



Club Bibliográfico

Ernesto Sosa*

* Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, D.F.

Correspondencia:

Av. Cuauhtémoc 330, 4o piso. Tel: 56276900 Ext: 21551 Email: esosae@yahoo.com

La evaluación del paciente con síndrome de Cushing endógeno es probablemente uno de los ejercicios clínicos más difíciles en la endocrinología. Para que eventualmente sea exitoso y logre un diagnóstico etiológico correcto requiere de una investigación sistemática, lógica y escalonada para una vez que el hipercortisolismo asociado a concentraciones elevadas –o normales– de ACTH ha sido corroborado, el siguiente paso es diferenciar entre las dos únicas posibilidades: Enfermedad de Cushing (EC) o secreción ectópica de ACTH (SE). Son varios los datos clínicos y bioquímicos que sugieren uno u otro diagnósticos. La rápida evolución, el género masculino, la hipocaliemia, el hiperandrogenismo, el hipercortisolismo masivo y los niveles más altos de ACTH harían sospechar SE, aunque ninguno de ellos –o sus combinaciones– son concluyentes. El muestreo bilateral de seno petroso (MBSP) con medición de ACTH de manera comparativa a la muestra obtenida en una vena periférica es una prueba dinámica invasiva, frecuentemente usada para establecer el diagnóstico diferencial. Sin em-

bargo, el MBSP requiere de una infraestructura especializada y de un neurorradiólogo intervencionista experimentado.

Con base en los resultados del trabajo de Katsas et al,¹ en el que se reportan 86 MBSP realizados exitosamente en pacientes consecutivos con síndrome de Cushing dependiente de ACTH, se calcularon tasas de sensibilidad de 90% y especificidad del 100%, para diferenciar entre los orígenes hipofisario y ectópico de la secreción de ACTH. La gran eficiencia de esta prueba diagnóstica provocó que algunos grupos la adoptaran como primera opción en caso de resultados hormonales equívocos, si en la RMN no se demostraba una lesión de por lo menos 8 mm,^{2,3} sustituyendo a la prueba de supresión con dosis alta de dexametasona⁴ e inclusive antes de la imagen con RMN.⁵

En diciembre de 2008, se publicó la experiencia en el estudio y tratamiento del síndrome de Cushing acumulada en 18 años por un neurocirujano experto en hipófisis en un centro de referencia:

***J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4624-4632.**

Selective use of bilateral inferior petrosal sinus sampling in patients with adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome prior to trans-sphenoidal surgery

Sigrid Jehle, Jane E. Walsh, Pamela U. Freda, and Kalmon D. Post

Department of Neurosurgery (S.J., J.E.W., K.D.P.), Mount Sinai School of Medicine, New York, New York 10029; and Department of Medicine (S.J., P.U.F.), Columbia College of Physicians and Surgeons, New York, New York 10032

Introducción y objetivo: En la práctica habitual de este grupo sólo se realiza MBSP cuando en un paciente con síndrome de Cushing dependiente de ACTH no se identifica claramente una lesión hipofisaria mediante RMN (o TAC en 7 pacientes) o la prueba de supresión con dosis alta de dexametasona no es concluyente. El objetivo principal fue identificar si su abordaje marca una diferencia en cuanto a la tasa de diagnósticos inadecuados (con-

firmado la presencia de enfermedad hipofisaria con histopatología e inmunohistoquímica) y las tasas de remisión y recurrencia.

Métodos y diseño: Se trata de una serie quirúrgica en la que los pacientes con resultado de MBSP compatible con enfermedad ectópica no fueron incluidos, ya que su tratamiento fue diferente. De los 227 pacientes estudiados de 1987 a 2005, se excluyeron 34 por diferentes razones que no afectan el análisis, de los 193 restantes se obtuvieron datos clínicos, bioquímicos y de imagen de los expedientes, y la información postquirúrgica fue obtenida a través de cuestionarios enviados a los médicos que refirieron a los pacientes inicialmente. El neurocirujano del grupo fue quien decidió si se reali-

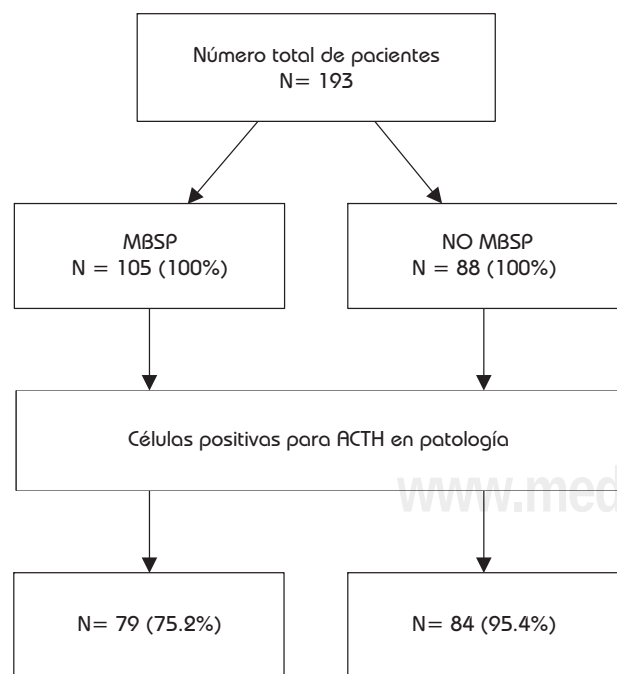


Figura 1. Distribución de los pacientes.

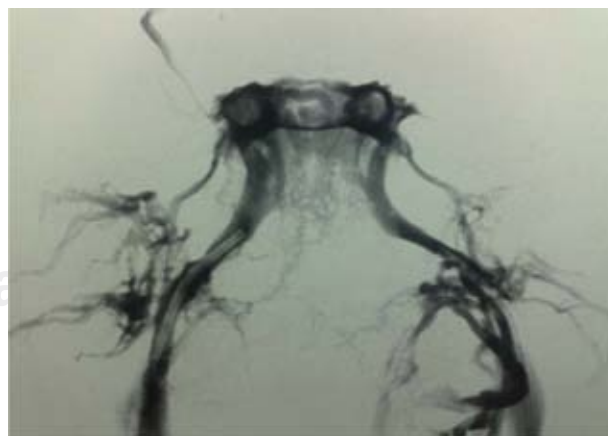


Figura 2. Imagen fluoroscópica con sustracción digital de tejido óseo en la que se muestran ambos senos petrosos cateterizados. (Cortesía Dr. Jorge Arellano. Neurroradiólogo, HE CMN Siglo XXI, IMSS).

zaría o no el MBSP, con base en la información clínica y la presencia de tumor hipofisario. Éste se llevó a cabo en 105 pacientes, en 102 se canalizaron adecuadamente ambos senos petrosos, mientras que en los otros 3, sólo se logró cateterizar el seno petroso derecho. La presencia de un adenoma se corroboró con estudio histopatológico e inmunohistoquímica. La definición de remisión después de la cirugía fue: UFC normal (46%), hipocortisolismo (47%) o la supresión de cortisol sérico con 1 mg de dexametasona por debajo de 1.8 µg/dL (7%).

Resultados. En 79 de los 105 (75.2%) pacientes a quienes se realizó el MBSP, se logró identificar un adenoma productor de ACTH en la hipófisis, mientras que esto ocurrió en 84 de los 88 (95.4%) en quienes no se realizó el procedimiento. La tasa de remisión después de la cirugía fue 79% y 82.9% respectivamente para el

grupo en el que se hizo y en el que no se hizo MBSP. En 78 de los 81 pacientes a quienes no se les realizó MBSP por la presencia de un adenoma en la RMN, se identificaron células positivas para ACTH por inmunohistoquímica. Dos pacientes en los que se realizó MBSP por la presencia de una hipófisis normal en la RMN, el resultado fue consistente con secreción ectópica de ACTH, aun así, fueron sometidos a exploración quirúrgica de la hipófisis por una alta sospecha clínica de EC. En ellos los resultados histopatológico e inmunohistoquímico fueron negativos, pero estaban en remisión después de 28 y 60 meses de la cirugía. La tasa de remisión temprana después de la cirugía en el total de los pacientes fue 80%; en quienes se realizó MBSP 79.1% y en quienes no se realizó la tasa fue de 83%. Mientras que la tasa de recurrencia fue de 13.5%, sin diferencia entre los grupos.

COMENTARIO

Considero que la información que hasta aquí presento es la más relevante, ya que la influencia que el realizar o no un MBSP podría tener sobre la recurrencia o la remisión a largo plazo en la enfermedad de Cushing puede verse modificada por muchas otras variables propias del sujeto, de la biología de la enfermedad o del tratamiento utilizado, en pocas palabras, no tienen una relación causal. El valor de este trabajo consiste en ponderar la realización de esta prueba técnicamente elaborada y costosa, con la posibilidad de no hacerla si el hipercortisolismo dependiente de ACTH es franco y en la RMN se observa de manera inequívoca un adenoma. La prueba sucesoria es la supresión de cortisol sérico con una dosis alta de dexametasona, que se considera como positiva (origen hipofisario) cuando provoca una reducción mayor al 67% de la concentración basal, sin embargo muestra un gran margen de superposición con los resultados de secreción ectópica. Uno de los argumentos utilizados con mayor vehemencia para no realizar la prueba de supresión con dosis alta de dexametasona en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing dependiente de ACTH, es que la probabilidad pre-prueba (90%) de que un adulto sea porta-

dor de un adenoma hipofisario productor de ACTH es mayor que la sensibilidad de la prueba misma (65-85%). Curiosamente, este mismo argumento podría utilizarse para negar la realización de un MBSP. Parece sensato entonces, proponer que el MBSP sólo se lleve a cabo en aquellos casos en los que la RMN (≥ 2 T) sea indudablemente normal o existan datos clínicos o bioquímicos de SE. De hecho, independientemente de los resultados de la prueba de supresión con dosis alta de dexametasona, e inclusive de la realización o no del MBSP, la presencia de un adenoma hipofisario en la RMN debería ser indicación para la exploración quirúrgica en los centros en los que se cuente con un neurocirujano experto en hipófisis. Para que un neuroradiólogo logre canalizar con precisión los senos petrosos y logre imágenes como la que se muestra en la *figura 2*, se requiere de la experiencia que sólo se adquiere en centros de referencia especializados.

En este artículo se demuestra que los resultados obtenidos con las técnicas más sofisticadas de diagnóstico son tan buenos como los que se obtienen con la aplicación del buen juicio clínico y el sentido común. Después de una oleada de búsqueda de respuestas clínicas más objetivas con las nuevas tecnologías y re-

cursos, existe una tendencia a volver a la evidencia clínica y lógica. Sin negar la importancia de los avances de la ciencia y su considerable impacto en la medicina, trabajos como el que se discute en esta ocasión constituyen una simplificación *post-tecnológica* de gran utilidad para centros de atención médica en los que no se cuenta con grandes recursos. Por otro lado, esta información podría evitar que el clínico se sienta paralizado ante la imposibilidad de realizar un MBSP, pues le brinda la seguridad suficiente para tomar decisiones terapéuticas adecuadas o para buscar ayuda de otros centros, sólo en aquellos casos que lo ameriten.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaltsas G, Giannulis G, Newell-Price J, Dacie J, Thakkar C, Afshar F, Monson J, Grossman A, Besser M, Trainer P. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 487-492.
2. Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1780-1785.
3. Loli P, Vignati F, Grossrubatscher E, Dalino P, Possa M, Zurleni F, Lomuscio G, Rossetti O, Ravini M, Vanzulli A, Bacchetta C, Galli C, Valente D. Management of occult adrenocorticotropin-secreting bronchial carcinoids: limits of endocrine testing and imaging techniques. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1029-1035.
4. Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 729-47.
5. Findling JW. Inferior petrosal sinus sampling: pros and cons; when and where. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 193-5.