmol/l.

DISCUSSIÓ

En els darrers anys s'han proposat diferents factors com a predictors de guariment de la malaltia de Cushing després de la cirurgia hipofítica.

En el període preoperatori s'han descrit diferents factors predictors de mal pronòstic: depressió pretractament, edat inferior a vint-cinc anys i valors de cortisol lliure urinari quatre vegades els valors de normalitat (Estrada *et al.*, 1997). Tanmateix, la grandària tumoral ha estat proposada com a factor predictiu (Blevins *et al.*, 1998).

Entre els factors preoperatoris més importants descrits hi ha la visualització de l'adenoma i l'experiència del neurocirurgià (McCance *et al.*, 1993; Newell-Price, 2002).

La major part dels estudis, no obstant això, han proposat com a factors pronòstics postoperatoris els valors de cortisol sèric, els nivells d'ACTH plasmàtica (Lamberts *et al.*, 1995; McCance *et al.*, 1993; Nishizawa *et al.*, 1999), la resposta del cortisol a la CRH (Boscaro *et al.*, 2001; McCance *et al.*, 1993; Pieters *et al.*, 1989), i la durada del període d'hipocortisolisme després de la cirurgia (Avgerinos *et al.*, 1987). Dintre d'aquests factors, el cortisol sèric en el postoperatori immediat és un dels més extensament estudiats. Alguns treballs han considerat que cal un cortisol sèric postoperatori indetectable com a pronòstic favorable per a un bon pronòstic a llarg termini (Ram *et al.*, 1994). En un estudi en quaranta-vuit malalts amb malaltia de Cushing en el període postoperatori, Trainer *et al.* (1993) varen trobar que quantificant el cortisol sèric en els primers deu dies de la cirurgia, uns valors de < 50 nmol/l en el període postoperatori immediat després de la cirurgia transesfenoïdal tenien un valor predictiu de guariment.

En canvi, altres autors han assenyalat que l'hipocortisolisme postquirúrgic no sempre implica un bon pronòstic a llarg termini (Ram *et al.*, 1994; Rees *et al.*, 2002; Simmons *et al.*, 2001). Estrada *et al.* (1997) varen trobar que fou impossible establir quins malalts estan realment guarits en el període postoperatori immediat (8-12 dies després de la cirurgia) quan s'avaluen tan sols els valors del cortisol sèric i el cortisol lliure urinari. Aquests autors suggereixen que la prova més sensible per detectar

la persistència tumoral és l'absència de ritme circadiari. La secreció nocturna d'ACTH, responsable de l'absència de ritme circadiari, és autònoma, no es troba afectada per la regulació hipotalàmica i probablement depèn de les cèl·lules tumorals (Ram *et al.*, 1994). Friedman *et al.* (1993) varen descriure algunes situacions en què el cortisol plasmàtic postoperatori és clarament detectable, tot i el guariment de la malaltia: secreció de cortisol episòdica o intermitent, el tractament mèdic per disminuir la producció de cortisol sovint emprat abans de la cirurgia i la presència de macronòduls adrenals que poden ésser autònoms.

De manera similar, en un estudi d'onze malalts consecutius amb microadenomes de cèl·lules corticòtropes provats histològicament, Toms *et al.* (1993), varen mesurar el cortisol plasmàtic entre els dies 5-14 i entre les 6-12 setmanes en el període postoperatori, i observaren que el temps de la quantificació de cortisol plasmàtic després de la cirurgia és del tot punt crític per predir la recurrència ulterior. Tot i que a les 9.00 h els nivells de cortisol plasmàtic més alts de 90 nmol/l en els dies 5-14 en el període postoperatori eren predictors de recurrència posterior, aquests autors trobaren que la millor discriminació era donada per la quantificació a les 6-12 setmanes i que els nivells de cortisol plasmàtic estaven de forma uniformement més baixos en els malalts que mostraven una remissió sostinguda (< 35 nmol/l). Toms *et al.* (1993) suggerien que el teixit hiperplàsic adrenal pot continuar secretant cortisol almenys dues setmanes després de la desaparició de l'estimulació d'ACTH, i l'absència de nivells molt baixos de cortisol plasmàtic immediatament després de la cirurgia no implica recurrència o persistència de la malaltia. Per a la prevenció de la insuficiència adrenal, molts neurocirurgians administren esteroides a dosis d'estrès a malalts amb malaltia de Cushing que són sotmesos a cirurgia transesfenoïdal. No obstant això, Simmonds *et al.* (2001), consideren que aquesta pràctica pot endarrerir la determinació de

la remissió, ja que pot erròniament elevar la determinació dels assaigs estàndard o suprimir la secreció de cortisol endogen. En la mesura del cortisol sèric en vint-i-set malalts amb malaltia de Cushing que es varen sotmetre a cirurgia hipofítica sense tractament amb esteroides exògens tant en el preoperatori o intraperoperatori a intervals de 6 h immediatament després de la cirurgia, Simmons *et al.* (2001) varen trobar fluctuacions substancials: en les primeres 12 h tots els malalts tenien nivells de cortisol elevats, de manera que no era necessària cap medicació preoperatoria, però en els següents dies, els malalts que quirúrgicament estaven en remissió tenien un cortisol sèric significativament més baix que aquells que havien sofert un fracàs quirúrgic en què els nivells eren mesurables.

En el nostre estudi vàrem mesurar els nivells de cortisol sèric i ACTH plasmàtics durant el període postoperatori immediat, que fou definit arbitràriament durant la primera setmana. Com calia esperar, els nivells de cortisol sèric postoperatori eren significativament més baixos que els valors de cortisol sèric abans de la cirurgia. Quatre dels dotze malalts que estaven en remissió durant el primer any tenien un cortisol sèric postoperatori per sota de 50 nmol/l; vuit malalts, en remissió, tenien uns nivells de cortisol sèric precoç superior a 50 nmol/l, alguns dels quals estaven en el límit alt o fins i tot per sobre del valor superior de la normalitat. Així doncs, en el nostre estudi el cortisol sèric precoç no fou un bon predictor de guariment. Vàrem observar els mateixos resultats que en un estudi previ (Gonzálbez *et al.*, 1997). No obstant això, calen més estudis posteriors amb un gran nombre de malalts i un seguiment més perllongat per confirmar aquestes observacions, atès que hi ha descripcions de casos clínics amb recurrència de la malaltia nou anys després de la cirurgia (Estrada *et al.*, 2001).

Hi ha poques dades del paper dels nivells plasmàtics d'ACTH en el període postoperatori immediat. Quan s'extirpa un adenoma se-

cretor d'ACTH, els nivells d'ACTH plasmàtic haurien de disminuir, i això indica la recessió completa del tumor. En divuit malalts amb malaltia de Cushing que es varen sotmetre a cirurgia transesfenoidal, Graham *et al.* (1997) varen mesurar l'ACTH plasmàtica intraperoperatoria cada deu minuts durant una hora des de l'hora de la recessió completa del tumor hipofític determinat pel cirurgià. Varen observar diferències significatives en la mitjana de la disminució intraoperatoria d'ACTH plasmàtica entre els malalts que foren guarits; en aquells que no ho foren, no obstant això, no es varen poder determinar els nivells que eren predictius de guariment. En divuit malalts amb malaltia de Cushing, Nishizawa *et al.* (1999) varen mesurar els nivells d'ACTH sèrica al matí després de la cirurgia, el tercer, cinquè i setè dia, i varen concloure que els indicadors de guariment postoperatori més fiables foren els valors d'ACTH sèric per sota dels valors mesurables en la primera setmana després de la cirurgia, i que un nivell d'ACTH sèrica normal en el període postoperatori no necessàriament indicava una extirpació total del tumor i el guariment endocrinològic. A més, qualsevol resposta de l'ACTH a l'estímul amb CRH podria indicar que romanen cèl·lules tumorals viables.

Sonino *et al.* (1996) varen seguir cent seixanta-dos malalts amb malaltia de Cushing dependent de la hipòfisi que es varen sotmetre a cirurgia hipofítica durant un període de set anys. Trobaren que en els malalts amb uns nivells d'ACTH de 4,4 pmol/l o menys, 1-2 mesos després del tractament tenien una taxa de recurrència de tan sols 8,3 %, la taxa fou de 15,4 %, amb uns nivells entre 4,4 i 7,7 pmol/l i un 52,9 % amb uns nivells per sobre del 7,7 pmol/l. No obstant això, aquest estudi es va fer al llarg de vint anys i els nivells d'ACTH es van mesurar per tres mètodes diferents, i els resultats d'ACTH estaven molt per sota el valor inferior de la normalitat. Els detalls metodològics al voltant de la sensibilitat del mètode no es descriuen.

TAULA 1. Concentracions de cortisol sèric i ACTH plasmàtica en el postoperatori immediat i estat clínic

| Pacient | Sexe | Edat | Immediat després de la cirurgia | | Seguiment (mesos) | Situació clínica |
|---------|------|------|---------------------------------|---------------|-------------------|------------------|
| | | | Cortisol (nmol/l) | ACTH (pmol/l) | | |
| 1 | D | 22 | 496 | 4.4 | 42 | Remissió |
| 2 | D | 33 | 13 | 1.7 | 24 | Remissió |
| 3 | D | 43 | 661 | 10.8 | 38 | Remissió |
| 4 | D | 57 | 224 | 3 | 17 | Remissió |
| 5 | D | 14 | 10 | 1.9 | 46 | Remissió |
| 6 | D | 62 | 400 | 2 | 55 | Remissió |
| 7 | D | 36 | 50 | 2.7 | 43 | Remissió |
| 8 | D | 63 | 76 | 2 | 48 | Remissió |
| 9 | D | 52 | 606 | 8.2 | 12 | Persistència |
| 10 | D | 59 | 195 | 3.3 | 31 | Remissió |
| 11 | D | 54 | 468 | 4.7 | 24 | Remissió |
| 12 | B | 34 | 57 | 2 | 24 | Remissió |
| 13 | D | 28 | 10 | 0.2 | 48 | Remissió |

D: dona; B: baró; ACTH: hormona adrenocorticotròpica

Un estudi similar a l'actual, però amb un nombre de malalts més petit i sense seguiment, no mostra utilitat de l'ACTH plasmàtica mesurada durant els primers set dies després de la cirurgia (Gómez *et al.*, 1993). En l'estudi actual varen avaluar tretze nous malalts que no es varen incloure en l'estudi previ. Varen observar que entre els dotze malalts en remissió, un nivell d'ACTH plasmàtica precoç fou ≤ 2 pmol/l en sis malalts, és a dir, en el nivell baix del rang de normalitat o per sota dels nivells mesurables, mentre que en la resta dels malalts, incloent-hi el cas que no estava en remissió, l'ACTH plasmàtica precoç era superior a 2 pmol/l.

Per acabar, tots els malalts que es trobaren en remissió varen tenir un període variable d'insuficiència adrenal. Recentment s'ha descrit que la necessitat i la durada de la substitució amb glucocorticoides és forta i inversament correlacionada amb l'aparició de la recurrència. Quan el tractament substitutiu cal durant més d'un any, la probabilitat de recurrència de la malaltia als cinc anys és baixa, tan sols d'un 3 %; si el tractament substitutiu amb glucocorticoides és menor a un any, aleshores la probabilitat és del 24 %, mentre que si no es

requereix tractament substitutiu la probabilitat puja a un 47 % (Avgerinos *et al.*, 1987).

En conclusió, les nostres dades indiquen que els valors d'ACTH plasmàtica mesurats durant la primera setmana del període postoperatori no són millor predictor de guariment que els valors de cortisol sèric postoperatori. Uns valors d'ACTH plasmàtica baixos no prediuen el guariment. No obstant això, calen més estudis amb un nombre més gran de malalts i un seguiment més llarg per confirmar aquestes observacions.

BIBLIOGRAFIA

- AVGERINOS, P. C.; CHROUSOS, G. P.; NIEMAN, L. K.; OLD-FIELD, E.; LORIAUX, L.; CUTLER, G. (1987). «The corticotropin-releasing hormone test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's syndrome». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 65: 906-913.
- BLEVINS, L. S.; CHRISTY, J. H.; KHAJAVI, M.; TINDALL, G. T. (1998). «Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83: 63-68.
- BOCHICCHIO, D.; LOSA, M.; BUCHFELDER, M.; THE EUROPEAN CUSHING'S DISEASE SURVEY STUDY GROUP (1995). «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.*, 80: 3114-3120.
- BOSCARO, M.; BARZON, L.; FALLO, F.; SONINO, N. (2001). «Cushing's syndrome (seminar)». *The Lancet*, 357: 783-91.
- DEVOE, D. J.; MILLER, W. L.; CONTE, F. A.; KAPLAN, S. L.; GRUMBACH, M. M.; ROSENTHAL, S. M.; WILSON, C. B.; GITELMAN, S. E. (1997). «Long-term outcome in children and adolescents after transsphenoidal surgery for Cushing's disease». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82: 3196-3202.
- ESTRADA, J.; BORONAT, M.; MIELGO, M.; MAGALLÓN, R.; MILLÁN, I.; DÍEZ, S.; TOMAS, L.; BARCELÓ, B. (1997). «The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease». *New. Engl. J. Med.*, 336(3): 172-177.
- ESTRADA, J.; GARCÍA-URÍA, J.; LAMAS, C.; ALFARO, J.; LUCAS, T.; DIEZ, S.; SALTO, L.; BARCELÓ, B. (2001). «The complete normalization of the adrenocortical function as the criterion of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86: 5695-5699.
- FRIEDMAN, T. C.; CHROUSOS, G. P. (1993). «Transsphenoidal resection in Cushing's disease: definition of success». *Clin. Endocrinol.*, 39: 701-703.
- GÓMEZ, J. M.; CAMPS, I.; VILLABONA, C.; LEYES, P.; MONTANYA, E.; BONNIN, R.; SOLER, J. (1993). «Basal cortisol and ACTH during immediate postoperation of ACTH-producing hypophyseal adenomas. [in Spanish]». *Rev. Clin. Esp.*, 193: 472-474.
- GONZÁLEZ, J. D.; GÓMEZ, J. M.; MONTANYA, E.; CARRERA, M. J.; VILLABONA, C.; ACEBES, J. J.; SOLER, J. (1997). «Assessment of the prognostic factors in the outcome of the Cushing's disease after transsphenoidal microsurgery [in Spanish]». *An. Med. Intern.*, 14, (nº7): 337-340.
- GRAHAM, K. E.; SAMUELS, M. H.; RAFF, H.; BARNWELL, S. L.; COOK, D. M. (1997). «Intraoperative adrenocorticotropic levels during transsphenoidal surgery for Cushing's disease do not predict cure». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82: 1776-1779.
- LAMBERTS, S. W. J.; LELY, A. J. VAN DER; HERDER, W. W. DE (1995). «Transsphenoidal selective adenectomy is the treatment of choice in patients with Cushing's disease. Considerations concerning preoperative medical treatment and the long-term follow-up». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80: 3111-3113 (editorial).
- LINDHOLM, J.; JUUL, S.; JØRGENSEN, J.; ASTRUP, J.; BJERRE, P.; FELDT-RASMUSSEN, U.; HAGEN, C.; JØRGENSEN, J.; KOSTELJANETZ, M.; KRISTENSEN, L.; LAURBERG, P.; SCHMIDT, K.; WEEKE, J. (2001). «Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a Population-Based Study». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86: 117-123.
- MCCANCE, D.; BESSER, M.; ATKINSON, A. B. (1996). «Assessment of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease (Review)». *Clin. Endocrinol.*, 44: 1-6.
- MCCANCE, D.; GORDON, D. S.; FANNIN, T. F.; HADDEN, D.; KENNEDY, L.; SHERIDAN, B.; ATKINSON, A. B. (1993). «Assessment of endocrine function after transsphenoidal surgery for Cushing's disease». *Clin. Endocrinol.*, 38: 79-86.
- NEWELL-PRICE, J. (2002). «Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: defining cure and following outcome». *Clin. Endocrinol.*, 56: 19-51.
- NISHIZAWA, S.; OKI, Y.; OHTA, S.; YOKOTA, N.; YOKOHAMA, T.; UEMURA, K. (1999). «What can predict postoperative "endocrinological cure" in Cushing's disease?». *Neurosurgery*, 45: 239-244.
- PIETERS, G. F.; HERMUS, A. R.; MEIJER, E.; SMALS, A.; KLOPPENBORG, P. (1989). «Predictive factors for initial cure and relapse rate after pituitary surgery for Cushing's disease». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 69: 1122-1126.
- RAM, Z.; NIEMAN, L. N.; CUTLER, G.; CHROUSOS, G.; DOPPMAN, J.; OLDFIELD E. (1994). «Early repeat surgery for persistent Cushing's disease». *J. Neurosurg.*, 80: 37-45.
- REES, D. A.; HANNA, F. W. F.; DAVIES, J. S.; MILLS, R. G.; VAFIDIS, J.; SCANLON, M. F. (2002). «Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission». *Clin. Endocrinol.* 56: 541-551.
- SIMMONS, N.; ALDEN, T.; THORNER, M.; LAWS, E. (2001). «Serum cortisol response to transsphenoidal surgery for Cushing's disease». *J. Neurosurg.*, 95: 1-8.
- SONINO, N.; ZIELEZNY, M.; FAVA, G. A.; FALLO, F.; BOSCARO, M. (1996). «Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81: 2647-2652.
- TOMS, G. C.; MCCARTHY, M. I.; NIVEN, M. J.; ORTEU, C. H.; KING, T. T.; MONSON, J. P. (1993). «Predicting relapse after transsphenoidal surgery for Cushing's disease». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76: 291-294.
- TRAINER, P. J.; LAWRIE, H. S.; VERHEIST, J.; HOWLETT, A.; LOWE, D. G.; GROSSMAN, A. B.; SAVAGE, M. O.; AFSHAR, F.; BESSER, G. M. (1993). «Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable plasma cortisol as the definition of successful treatment». *Clin. Endocrinol.*, 38: 73-78.
- YAP, L. B.; TURNER, H. E.; ADAMS, C. B. T.; WASS, J. A. H. (2002). «Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit». *Clin. Endocrinol.*, 56: 25-31.