

# Test diagnósticos para el Síndrome de Cushing

By James Findling, MD

La evaluación de laboratorio para el síndrome de Cushing debe considerarse en cualquier paciente con signos y síntomas de secreción excesiva de cortisol. El aumento anormal de peso, particularmente en la parte central del cuerpo, acompañado de hipertensión, diabetes o hiperlipidemia, podría indicar la posibilidad de un síndrome de Cushing. Muchos pacientes con este trastorno también presentarán redondeamiento facial, conocido como "cara de luna llena". La acumulación de grasa por encima de las clavículas o detrás del cuello también son características comunes de la secreción excesiva de cortisol. Algunos pacientes también presentarán osteoporosis y cierta debilidad muscular. La presencia de estrías anchas purpúreas en el abdomen o en cualquier otra parte, también puede ser un síntoma del síndrome de Cushing. La mayoría de los pacientes con síndrome de Cushing tienen algún tipo de problema neuropsiquiátrico (particularmente depresión) o incluso deterioro cognitivo. En pacientes con Cushing la fatiga está casi siempre presente, generalmente se relaciona con la mala calidad del sueño. A veces el síndrome de Cushing leve se detecta en pacientes en los que se descubre accidentalmente un nódulo suprarrenal en una imagen del TAC de abdomen.

El enfoque diagnóstico de los pacientes con sospecha de síndrome de Cushing ha sido publicado por la Sociedad Endocrina en una guía basada en la evidencia. Actualmente se recomiendan tres estudios diagnósticos: cortisol salival en la última hora de la noche, cortisol libre en orina de 24 horas y supresión de dexametasona a dosis bajas. Si cualquiera de estas pruebas es anormal, se recomienda encarecidamente la derivación a un endocrinólogo. Estas tres pruebas se resumen en la Figura 1.

## Cortisol salival nocturno

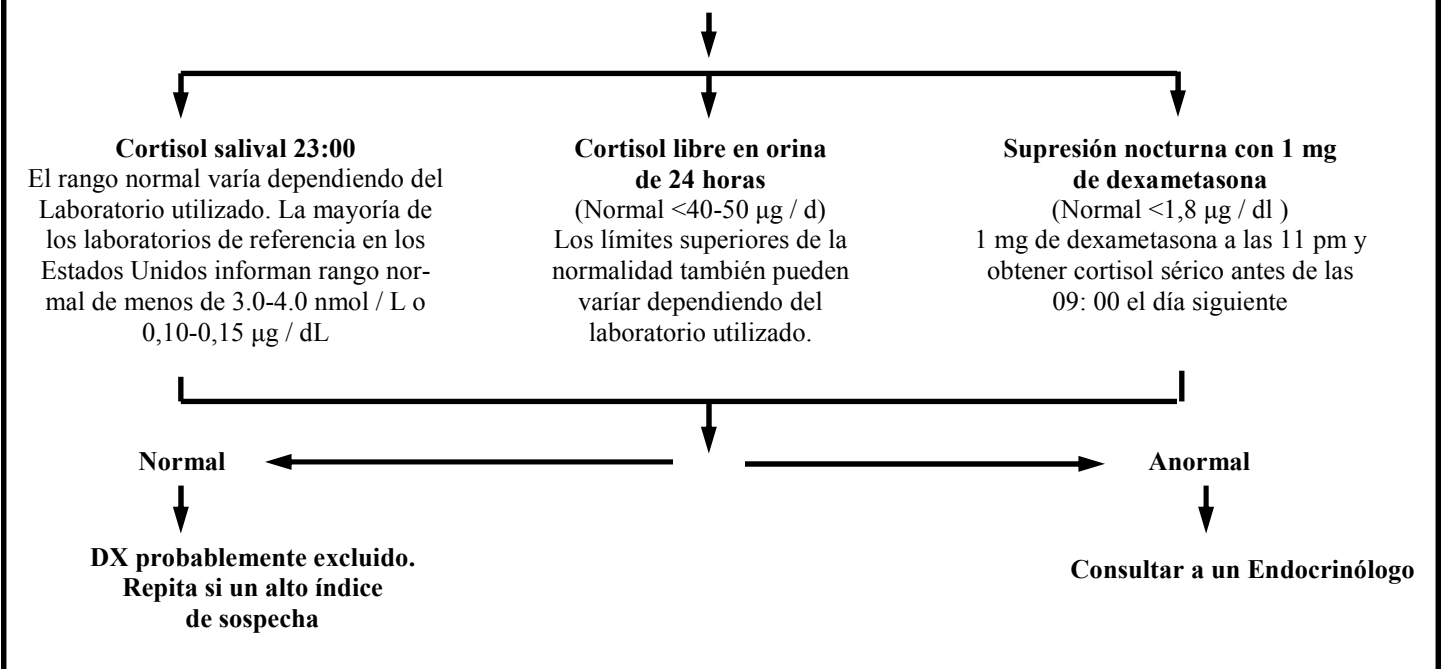
El cortisol salival nocturno es una de las pruebas diagnósticas más sensibles para el síndrome de Cushing. El cortisol elevado entre las 23:00 y la medianoche parece ser la anomalía que más pronto se detecta en muchos pacientes con este trastorno. La secreción de cortisol suele ser muy baja en este momento del día, pero en los pacientes con síndrome de Cushing, el valor suele estar elevado. Es la prueba individual más ampliamente estudiada para el diagnóstico del síndrome de Cushing, con muchos estudios en todo el mundo demostrando una sensibilidad del 93-100% para el diagnóstico del síndrome de Cushing; sin embargo, al igual que ocurre con todas las pruebas para el síndrome de Cushing, hay muchas cosas que pueden causar un resultado falso positivo y siempre van a ser necesarias pruebas adicionales. La recolección de saliva requiere tubos de muestreo especiales; sin embargo, esta es una prueba muy fácil de realizar para los pacientes y se puede realizar en múltiples ocasiones. El cortisol salival es muy estable a temperatura ambiente y las muestras pueden ser enviadas por correo a un laboratorio de referencia. Esta prueba se encuentra ampliamente disponible. Los niveles normales de cortisol salival nocturno generalmente excluyen el diagnóstico del síndrome de Cushing.

## Cortisol libre en orina

El cortisol libre en orina se ha utilizado durante muchos años para el diagnóstico del síndrome de Cushing. El nivel de cortisol libre en orina de 24 horas refleja la secreción de cortisol durante todo el día. Aunque la mayoría de los pacientes con Cushing tienen niveles elevados de cortisol libre en orina

**Figura 1**

### Sospecha de Síndrome de Cushing . Realizar 1 o 2 de los siguientes estudios



na, cada vez es más evidente que muchos pacientes con síndrome de Cushing leve tendrán niveles normales de cortisol libre en orina. Se estima que el 20-25% de los pacientes con síndrome de Cushing pueden tener un cortisol urinario normal. En otras palabras, un cortisol libre en orina de 24 horas normal no excluye el diagnóstico del síndrome de Cushing y generalmente se necesitan pruebas adicionales. Además, hay muchas condiciones que pueden aumentar el cortisol libre en orina que no son el síndrome de Cushing, incluyendo la depresión, el alcoholismo crónico y los trastornos alimentarios.

### **Prueba De Supresión con dexametasona a dosis bajas**

La prueba de supresión de dexametasona a dosis bajas se ha utilizado durante cuatro décadas como una herramienta de diagnóstico en la evaluación de pacientes con sospecha de síndrome de Cushing. La dexametasona es un esteroide sintético que en sujetos normales debe suprimir la producción de cortisol a un nivel muy bajo. Actualmente, la prueba más utilizada es la administración de una pequeña dosis de dexametasona (1 mg) a las 23:00, seguida de una medición del cortisol sérico a principios de la mañana siguiente. Los sujetos normales deben suprimir su nivel de cortisol a un nivel muy bajo (<1,8 µg / dl) después de la dexametasona. Esta prueba proporciona una sensibilidad de aproximadamente 95-97% para el diagnóstico del síndrome de Cushing; sin embargo, hay muchas cosas que pueden causar resultados falsamente positivos.

### **PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DIFERENCIALES**

Una vez establecido el diagnóstico del síndrome de Cushing, debe identificarse su causa. La mayoría de los pacientes con síndrome de Cushing tienen un tumor secretor de ACTH, habitualmente en la glándula hipofisaria (enfermedad de Cushing) o un tumor no hipofisario (Síndrome de Cushing ectópico). Algunos pacientes pueden tener el síndrome de Cushing debido a un tumor solitario o múltiples tumores en sus glándulas suprarrenales que secretan cortisol de forma excesiva.

### **Niveles de ACTH**

El primer paso para distinguir el tipo de síndrome de Cushing es un análisis de sangre para la determinación de ACTH obtenida por la mañana. Los pacientes con tumores secretores de ACTH tendrán un nivel normal o elevado de ACTH. Contrariamente, los pacientes con Cushing suprarrenal tendrán un nivel bajo.

### **RM hipofisaria**

Distinguir un tumor hipofisario secretor de ACTH de uno extrahipofisario puede ser un reto diagnóstico. Dado que la mayoría de los pacientes con tumores secretores de la ACTH tienen una lesión hipofisaria (a menudo muy pequeña), el abordaje inicial siempre es una RM de la glándula hipofisaria con administración de gadolinio. Cuando con la resonancia magnética se identifica un tumor hipofisario evidente, puede que no sea necesario realizar una evaluación diagnóstica adicional, dependiendo de la presentación clínica. En tal caso, se puede recomendar la remisión a un neurocirujano experto en hipófisis; sin embargo, cabe señalar que al menos el 10% de la población tiene tumores incidentales en

la glándula hipofisaria demostrados en la RM. Esto significa que al menos el 10-15% de los pacientes con Síndrome de Cushing ectópico también tienen una RM hipofisaria anormal.

### **Cateterismo del seno petroso Inferior**

Para los pacientes con un tumor secretor de ACTH causante del síndrome de Cushing y una resonancia magnética hipofisaria normal, la mejor prueba para confirmar la presencia o ausencia de un tumor hipofisario secretor de ACTH es un procedimiento llamado cateterismo del seno petroso inferior. Este procedimiento requiere un radiólogo intervencionista experto que puede tomar muestras de sangre de las venas (senos petrosos inferiores) que drenan la hipófisis. La ACTH, así como otras hormonas hipofisarias llegan al torrente sanguíneo a través de unas venas llamadas senos petrosos inferiores. Se puede colocar un catéter en ambas venas al mismo tiempo y tomar muestras de sangre para ACTH antes y después de la administración de CRH (que estimula la ACTH). Este estudio invasivo debe realizarse en un centro con amplia experiencia en el procedimiento. Si este estudio se lleva a cabo correctamente, tiene una excelente precisión diagnóstica y establecerá de manera fiable la presencia o ausencia de un tumor hipofisario secretor de ACTH.

### **Tomografía computarizada de las glándulas suprarrenales**

En pacientes que no tienen un tumor secretor de ACTH y, por lo tanto, con niveles bajos de ACTH, en general el problema reside dentro de la glándula suprarrenal. La tomografía computarizada de las glándulas suprarrenales será útil para identificar si esto se debe a un tumor solitario productor de cortisol o si hay grandes nódulos en cada glándula suprarrenal, lo que produce un exceso de cortisol.

### **Resumen**

El diagnóstico del síndrome de Cushing es el problema más complicado en endocrinología y puede ser difícil incluso para los endocrinólogos con experiencia. Los pacientes necesitan saber que todas las pruebas actualmente disponibles tienen limitaciones y ninguna es perfecta. A menudo puede ser necesario realizar pruebas de forma repetida, cuando los resultados no son claros. Las directrices de la Sociedad Endocrina recomiendan que se realice una de las pruebas de detección (mi preferencia personal es el cortisol salival de última hora de la noche y / o la prueba de supresión de dexametasona). Si cualquier prueba es anormal, los pacientes deben ser remitidos a un endocrinólogo para realizar estudios confirmatorios.

*Nota del Editor: El Dr. Findling es un endocrinólogo y profesor de Medicina en el Colegio Médico de Wisconsin. El Dr. Findling se ha dedicado a la evaluación clínica ya la atención de pacientes con síndrome de Cushing durante más de treinta años. Tiene más de 100 publicaciones y fue coautor de las directrices de la Sociedad Endocrina para el diagnóstico del síndrome de Cushing. Traducción por Dr. Marta Araujo Castro, Endocrinología, Puerta de Hierro's Hospital, in Madrid, Spain.*