

Diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing

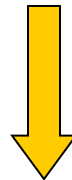


Esther Fernández Grande
R1 Análisis Clínicos

Eje hipotálamo-hipófisis-glandulas suprarrenales

Hipotálamo

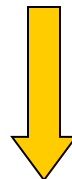
CRH



Reproducción, lactancia y crto
Equilibrio hidroeléctrico y t^a
Regulación de glándulas

Adenohipófisis

ACTH



Somatotropas: GH
Corticotropas: **ACTH**
Tirotropas: TSH
Gonadotropas: FSH y LH
Lactotropas: PRL

Glándula suprarrenal

ACTH o corticotropina

- Secreción: ritmo **circadiano**, pico máximo 4-8 horas.

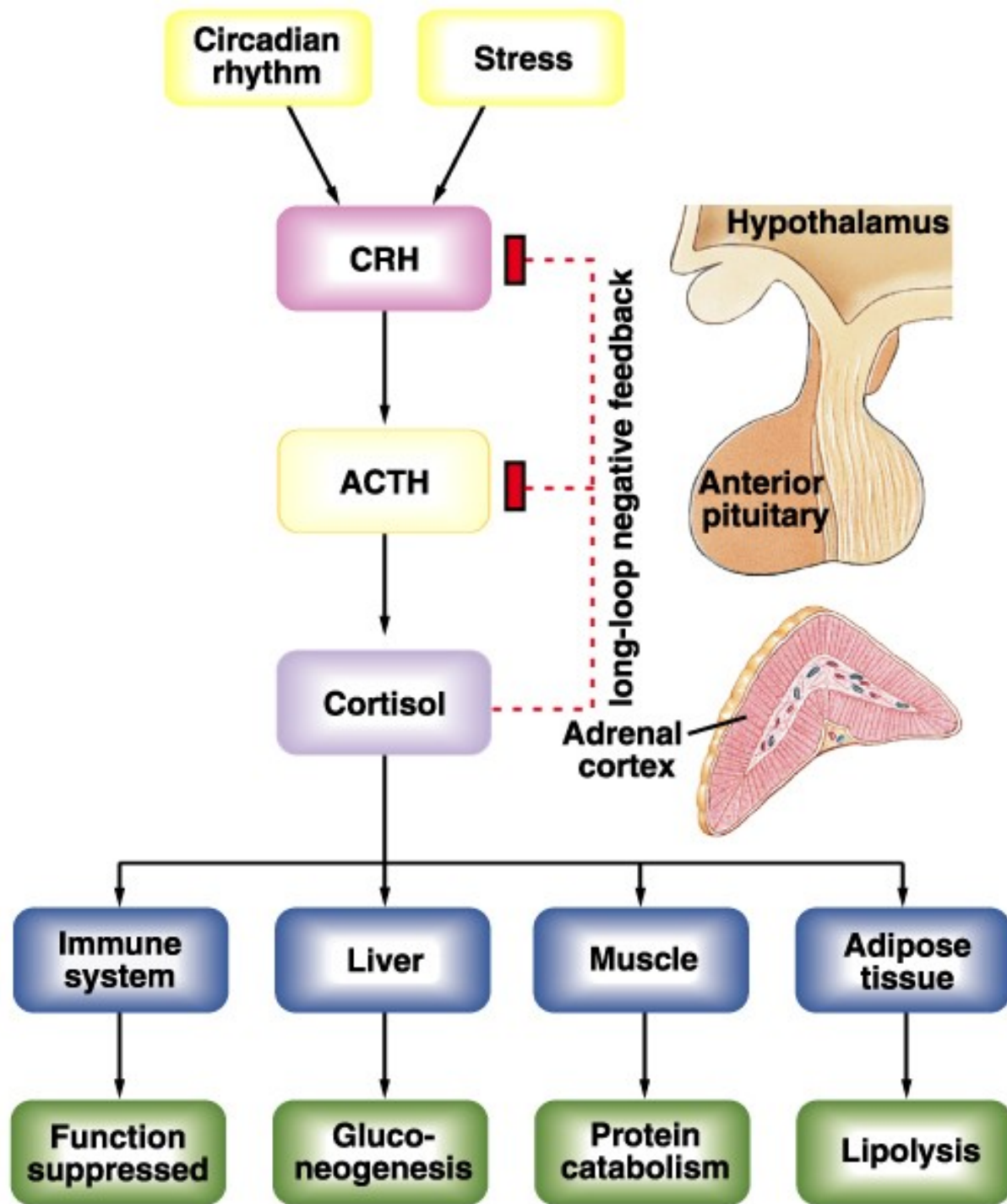
- Estimulación:
 - CRH: potencia la síntesis
 - Vasopresina: potencia la liberación
 - Otros: alimentación, estrés, ejercicio, sueño → vigilia...

- Inhibición: **cortisol**.

- Función: regula la función y el metabolismo de la corteza adrenal

- Efectos:
 - Principal: corteza suprarrenal activando la síntesis y liberación del cortisol

 - Secundarios: melanocitos, adipocitos, SNC ...



Cortisol

- ❑ **Síntesis:** a partir del colesterol en la corteza suprarrenal, capa fascicular.
- ❑ **Secreción:** ritmo circadiano.
- ❑ **Transporte:** 80% CBG, albúmina y 10% libre
- ❑ **Vida media:** 70-120 minutos, acción en los tejidos: 8-12 horas.
- ❑ **Estimulación:** ACTH
- ❑ **Inhibición:** Cortisol
- ❑ **Función:** hiperglucemiante
 - **M. glúcidos:** suprime disminuye el transporte de la glucosa al interior celular, suprime la producción pancreática de insulina, estimula la síntesis de glucagón.
 - **M. lípidos:** activa la lipólisis.
 - **M. proteínas:** aumenta el catabolismo y favorece el transporte de los aa al hígado favoreciendo la gluconeogénesis.
 - **Antiinflamatorios:** disminuye la proliferación leucocitaria y la migración de estos a la zona inflamada. Produce linfopenia, basopenia y poliglobulia
 - Potencia el efecto de los mineralocorticoides.

Efecto de los corticoides

- **Óseos:** osteoporosis, reduce la tasa de formación ósea, al aumentar el número de ciclos de remodelación ósea y disminuir la matriz ósea. Este proceso se ve favorecido por su efecto estimulante de la liberación de la PTH.
- **Cardiovascular:** aumenta la presión arterial.
- **Piel y tejidos blandos:** atrofia dérmica, estrías, acné, hematomas...
- **Músculo:** atrofia y debilidad ya que favorece la degradación de proteínas a aa libres

Características de eje hipotálamo-hipófisis- gl. suprarrenal

- Tasa normal de secreción de cortisol diaria (8-15 mg/día).
- Ritmo circadiano con respuesta al estrés
- Mecanismos de retroalimentación negativa



Alteración en algún nivel → S. Cushing

Síndrome de Cushing

- Es la situación que se produce como consecuencia de un aumento mantenido de la producción del cortisol por las glándulas suprarrenales o por la toma excesiva de derivados de la cortisona.

Causas: aumento exagerado de la producción de cortisol por:

- * **Tumor suprarrenal:** con niveles de ACTH normal.
- * **Adenoma hipofisario:** tumor benigno que produce excesiva secreción de ACTH (Enfermedad de Cushing:85-90%).
- * **Otros tumores:** secreción ectópica de ACTH.
- * **Ingesta de fármacos** con corticoides: tratamiento de asma, artritis reumatoide, inflamaciones crónicas... Cushing iatrogénico.

Síntomas o signos

- ❑ Obesidad: la grasa se deposita en la cara, cuello y abdomen.
- ❑ Hematomas, atrofia de la piel y estrías moradas o vinosas.
- ❑ Disminución del volumen y la fuerza muscular.
- ❑ Cansancio generalizado y depresión.



Síntomas o signos

- Aumenta la susceptibilidad a infecciones.
- Decalcificación de huesos, DM II y aumento de la tensión arterial.
- En mujeres, trastornos en la menstruación y disminución de la fertilidad.
- Enfermedad de Cushing: el adenoma puede comprimir estructuras próximas causando cefalea o disminución de la visión.

Detección y diagnóstico

- En paciente con síntomas de hipercortisolismo.
 - Descartar:
 - Administración exógena de glucocorticoides.
 - Pseudo-Cushing: activación del eje hipotálamo hipofisario en situaciones de estrés, alteraciones del sueño, hipertiroidismo, etilismo... cuando desaparece la causa subyacente se solventa.
 - Iniciar estudio del Síndrome de Cushing
 - Pacientes con síntomas específicos: atrofia dérmica, estrías vinosas, miopatía, hematomas...
 - Pacientes con s. inespecíficos: obesidad, hipertensión, diabetes, pacientes con masa adrenal...
 - Pacientes con síntomas pero sin hipercortisolismo detectado.

Niños: obesidad y retraso en el crecimiento

Las pruebas diagnósticas tratan de dar respuestas a....

- ¿ Existe hipercortisolismo ?
- ¿ La causa es un SC ?
- ¿ Es ACTH dependiente ?
- ¿ Origen hipofisario ó ectópico ?

Fases del diagnóstico del S. de Cushing

- 1 . C r i b a d o .
- 2 . C o n f i r m a c i ó n .
- 3 . E v a l u a c i ó n d e l a d e p e n d e n c i a d e A C T H .
- 4 . D i a g n ó s t i c o d i f e r e n c i a l d e l S . d e C u s h i n g .
- 5 . E s t u d i o m o r f o l ó g i c o m e d i a n t e t é c n i c a s d e i m a g e n .

Pruebas de cribado

- **CLU en orina de 24h**: explora la **tasa** de secreción del cortisol. Un valor 4 veces superior al normal ($176 \mu\text{g}/24\text{h}$) son diagnóstico. Especificidad y sensibilidad 97% aproximadamente.

Ventajas

- Valoración integrada de la concentración plasmática que no se ve afectada por variaciones en la CBG
- No se ve alterado por la edad

Inconvenientes

- 15% de falsos negativos.
- Aumenta en embarazo por CRH placentario.
- Aumenta si hay ingesta de 5.000ml/día un 64%
- Disminuye si el aclaramiento de creatinina es menos de 30 ml/min

P. de cribado

- **Cortisol salival nocturno 00,00 h** explora el ritmo circadiano y representa el 70% del cortisol libre en plasma. Especificidad 100% y sensibilidad del 98% .
 - Paciente **sano**: mantiene el ritmo circadiano. Valor normal = 0.13 - 0.41 $\mu\text{g/dL}$.
 - Paciente **Cushing**: pérdida del ritmo. Cortisol > 6 $\mu\text{g/dL}$ → SC

Ventajas

- Se realiza en domicilio
- No se ve alterada por el flujo salival

Inconvenientes

- Dispersión de los resultados en individuos normales
- Pseudocushing valores normales.

Pruebas de cribado

- **Prueba de Nugent ó supresión nocturna con 1mg de dexametaxona a las 23.00 h:** explora el sistema de feed-back negativo.
 - **Paciente sano:** cortisol plasmático 8,00 h:
 - **< 1,8 µg/dl** excluye completamente el SC
 - **< 5 µg/dl** indica supresión normal (E = 75% y S = 98%)
 - **Paciente S. cushing:** han perdido la capacidad de frenar la síntesis de cortisol y presentan valores superiores a los normales (>7.5 µg/dl → **SC**)
 - **Paciente Pseudocushing:** intacto el feed-back negativo.

Pruebas de confirmación

- Repetir **CLU**.
 - Embarazadas
 - Epilépticos

- Repetir medida de **cortisol nocturno salival y/o plasmático** (sensibilidad 100% y especificidad 77%).
 - IRA: CLU alterados
 - Incidentaloma adrenal: CLU normal pero puede existir otra alteración funcional

- Supresión tras 2mg/día de **Dx** durante 2 días (0.5mg/6h) y medir cortisol plasmático a las 8,00h :
 - $>1,4 \mu\text{g/dl}$ (E 96% y S 98%) → **SC**

P. Confirmación (diferencian entre S. Cushing y S. Pseudocushing)

- P. **Dexametasona-CRH**. Se inyecta a las 8.00 h CRH (100 µg i.v.)(sen. y espec 100%)
 - P. Cushing: cortisol > 1,4 µg/dl a los 15 min.
 - P. pseudocushing cifras inferiores de cortisol.

- P. de **desmopresina**: los pacientes con S. cushing hipofisario responden con aumento de ACTH respecto al valor basal >6 pmol/l.
 - Inconvenientes: falsos positivos (36% depresión y 10% normales)

- Loperamida (Fortasec) 16mg 8.00: es un agonista que disminuye la secreción de CRH y por tanto de ACTH y cortisol en sujetos normales pero no es pacientes con SC.
Se mide el cortisol plasmático tras 3.5h más tarde (S 100% y E 93%):
 - SC: Cortisol >5 µg/dl
 - SN: Cortisol <5 µg/dl

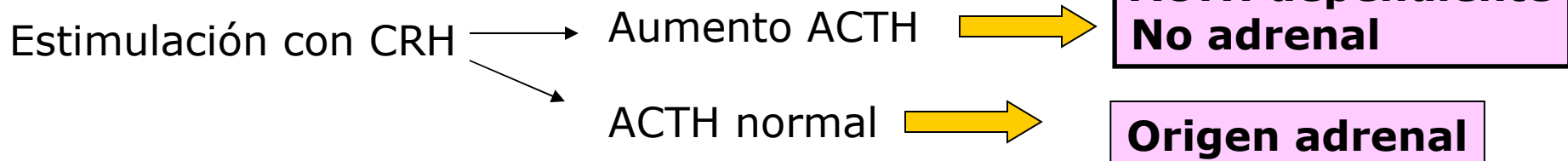
Fases del diagnóstico del S. de Cushing

- 1. Cribado.
- 2. Confirmación.
- 3. Evaluación de la dependencia de ACTH.
- 4. Diagnóstico diferencial del S. de Cushing
- 5. Estudio morfológico mediante técnicas de imagen

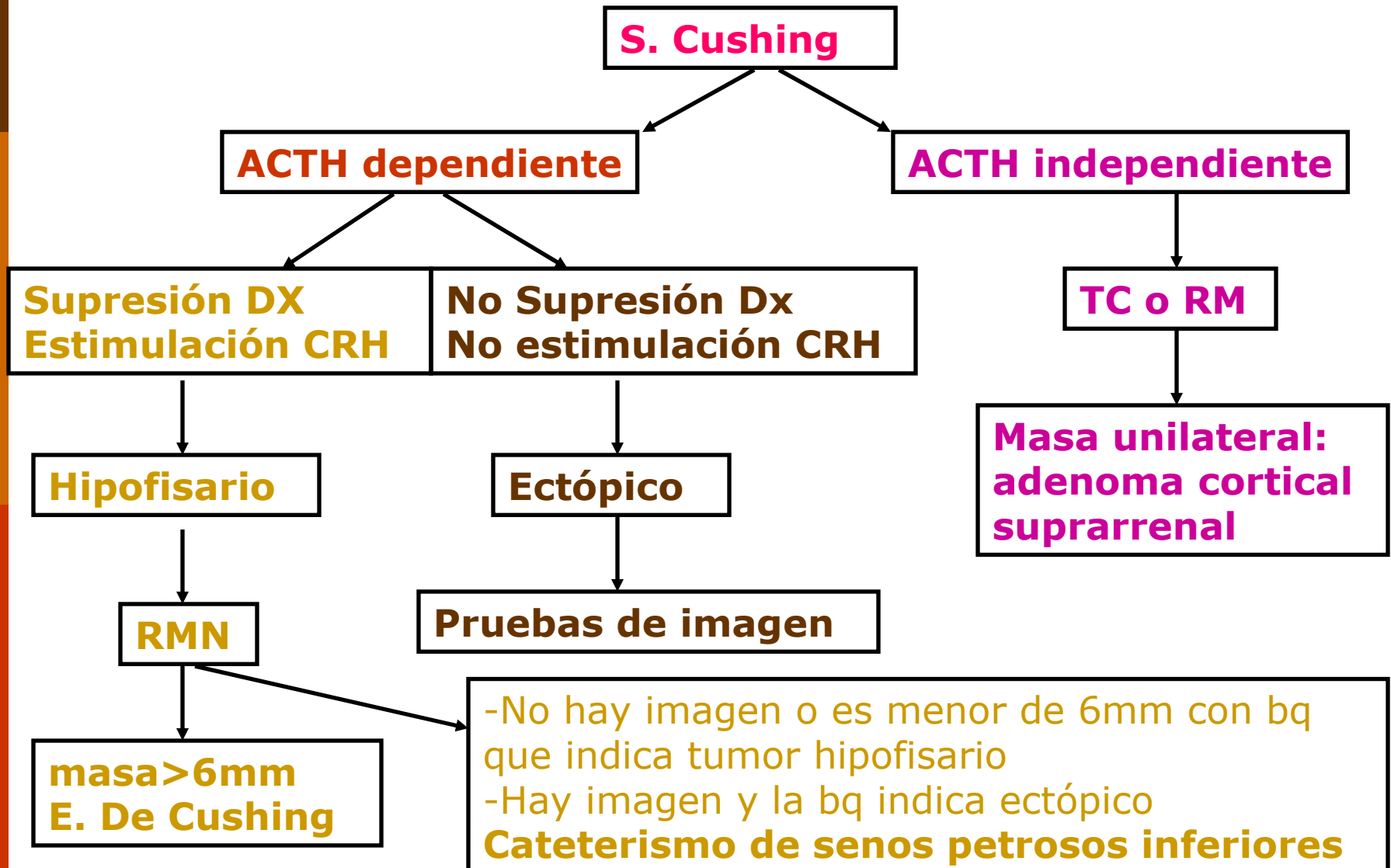
Evaluación de la ACTH dependencia

□ ACTH en plasma:

- ACTH > 20 pg/ml → ACTH- dependencia
- ACTH < 10 pg/ml → ACTH-independiente
- ACTH entre 5-15 pg/ml



4. Diagnóstico diferencial

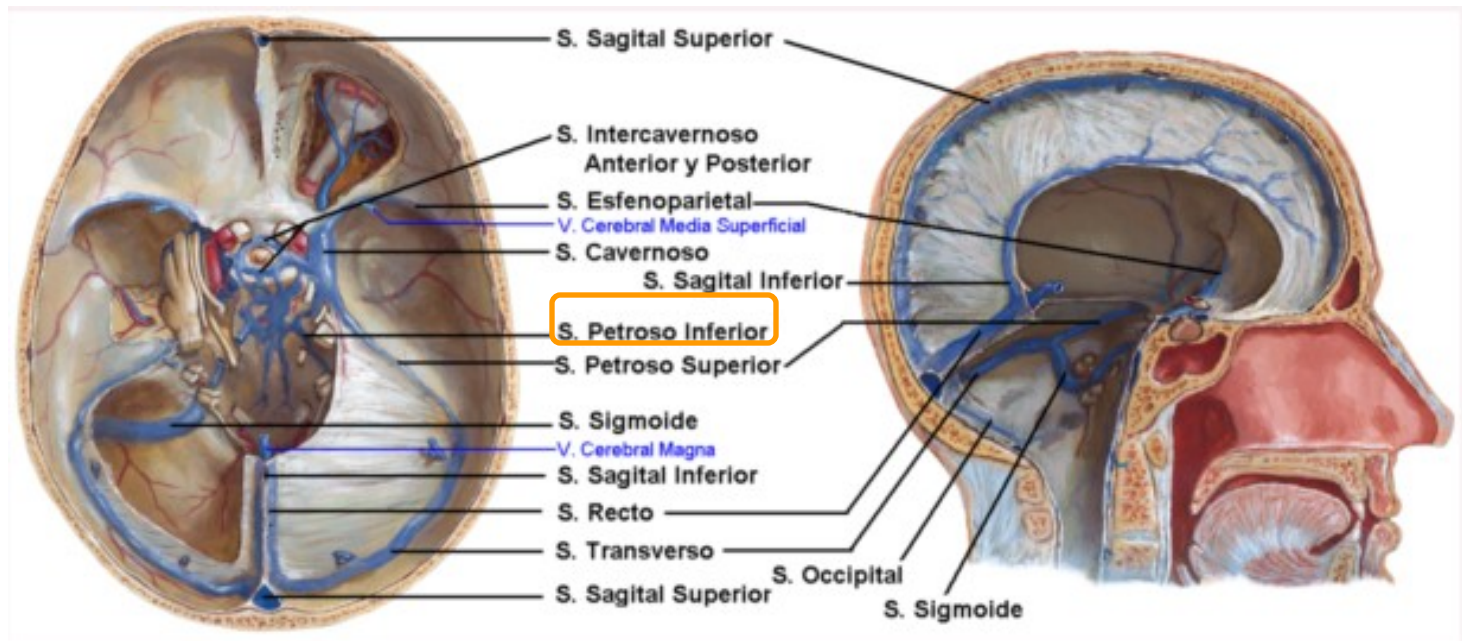


Se realiza cuando...

- ❑ Hiper cortisolismo con pérdida del ritmo circadiano confirmado mediante las pruebas convencionales.
- ❑ ACTH dependiente (niveles de ACTH detectable a pesar del hiper cortisolismo).
- ❑ No existe inhibición con dexametasona nocturna.
- ❑ TC y RM de silla turca, y TC de tórax y abdomen con contraste sin presencia de masa tumoral.

Senos petrosos

- Los senos derales cerebrales son aberturas que se ubican en la duramadre y sirven como canales de baja presión para el retorno del flujo sanguíneo venoso hacia la circulación sistémica. Están revestidos por endotelio y carecen de válvulas.



PROCEDIMIENTO

- Heparinización preventiva antes de iniciar el procedimiento, dado que el hipercortisolismo condiciona un estado protrombótico.
- Canular una vena periférica.
- Cateterizar ambos senos petrosos inferiores confirmando la correcta localización de los catéteres mediante radioscopia con contraste intravenoso.
- Tomar muestras basales simultáneas de la vena periférica y ambos senos petrosos inferiores para determinar ACTH como mínimo 5 minutos después de haber confirmado la correcta cateterización.
- Inyectar por la vena periférica 100 μ g de CRH en bolo intravenoso.
- Obtener muestras a los 3, 5 y 10 minutos de la vena periférica y ambos senos petrosos inferiores para determinación de ACTH (12 muestras).

Cateterismo de los senos petrosos inferiores

- La toma de muestras de los senos petrosos inferiores permite, mediante el cálculo de gradientes, confirmar el origen hipofisario de la hipersecreción de ACTH y ayuda a determinar en cuál de las dos hemihipófisis se encuentra la fuente productora de ACTH no visible mediante técnicas de imagen convencionales.
- Proveer con información al neurocirujano acerca de la localización del posible microadenoma



Muestras

□ Cortisol en orina de 24 horas

- Requiere una extracción previa realizada el día anterior a la de determinación:
 - 500 μ l de orina + Diclorometano
 - Se deja evaporar 24 horas
 - Se rehidrata con diluyente de cortisol (MD2)
 - Determinación en el Inmulite

□ Cortisol en suero

- Muestra : Se requieren 10 μ l de suero.

Principio de análisis: **inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida en el Inmulite 2000.**

- Calibración multipunto: cuando lo solicita (1 mes) o los controles no entran.
- Control: diario con 3 niveles.

Muestras

□ ACTH en suero

- Muestra: EDTA con hielo y centrifugación en centrífuga refrigerada para evitar la degradación por parte de las endopeptidasas.*
- Calibración multipunto: cuando lo solicita (1 mes) o los controles no entran.
- Control: diario con 2 niveles.

Resultados

- La demostración de un gradiente petroso-periférico de ACTH permite localizar el lugar de hipersecreción de ACTH:
 - Si existe mayor nivel de ACTH en el seno petroso que en la vena periférica → origen **hipofisario (S 96% y E 100%)**.
 - **Gradiente central/periférico ≥ 2 basal**
 - **Gradiente central/periférico ≥ 3 tras CRH**
 - **Gradiente intersenos de 1,4 o más** sugiere una lateralización del microadenoma hacia el lado del seno dominante (eficacia diagnóstica del 78%)
- Si **no** existe gradiente seno-periferia → origen **ectópico**

Tratamiento del S. de Cushing

□ Adenoma hipofisario

- Cirugía: cortisol bajo durante un año → tratamiento con corticoides (hidrocortisona o prednisona).

- Reaparición del tumor: radioterapia con efectos en 1-2 años por lo que mientras se realiza un tratamiento farmacológico (ketoconazol) para mantener los niveles normales de cortisol. La radioterapia a largo plazo ocasiona: hipotiroidismo, hipogonadismo y deficiencia en la hormona del crecimiento.

- Cirugía suprarrenal: si tras un tiempo el síndrome persiste. Se realiza suprarrenalectomía bilateral con suplementación con hormonas suprarrenales para evitar la insuficiencia renal.

Tratamiento

□ Tumor suprarrenal

- Cirugía suprarrenal: se extirpa la glándula afectada. A veces requieren radioterapia postoperatoria para destruir el tejido que no ha podido ser extirpado o el correspondiente a una posible diseminación metastásica.
- Suprarrenalectomía bilateral: si es una hiperplasia autónoma suprarrenal bilateral.

Tratamiento

□ Tumores ectópicos

- Cirugía del tumor responsable.
- Si no se ha podido localizar por las técnicas anteriores, se sigue tratamiento farmacológico encaminado a normalizar el nivel de cortisol (ketoconazol). En caso de que no se consiga, se considera la suprarrenalectomía bilateral.

Caso clínico

- Varón de 32 años sin antecedentes personales ni tratamiento habitual.

- Historia Clínica: un año de evolución con:
 - Polidipsia y poliuria.
 - Aumento de peso y estrías rojo vinosas.
 - HTA y debilidad muscular en miembros.
 - 2 meses con hiperactividad e insomnio.

- Bq: cortisol y ACTH séricos elevados

Se inicia estudio etiopatogénico de S.C.

-
- T.A.: 150/90; F.C.: 90l.p.m. Peso: 86kg: talla: 165cm; IMC: **31,6**. Obesidad centrípeta. Hiperpigmentación difusa.
 - Cara de luna llena y depósito graso en zona dorsocervical.
 - Abdomen blando y depresible, con estrías rojas.
 - Extremidades inferiores delgadas en relación con el tronco, sin edemas ni signos de TVP.
 - Examen neurológico: debilidad muscular proximal en ambos MMII.
 - Bq: K: **2,2** mmol/L, ACTH 268pg/ml (N:15-52), cortisol 42µg/ml (N: 5-25); CLU: 6246 µg/24h.

-
- Test de supresión con Dx: cortisol >50 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (<5)
 - Test de supresión fuerte:
 - ACTH basal: 305 pg/ml (15-52)
 - Cortisol basal: 66,1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (5-25)
 - Tras supresión: ACTH 194 pg/ml y cortisol 55.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ g/dl
 - Pruebas de imagen:
 - Rx de tórax: sin alteraciones
 - RMN hipofisaria: no se aprecia adenoma hipofisario
 - PET toracoabdominal: normal
 - TAC toracoabdominal: nódulo de 8mm en el lóbulo inferior derecho pulmonar inespecífico

SN I149.50

Im: 9+C

M 32 42882

DOB: 14 Dec 197

18 May 200

51

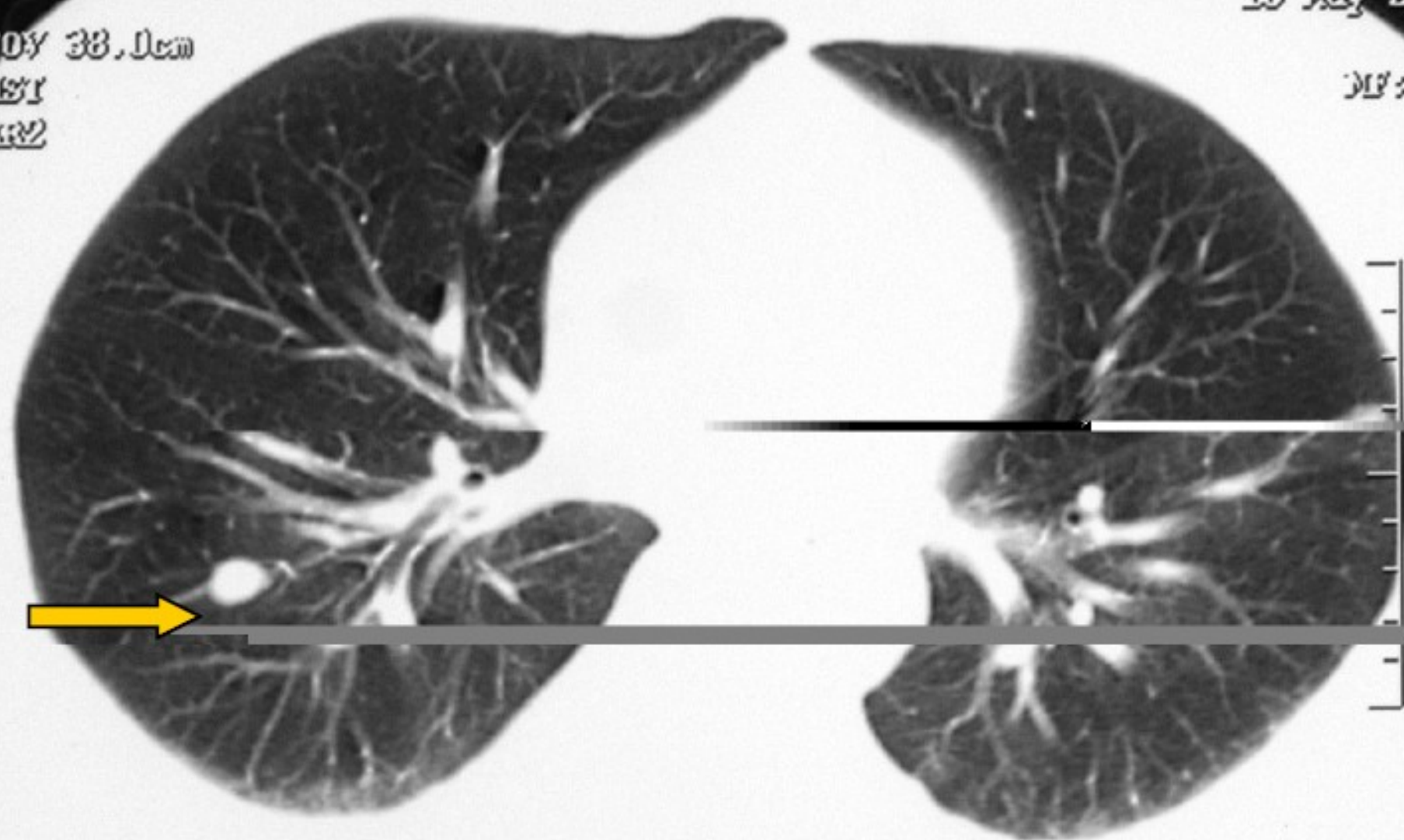
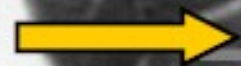
MF:1

DFOY 38.0cm

CIS1

ARR2

R
1
7
1



kV 120

mA 287

Auto mA

Cateterismo de los senos petrosos inferiores (con estimulación CRH)

Pg/ml	Basal	30 minutos
ACTH periférica	391	313
ACTH s. petroso derecho	385	434
ACTH s. petroso izquierdo	399	445
Gradiente ACTH central/periférico	1:1	1,4:1

Diagnóstico

- Síndrome de Cushing probablemente secundario a un tumor pulmonar secretor de ACTH.

- Tratamiento:
 - Enalapril para HTA.
 - Insulinoterapia.
 - Ketaconazol para normalizar los niveles de cortisol.
 - Estirpación quirúrgica del tumor: tumor carcinoide típico.
 - Se determina la ACTH intraoperatoriamente de la vena pulmonar inferior:
 - Antes de la resección: 779 pg/ml
 - Tras resección y ligadura de la vena: 246 pg/ml

Evolución

- Tres días después de la cirugía: ACTH 15 pg/ml y cortisol de 20 µg/ml, manteniendo niveles normales.
- Supresión del tratamiento insulínico, hipotensor y de potasio.
- El paciente permanece asintomático y con BEG



M u c h a s G r a c i a s