

ARTÍCULOS COMENTADOS

An Individualized Approach To The Evaluation Of Cushing Syndrome

Endocr Pract. 2017;23:726-37

La causa más frecuente de Síndrome de Cushing (SC) es el aporte exógeno. Su prevalencia es de 39-79 casos por millón de habitantes. En tanto, el SC endógeno se clasifica es: **80% ACTH-dependiente** (de éstos, 75-80% son Tu secretores de ACTH -Enfermedad de Cushing-EC, 15-20% son ACTH ectópicos y <1% son Tu productores de CRH) y **20% ACTH-independiente** (80% adenomas adrenales unilaterales, Ca adrenocortical, hiperplasia adrenal macronodular, enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria PPNAD -esporádica o parte del complejo de Carney-, Sd. McCune-Albright).

DIAGNÓSTICO: Diferenciarlo de estadíos fisiológicos de hipercortisolemia como el embarazo o estadíos Pseudo-Cushing como la obesidad mórbida, alcoholismo, depresión severa, anorexia nervosa/bulimia diabetes no controlada.

Signos más característicos (que lo diferencia de una obesidad cualquiera): fragilidad capilar, debilidad muscular proximal (predilección por cintura pélvica) y estrias violáceas > 1 cm. **Niños:** velocidad de crecimiento ↓ + aumento de peso.

Test	Criteria	Sensitivity	Specificity	Current Unreliable Test
UFC	>3x ULN	60-95%	45-93%	Improper collection High fluid intake Renal insufficiency
Late-night salivary cortisol	>140 ng/dL	92-100%	90-100%	Improper collection/average Corticosteroid therapy Structural Aggressive tooth brushing
24-hr urinary cortisol	>7.5 mg/dL (women) >1.8 mg/dL (men) Oskoping ¹	91-98%	92-100%	Diurnal cortisol rhythm blunting Not done from mid-evening to
1-mg Overnight DST	Post-Dex P >1.2 mcg/dL >.5 mcg/dL	91-97%	91-94%	Etioproliferative (CSD) Nephrotic syndrome/renal failure (CRF) Dex metabolism/clearance renal insufficiency, liver disease, alcoholism, renal insufficiency Dex metabolism (phenytoin, meprobamate, carbamazepine)
2-day Low-dose DST	Post-Dex P >1.8 mcg/dL	91-98%	91-95%	Similar to 1-mg DST
Dex-CRH	Post-CRH P >1.4 mcg/dL	98-100%	68-100%	Similar to 251 Dose compliance with time points

Abbreviations: CUS = Cushing syndrome; UFC = 24-hour urinary free cortisol; CRH = corticotropin-releasing hormone; Dex = dexamethasone; DST = dexamethasone suppression test; P = plasma; MN = morning; ULN = upper limit of normal; UFC = 24-hour urinary free cortisol. To convert plasma cortisol from mg/dL to nmol/L, multiply by 27.6. To convert urinary cortisol from mg/dL to nmol/L, multiply by 27.6.
¹From 05:00 to 07:00 h, with permission from S. Kirsch, Endocrinology.

Riesgo CV ↑ (persiste en cierto grado incluso después de remisión)

- Intolerancia a la glucosa y Dislipidemia (↑LDL, ↓HDL) en 45-70% ptes.
- HTA en 80%.
- Estado protrombótico.
- DMO ↓, Osteoporosis y fracturas patológicas (50-80%).
- Disfunción cognitiva y síndromas psiquiátricos (70-85%).
 - o Pérdida de memoria a corto plazo y alteración del aprendizaje.
 - o Irritabilidad, depresión, labilidad emocional.

Puede diagnosticarse con cualquiera de los siguientes test (≥2) según las guías de la Endocrine Society 2008: CLU, cortisol salival nocturno y test de Nugent (1 mg dexametasona en la noche o 20ug/kg).

1. **CLU (24 h, corregido por crea):** VR en pediatría 40 – 90 ug/g Cr/24 h
Falsos (+): ingesta líquida aumentada (diuresis >5L).
Falsos (-): IRC, SC cíclico y SC leve.

2. **Cortisol salival nocturno:** Si 1 de 2 muestras es $> 0,2$ ug/dl (ECLIA) o $> 0,1$ ug/dl (LC-MS/MS)
 - a. Tb mide cortisol libre
 - b. Útil en SC cíclico
3. **Cortisol plasmático nocturno:** VR en pediatría $< 4,4$ ug/dl (despierto), adultos $< 7,5$ ug/dl (despierto) y $< 1,8$ ug/dl (dormido)
 - a. Puede subdiagnosticar casos de hipercortisolismo leve
4. **Test de Nugent:** VR $< 1,8$ ug/dl

Falsos (+): Uso de ACO o embarazo (suspender ACOs por 4-6 sem), fármacos que \uparrow metabolismo DEXA (FNT, FNB, CBMZ, rifampicina, OH)

Falsos (-): CBG \downarrow (enfermos graves, SN), \uparrow metab. DEXA (IRC, IHC). **5-8% falsos negativos: SC cíclico.** En caso de resultados límite o incongruentes, repetir en 3-6 meses

ESTABLECER LA CAUSA DE SC.

1) Medir ACTH basal

- a. **ACTH < 10 pg/ml (< 5 en pediatría)** \rightarrow SC ACTH-independiente
 1. Niveles de ACTH pueden no estar 100% suprimidos en SC adrenal leve o cíclico
 2. TAC o RM de glándulas adrenales permite visualizar lesiones uni o bilaterales
 3. Si glándulas impresionan normales: buscar SC exógeno, otras características del complejo de Carney o estudio molecular para *PRKAR1A*.
- b. **ACTH > 20 pg/ml (29 en pediatría)** \rightarrow SC ACTH-dependiente.
- c. **Niveles entre 10 y 20 pg/ml** \rightarrow Test de estimulación con CRH y test de supresión con altas dosis de dEXA* ($> 68\%$ supresión de niveles de cortisol es indicativo de fuente hipofisaria de ACTH, con exactitud dtca de 80%) pueden dilucidar causa.

* en pediatría: test de Liddle modificado: 120 ug/kg -máx 8 mg- a las 11 pm con medición de cortisol basal la mañana siguiente. \downarrow 20% de cortisol respecto al basal tiene 97,5% S y 100% E para diferenciar EC de causa adrenal

SC ACTH-dependiente: EC.

- o **RM de silla turca (con gadolinio): Tu > 6 mm \rightarrow altamente sugerente de EC:** 20-58% de los adenomas productores de ACTH son pequeños y no pueden visualizarse con técnicas avanzadas de RM; además hasta 10% de sujetos sanos tienen incidentalomas hipofisarios ≤ 6 mm.
- o **Cateterización de senos petrosos (BIPSS):** Si no se encontró Tu en RM o éste es < 6 mm.
 - Gradiente ACTH basal:periférico $\geq 2:1$ y post CRH (DDAVP en nuestro medio) $\geq 3:1$ es sugerente de EC.
 - Relación intersenos ≥ 1.4 pre o post CRH para predecir localización adenoma pituitario, VPP 69%.
 - 1-10% BIPSS falsos negativos: drenaje venoso anómalo, falta de expertise y problemas técnicos (pueden \downarrow con previo venograma y medición de PRL durante BIPSS). La relación de PRL basal central:periférica (en el mismo lado que la ACTH dominante) ≥ 1.8 es sugerente de cateterización exitosa.
 - Falsos (+) BIPSS: raro, en secreción ectópica CRH y SD cíclico.

SC ACTH ectópica:

- o Ningún estudio puede identificar todos los Tumores, se recomienda: TAC tórax/RM abdominal/Octreoscan/PET-CT (DOTATATE, FDOPA, FDG).
 - La mayoría de estos Tu son intratorácicos.
 - Tu neuroendocrinos expresan receptores de somatostatina (sst), pero octreoscan no identifica todos (localización depende del tamaño del Tu, tipo y grado de expresión receptores de sst; además hipercortisolismo puede disminuir expresión receptores tumorales sst tipo2).
 - ^{68}Ga DOTATATE identificó 82% Tu secretor ACTH en una revisión sistemática (JCEM 2015).

- 18FDG puede ayudar a definir la extensión de la enfermedad MTT pero no ayuda mucho en la localización pq estos Tu tienen baja actividad metabólica y crecen lento.

MANEJO

1. Cirugía

- Resección transesfenoidal: tasas de remisión 60-80%, con recurrencia de 20% tras 10 años post qx.
 - Resección exitosa determina hipocortisolismo, y se requiere reemplazo corticoideal hasta que el eje se recupere (6-18 meses post qx).
 - Remisión a largo plazo es más probable con cortisol postoperatorio < 2 ug/dl, pero ningún valor excluye posibilidad de recurrencia, por lo que se recomienda seguimiento a largo plazo.
- Adrenalectomía bilateral: Puede requerirse cuando cirugía y tto médico fracasaron.
 - Requiere GCs y mineralocorticoides de por vida
 - Puede precipitar Sd. Nelson (crecimiento del Tu post adrenalectomía, llevando a efecto de masa e hiperpigmentación). Controversial: RT profiláctica para ↓ posibilidad desarrollo Sd. Nelson
- Resección Tu ectópico secretor ACTH:
 - No es raro que la fuente de ACTH ectópico no se localice en algunos pacientes.
 - Pctes con Tu ectópico oculto o enfermedad MTT: terapia médica o adrenalectomía bilateral.
- Adrenalectomía uni o bilateral laparoscópica: Tto óptimo con buen pronóstico.

2. Radioterapia

- 1° opción en pctes que no son candidatos a cirugía.
- Terapia de 2° línea en pctes con enfermedad persistente o recurrente tras qx.
- Ambas técnicas (RT convencional fraccionada y radiocirugía estereotáctica) se asocian a tasas de remisión de 50-85%, con riesgo de hipopituitarismo permanente.
- Se requiere control médico del hipercortisolismo mientras se esperan efectos de RT.

3. Terapia médica

- Se usa cuando cirugía está contraindicada o fracasó, en espera de ella, en enfermedad irresecable o MTT, para esperar efectos de RT o en casos ocultos.
- Tipos
 - Inhibidores esteroidogénesis (**ketoconazol**, mitotane, metyrapone y etomidato)
 - Ketoconazol: No aprobado por FDA, pero gralmente es el fármaco de elección. Rápida acción y efectivo en aprox. 70% (25-93%) pctes. Efectos adversos GIs, hepatotoxicidad, ginecomastia. No puede ser usado con IBP.
 - Agentes que ↓ secreción ACTH (agonistas dopaminérgicos y análogos somatostatina -pasireotide-)
 - Cabergolina: eficacia 30%, afinidad por receptores de dopamina subtipo.
 - Puede ser usado como mono o biterapia.
 - Antagonistas receptor GCs (mifepristone)
- Puede requerirse terapia combinada para lograr euglicemia en hipercortisolismos moderados-severos

Comentado por la Dra. Carola Goecke. Residente Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile.