

## 5.- SÍNDROME DE HIPERCORTISOLISMO

### 5.1 Introducción

#### Definición

El Hiperkortisolismo o también llamado Síndrome de Cushing (SC) es una entidad clínica caracterizada por la existencia de alteraciones físicas, metabólicas y psicológicas que resultan de la exposición de los tejidos a altas concentraciones de hormonas glucocorticoides, lo cual se asocia a una alta morbimortalidad.

#### Epidemiología

El SC puede ser causado por diferentes entidades las cuales pueden agruparse en dos grupos: I.- Causas Exógenas o Iatrógenas las cuales resultan de la medicación con altas dosis de glucocorticoides y, II.- Causas Endógenas; este segundo grupo es el menos frecuente pero el más importante y se caracteriza por una producción aumentada de cortisol que puede ser atribuida a diferentes padecimientos como son: tumores hipofisarios, tumores de glándulas adrenales y/o hiperplasias, y tumores ectópicos productores de ACTH y/o CRH (tabla 1). Algunos de estos tumores pueden formar parte de síndromes como el de McCune Albright o bien integrar complejos como el de Carney. El tumor hipofisario productor de ACTH o también llamado Enfermedad de Cushing (EC) es la causa más frecuente de SC endógeno (70%). Este generalmente es un microadenoma (< 10 mm) y se presenta con mayor frecuencia en la mujer de entre los 20 y 40 años de edad. El adenoma adrenal es la segunda causa más frecuente de SC. La incidencia del SC varía según la población estudiada y en algunos países se reporta en 10 casos por millón de personas. Existe un grupo de pacientes que se consideran portadores de un Pseudo Cushing, los cuales muestran un fenotipo de SC pero sin que se confirme en ellos un hiperkortisolismo, y entre estos tenemos a los pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos y estados depresivos, entre otras.

### 5.2 Codificación del diagnóstico de acuerdo al CIE 10

Clasificación del Síndrome de Cushing

I.- Hiperkortisolismo dependiente de ACTH

- a) Enfermedad de Cushing (70-80%) E24.0
- b) Producción Ectópica de ACTH E24.3
- c) Producción Ectópica de CRH E24.8

II.-Hiperkortisolismo no dependiente de ACTH

- a) Adenoma adrenocortical E24.8
- b) Carcinoma adrenocortical E24.8
- c) Hiperplasia bilateral micronodular E24.8
- d) Hiperplasia macronodular E24.8
- e) Hiperkortisolismo iatrógeno E24.2

### 5.3 Elementos diagnósticos

#### Cuadro Clínico

Las manifestaciones clínicas del SC pueden ser muy variadas y dependerán de diversos factores como son: la edad del paciente, el género, la etiología, así como la variabilidad clínica de cada sujeto. En los casos típicos de SC, la mayor parte presentan obesidad de tipo centrípeta, este es sin duda el signo más frecuente (97 %) pero también es el menos específico. Las estrías vinosas con diámetro mayor a 1 cm que suelen aparecer en abdomen y pliegues son el signo patognomónico, pero solo se reportan en poco más del 50% de los pacientes. La plétora facial, la cara de luna llena, la giba dorsal,

las equimosis de fácil aparición, la hipertensión arterial, y debilidad muscular son signos que se llegan a presentar con frecuencia. Se han reportado también casos atípicos de SC como son las formas leves, en donde los pacientes muestran muy pocas manifestaciones clínicas. El hipercortisolismo cíclico es otra forma poco común de SC en donde el aumento de cortisol se presenta de manera intermitente, alternando con periodos de normocortisolismo que pueden durar desde algunos días hasta semanas. Y finalmente están los casos de SC subclínicos, que se caracterizan por la ausencia de manifestaciones clínicas, como ocurre en los pacientes portadores de Incidentaloma adrenal y/o hipofisiario.

Se recomienda realizar una historia clínica detallada a fin de obtener información sobre la posible ingesta o aplicación de glucocorticoides antes de realizar las determinaciones hormonales. El estudio debe realizarse en pacientes con datos clínicos sugestivos de hipercortisolismo o en paciente con edad inusual para ser portadores de Hipertensión arterial y/o de osteoporosis, así como en sujetos con diagnóstico de tumor adrenal o hipofisiario y en niños que presenten retraso en el crecimiento u obesidad.

El abordaje diagnóstico se puede resumir en cuatro pasos:

- 1) Confirmar la existencia de hipercortisolismo,
- 2) Establecer la etiología
- 3) Identificar la lesión y,
- 4) Confirmación histopatológica.

#### **5.4 Datos de laboratorio y gabinete específicos**

En el momento actualmente no existe un estudio o prueba que ofrezca por si sola el 100% de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del SC, por lo que se recomienda realizar una combinación de pruebas e incluso repetir algunas de ellas (fig. 1 y 2).

Las pruebas que deben practicarse para confirmar o excluir el diagnóstico de SC son: la medición de Cortisol Libre Urinario de 24 horas (CLU), medición de Cortisol salival (CES), la prueba de supresión a dosis bajas con dexametasona (PSDDB), prueba de supresión con dosis alta de dexametasona (PSDDA) y la Prueba de supresión con DEXA mas CRH (PSDCRH)

La determinación de CLU de 24 horas es actualmente una de las pruebas más recomendadas y empleadas ya que está disponible en nuestro medio y ofrece una elevada sensibilidad diagnóstica particularmente cuando los valores son cuatro veces o más el valor superior normal. El método ideal es la cromatografía de alta resolución (HPLC), aunque también puede llevarse a cabo por radioinmunoensayo (RIA). Se recomienda realizar 2 o 3 mediciones dadas las fluctuaciones diarias en la producción del cortisol.

La determinación de CES es una prueba muy práctica y útil. Se recomienda llevar a cabo entre las 11 p.m y 1:00 a.m, para ello se requieren solo 10 microlitros de saliva y la muestra es estable hasta por siete días a temperatura ambiente. Ofrece una sensibilidad y especificidad de 90 a 95% si el valor es > 8.6 nmol/l. No está disponible comercialmente en nuestro país.

La PSDDB con 1 mg de DEXA, es la más utilizada, por ser práctica, rápida y económica en comparación con la prueba clásica de 2 días. Se Administra 1 mg de DEXA vía oral a las 11 p.m y se mide el cortisol en suero a las 8 a.m del día siguiente, si se obtiene un valor < 1.8 mcg/dl, se excluye el diagnóstico de SC con una sensibilidad de 65-95% y especificidad de 75-80 %, en cambio si el valor es > 1.8 mcg/dl orienta a probable SC, pero se requerirá por lo menos de una segunda prueba que resulte positiva para confirmar el diagnóstico.

La PSDDA es una prueba de localización que se lleva a cabo mediante la determinación de cortisol sérico matutino y posteriormente se aplican 8 mg de dexametasona endovenosa por la noche y al día siguiente se determina nuevamente cortisol sérico matutino. Si la supresión del cortisol sérico matutino posterior a la aplicación de la dexametasona es mayor al 68% con respecto al cortisol sérico matutino previo a la aplicación de dexametasona indica una enfermedad de Cushing. En el caso de que la supresión sea menor al 68 % es probable que la causa sea una producción ectópica de ACTH.

La PSDCRH se reserva para aquellos casos donde las pruebas previas no son suficientes para confirmar el diagnóstico. Se inicia a las 12 horas con la administración de 0.5 mg cada 6 hrs de DEXA durante 2 días , y a las 8 a.m del 3er día se administran 100 mcgs de CRH I.V en bolo y se mide el cortisol en suero a los 15 min. Un resultado > 1.4 mcg/dl es sugestivo de SC. Esta prueba ha mostrado una sensibilidad y especificidad cercana al 100%. La desventaja es que no se dispone en nuestro país de CRH.

Sin duda el diagnóstico de un hipercortisolismo cíclico resulta ser uno de los mayores retos para el médico. Para estos casos recientemente se ha implementado una nueva técnica diagnóstica que pudiera resultar útil como es la medición de cortisol en cuero cabelludo, la cual se reporta que llega a tener una sensibilidad del 86% y especificidad del 98 %.

Siempre es necesario llevar a cabo la determinación de ACTH en suero. La muestra debe tomarse en un tubo frío que contenga EDTA el cual debe centrifugarse en frío y procesarse a la brevedad debido a que es una hormona que rápidamente es degradada por las proteasas sanguíneas. Se recomienda tener por lo menos dos determinaciones de ACTH. Valores < 5 pg/ml orientan el diagnóstico a una patología adrenal (tumor, o hiperplasia) sin necesidad de llevar a cabo otras pruebas, mientras que un valor > 15 pg/ml hacen sospechar un tumor hipofisario y/o un SC de origen ectópico. En los casos donde el valor de ACTH se encuentra entre 5 y 15 pg/ml, puede implementarse una prueba con CRH o bien realizar nuevas determinaciones de ACTH llevando a cabo las recomendaciones para su adecuada cuantificación.

La identificación de la lesión en los casos en los que se sospecha de una patología adrenal casi siempre se logra con una Tomografía Computada (TC) de cortes finos. Y cuando el caso es de un probable adenoma hipofisario el estudio que se recomienda de primera instancia en nuestro medio es la resonancia magnética (RM) con Gadolinio-DTPA, la lesión se considera como causa del SC cuando mide por lo menos 6 mm de diámetro. La RM lamentablemente no identifica el 40 a 50% de los tumores, y en estos se recomienda llevar a cabo el cateterismo de los senos petrosos inferiores asociado a la administración de CRH (100mcg I.V) con lo cual se alcanza una sensibilidad diagnóstica mayor al 95%, durante este se busca un gradiente de ACTH > de 3:1 a nivel central vs periferia. Es procedimiento es costoso y no está exento de complicaciones (trombosis, hemorragias), además se requiere de experiencia y destreza para llevarlo a cabo. En los pacientes con sospecha de SC de origen ectópico se recomienda realizar inicialmente un estudio de TC de cortes finos desde el cuello hasta la pelvis y/o un estudio de PET resultando difícil la identificación del tumor en un porcentaje alto de casos. Otro de los estudios que recomiendan realizar es el Octreoscan, que es un estudio Gammagráfico que emplea un análogo de somatostatina (Octreótido) que es marcado con indio 111. El fundamento del estudio, es que los tumores ectópicos frecuentemente expresan receptores a somatostatina, sin embargo, existe un porcentaje significativo de falsos positivos y negativos lo que limita su utilidad.

Finalmente, cuando se ha identificado y extirpado la lesión causal, deben llevarse a cabo los estudios anatomopatológicos de microscopía electrónica e inmunoperoxidasa, para confirmar el diagnóstico.

## 5.5 Indicaciones terapéuticas

El tratamiento del SC dependerá sin duda de la causa, pero en la mayor parte de estos el tratamiento de primera elección es quirúrgico.

En los pacientes con un tumor suprarrenal el tratamiento recomendado es la adrenalectomía unilateral la cual tiene un 100% de cura de igual manera si se tratará de una hiperplasia macronodular o micronodular pigmentada la indicación es una adrenalectomía bilateral, ya que generalmente se hallan involucradas ambas glándulas y posterior a ello debe darse radioterapia hipofisaria como profilaxis por riesgo de desarrollo de un Tumor de Nelson. En los casos de un microadenoma hipofisario en adultos se recomienda llevar a cabo un resección selectiva por vía transesfenoidal la cual tiene un porcentaje inicial de cura del 65-80%, siendo este menor si se trata de macroadenomas. Esta técnica quirúrgica ofrece un bajo porcentaje de morbimortalidad. En sujetos menores de 18 años de edad con EC, se han observado resultados alentadores con el uso de la radiocirugía estereotáctica, lográndose el control de la enfermedad hasta en un 80% de los pacientes. Una nueva opción de tratamiento en pacientes con EC es el uso de Pasireotida (análogo de somatostatina) el cual actúa inhibiendo la secreción de ACTH a través de receptores de somatostatina (subtipo 5) que se expresan en los tumores hipofisarios. Pasireotida a dosis de 600 o 900 mg dos veces al día durante 6 meses logra la normalización del CLU hasta en 25% de los pacientes. Sin embargo el alto costo y el riesgo de hiperglucemia son los principales limitantes para su uso. Otros fármacos como el Ketoconazol a dosis de 400 a 1,200 mg diarios puede inhibir la esteroidogénesis en un lapso de 1 a 3 meses y puede ser de utilidad en aquellos pacientes en quienes no ha sido posible identificar la lesión causal. La suprarrenalectomía bilateral por vía laparoscópica debe considerarse como una alternativa terapéutica en casos de EC recidivante o en quienes no se identifica la lesión causal y/o presentan un grave deterioro de su estado de salud. Los pacientes con tumores ectópicos productores de CRH o ACTH en quienes se logra la identificación de la lesión deben someterse de primera instancia a cirugía si el tumor es extirpable y posteriormente valorar el empleo de una terapéutica complementaria. Se ha establecido como criterio de cura en los casos de EC, un valor de cortisol en suero menor de 5 mcg/dl a los 30 días de posoperatorio.

### **Pronóstico**

El pronóstico dependerá de la causa, pero muchas de las veces es el retraso en el diagnóstico y la dificultad para lograr la curación las causas que contribuyen a que este padecimiento tenga un mal pronóstico. En los casos no tratados se reporta una mortalidad mayor al 50% después de 5 años del diagnóstico. El mejor pronóstico lo tienen los pacientes que presentan un adenoma suprarrenal y el peor lo presentan un carcinoma suprarrenal y/o tumores ectópicos. En cuanto al adenoma hipofisario, aunque estos tumores generalmente no muestran un comportamiento maligno se ha observado que tienen una alta frecuencia de recidivas lo que dificulta su cura.

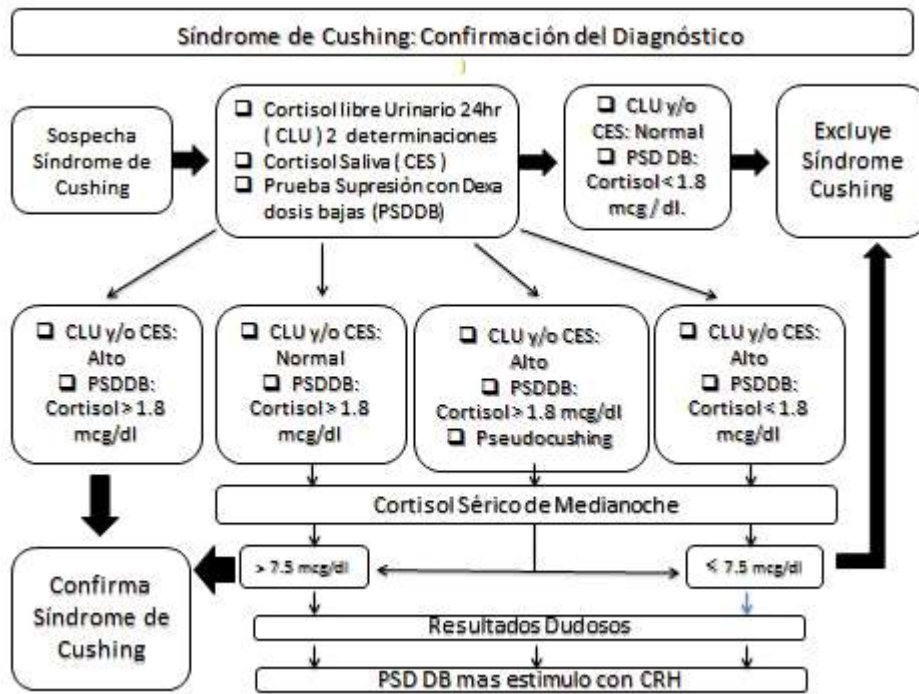


Fig. 1.- Abordaje diagnóstico para la confirmación del SC.

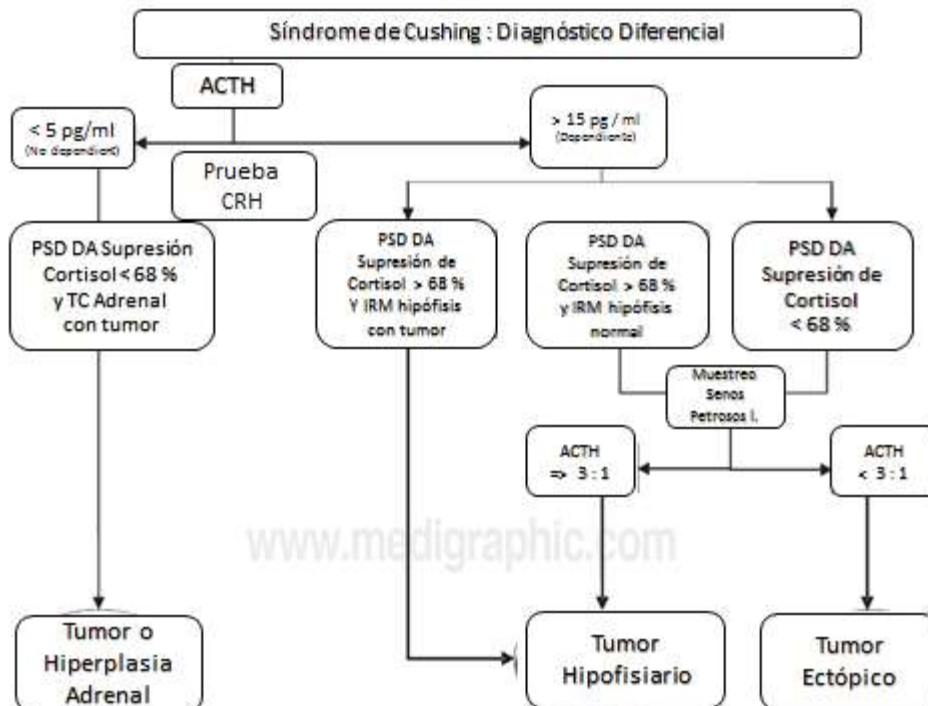
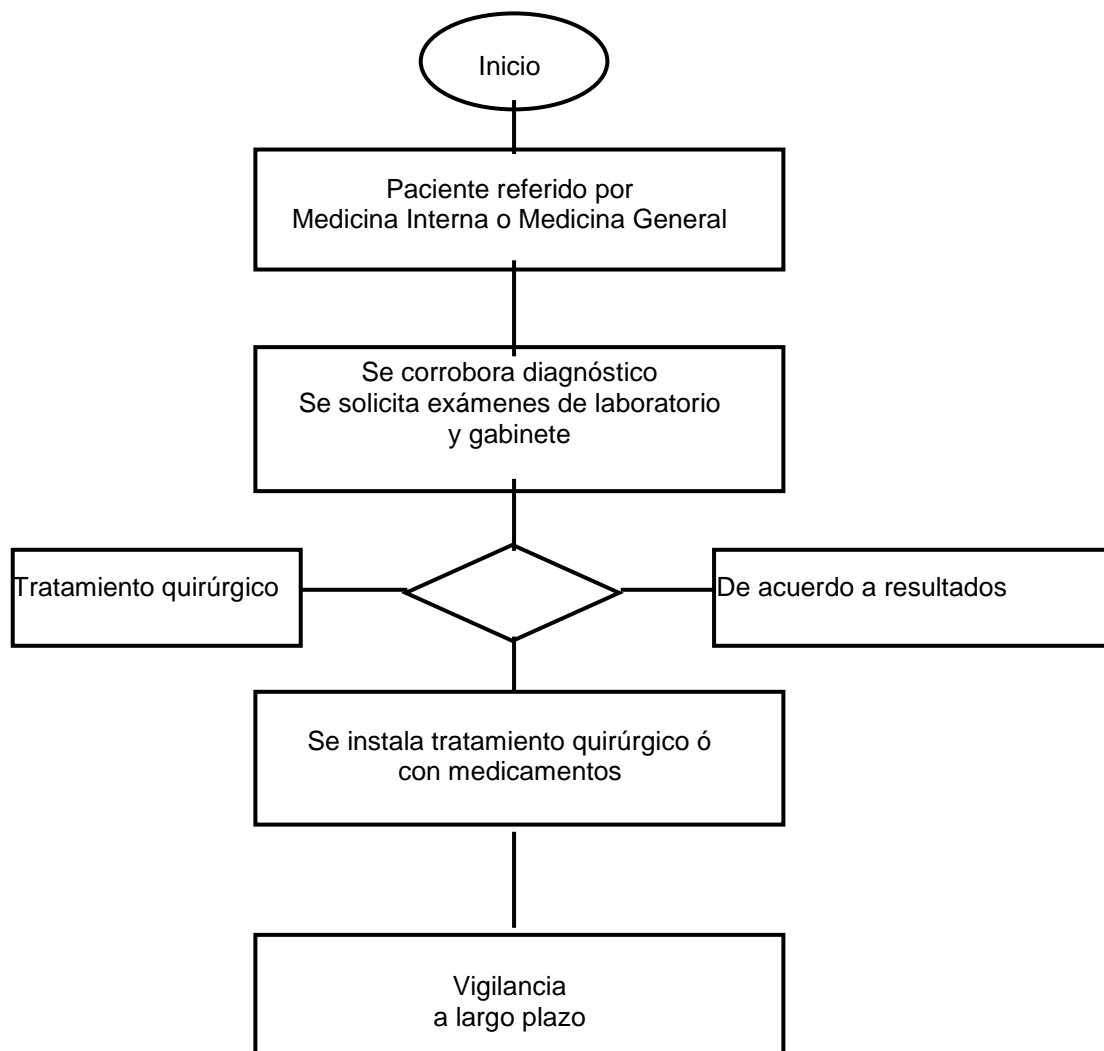


Fig. 2.- Diagnóstico diferencial del SC

### Diagrama de Flujo



## Bibliografía

- 1.- Invitti C, Giraldi FP, Diagnosis and management of Cushing's syndrome; results of an Italian Multicentre study: Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-Axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;87:1646-1653
- 2.- Biller BMK et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2454-2462.
- 3.- Espinosa de los Monteros-Sánchez AL et al. Consenso en el diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Cushing. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2007;15(4 Supl-2):S3-S12
- 4.- Findling JW. The Low-Dose Dexamethasone Suppression Test: A Re-evaluation in Patients with Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1222-1226.
- 5.- Gorges R, Knappe G, Herl H: Diagnosis of Cushing's syndrome re-evaluation of midnight plasma cortisol vs urinary free cortisol and low dose dexamethasone suppression test a large patient group. *J Clin Endocrinol Invest* 1999;22:241-249.
- 6.- Nieman LK et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1526-40.
- 7.- Stephen J. Stereotactic Radiosurgery for Cushing Disease. *Neurosurg focus* 2004;16, (4).
8. Boscaro M, Arnaldi G: Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3121-31.
- 9.- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO et al.: The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol metab* 2008;93:1526-1540.
- 10.- Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S et al.: Discriminatory value of the low- dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5299-5306.
- 11.- Manenschijn L. A novel tool in the diagnosis and follow-up of (cyclic) Cushing's syndrome: measurement of long-term cortisol in scalp hair. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct; 97(10):E1836-43. doi: 10.1210/jc.
- 12.- McKeage K. Pasireotide: a review of its use in Cushing's disease. *Drugs*. 2013 May;73(6):563-74. doi: 10.1007/s40265-013-0052-0
- 13.- Lindsay J, Nieman L: Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:403-421.