

Diagnóstico de la enfermedad de Cushing mediante la prueba de administración nocturna de dexametasona

CUAUHTEMOC VAZQUEZ CHAVEZ*
ROGELIO MIRANDA RUIZ**
KARINA ACEVEDO RIVERA**
GUILLERMO RUIZ VELASCO Y ARANZOLO**
OLGA ROSA BRITO ZURITA*
BLAS LOPEZ FELIX**

Resumen

Estudio prospectivo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional con objeto de comparar la sensibilidad de la prueba de supresión con dexametasona nocturna (DXM-N) en una sola dosis alta (8 mg) con la administración bucal clásica de dos días (DXM-C) para el diagnóstico de Cushing hipofisario.

Se escogieron catorce pacientes con hiper cortisolismo; en trece el origen hipofisario de la enfermedad se confirmó mediante cirugía transesfenoidal.

La sensibilidad a la prueba de supresión tanto nocturna como clásica se determinó al cuantificar cortisol en plasma por radioinmunoanálisis. El porcentaje de supresión de los niveles del cortisol se determinó con la prueba exacta de Fisher.

Los resultados demostraron cortisol basal con promedio de 348 ng-ml; suprimiendo con DXM-N el promedio fue 85 ng-ml (75%) y con DXM-C el promedio fue 176 ng-ml (49%). La diferencia se encontró estadísticamente significativa con $p < 0.05$.

El estudio demostró sensibilidad diagnóstica de 61 por ciento para la prueba con DXM-C comparada con 84 por ciento para la prueba con DXM-N. La sensibilidad de la tomografía computada de hipófisis fue del 78 por ciento cuando se comparó con el hallazgo histopatológico.

PALABRAS CLAVE: ENFERMEDAD DE CUSHING, CORTISOL, DEXAMETASONA

Summary

Prospective study performed at the General Hospital, National Medical Center, XXI Century, Endocrinology Ward, Mexico-City, to compare the diagnostic sensitivity in Cushing's disease of the oral high doses (8 mg) dexametazone suppression test in single doses with nocturnal administration (DXM-N) and the classic doses of two days (DXM-C).

Fourteen patients with hypercortisolism were studied; on thirteen the hypophysary origen was surgical confirmed.

Sensitivity of high doses of oral dexametazone test was proofed by using serial samples of serum cortisol; the Fisher test was used for analysis of the suppression of serum cortisol after the test was done.

* Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

** Servicio de Endocrinología y Neurocirugía, Hospital de Especialidades.

Toda correspondencia dirigirla a: Dr. Cuauhtémoc Vázquez Chávez, Peñas 230, Pedregal de San Ángel, 01900 México, D.F.

Mean values of basal cortisol levels 348 ng/ml, in suppression with DXM-N were 85 ng/ml (75%) and 176 ng/ml (49%) after DXM-C; these were considered statistically significant ($p < 0.05$). The diagnostic sensitivity of DXM-C was 61 per cent vs 84 per cent of DXM-N. The sensibility of pituitary CT-scan was 78 per cent if compared with the histological diagnosis.

KEY WORDS: CUSHING DISEASE, CORTISOL, DEXAMETAZONE

Introducción

La enfermedad de Cushing se presenta principalmente en mujeres jóvenes (80 a 90%) y es originada en la mayoría de los casos por un tumor benigno, muy pequeño, habitualmente menor de 5 mm, localizado en la hipófisis.¹ Debido a su tamaño estos microadenomas son difíciles de detectar y por lo tanto son necesarias la tomografía computada o la resonancia magnética. Sin embargo, a pesar de utilizar estos dos métodos no es posible localizar los microadenomas en todos los casos.^{2,3} Con el fin de tener una orientación diagnóstica más completa, desde 1960⁴ se utiliza una prueba clásica de supresión con 2 y 8 mg, de dexametasona administrada por vía bucal. Esta prueba clásica requiere hospitalización cuando menos por siete días y la toma de varias muestras, tanto sanguíneas como urinarias, para determinar cortisol, lo que la hace complicada y costosa.⁵

Por otro lado, se ha propuesto administrar la dexametasona en una dosis bucal única nocturna (a las 23:00 hs) de 8 mg. Los resultados iniciales sugieren que su eficacia diagnóstica es similar a la prueba clásica de supresión.^{6,7}

El presente estudio pretende comparar la sensibilidad diagnóstica de las dos pruebas.

Material y métodos

Entre febrero de 1988 y septiembre de 1990 se estudiaron diez y siete pacientes con síndrome de hiperkortisolismo clínico, no medicamentoso, que acudieron a la Clínica de Neuroendocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Concluyeron el estudio hormonal 11 mujeres y tres hombres con edades de 18 a 38 años (24 años promedio). Con todos se practicó tomografía computada de la hipófisis (TCH). El diagnóstico se basó en los resultados de estas pruebas y 13 pacientes se sometieron a cirugía transesfenoidal de la hipófisis. El tejido así obtenido se estudió mediante microscopía de luz y microscopía electrónica.

Prueba de supresión con dexametasona

Todos los pacientes estuvieron hospitalizados durante las pruebas de supresión. Para la prueba clásica (DXM-C) el paciente permaneció siete días consecutivos: en los días

uno y dos el paciente no recibió dexametasona y la orina se colectó durante 24 horas para determinar los niveles de cortisol libre; en los días tres y cuatro se administraron 0.5 mg de dexametasona por vía bucal cada seis horas (dosis baja); los días cinco y seis la dosis por vía bucal fue 2 mg de dexametasona cada seis horas (dosis alta). En los días uno, tres, cinco y siete se tomó una muestra sanguínea a las 8:00 hrs para determinar los niveles de cortisol.

Dos semanas después de la prueba clásica, se citó a los mismos pacientes para la prueba de supresión nocturna (DXM-N). Esta prueba se realizó en dos días de internamiento. El primer día se tomó una muestra sanguínea a las 8:00 hrs para medir el nivel de cortisol basal y a las 23:00 hrs se administró dexametasona por vía bucal en dosis única de 8 mg; a las 8:00 hrs del día siguiente se cuantificó el nivel de cortisol en sangre.

Muestras y cálculos

El cortisol libre en orina se analizó mediante radioinmunoanálisis (RIA) en estuche comercial (*Diagnostics Products Corporation*, Los Angeles). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 6 y 11.5 por ciento respectivamente. El cortisol se midió en plasma mediante RIA de otro estuche comercial (*Cis-Sorin*, Italia); en este caso los coeficientes de variación fueron 5.8 y 9 por ciento respectivamente. La supresión del cortisol plasmático mayor o igual al 50% se consideró positiva para diagnosticar Cushing de origen hipofisario. Debido a que el estudio se limitó al diagnóstico diferencial en pacientes con hiperkortisolismo ya diagnosticado, no se cuantificó el por ciento de supresión con la administración de dosis bajas de dexametasona. La supresión con dosis bajas de dexametasona es útil para establecer el diagnóstico de hiperkortisolismo pero no lo es para distinguir las diferentes causas del síndrome de Cushing.

Resultados

Se estudiaron catorce sujetos con datos clínicos de hiperkortisolismo, once del sexo femenino y tres masculinos con edad promedio de 25.7 años (17 a 38 años). En cinco de los catorce pacientes se encontró un nivel de cortisol plasmático basal elevado con promedio de 348 ng/ml.

El cortisol urinario estuvo elevado en todos los casos con un promedio de 847 mcgr en 24 hrs (normal de 35-100 mcgr en orina de 24 hrs).

Cuando se compararon los niveles de cortisol basal con los niveles alcanzados después de ambas pruebas de supresión (Cuadro I), se encontró que con la prueba clásica el cortisol disminuyó en promedio a 176 ng-ml (supresión del 49%), mientras que con la prueba de supresión nocturna el cortisol disminuyó en promedio a 85 ng-ml (supresión del 75%). Los datos anteriores nos indican una mejor supresión del cortisol con la prueba de DXM-N, lo cual tiene significancia estadística con $p < 0.05$.

Discusión

En esta serie los niveles de cortisol basal demostraron poca sensibilidad para el diagnóstico de hipercortisolismo, sólo en el 39 por ciento (5 pacientes) se registró elevado. Este hallazgo es frecuente y se acepta que el diagnóstico diferencial entre el síndrome de Cushing y la obesidad "cushingoide" (sin hipercortisolismo) no se puede establecer con los niveles basales de cortisol plasmático. Los estudios prospectivos han demostrado que 25 por ciento de los pacientes con Cushing tienen los niveles de cortisol sanguíneo matutino y vespertino normales, mientras que

CUADRO I. NIVELES DE CORTISOL EN PLASMA DURANTE LA PRUEBA DE SUPRESIÓN CON 8 MG DE DEXAMETASONA CLÁSICA (DXM-C) Y NOCTURNA (DXM-N).

Caso	Edad	Sexo	Tomografía Computada Hipótesis	Cortisol	Cortisol	Cortisol	Porcentaje		Diagnóstico Histopatológico
				Basal (80-250 ng/ml)	DXM-C ng/ml	DXM-N ng/ml	de Supresión DXM-C	DXM-N	
1	29	F	Normal	210	135	34	36	84"	Adenoma
2	29	F	Macroadenoma	210	19	68	100"	68"	Adenoma
3	23	F	Microadenoma	223	122	52	45	76 "	Adenoma
4	25	M	Microadenoma	490	150	52	69"	89"	Adenoma
5	17	F	Microadenoma	200	260	31	-30"	84"	Adenoma
6	23	F	Erosión de silla turca	100	45	120	55"	-20"	Adenoma
7	38	F	Normal	225	43	100	81"	55"	Adenoma
8	23	F	Microadenoma	450	62	78	82"	83"	Adenoma
9	18	F	Normal	490	275	33	44	93"	Adenoma
10	31	M	Microadenoma	250	90	22	91"	64"	Adenoma
11	22	M	Macroadenoma	250	98	98	61"	61"	Adenoma
12	32	F	Macroadenoma	1150	800	44	30	96"	No cirugía
13	26	F	Erosión de silla turca	380	170	115	55"	70"	Adenoma con necrosis
14	24	F	Microadenoma	250	200	350	20	-40"	Adenoma con hiperplasia
				\bar{X} 348.4	\bar{X} 176.3*	\bar{X} 85.5*			
				* = $p < 0.05$		" = Igual o mayor al 50 %			

La sensibilidad diagnóstica de la prueba de supresión con DXM-C fue del 61 por ciento comparada con el 84 por ciento para la prueba con DXM-N. La tomografía de hipófisis fue sugestiva de tumor en once pacientes, lo que se confirmó por el estudio histopatológico (sensibilidad 78%).

Trece pacientes se sometieron a cirugía transfenoidal de la hipófisis, en doce se encontró el adenoma hipofisario y en uno se trató de un adenoma asociado con hiperplasia.

47 por ciento de los sujetos con obesidad "cushingoide" tienen elevaciones intermitentes en las concentraciones de cortisol.⁸

La prueba más efectiva para el diagnóstico de hipercortisolismo es la determinación de cortisol libre en orina de 24 hrs y se ha establecido que su sensibilidad y especificidad son del 100 por ciento. El presente estudio confirmó este criterio ya que todos los pacientes tuvieron cortisol libre elevado en orina.

Liddle en 1960⁴ informó que 23 de 24 casos con Cushing hipofisiario suprimieron los niveles de 17-hidroxiesteroides con 8 mg de dexametasona en más del 50 por ciento, lo que no observó en pacientes con tumor suprarrenal. Desde entonces se utiliza esta prueba para el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. Sin embargo, en informes subsecuentes se demuestra que la supresión con dosis altas de dexametasona varía ampliamente e informan sobre una sensibilidad que oscila entre el 75 y el 85 por ciento con una especificidad del 75 al 90 por ciento.¹⁰⁻¹² En un estudio anterior,¹³ observamos supresión de los niveles de cortisol con dosis de DXM-C en sólo cinco de doce pacientes con síndrome de Cushing (41%).

En el presente estudio la prueba con DXM-N suprime significativamente los niveles de cortisol cuando se compara con DXM-C. Asimismo la sensibilidad diagnóstica es superior para DXM-N en 84 por ciento contra 61 por ciento

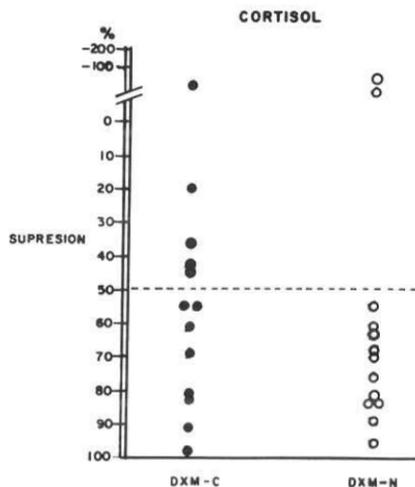


Fig. 1. Supresión de los niveles de cortisol en sangre con 8 mg de dexametasona en 13 pacientes con Cushing hipofisiario confirmado quirúrgicamente. Dexametasona clásica (DXM-C) y nocturna (DXM-N).

de la DXM-C (Figura 1). Estos resultados demuestran que la sensibilidad con DXM-N se encuentra dentro de los promedios informados por otros autores,¹⁰⁻¹² pero con la diferencia que ellos utilizaron la prueba clásica.

En resumen los resultados de este estudio demuestran que la prueba con DXM-N tiene una superioridad diagnóstica que la realizada con DXM-C y que la sencillez, el corto tiempo que requiere y su bajo costo, la hacen la prueba hormonal de elección para el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing.

Referencias

1. Aron DC, Findlin JX, Tyrrel JB. Cushing's syndrome: Problems in diagnosis. *Medicine* 1981;60:25-35.
2. Saris SC, Patronas NJ, Doppman JL. Cushing's syndrome: Pituitary CT scanning. *Radiology* 1987;162:775-777.
3. Dawyr AJ, Frankin JA, Gilland PF et al. Pituitary Adenomas in Patients with Cushing's Disease: Initial experience with Gd-DTPA-enhanced-NR-Imaging. *Radiology* 1987;163:421-426.
4. Liddle JW. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1960;20:1539-61.
5. Aron DC. Cushing's syndrome: Current concepts in diagnosis and treatment. *Compr Ther* 1987;13:37-40.
6. Bruno OD, Rossi MA, Contreras LN. Nocturnal high-dose dexamethasone suppression test in the aetiological diagnosis of Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol* 1983;109:158-162.
7. Tyrrel JB, Findling JW, Aron DC, Fitzgerald PA and Forshma PH. A rapid overnight dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104:180-186.
8. Urbanic RC, George JM. Cushing's disease-18 year's experience. *Medicine* 1981;60:14-24.
9. Burke CW, Beardwell CG. Cushing's syndrome: An evaluation of the clinical usefulness of urinary free cortisol and other urinary steroid measurements in diagnosis. *QJ MED* 1973;42:175-204.
10. Crapo L. Cushing's syndrome: A review of diagnostic test. *Metabolism* 1979; 90: 829-44.
11. Carpenter PC. Cushing's syndrome: update of diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 49-58.
12. Fuhrman S. Appropriate laboratory testing in the screening and work up of Cushing's syndrome. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 345-350.
13. Moran C, Flores M, Vázquez C, Zárate A, Loyo M, Kleriga E. Problemas en el tratamiento de la enfermedad de Cushing. *Arch Invest Med (Méx)* 1985; 16: 19-28.