

Editorial

Controversias en el diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing

J. PUIG, J.F. CANO y S.M. WEBB*

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital del Mar y *Hospital de Sant Pau. Barcelona.

A pesar de que ya hace casi un siglo que H. Cushing describió de forma pormenorizada el síndrome que lleva su nombre¹, el síndrome de Cushing (SC) sigue significando hoy en día un reto diagnóstico para el clínico.

Ante un paciente con sospecha clínica de SC, el primer paso es realizar el diagnóstico sindrómico, es decir, confirmar la presencia de hiperproducción endógena de cortisol^{2,3}. Una vez confirmado el hiperkorticismismo, es indispensable localizar correctamente su causa para seleccionar el tratamiento más adecuado (diagnóstico etiológico)². Tanto de forma sindrómica como etiológica, no es infrecuente que surjan múltiples dificultades en el proceso diagnóstico^{2,3}. Queremos centrar nuestros comentarios en la identificación de la causa responsable del SC⁴.

Durante estos últimos años, se han utilizado múltiples pruebas diagnósticas para alcanzar el diagnóstico etiológico del SC. Las más conocidas se basan en el estudio de la integridad de los mecanismos de retroalimentación que operan en el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, y en las pruebas de imagen que permiten examinar el tamaño y la morfología de las glándulas suprarrenales y la hipófisis⁵. Dichas pruebas diagnósticas presentan una sensibilidad y una especificidad variables y ninguna alcanza el 100%, lo que hace necesaria la combinación de varias de ellas para establecer el diagnóstico². A pesar de todo, utilizar un sinfín de pruebas diagnósticas "para encontrar algo alterado" produce muchas veces resultados contradictorios, dificulta todavía más el proceso diagnóstico y es económicamente impracticable⁶. A partir de la revisión de nuestra casuística de SC con confirmación anatomopatológica (90 en total) hemos intentado establecer un algoritmo diagnóstico de elevada eficacia y con el menor coste⁶ (figs. 1-3). En relación con los costes, dado que en el SC el procedimiento quirúrgico es mucho más caro que todo el procedimiento diagnóstico (aproximadamente 10 veces más), deberán centrarse los es-

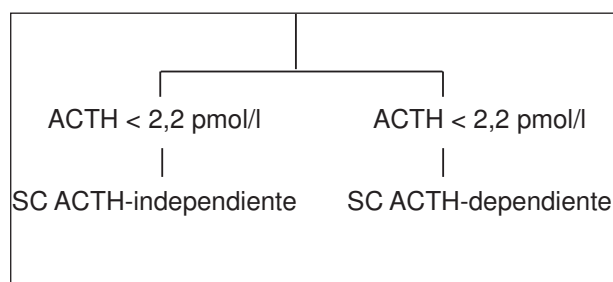


Fig. 1. Diagnóstico sindrómico del síndrome de Cushing. *Concentraciones plasmáticas de ACTH por métodos de inmunoanálisis no competitivo. SC: síndrome de Cushing.

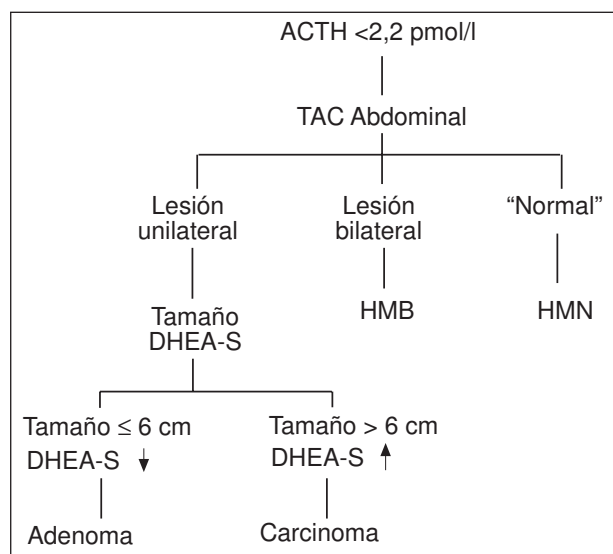


Fig. 2. SC "ACTH-independiente". HMB: hiperplasia macronodular bilateral; HMN: hiperplasia micronodular; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; SC: síndrome de Cushing; TC: tomografía computarizada.

fuerzos en no errar la localización de la causa del hiperkorticismismo, para evitar una cirugía equivocada^{4,6}. Los algoritmos diagnósticos que diseñemos tendrán que ser muy eficaces para ser baratos. Es decir, tendremos que utilizar pruebas que, independientemente de su sensibilidad, tengan una elevada especificidad para evitar diagnósticos erróneos, más aun teniendo en

Correspondencia: Dr. Jaume Puig de Dou.
Hospital de Día. Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital del Mar. Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona.
Correo electrónico: 92809@imas.imim.es

Manuscrito recibido el 6-2-2002; aceptado para su publicación el 12-3-2002.

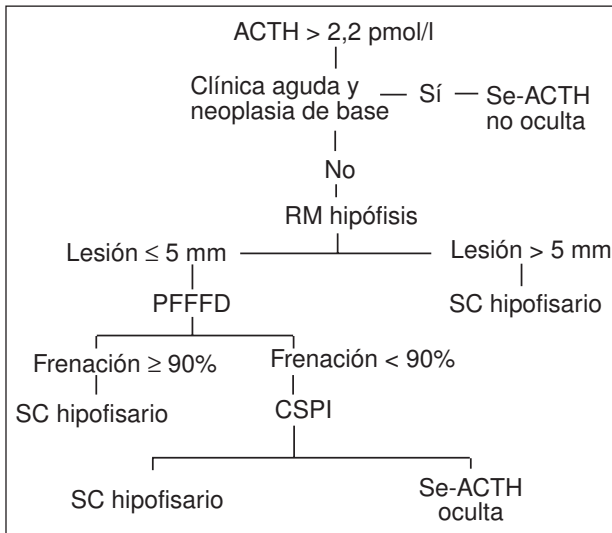


Fig. 3. SC "ACTH-dependiente". SC: síndrome de Cushing; Se-ACTH: síndrome de Cushing ectópico; PFFD: prueba de frenación con 8 mg de dexametasona; CSPI: cateterismo de senos petrosos inferiores.

cuenta que al paciente no diagnosticado con las primeras pruebas se le aplicarán posteriormente nuevas pruebas diagnósticas (combinación de pruebas en serie)⁶.

Con las técnicas de inmunoanálisis no competitivo actuales (IRMA, ILMA...), de una elevada sensibilidad y especificidad, el primer paso en el diagnóstico etiológico del SC es la realización de la determinación de ACTH plasmática basal⁷, que permitirá diferenciar las causas de SC "ACTH-independientes" de las "ACTH-dependientes". Aunque el mejor momento para realizar esta determinación, con el objetivo de diferenciar ambas entidades, es hacia la medianoche cuando las concentraciones fisiológicas de ACTH son mínimas, la determinación basal entre las 8 y 9 h de la mañana resulta también satisfactoria y es mucho más práctica³. Asimismo, si existe la sospecha de SC cíclico, conviene realizar varias determinaciones, coincidiendo con el período de actividad clínica de la enfermedad⁸.

Si la concentración de ACTH plasmática es indetectable o baja (según los valores de referencia de la técnica utilizada), el siguiente paso será la realización de una prueba de imagen (tomografía computarizada [TC] o resonancia magnética [RM]) con cortes finos y centrada en la región suprarrenal para la identificación de lesiones y la uni o bilateralidad de las mismas^{4,6}. Si la lesión es unilateral, nos encontraremos ante un tumor suprarrenal (adenoma frente a carcinoma) y si es bilateral, ante una hiperplasia macronodular bilateral. En las lesiones únicas, la presencia de signos de malignidad (zonas hemorrágicas y necróticas) y el tamaño de la lesión (superior a 6 cm de diámetro) servirán de ayuda en el diagnóstico diferencial de los carcino-

mas respecto de los adenomas⁹. Las concentraciones de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) también pueden ser de utilidad para dicho diagnóstico diferencial; valores de DHEA-S indetectables o bajos se relacionarán con un adenoma y valores elevados, con un carcinoma⁶. La realización de pruebas dinámicas no aporta ninguna ventaja diagnóstica y aumenta significativamente los costes. Asimismo, la práctica de una prueba de imagen hipofisaria (RM/TC) en los pacientes con SC "ACTH-independiente" puede confundir el diagnóstico, dada la frecuencia de incidentalomas hipofisarios (en nuestra serie, un 8,7% de pacientes con SC adrenal presentaba anomalías hipofisarias inespecíficas en las pruebas de imagen)⁶.

Si las concentraciones plasmáticas de ACTH son normales o elevadas, la estrategia diagnóstica se centrará en la diferenciación entre SC ectópico (Se-ACTH) y de origen hipofisario. Aunque los valores de ACTH y cortisol en suero tienden a ser más elevados en pacientes con Se-ACTH, existe una evidente superposición entre ambos grupos de pacientes, no pudiéndose utilizar aisladamente dichas concentraciones para su diagnóstico diferencial¹⁰. Asimismo, la presentación clínica de ambas entidades puede ser similar y la neoplasia responsable de la Se-ACTH puede no evidenciarse hasta años después del diagnóstico inicial del SC (Se-ACTH oculta)¹⁰. La prueba de frenación con 8 mg de dexametasona, según los criterios clásicos de frenación superior al 50% respecto de los valores basales de cortisol, presentó en nuestra serie una sensibilidad del 95,1% y una especificidad del 66,6%⁶. Es decir, un porcentaje elevado de pacientes con un Se-ACTH es capaz de presentar una frenación "no esperable" del cortisol basal superior al 50%¹⁰. Si incrementamos el punto de corte de frenación del cortisol tras dexametasona al 90%, seremos capaces de excluir a todos los pacientes con SC ectópico (que nunca frenarán tanto), pero sólo la mitad de pacientes con un SC hipofisario frena más de un 90% y los demás presentan frenaciones inferiores a esta cifra^{4,6,11}. La prueba de la metopirona, utilizada tiempo atrás, dada su menor sensibilidad y especificidad (88,2%, 66,7%, respectivamente) respecto a la frenación con 8 mg de dexametasona, no resulta útil en un algoritmo diagnóstico que pretende ser eficaz y eficiente. Otras pruebas, no testadas en nuestra serie, como el test de corticotropina (CRH) o vasopresina, presentan sensibilidades y especificidades parecidas a la prueba de frenación con 8 mg^{12,13}. Con relación al test de vasopresina, se ha observado un efecto directo sobre la suprarrenal, tanto en animales¹⁴ como en humanos¹⁵, que dificultaría en algunos casos la interpretación de los resultados.

En el SC, las pruebas de imagen hipofisaria, principalmente la RM, presentan una baja sensibilidad en la detección de tumores. En sólo el 58,3% de los SC hipofisarios de nuestros pacientes se objetivó la lesión

por RM, siendo raro (10,7% de los SC hipofisarios) el macroadenoma⁶. Como ya se ha comentado, no es infrecuente el hallazgo de lesiones inespecíficas hipofisarias en pacientes con Se-ACTH¹⁶ (pequeños incidentomas de menos de 5 mm de diámetro), capaces de confundir el diagnóstico⁶.

Sin duda, la prueba con mayor sensibilidad y especificidad en el SC "ACTH-dependiente" es el cateterismo de los senos petrosos inferiores (CSPI) para calcular el cociente entre ACTH central y periférica tras la estimulación con CRH¹⁷. Nuestro estudio también confirma estos datos, siendo la sensibilidad y especificidad del 100% en los casos en que el CSPI se realizó con éxito^{4,6}. Más dudosa resulta su utilidad en la lateralización del tumor responsable del SC, dentro de la glándula hipofisaria, sólo el 57,9% de SC hipofisarios presentó una lateralización correcta⁶, datos que son similares a los de otras publicaciones¹⁸. El CSPI no es una prueba inocua, ya se ha reportado que puede causar complicaciones graves¹⁹. Éstas se reducen cuando la prueba es realizada por un neurorradiólogo experto²⁰, por lo que es conveniente concentrar su práctica en pocos centros de referencia. Otras técnicas novedosas, como la localización intraoperatoria de tumores hipofisarios mediante la ecografía intraquirúrgica²¹, podrían contribuir a mejorar los resultados, pero se precisan más estudios aleatorios y de una mayor experiencia antes de recomendar su uso generalizado.

En conclusión, el SC presenta todavía elevadas dificultades diagnósticas, siendo necesario, dada la baja incidencia de la enfermedad, abordajes multicéntricos y opiniones de expertos con el fin de mejorar y simplificar el procedimiento diagnóstico. La SEEN contribuye a estos objetivos con la creación de un grupo de expertos en el tema y del registro nacional de pacientes con SC.

BIBLIOGRAFÍA

- Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1932;1: 137-95.
- Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:729-47.
- Findling JW, Doppman JL. Biochemical and radiological diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:511-37.
- Puig J, Wagner A, Caballero A, Rodríguez-Espinosa, Webb SM. Cost effectiveness and accuracy of the test used in the differential diagnosis of Cushing's Syndrome. *Pituitary* 1999;1: 125-32.
- Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:729-803.
- Puig J. Análisis coste-beneficio y eficacia de las pruebas utilizadas en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing [tesis doctoral]. Universidad Autónoma de Barcelona. Departamento de Medicina, julio de 2001.
- Findling JW, Engeland WC, Raff H. The use of immunoradiometric assay for the measurement of ACTH in human plasma. *Trends Endocrinol Metab* 1990;1:283-7.
- Shapiro MS, Shenkam L. Variable hormonogenesis in Cushing's syndrome. *Q J Med* 1991;79:351-63.
- Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenal cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:15-25.
- Jex RK, Van Heerden JA, Carpenter PC, Grant CS. Ectopic ACTH syndrome. Diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Surg* 1985;149:276-82.
- Flack MR, Oldfield EH, Cutler GB, Zweig MH, Malley JD, Chrousos GP, et al. Urine free cortisol in the high doses dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1992;116:211-7.
- Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler GB. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1308-12.
- Columbo P, Passini E, Re T. Effect of desmopressin on ACTH and cortisol secretion in states of ACTH excess. *Clin Endocrinol* 1996;44:703-10.
- Schneider EG. Effect of vasopressin on adrenal steroidogenesis. *Am J Physiol* 1988;255:R806-11.
- Demura R, Demura H, Nunokawa T, Baba H, Miura K. Responses of plasma ACTH, GH, LH and 11-hydroxycorticosteroids to various stimuli in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34:852-9.
- Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16:705-30.
- Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:897-905.
- Findling JW, Kehoe ME, Shaker JL, Raff H. Routine inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. Early recognition of the occult ACTH-ectopic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;74:408-13.
- Miller DL, Doppman JL, Peterman SB, Nieman LK, Oldfield EH, Chang R. Neurologic complications of petrosal sinus sampling. *Radiology* 1992;185:143-7.
- Freda PU, Wardlaw SL, Bruce JN, Post KD, Goland RS. Differential diagnosis in Cushing's syndrome. Use of corticotropin-releasing hormone. *Medicine* 1995;74:74-82.
- Ram Z, Shawker TH, Bradford MH, Doppman JL, Oldfield EH. Intraoperative ultrasound-directed resection of pituitary tumors. *J Neurosurg* 1995;83:225-30.