

Síndrome de Cushing

*Johnayro Gutiérrez Restrepo¹, Guillermo Latorre Sierra²,
Germán Campuzano Maya³*

Resumen: el síndrome de Cushing se presenta como resultado de la exposición a altas concentraciones de cortisol. A pesar de que se considera una enfermedad rara, se caracteriza por una alta morbilidad y mortalidad, si no se trata; por lo tanto, el diagnóstico temprano y la identificación de su causa son indispensables para un manejo adecuado del paciente. El diagnóstico de síndrome de Cushing es un desafío para el endocrinólogo, quien debe conocer la utilidad y la correcta interpretación de las pruebas diagnósticas. El diagnóstico incluye dos pasos: primero, confirmar el estado de hipercortisolemia con la ayuda de varias pruebas de tamización; y segundo, identificar la causa de la hipercortisolemia. Los resultados de laboratorio deben ser interpretados en forma conjunta con las manifestaciones clínicas y con los hallazgos radiológicos.

Palabras clave: síndrome de Cushing, cortisol, hipercortisolemia, pruebas dinámicas, laboratorio, diagnóstico.

Gutiérrez-Restrepo J, Latorre-Sierra G, Campuzano-Maya G. Síndrome de Cushing. *Medicina & Laboratorio* 2009; 15: 411-430

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 76. Editora Médica Colombiana S.A., 2009®

Recibido el 27 de agosto de 2009; aceptado el 9 de septiembre de 2009.

La evaluación del paciente con síndrome de Cushing requiere de una evaluación clínica cuidadosa y de unas pruebas de laboratorio y de imágenes que apoyen la impresión diagnóstica. El estudio del paciente con sospecha de síndrome de Cushing debe incluir dos etapas: 1) la comprobación de un estado de hipercortisolismo autónomo y su diferenciación de otras condiciones clínicas más frecuentes que pueden cursar con hipercortisolismos no autónomos, como son la obesidad, la hipertensión y la depresión, entre otras, para lo cual son necesarias unas pruebas de tamización que tengan alta sensibilidad, con el fin de no perder casos leves, y 2) una vez se compruebe el estado de hipercortisolismo autónomo, se debe investigar su causa. En el presente módulo se hace una revisión del síndrome de Cushing y se analizan las diferentes pruebas utilizadas para su diagnóstico.

Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing se produce como resultado de la exposición crónica al exceso de glucocorticoides. Fue descrito por primera vez en 1932 por Harvey W. Cushing [1], y en

¹ Médico Internista, Residente de segundo año de Endocrinología Clínica y Metabolismo, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. E-mail: johnayro@hotmail.com.

² Médico especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Docente Endocrinología Clínica y Metabolismo, Jefe de la Sección de Endocrinología y Metabolismo. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. E-mail: glatorres.endocrino@gmail.com

³ Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente, *Ad Honorem*, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia. E-mail: gcampuzano@hematologico.com

la mayoría de los casos se debe al consumo de glucocorticoides terapéuticos en dosis altas, y en menor proporción a lesiones tumorales hipofisarias, adrenales o en otras localizaciones ectópicas [2-4].

El síndrome de Cushing es una entidad poco frecuente (0,7 a 2,4 por un millón de personas por año) [4]; sin embargo, la morbimortalidad asociada con ella es importante, y el estudio diagnóstico puede llegar a ser un gran dilema, a pesar de los avances en las pruebas de laboratorio y en las técnicas de imagen que han permitido el hallazgo de esta entidad en un número creciente de individuos. Cabe resaltar que en este síndrome un apropiado enfoque diagnóstico facilita el manejo ulterior de los pacientes afectados.

Clasificación

Hay dos tipos de síndrome de Cushing: el endógeno y el exógeno. El Cushing endógeno se caracteriza por una producción de cortisol en exceso dentro del organismo, en tanto que el Cushing exógeno se presenta como consecuencia de un factor externo al organismo, usualmente el consumo de esteroides con función análoga a la del cortisol, como son los esteroides que se utilizan para tratar enfermedades inflamatorias como el asma y la artritis reumatoide; el Cushing exógeno es temporal y cede una vez se suspende la terapia con esteroides. Por su parte, el síndrome de Cushing endógeno se puede clasificar a su vez en dos formas principales: 1) la forma dependiente de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la cual representa el 80% a 85% de los casos. La causa más frecuente de este subtipo es la hipersecreción hipofisaria de ACTH (80%) por un adenoma corticotropo (entidad que se denomina enfermedad de Cushing). Los casos restantes del síndrome de Cushing dependiente de corticotropina se explican por la secreción ectópica de ACTH, y en raras ocasiones, de hormona liberadora de corticotropina (CRH), a partir de diferentes tipos de tumores ectópicos, como son el cáncer de pulmón de células pequeñas, tumores carcinoides principalmente bronquiales, feocromocitoma y otros tumores neuroendocrinos; y 2) la forma independiente de la ACTH, que corresponde al 15% a 20% de los casos y que se debe usualmente a adenomas adrenales, y en menor proporción, al carcinoma adrenal, a la hiperplasia adrenal macronodular o micronodular pigmentada primaria [2-4]. En la **tabla 1** se enuncian las principales causas del síndrome de Cushing, de acuerdo con su clasificación.

Fisiopatología

En condiciones normales, neuronas de la porción parvocelular de los núcleos paraventriculares del hipotálamo producen CRH, que actúa sobre los corticotropos de la hipófisis anterior induciendo la liberación de la ACTH a partir de una molécula precursora llamada proopiomelanocortina (POMC), de la cual también se deriva la hormona estimulante de los melanocitos (MSH). La ACTH tiene una acción directa sobre la corteza suprarrenal y estimula la producción de cortisol en la zona fasciculada y testosterona en la zona reticular. Una vez liberado, el cortisol ejerce un efecto de retroalimentación negativa en hipotálamo y en la hipófisis, permitiendo que se regulen las concentraciones hormonales en la sangre [3-4], como se observa en la **figura 1**.

Tabla 1. Causas del síndrome de Cushing, de acuerdo con su clasificación

Dependiente de ACTH
Enfermedad de Cushing (dependiente de la hipófisis)
Síndrome de ACTH ectópico
Síndrome de CRH ectópico
Iatrogénica (tratamiento con ACTH sintética)
Independiente de ACTH
Adenoma adrenal
Carcinoma adrenal
Hiperplasia adrenal macronodular
Hiperplasia adrenal nodular pigmentada primaria y complejo de Carney
Síndrome de McCune-Albright
Alteraciones en la expresión de receptores
Iatrogénica (glucocorticoides exógenos como prednisona y dexametasona)
Síndromes pseudo-Cushing
Alcoholismo
Obesidad
Depresión

En la enfermedad de Cushing causada por un adenoma hipofisario que produce ACTH en exceso (adenoma corticotropo), hay hiperplasia de las suprarrenales y aumento en la producción de cortisol, el cual suprime la liberación de CRH hipotalámica y la producción de ACTH por las células hipofisarias no tumorales. En el síndrome de Cushing asociado a tumor ectópico, la neoplasia secreta ACTH en grandes cantidades, estimulando la síntesis de cortisol y la hiperplasia adrenal, y se produce un freno en la producción de CRH y de ACTH a nivel de hipotálamo e hipófisis, respectivamente. En casos muy raros se produce CRH en vez de ACTH por parte del tumor, causando estimulación directa de la hipófisis. En los tumores ACTH dependientes es muy frecuente la hiperpigmentación cutánea debido al aumento en la secreción de la MSH en forma conjunta con la ACTH a partir de su molécula precursora, la POMC [3].

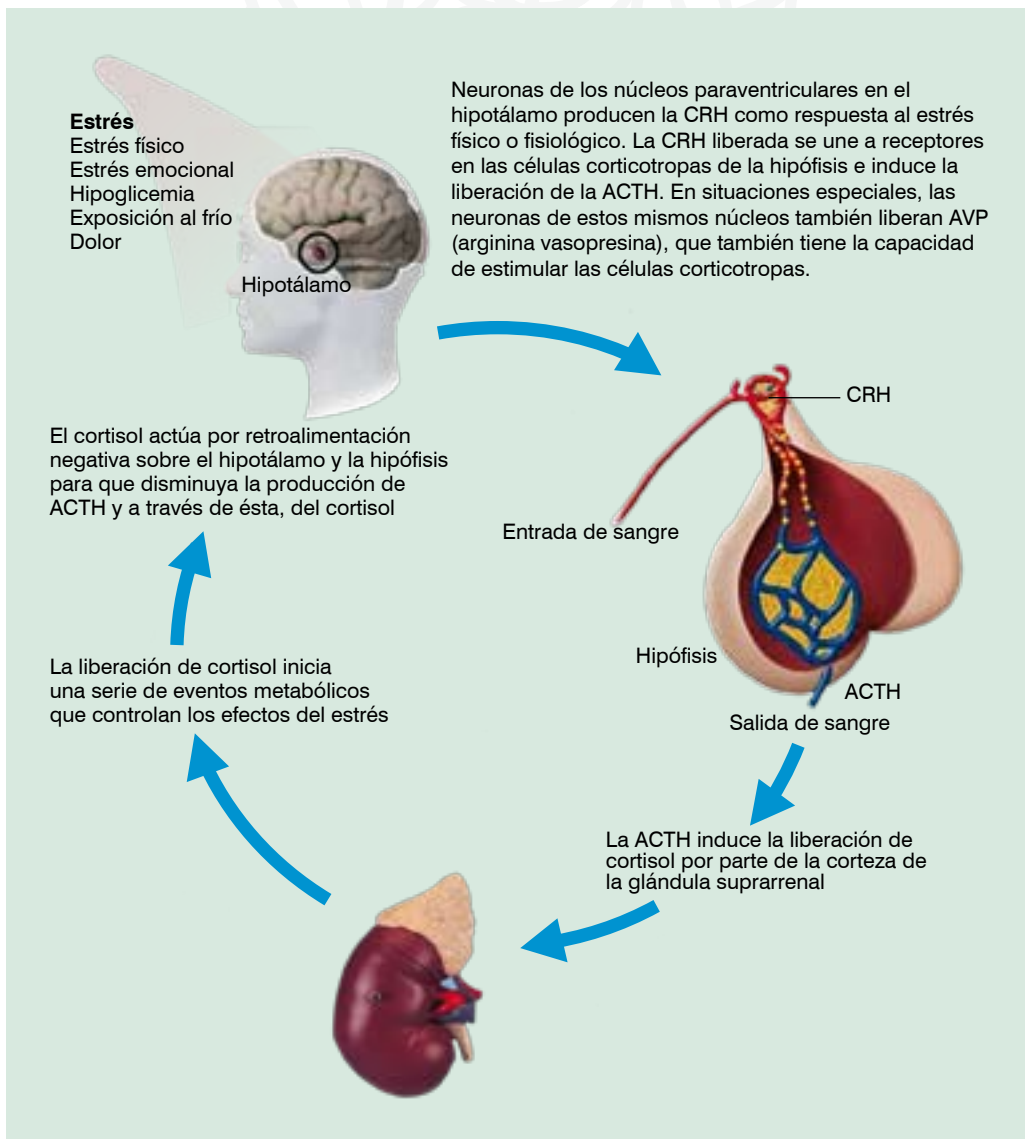


Figura 1. Función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal normal.

En el síndrome de Cushing independiente de ACTH hay producción autónoma de cortisol por parte de las adrenales, la cual va a causar una disminución notoria en la síntesis de CRH y ACTH a nivel central [3].

Epidemiología

El síndrome de Cushing es más frecuente en mujeres que en hombres y se ha reportado una incidencia de 0,7 a 2,4 casos por millón de habitantes al año; sin embargo, si se toman en cuenta poblaciones como diabéticos y obesos en los cuales esta entidad es bastante común (2% a 5%), la incidencia podría llegar a ser mucho mayor [2]. La enfermedad de Cushing, forma más común del síndrome de Cushing, tiene una incidencia entre 5 y 25 casos por millón de habitantes al año. Además, se calcula que ocurren 660 casos de síndrome de secreción ectópica de ACTH por millón de personas cada año. En cuanto a los tumores adrenales, éstos se descubren en forma incidental y se presentan en 1,3% a 8,7% de los adultos, causando síndrome de Cushing en menos del 1% de estos casos [5]. La incidencia del carcinoma adrenal no se conoce, pero se estima que puede estar alrededor de 0,2 a 2 casos por millón al año. Tanto adenomas como carcinomas se presentan luego de los 40 años en la mayoría de los pacientes [6-7].

La enfermedad de Cushing ocurre principalmente en mujeres entre 25 y 45 años, quienes tienen 3 a 10 veces más riesgo de desarrollar enfermedad de Cushing [8], y alrededor de 4 a 5 veces más riesgo de desarrollar síndrome de Cushing asociado a tumores adrenales, respecto a los hombres. En los últimos años, la frecuencia de síndrome de Cushing por tumor ectópico se ha equiparado en ambos sexos [2-3, 5, 7].

Manifestaciones clínicas

Ninguno de los signos o síntomas asociados con el síndrome de Cushing es patognomónico de esta entidad. Muchas de las manifestaciones como la obesidad, la hipertensión y la intolerancia a la glucosa son comunes en la población general. La intensidad de los síntomas está determinada por los siguientes factores: la magnitud y la duración del hipercortisolismo; presencia o ausencia de exceso de andrógenos (hirsutismo, acné); la causa del hipercortisolismo y la edad (síntomas menos severos en mayores de 50 años).

La obesidad central es la característica más común. Usualmente compromete la cara, el cuello, el tronco y el abdomen, e internamente la grasa del canal espinal y el mediastino [9-10]. Las extremidades pueden encontrarse atróficas [2]. El exceso de tejido adiposo en las mejillas y en la fosa temporal se manifiesta como "cara de luna", y en la zona dorsocervical como joroba de búfalo. La ocupación de las fosas supraclaviculares por tejido adiposo, es uno de los hallazgos más específicos del síndrome de Cushing [2-4].

En la piel son comunes la atrofia por pérdida de la grasa subcutánea y el adelgazamiento del estrato córneo, la fragilidad capilar y los trastornos de cicatrización; además, son frecuentes las equimosis con traumas mínimos [2-4]. Otro hallazgo muy característico es la presencia de estrías purpúricas, usualmente con diámetro mayor de 1 cm, frecuentes en los flancos, axilas y muslos [2-4]. La hiperpigmentación es más frecuente en pacientes con producción ectópica de ACTH y menos común en pacientes con sobreproducción de ACTH por la hipófisis [2-4, 10-11].

Alteraciones gonadales se presentan en el 75% de los pacientes y son comunes las irregularidades menstruales secundarias al aumento del cortisol sérico y disminución del estradiol, debido a la supresión de las gonadotropinas; se presentan oligo o amenorreas hasta en el 60% de las pacientes, mientras que en los hombres es común la disminución de la libido y la disfunción eréctil;

la infertilidad es común en ambos sexos [2-4]. En mujeres, el exceso de andrógenos se manifiesta con hirsutismo y en algunos casos con calvicie androgénica, además de la piel grasa y aparición de acné (cara, cuello y hombros) y algunos signos de virilización [2-4].

En el sistema osteomuscular se destacan la debilidad y la atrofia muscular proximal por el efecto catabólico de los glucocorticoides en el músculo esquelético [2-4]. En el 50% de los pacientes hay osteoporosis, la cual se asocia a fracturas vertebrales en el 20% al 76% de los casos. Además, hay disminución en la absorción de calcio, disminución en la formación ósea, aumento en la resorción ósea y disminución en la reabsorción renal del calcio [12-14].

Se ha descrito también la presencia de nefrolitiasis secundaria a hipercalciuria, y en la mayoría de los casos, es asintomática [2, 4]. Muchos afectados con el síndrome de Cushing cursan con hipopotasemia por el exceso de esteroide, siendo más severa en casos de tumor ectópico [2-3, 15].

El 75% de los pacientes tienen como complicación el síndrome metabólico, facilitado por la estimulación de gluconeogénesis por el cortisol y la resistencia periférica a la insulina asociada a la obesidad. Estos pacientes tienen un riesgo cardiovascular hasta 5 veces mayor que el de la población sin síndrome de Cushing, y la hipertensión arterial se ha descrito hasta en el 85% de los afectados. El riesgo cardiovascular se incrementa por la presencia de dislipidemia, las concentraciones elevadas de homocisteína y la diátesis trombótica a la que están expuestos (elevación del factor von Willebrand y factor VII, y disminución de la actividad fibrinolítica). Este aumento en el riesgo cardiovascular puede persistir aun después de la curación del síndrome de Cushing [2, 14, 16].

En el 70% de los pacientes hay cambios neuropsiquiátricos y cognitivos, con labilidad emocional, agitación, depresión, irritabilidad, ansiedad, ataques de pánico, paranoia e insomnio. La depresión ocurre en dos tercios de los pacientes; algunos pacientes pueden presentarse eufóricos o maníacos [2, 4]. También se afectan el aprendizaje, la atención y la memoria a corto plazo. El hiper-cortisolismo se asocia con disminución del volumen del encéfalo en general, y después de su corrección, la resolución de los síntomas psiquiátricos es variable [2, 4, 16-17].

Otros hallazgos frecuentes en el síndrome de Cushing son el aumento en la frecuencia de infecciones, principalmente las bacterianas. También puede haber aumento en la presión intraocular, lo que puede agravar un glaucoma preexistente. El hiper-cortisolismo crónico puede causar cataratas subcapsulares posteriores y desprendimiento de retina [2-4]. En

Tabla 2. Características clínicas del Síndrome de Cushing [1, 2]

Característica clínica	Frecuencia (%)
Obesidad o ganancia de peso	95
Facies de "luna llena"	90
Disminución de la libido	90
Estrías púrpuras	90
Adelgazamiento de la piel	85
Irregularidad menstrual	80
Hipertensión arterial	75
Hirsutismo, acné	75
Depresión/labilidad emocional	70
Fragilidad cutánea	65
Giba o joroba	65
Intolerancia a la glucosa	60
Debilidad	60
Osteoporosis o fracturas	50
Nefrolitiasis	50
Hipokalemia	50
Infecciones	50

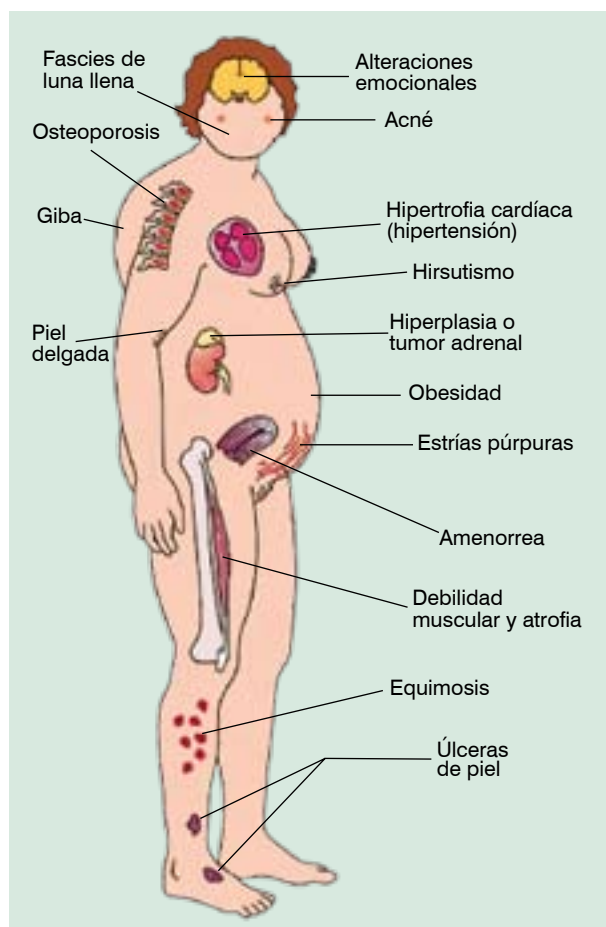


Figura 2. Características clínicas del síndrome de Cushing.

la **tabla 2** y en la **figura 2** se resumen las manifestaciones más comunes del síndrome de Cushing.

Diagnóstico por el laboratorio

La evaluación mediante las pruebas de laboratorio debe estar encaminada inicialmente al diagnóstico de un estado de hipercortisolismo autónomo antes de intentar determinar su causa, con el fin de evitar un diagnóstico errado y un tratamiento inapropiado. Ninguna de las pruebas por sí solas son diagnósticas; unas poseen mejores sensibilidades y especificidades que otras, y usualmente se requieren varias pruebas antes de establecerse un diagnóstico certero.

Al iniciarse el estudio para un síndrome de Cushing se debe obtener una historia farmacológica para descartar un Cushing iatrogénico antes de hacer estudios bioquímicos, ya que éste se puede presentar tras la administración de esteroides por cualquier vía (oral, intravenosa, inhalación, tópica e inyecciones de depósito, entre otras) o de otros me-

dicamentos como acetato de megestrol o medroxiprogesterona [18]. En estos casos, el cortisol sérico se encuentra suprimido, excepto si el fármaco utilizado es cortisona o hidrocortisona, situación en que el cortisol plasmático estará elevado. También se debe tener en cuenta que el uso de ciertos medicamentos puede alterar la interpretación de los estudios diagnósticos [18], como se aprecia en la **tabla 3**. Igualmente, ante un paciente con una enfermedad poco frecuente para su edad, por ejemplo osteoporosis o hipertensión arterial en adultos jóvenes, talla baja y sobrepeso en niños, en pacientes con un incidentaloma adrenal y en pacientes con hallazgos múltiples y progresivos muy sugestivos de Cushing, se debe investigar la posibilidad de un diagnóstico de Cushing, ya que un porcentaje importante de esas manifestaciones se asocian a hipercortisolismo [18].

En primer lugar se mencionarán las pruebas encaminadas al diagnóstico de hipercortisolismo endógeno, el cual, además de estar presente en el síndrome de Cushing, se puede encontrar en otras condiciones como son el pseudo-Cushing, la depresión (en el 60% de los pacientes), el alcoholismo crónico, la resistencia a los glucocorticoides, la obesidad mórbida, el síndrome de ovario poliquístico androgénico, la diabetes mal controlada, la desnutrición y la anorexia nervosa, al igual que en ciertas condiciones fisiológicas, como son el ejercicio extenuante, estados de estrés (cirugía, dolor, etc.), el embarazo y el uso de anticonceptivos orales, debido al aumento en la globulina transportadora de esteroides [18-19].

Tabla 3. Medicamentos que interfieren en el diagnóstico del síndrome de Cushing

Fármacos que aceleran el metabolismo de la dexametasona por inducción del CYP3A4	Fármacos que alteran el metabolismo de la dexametasona por inhibición del CYP3A4
Fenobarbital	Aprepitant/Fosaprepitant
Fenitoína	Itraconazol
Carbamazepina	Fluoxetina
Primidona	Ritonavir
Rifampicina	Diltiazem
Rifapentina	Cimetidina
Etosuximida	
Pioglitazona	
Drogas que elevan la globulina transportadora de esteroides y pueden elevar falsamente el cortisol sérico	Drogas que pueden elevar el resultado del cortisol urinario libre
Estrógenos	Carbamazepina
Mitotane	Fenofibrato (medición por cromatografía)
	Algunos glucocorticoides sintéticos
	Drogas que inhiben la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 2 (licorice, carbenoxolona)

Pruebas de tamización

El principal objetivo de las pruebas de tamización es delimitar el grupo de pacientes que sean sospechosos de padecer un síndrome de Cushing; es decir, pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de un Cushing, como son la obesidad central, la intolerancia a la glucosa y la hipertensión arterial, entre otras. Estos pacientes deben ser sometidos a unas pruebas de tamización y de acuerdo con los resultados, se someterán posteriormente a las pruebas confirmatorias para determinar si el hipercortisolismo es autónomo, o sea, que sí hay un síndrome de Cushing [20]. En la actualidad se recomiendan los siguientes estudios como tamización para síndrome de Cushing: cortisol libre urinario (al menos 2 muestras), cortisol salival 11 PM (2 mediciones), prueba de supresión con 1 mg dexametasona 11PM o 0,5 mg de dexametasona cada 6 horas por 48 horas [18].

En un metanálisis reciente que estudió la eficacia diagnóstica de las diferentes pruebas de tamización para síndrome de Cushing, se encontró que la medición de cortisol libre urinario y la prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona son las que cuentan con mayor evidencia para su uso rutinario en el diagnóstico, mientras que se dispone de muy poca evidencia para recomendar la medición de cortisol salival o sérico a las 11PM o la combinación de las diferentes pruebas [21].

Cortisol libre urinario

Dentro de la circulación, el 90% del cortisol se encuentra como la fracción unida a las proteínas transportadoras, mientras que el 10% restante que no está unido, fracción libre, corresponde al *pool* fisiológicamente activo. Esta fracción libre se excreta finalmente por los riñones; sin embargo, la mayoría se reabsorbe a nivel tubular proximal y sólo un 1% se elimina sin cambios en la orina. La medición por 24 horas de cortisol libre urinario permite una medición integrada del cortisol sérico, a pesar de las variaciones de esta hormona durante el día, y sin verse afectada por los factores que causan modificaciones en las concentraciones de la globulina transportadora de esteroides [17, 19]. Si se tiene una sospecha alta y el primer resultado es normal, se deben

recolectar 3 muestras consecutivas adicionales para determinar el cortisol libre urinario. Si las tres mediciones son normales, la posibilidad de un síndrome de Cushing es muy baja, excepto en el caso de un Cushing cíclico, el cual se caracteriza por periodos en los cuales se produce cortisol en exceso, alternados con periodos de producción normal [22-23].

Los niveles de cortisol libre urinario se pueden medir por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) o por radioinmunoensayo (RIA). El promedio de secreción de cortisol en los adultos normales es de $9,9 \pm 2,7$ mg/24 horas ($27 \pm 7,5$ μ mol/24 horas), de los cuales entre 10 μ g y 50 μ g son filtrados y excretados en la orina por día, como cortisol no metabolizado [3].

Preparación del paciente y recolección de la muestra

Se debe iniciar la recolección de la orina sin incluir la primera micción del día, y se finaliza al día siguiente recolectando la primera orina de la mañana. Además, es importante evitar el uso de esteroides en cualquiera de sus presentaciones para evitar falsos positivos [18].

Interpretación de la prueba

Cuando los niveles de cortisol libre urinario son mayores de 3 a 4 veces el valor superior de referencia (entre 10 μ g y 50 μ g/día), son virtualmente diagnósticos de síndrome de Cushing [24-25]. Cabe resaltar que se debe hacer una medición concomitante de creatinina en orina de 24 horas con el fin de garantizar que hubo una adecuada recolección de la muestra (teniendo en cuenta que una persona de aproximadamente 70 kg excreta aproximadamente 1 g de creatinina en 24 horas [3]; si la depuración de creatinina es menor de 30 mL/min es muy probable que se obtengan valores normales de cortisol libre urinario, aun en pacientes con hipercortisolismo franco [25].

Se debe tener en cuenta que se pueden tener niveles elevados de cortisol libre urinario en mujeres gestantes, en el síndrome de ovario androgénico poliquístico y en otros estados de pseudo-Cushing. Además, si se utiliza la técnica de cromatografía líquida de alta eficacia pueden haber falsos positivos en pacientes que toman digoxina o carbamazepina [25-26]. Cabe resaltar que hasta un 10% a 15% de los pacientes con síndrome de Cushing van a tener un valor de cortisol libre urinario normal [27]. En pacientes con Cushing cíclico, en los cuales las mediciones de cortisol libre urinario pueden ser normales, una relación cortisol libre urinario/creatinina en orina de 24 horas (nmol/L:mmol/L) mayor de 50 puede ser muy sugestiva de síndrome de Cushing [26].

Supresión con dosis bajas de dexametasona

Este estudio consiste en la administración oral de 0,5 a 2 mg (generalmente 1 mg) de dexametasona entre las 11 PM y las 12 AM, seguida de la medición del cortisol sérico a la mañana siguiente entre las 8 AM y las 9 AM. En condiciones normales habrá supresión en la síntesis de ACTH y cortisol, situación que no se presenta en el síndrome de Cushing. La dexametasona tiene la ventaja de no interferir con los ensayos de medición del cortisol [18-19, 25]. La dosis de 1 mg de dexametasona se considera farmacológica y no fisiológica, por eso debe suprimir el cortisol endógeno.

Preparación del paciente y recolección de la muestra

En usuarias de anticonceptivos se debe suspender la medicación y repetir la prueba luego de 6 semanas. En pacientes que estén bajo tratamiento con medicamentos inductores de enzimas, como anticonvulsivantes y rifampicina, pueden ser necesarias mayores dosis de dexametasona.

Interpretación de la prueba

Un valor de cortisol en la mañana de más de 1,8 $\mu\text{g/dL}$ (>50 nmol/L) o mayor de 10 μg en orina de 24 horas es muy sugestivo de síndrome de Cushing, o sea que sugiere que el hipercortisolismo endógeno sea autónomo, con una sensibilidad del 88% al 100%, y una especificidad del 80% [19, 28]. Esta prueba puede tener falsos positivos, como en el caso de pacientes con síndromes de malabsorción, pacientes con metabolismo basal acelerado o que usan medicamentos que inducen las enzimas hepáticas (ver **tabla 3**), en estados de hiperestrogenismo que llevan a un aumento de la globulina transportadora de esteroides y en algunos casos de pseudo-Cushing. En el 3% al 8% de los pacientes con Cushing puede haber supresión del cortisol sérico con 1 mg de dexametasona [18-19, 25].

En algunos laboratorios se usa la prueba con 2 mg de dexametasona (0,5 mg cada 6 horas) por dos días en vez de la prueba de supresión con 1 mg a las 11 pm. Se utiliza el mismo valor de referencia $>1,8$ $\mu\text{g/dL}$ a las 24 y 48 horas, y algunos autores reportan una sensibilidad mayor (98%) que con la prueba con 1mg [19].

Cortisol sérico a las 11 PM

Esta prueba valora la normalidad del ritmo circadiano del cortisol, ya que en los pacientes con síndrome de Cushing éste se pierde; a las 11 PM sólo el 3,4% de los pacientes con síndrome de Cushing tiene valores de cortisol sérico normales. Un aumento del cortisol por encima de 1,8 $\mu\text{g/dL}$ (50 nmol/L) tiene una sensibilidad cercana al 100% para el diagnóstico de Cushing [29], como se observa en la **figura 3**. Otros autores sugieren un valor de 7,5 $\mu\text{g/dL}$ (207 nmol/L) para lograr una especificidad del 100% [29-30]. En general, es una prueba diagnóstica útil para diferenciar el pseudo-Cushing del síndrome de Cushing [20].

Preparación del paciente y recolección de la muestra

Se requiere que el paciente se hospitalice por 48 horas, en un ambiente tranquilo para que el resultado sea confiable. El paciente debe hacer un ayuno por lo menos desde las 9 PM y debe reposar durante las 2 horas previas a la extracción de la muestra. Idealmente el paciente debe estar dormido durante la recolección de la muestra, ya que aumenta la confiabilidad del resultado al evitarse el estrés, por lo que es conveniente insertar el catéter al menos una hora antes de tomarse la muestra [20].

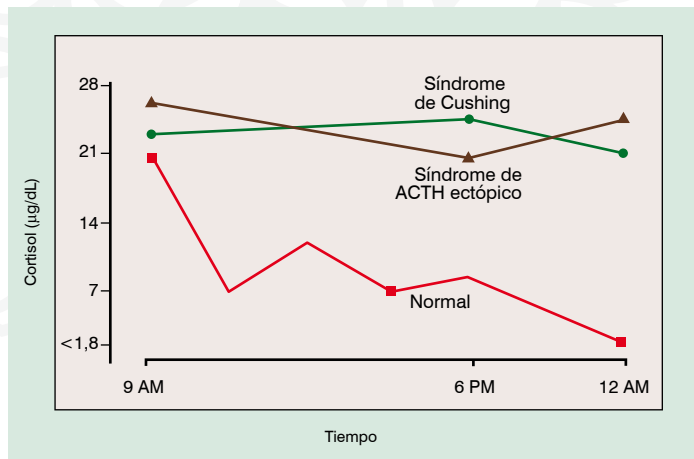


Figura 3. Comportamiento de la secreción de cortisol en personas normales, con síndrome de Cushing y con síndrome de ACTH ectópico.

Interpretación de la prueba

Se ha reportado que un valor de cortisol a medianoche mayor de 8,3 $\mu\text{g/dL}$ (229 nmol/L) en un paciente despierto es diagnóstico de Cushing, con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 96,4% [31]. Valores inferiores de 50 nmol/L (1,8 $\mu\text{g/dL}$) prácticamente excluyen el

hipercortisolismo [20]. Se pueden encontrar falsos positivos en pacientes críticamente enfermos, en infecciones agudas, falla cardíaca descompensada y en depresión severa [18].

Cortisol salival a las 11 PM

La concentración de cortisol en saliva se correlaciona estrechamente con las concentraciones séricas de cortisol libre, y la medición en saliva puede ser una alternativa a la medición sérica. En la literatura se ha reportado que la prueba de cortisol salival es muy útil para el diagnóstico de Cushing, con una eficacia muy similar a la del cortisol sérico a las 11 PM y a la medición de cortisol libre urinario, con un comportamiento similar de las tres pruebas en el diagnóstico diferencial de pacientes con pseudo-Cushing y en obesos sin síndrome de Cushing [32]. Esta prueba es de gran utilidad para el estudio de un Cushing cíclico y en los niños [4].

Preparación del paciente y recolección de la muestra

Para esta prueba el paciente también es ideal la hospitalización del paciente hasta por 48 horas, con recolección de la saliva en un tubo plástico o una almohadilla de algodón.

Interpretación de la prueba

En la actualidad no se dispone de un valor de referencia estandarizado para la interpretación de esta prueba [18, 30]; sin embargo, algunos autores sugieren que un valor mayor a 145 ng/dL (4 nmol/L; 0,144 µg/dL) hace el diagnóstico de Cushing con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 95%. Esta prueba también puede dar lugar a falsos positivos, como sucede con el uso de derivados del ácido glicérrico (licorice) o con la exposición a cigarrillo en los días previos a la prueba [18].

En la **figura 4** se observa una gráfica en la cual se aprecia la pérdida del ritmo circadiano del cortisol en los pacientes con síndrome de Cushing.

Otra prueba que puede ser de utilidad en algunos casos, por ejemplo para diferenciar una enfermedad de Cushing de un pseudo-Cushing es la siguiente prueba:

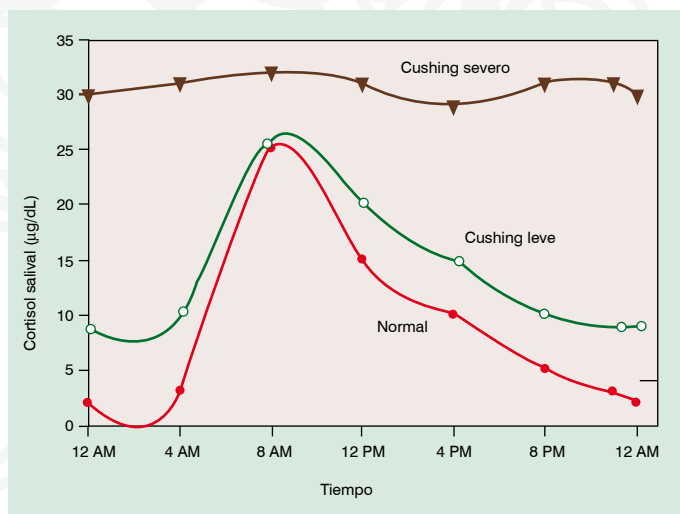


Figura 4. Pérdida del ritmo circadiano del cortisol en pacientes con síndrome de Cushing.

Prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona más hormona estimulante de corticotropina (CRH)

En esta prueba se administran 8 dosis bajas de dexametasona (0,5 mg), durante 2 días comenzando el día 1 a las 12 del día, y dos horas después de la última dosis de dexametasona se aplica la CRH ovina (1µg/kg intravenosa); si el valor de cortisol es mayor de 1,4 µg/dL (38 nmol/L) a los 15 minutos tras la aplicación de CRH, se confirma el diagnóstico de enfermedad de Cushing. Este valor le da a la prueba una sensibilidad de 98% a 100% y una especificidad de 96% a 100% [19, 25, 30]. Otros autores han encontrado valores de sensibilidad y especificidad del 90% cuando el valor de

cortisol está por encima de 2,4 $\mu\text{g}/\text{dL}$, en tanto que si la ACTH es mayor de 27 pg/mL , la sensibilidad y especificidad son del 95% y 97%, respectivamente [33]. Sin embargo, el uso de esta prueba requiere más estudios que confirmen su validación [4]. En la **figura 5** se observan los resultados esperados de una prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona más CRH: (A) cortisol en condiciones basales, (B) cortisol a los 15 minutos después de la estimulación con CRH, y (C) ACTH a los 30 minutos después de la estimulación con CRH.

Pruebas para establecer la causa del síndrome de Cushing

Una vez hecho el diagnóstico de síndrome de Cushing o hiperkortisolismo autónomo, el paso a seguir es determinar la causa de esta hiperproducción autónoma. Para tal fin es de vital importancia la medición de la ACTH. La ACTH permite clasificar el síndrome de Cushing en 3 categorías:

1. Síndrome de Cushing independiente de la ACTH: estos pacientes se caracterizan por tener niveles de ACTH por debajo de 5 pg/mL , y en ellos la lesión se encuentra a nivel de la glándula adrenal en forma de adenoma, hiperplasia adrenal micro o macronodular, o en casos raros, como carcinoma. Esta forma corresponde al 15% al 20% de los casos de síndrome de Cushing [19, 26].
2. Síndrome de Cushing dependiente de la ACTH: corresponde a aquellos casos con valores de ACTH por encima de 20 pg/mL . En esta categoría encontramos los adenomas hipofisarios (60% a 80% de los casos, denominados como enfermedad de Cushing) y los tumores ectópicos productores de ACTH, y en menor proporción, de CRH. Los valores muy altos de ACTH, generalmente por encima de 200 pg/mL se relacionan con la presencia de tumores ectópicos, mientras que valores más bajos se asocian por lo común con tumores hipofisarios. Muchos de estos pacientes requieren estudios dinámicos para poder hacer un diagnóstico diferencial entre estas dos entidades [19, 26].
3. Niveles de ACTH entre 5 y 20 pg/mL : en esta categoría se pueden encontrar tanto pacientes con tumores hipofisarios, algunos ectópicos, como con lesiones adrenales. Estos pacientes también requieren estudios dinámicos para poder identificar la alteración causante del síndrome de Cushing [19, 26]. Algunos pacientes con enfermedad de Cushing de larga evolución, pueden situarse en esta categoría, porque al estimular crónicamente la corteza adrenal, ésta puede ganar autonomía y comportarse como parcialmente independiente de la ACTH.

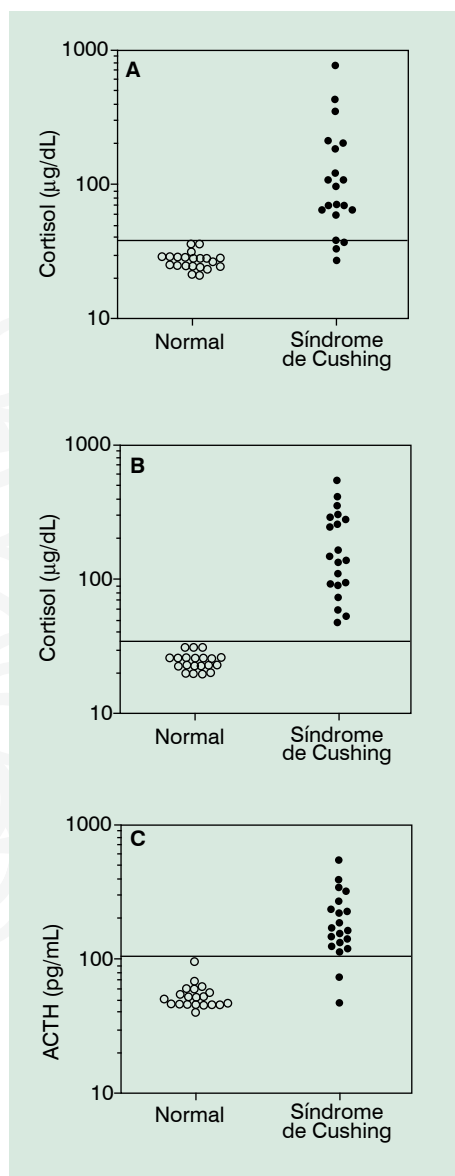


Figura 5. Prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona más CRH en personas normales y en pacientes con síndrome de Cushing.

Pruebas dinámicas en el diagnóstico del síndrome de Cushing

Las pruebas dinámicas son de utilidad para el diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing, y más específicamente para diferenciar los casos dependientes de ACTH, los cuales usualmente requieren tratamientos más invasivos, como cirugía para remover las lesiones ectópicas o en la hipófisis [34]. A continuación se mencionarán las de mayor uso.

Prueba de supresión con dosis altas de dexametasona

Se ha demostrado que los tumores hipofisarios son los menos autónomos de los tumores causantes del síndrome de Cushing. Esto explica el por qué las dosis altas de esteroides suprimen la secreción en tumores hipofisarios, mientras que en la mayoría de los tumores ectópicos (90%) no se dejan suprimir [19].

El estudio consiste en la administración oral de 2 mg dexametasona cada 6 horas, por 8 dosis, seguidas de la medición del cortisol plasmático o urinario antes, durante y luego de la administración del medicamento. Como alternativa se puede usar una dosis única de dexametasona, de 8 mg por vía oral, a las 11 PM, o dexametasona de 4 a 7 mg intravenosos a las 11 PM [35-36].

Este estudio permite hacer un diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Cushing y un tumor ectópico si las concentraciones de cortisol caen por debajo del 50% respecto a las basales, con una sensibilidad del 60% al 80% y una alta especificidad [37]. En estudios recientes, se ha demostrado que el aumento del punto de corte en la supresión del cortisol al 80% se correlaciona con una especificidad cercana al 100% [38].

Algunos autores sugieren que esta prueba se puede omitir si se ha realizado previamente la prueba con dosis bajas de dexametasona durante 48 horas, ya que se encontró un alta correlación entre unos valores de cortisol mayores del 30% en la prueba con dosis bajas de dexametasona y los valores del cortisol mayores del 50% en la prueba con dosis altas [39].

En la **figura 6** se muestra un esquema del funcionamiento normal del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, las alteraciones en las distintas formas del síndrome de Cushing y su respuesta a dosis bajas y altas de dexametasona.

Prueba de estímulo con CRH

La mayoría de los tumores ectópicos productores de ACTH no expresan receptores para CRH, por lo cual el uso de una prueba de estímulo con esta hormona puede ayudar a diferenciar una enfermedad de Cushing de un tumor ectópico. Para esta prueba se usa CRH ovina (1µg/kg) o humana (100 µg) intravenosa, aplicada a las 9 AM, seguida de la medición de ACTH y cortisol desde los -15 minutos hasta los 60 a 120 minutos postaplicación. Se espera un aumento de la ACTH mayor al 35% a los 15 a 30 minutos tras la aplicación de CRH, con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 100%. También se puede ver un aumento del cortisol del 14% al 20%, dependiendo de la presentación de CRH usada, con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 88% [40-41].

Esta prueba se debe hacer una vez se tenga una certeza del diagnóstico de Cushing, y se debe tener en cuenta que algunos tumores ectópicos también se dejan estimular por la CRH y que algunas personas normales pueden no responder al estímulo [19].

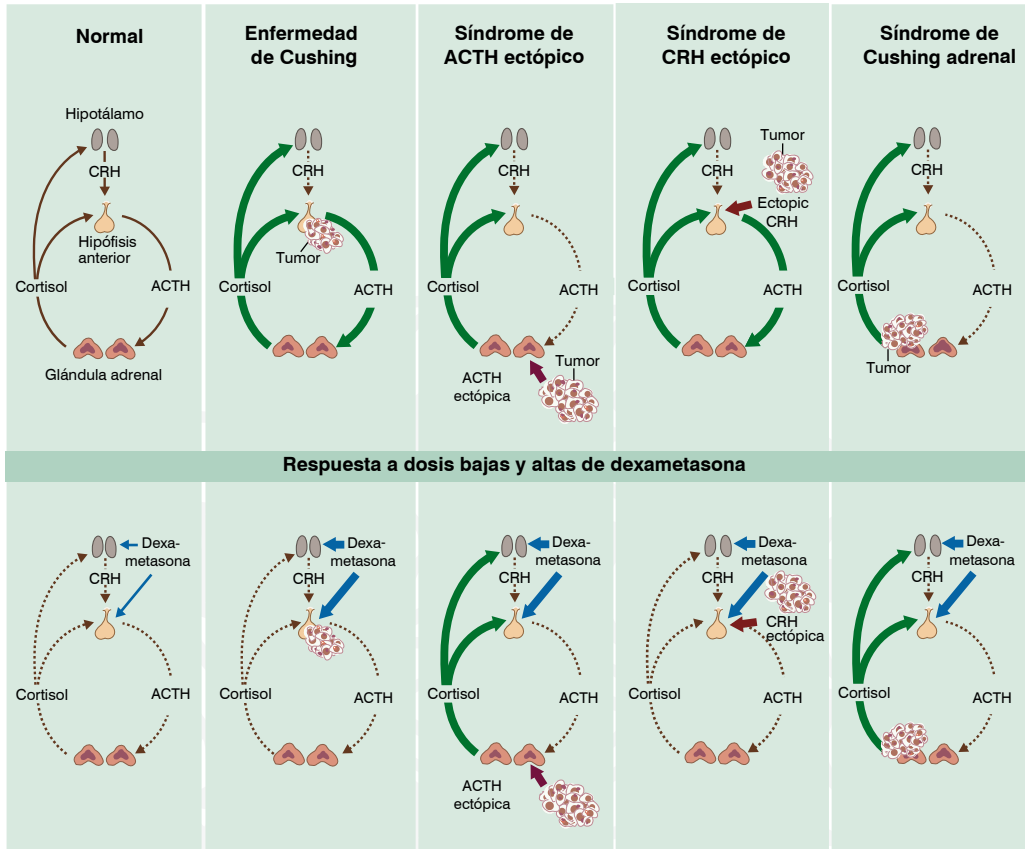


Figura 6. Características fisiológicas y patofisiológicas del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en personas normales y en pacientes con síndrome de Cushing (panel superior) y el efecto de la dexametasona (panel inferior). [3]

Prueba de estímulo con desmopresina

La arginina vasopresina tiene la capacidad de estimular la secreción de ACTH en los corticotropos, especialmente en pacientes con adenomas hipofisarios productores de ACTH. La desmopresina, un análogo de la arginina vasopresina, causa un aumento en la producción de ACTH en pacientes con enfermedad de Cushing y en casos aislados de tumores ectópicos, y también tiene un papel importante en el diagnóstico diferencial de síndrome de Cushing versus pseudo-Cushing [19, 42].

Se ha demostrado recientemente en la literatura que esta prueba tiene un rendimiento mucho menor que la prueba de estímulo con CRH, por lo cual no se recomienda su uso rutinario en la actualidad [16]. También se han usado otros secretagogos (inductores de la secreción) para el estímulo de ACTH, como hexarelina, secretagogos de hormona de crecimiento o combinación de CRH y desmopresina, pero faltan más estudios que respalden su uso [19, 43].

Prueba con metirapona

Esta prueba se puede usar para hacer el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Cushing y Cushing ectópico. Se administran al paciente 750 mg de metirapona, por vía oral, cada 6 horas, 6 dosis, con medición de cortisol basal, 11-deoxicortisol y 17-hidroxicorticosteroides (metabo-

litos del cortisol) en orina, al inicio y luego de administrar el medicamento. En condiciones normales, la metirapona bloquea el paso de 11-deoxicortisol a cortisol, lo que induce un aumento de la CRH endógena, y en la enfermedad de Cushing los niveles de cortisol no caen como en pacientes normales y se acompañan de un aumento de 11-deoxicortisol mayor de 4 veces respecto al basal, a la vez que los 17-hidroxicorticosteroides aumentan hasta un 70%. En tumores ectópicos no hay elevación de 11-deoxicortisol ni de 17-hidroxicorticosteroides y en los casos de adenoma adrenal estos últimos van a disminuir [18] [19, 25-26]. Esta prueba no se recomienda en la actualidad al igual que la prueba de hipoglicemia, ya que se asocian con un riesgo muy alto de complicaciones por que inducen hipocortisolismo en este tipo de pacientes.

En la actualidad se recomienda que si una prueba de alta sensibilidad está alterada, se realice una segunda prueba con el fin de confirmar el diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing. Si los resultados de dos pruebas son negativas, no se debe continuar con el estudio para síndrome de Cushing, a no ser que se sospeche un Cushing cíclico.

Estudios de imágenes

Una vez se ha establecido el posible origen de la lesión causante del síndrome de Cushing, se procede a realizar las pruebas de imágenes correspondientes. Para ello se incluyen varios procedimientos que se detallan a continuación.

Resonancia magnética

Este estudio se ha convertido en el método de elección en los casos de adenoma hipofisario, ya que permite la detección de estas lesiones en el 60% de los pacientes. La mayoría de los casos de enfermedad de Cushing se asocian a microadenomas, lo cual representa un desafío diagnóstico importante con los incidentalomas que se encuentran en el 10% de la población [44-45]. Se ha descrito que la mayoría de los incidentalomas son menores de 5 mm y que el hallazgo de un tumor de más de 5 mm en un paciente con el fenotipo y los hallazgos de laboratorio sugestivos de lesión hipofisaria le permiten al clínico poder asumir que esta lesión es la causa probable del trastorno [44].

También se debe tener en cuenta que hasta un 15% de los afectados con secreción de CRH ectópica tienen alteraciones en la resonancia magnética hipofisaria (hiperplasia, adenoma), pudiendo requerir otros estudios confirmatorios [44].

Los microadenomas son hipointensos en la fase de T1 de la resonancia magnética nuclear y por lo general no captan el medio de contraste. Sin embargo, hasta un 5% captan el contraste y se aprecian como isointensos postgadolinio en las series dinámicas. La mayoría de las veces se localizan laterales, a pesar de que casi todas las células corticotropas se ubican en la parte central de la hipófisis. Algunos autores han sugerido que la realización de cortes coronales postcontraste (estudio dinámico) puede aumentar la identificación del adenoma en casos difíciles [44].

En la resonancia las lesiones adrenales adenomatosas se aprecian hipo o isointensas respecto al músculo en T1 e hiperintensas en T2 con respecto al hígado [44]. El carcinoma se identifica como una masa hiperintensa en T2 debido al bajo contenido de grasa y la gran cantidad de líquido que compone esta neoplasia. También se pueden hacer imágenes "en fase" y "fuera de fase" que permiten diferenciar las lesiones benignas de las malignas al suprimir el tejido graso en las primeras [45-46]. En la literatura se reporta que la resonancia magnética tiene una sensibilidad del 89% para diferenciar lesiones adrenales benignas de malignas, una especificidad del 99%, un valor predictivo positivo del 90,9% y un valor predictivo negativo de 94,2%, lo cual la hace una excelente alternativa a la tomografía, principalmente en casos dudosos [47].

Tomografía axial computarizada (TAC)

La TAC, al igual que la resonancia magnética, se puede usar en el diagnóstico de lesiones adrenales, utilizando un protocolo específico para suprarrenales que permita una mejor identificación de la lesión [44,48].

Por lo común, la mayoría de las lesiones adrenales causantes del síndrome de Cushing son adenomas y se caracterizan por tener un tamaño menor a 4 cm, con un realce inferior a 10 Unidades Hounsfield (UH) en la tomografía simple, que indica un alto contenido lipídico. En esta situación, se puede descartar malignidad y no se requieren estudios de imágenes adicionales. Por el contrario, si la lesión tiene un realce mayor a 10 UH se debe hacer una fase contrastada, en la cual un barrido rápido del contraste (mayor del 50%) en placas tardías tomadas a los 10 a 15 minutos, es indicativo de lesión benigna [46,49]. También es característica la atrofia de la glándula contralateral y del tejido sano en la glándula comprometida por el adenoma [44]. El síndrome de Cushing independiente de ACTH también puede ser secundario a hiperplasia suprarrenal bilateral micronodular pigmentada, en la cual se aprecia aumento ligero de tamaño de las adrenales, con conservación clara de la arquitectura glandular y con micronódulos que van entre 0,5 hasta 2 cm; o a hiperplasia macronodular, en la cual hay marcado crecimiento de la glándula y pérdida de su configuración normal, con nódulos de hasta 5 cm. En ambas lesiones hay bajo coeficiente de atenuación debido al gran contenido de lípidos [46, 49].

En la enfermedad de Cushing se puede encontrar aumento del tamaño de las dos glándulas por hiperplasia en el 75% de los casos (17% nodular, 83% difusa). En estos casos, las pruebas de clasificación etiológica pueden ser sugestivas de un síndrome de Cushing ACTH independiente o tener valores de ACTH plasmáticos intermedios (5 a 20 pg/mL). El síndrome de Cushing ectópico también se asocia a hiperplasia bilateral, mucho mayor que en la enfermedad de Cushing, y en el 30% de los casos es nodular [49].

En casos de malignidad el tamaño de la lesión generalmente es superior a 6 cm, con bordes irregulares y extensión a estructuras vecinas y metástasis en algunos casos, y es importante el realce mayor a 20 UH en la tomografía simple. Además, si el barrido del contraste de la lesión es menor del 50% en las placas tardías, es muy sugestivo de malignidad [44, 49]. En el Cushing ectópico la tomografía también puede servir para la localización de la neoplasia ectópica, que en el 80% de los casos se encuentra localizada en el tórax y corresponde a carcinoides bronquiales, entre otras lesiones [49].

Estudios de medicina nuclear

Se pueden hacer imágenes de las adrenales con [¹³¹I] 6-yodometilnorcolesterol (NP-59), [¹³¹I]-19-yodocolesterol o [⁷⁵Se]-seleniometil-norcolesterol. Este estudio ofrece información funcional de la glándula, pues al acumularse en el tejido cortical permite diferenciar lesiones hiperfuncionantes benignas de las malignas no funcionantes. En condiciones normales hay captación bilateral de las glándulas, en caso de adenoma habrá hipercaptación en el sitio del tumor y bloqueo de la captación en la glándula contralateral por atrofia cortical; en los casos de hiperplasia habrá hipercaptación bilateral, mientras que las lesiones malignas no muestran captación del radiotrazador [50-52].

En los tumores ectópicos se ha demostrado que la mayoría corresponden a carcinoides (bronquios, pulmón, páncreas, timo) o a lesiones como carcinoma de células pequeñas del pulmón, carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y gastrinoma, entre otros. Muchos de estos tumores expresan receptores de somatostatina en su superficie, lo que permite la identificación de las lesiones mediante el uso de marcadores radioactivos unidos a derivados de somatostatina. Se han descrito estudios con el uso de In¹¹¹-octreotido, I^{123,131}-metabencilguanidina, y más recientemente, tomografía con emisión de positrones (PET) con 18-fluorodeoxiglucosa [50-52].

En general estos estudios no tienen una alta eficacia y en muchos casos los pacientes tienen el diagnóstico de su lesión por otros estudios de imágenes, principalmente en casos de tumores carcinoides bronquiales donde parece ser mucho más efectiva la tomografía. Se podrían usar en aquellos pacientes con estudios de TAC o resonancia magnética iniciales negativos como alternativa diagnóstica [50].

Cateterismo del seno petroso

Este es el método disponible en la actualidad con mayor capacidad de diferenciar entre un tumor hipofisario y uno ectópico, con una eficacia cercana al 100%. Además, permite la localización de la lesión pituitaria al definir un gradiente de lateralización con el estímulo hormonal [19, 53].

En esta prueba se hace un cateterismo de los senos petrosos inferiores y luego se procede a hacer mediciones basales y postestímulo con CRH (100 ug IV), que permita calcular un gradiente de ACTH (petrosa/vena periférica) a los 0, 3, 5 y 10 minutos tras CRH. Si el gradiente basal de ACTH petrosa/vena periférica es mayor de 2 veces el valor de referencia o mayor de veces 3 tras CRH, se hace el diagnóstico de enfermedad de Cushing. Esta prueba tiene una sensibilidad del 96%. Si se obtienen valores menores, la posibilidad de un tumor ectópico es muy alta, con una especificidad del 95% al 100% [19, 54]. Por otro lado, si la diferencia de gradiente de ACTH entre ambos lados de la hipófisis es mayor de 1,4:1, permite la localización de la lesión en el sitio con mayor concentración de ACTH, con una eficacia del 50% al 100% [19].

Aunque este procedimiento se puede considerar como la prueba de oro para el diagnóstico diferencial de enfermedad de Cushing *versus* tumor ectópico, se debe enfatizar en que si no se realiza por personal experto, se asocia con efectos adversos significativos, entre los que se pueden destacar la formación de hematomas, hemorragias del tallo cerebral, o fenómenos de trombosis venosa profunda y de tromboembolismo pulmonar [19, 55].

En la literatura se ha descrito la posibilidad de hacer esta prueba pero con cateterización de la yugular interna en vez del seno petroso; se ha propuesto un valor de gradiente yugular/vena periférica mayor de 2 como diagnóstico de enfermedad de Cushing, con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 100% [56].

En caso tal de que el estudio sugiera un tumor ectópico, se deben realizar estudios de imágenes en tórax, abdomen y cuello (resonancia magnética o TAC).

En la **tabla 4** se enuncian algunas pruebas de utilidad para el diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing [22] y en la **figura 7** se propone un algoritmo para el diagnóstico de pacientes con este síndrome [2].

Tabla 4. Pruebas de utilidad para el diagnóstico y diagnóstico diferencial de síndrome de Cushing [22]

Para el diagnóstico

- Ritmo circadiano del cortisol
- Cortisol libre urinario
- Prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona

Para el diagnóstico etiológico

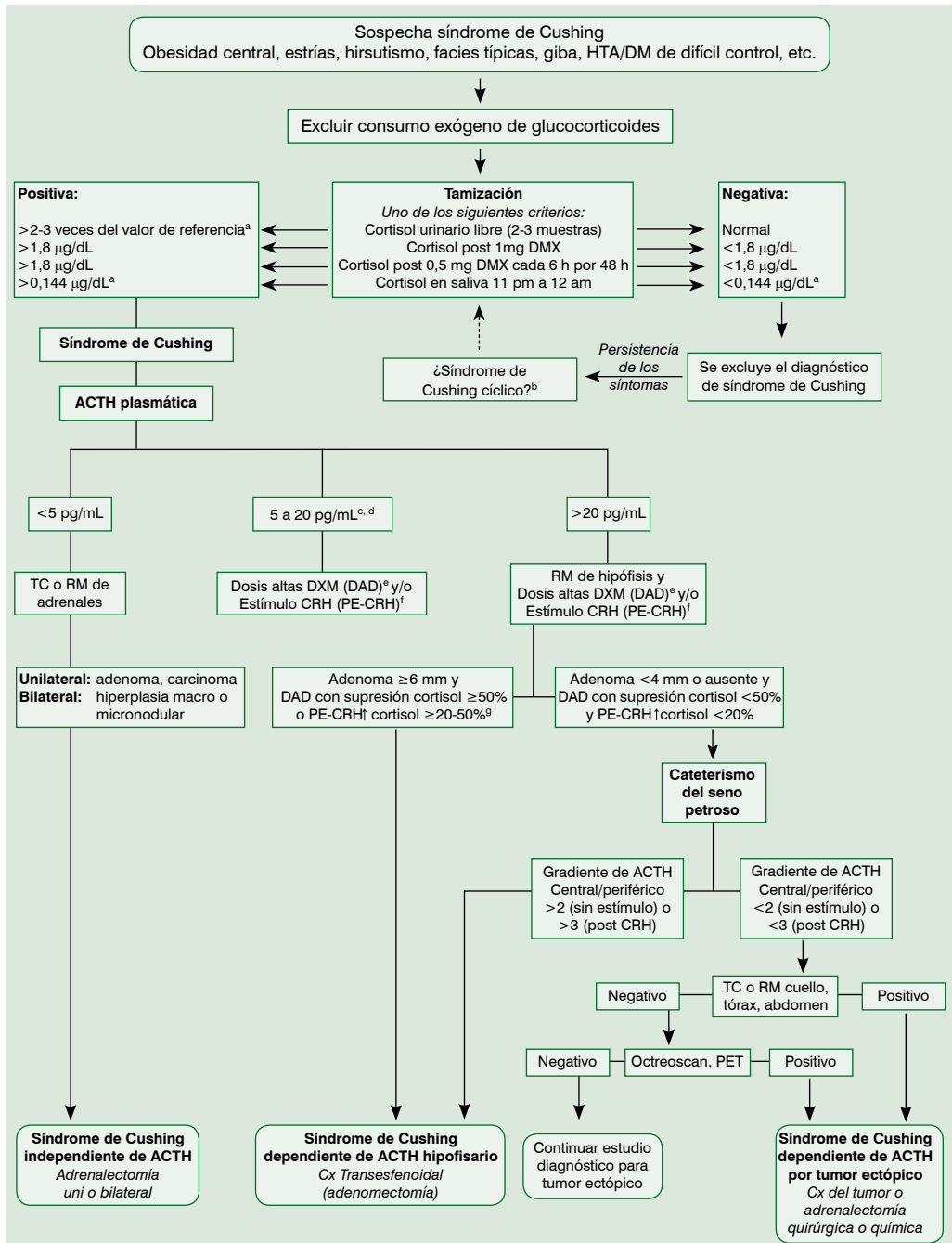
- ACTH
- Prueba de supresión con dosis altas de dexametasona
- Prueba de metirapona
- Estímulo con CRH
- Cateterismo del seno petroso inferior

Para localización tumoral

- Tomografía de la hipófisis y glándulas adrenales
- Resonancia magnética de la hipófisis y glándulas adrenales
- Estudio con radiofármacos

Otras

- Marcadores tumorales para tumores neuroendocrinos: cromogranina A sérica 5-OH-indolacético



^a Los valores varían según rangos de referencia del laboratorio.
^b Si persiste la sospecha, repetir los estudios periódicamente.
^c Considerar síndrome de Cushing ACTH dependiente que ha conducido a una hiperplasia adrenal que se ha automatizado.
^d Se interpreta igual que en los casos con ACTH mayor de 20 pg/mL.
^e Si con la prueba con 1 mg de DMX suprimió más del 50% de la concentración basal de cortisol, puede omitirse.
^f Si en la prueba con dosis altas de DMX no hay supresión del cortisol mayor del 50%, se debe hacer el estímulo con CRH.
^g También se puede considerar el aumento de la ACTH del 35-50% tras CRH como prueba positiva.

Figura 7. Algoritmo para el diagnóstico de síndrome de Cushing [2]. *Convenciones:* CX: cirugía; DM: diabetes mellitus; DXM: dexametasona; HTA: hipertensión arterial; TC: tomografía; RM: resonancia magnética; PET: tomografía por emisión de positrones.

Conclusiones

Han pasado casi 100 años desde que Harvey Cushing describió por primera vez el síndrome de Cushing; sin embargo es una entidad que aún se presenta como un desafío para el clínico, ya que ningún hallazgo físico es patognomónico de esta enfermedad. El desarrollo de la tecnología tanto de laboratorio como de imágenes ha mejorado el escenario diagnóstico de esta entidad, pero su diagnóstico continúa siendo complejo y pueden ser necesarias varias pruebas para evitar llegar a un diagnóstico errado que pueda tener peores consecuencias para la salud de los pacientes.

Abstract: Cushing's syndrome is the results of chronic exposure to high concentrations of cortisol. Even though it is considered a rare disease, it is characterized by high morbidity and mortality, if untreated; therefore, early diagnosis and identification of its cause is mandatory to initiate the proper management of the patient. The diagnosis of Cushing's syndrome is a challenge for the endocrinologist and the correct implementation and interpretation of the diagnostic tests require a high degree of clinical knowledge. The diagnosis includes two steps: first, to confirm the hypercortisolemia state with the aid of several screening tests; and second, to identify the cause of the hypercortisolemia. Laboratory results should be interpreted jointly with the clinical aspects and the radiology findings.

Key words: Cushing's syndrome, cortisol, hypercortisolemia, dynamic testing, clinical manifestations, laboratory, diagnosis.

Gutiérrez-Restrepo J, Latorre-Sierra G, Campuzano-Maya G. Cushing's syndrome. *Medicina & Laboratorio* 2009; 15: 411-430

Module 1 (Clinica and laboratory), number 76. Editora Médica Colombiana S.A. 2009®

Received on August 27, 2009; accepted on September 9, 2009.

Bibliografía

1. **Cushing H.** The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp* 1932; 50.
2. **Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A.** Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 135-149, ix.
3. **Orth DN.** Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 791-803.
4. **Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK.** Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367: 1605-1617.
5. **Lahera Vargas M, da Costa CV.** Prevalence, etiology and clinical findings of Cushing's syndrome. *Endocrinol Nutr* 2009; 56: 32-39.
6. **Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerrre P, Feldt-Rasmussen U, et al.** Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 117-123.
7. **Hutter AM, Jr., Kayhoe DE.** Adrenal cortical carcinoma. Clinical features of 138 patients. *Am J Med* 1966; 41: 572-580.
8. **Boscaro M, Arnaldi G.** Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3121-3131.
9. **Wajchenberg BL, Bosco A, Marone MM, Levin S, Rocha M, Lerario AC, et al.** Estimation of body fat and lean tissue distribution by dual energy X-ray absorptiometry and abdominal body fat evaluation by computed tomography in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2791-2794.
10. **Koch CA, Doppman JL, Watson JC, Patronas NJ, Nieman LK.** Spinal epidural lipomatosis in a patient with the ectopic corticotropin syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341: 1399-1400.

11. **Mountjoy KG.** The human melanocyte stimulating hormone receptor has evolved to become "super-sensitive" to melanocortin peptides. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 102: R7-11.
12. **Adler RA, Rosen CJ.** Glucocorticoids and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 641-654.
13. **Lukert BP, Raisz LG.** Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352-364.
14. **Tauchmanova L, Pivonello R, Di Somma C, Rossi R, De Martino MC, Camera L, et al.** Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1779-1784.
15. **Teves DA.** Clinical approach of cushing syndrome resulting from ACTH-producing metastatic neuroendocrine tumor. *The Endocrinologist* 2005; 15: 401- 404.
16. **Terzolo M, Allasino B, Bosio S, Brusa E, Daffara F, Ventura M, et al.** Hyperhomocysteinemia in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3745-3751.
17. **Newell-Price J, Grossman A.** Diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Lancet* 1999; 353: 2087-2088.
18. **Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al.** The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526-1540.
19. **Kola B, Grossman AB.** Dynamic testing in Cushing's syndrome. *Pituitary* 2008; 11: 155-162.
20. **Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J.** [Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome]. *Endocrinol Nutr* 2009; 56: 71-84.
21. **Elamin MB, Murad MH, Mullan R, Erickson D, Harris K, Nadeem S, et al.** Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1553-1562.
22. **Stewart PM.** Classification and pathophysiology of Cushing's syndrome. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed. Philadelphia; WB Saunders. 2008.
23. **Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al.** Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5593-5602.
24. **Nieman LK, Ilias I.** Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *Am J Med* 2005; 118: 1340-1346.
25. **Castro M, Moreira AC.** Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51: 1191-1198.
26. **Makras P, Toloumis G, Papadogias D, Kaltsas GA, Besser M.** The diagnosis and differential diagnosis of endogenous Cushing's syndrome. *Hormones (Athens)* 2006; 5: 231-250.
27. **Cizza G, Nieman LK, Doppman JL, Passaro MD, Czerwicz FS, Chrousos GP, et al.** Factitious Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3573-3577.
28. **Wood PJ, Barth JH, Freedman DB, Perry L, Sheridan B.** Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome - recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem* 1997; 34 (Pt 3): 222-229.
29. **Newell-Price J, Trainer P, Perry L, Wass J, Grossman A, Besser M.** A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 43: 545-550.
30. **Findling JW, Raff H.** Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 385-402, ix-x.
31. **Reimondo G, Allasino B, Bovio S, Paccotti P, Angeli A, Terzolo M.** Evaluation of the effectiveness of midnight serum cortisol in the diagnostic procedures for Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 803-809.
32. **Raff H, Raff JL, Findling JW.** Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2681-2686.
33. **Erickson D, Natt N, Nippoldt T, Young WF, Jr., Carpenter PC, Petterson T, et al.** Dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test for diagnosis of mild hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2972-2976.
34. **Morris DG, Grossman AB.** Dynamic tests in the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 64-73.
35. **Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A.** The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19: 647-672.
36. **Dichek HL, Nieman LK, Oldfield EH, Pass HI, Malley JD, Cutler GB, Jr.** A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test and the overnight 8-mg dexamethasone su-

- pression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 418-422.
37. **Yanovski JA, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, Nieman LK.** Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *JAMA* 1993; 269: 2232-2238.
 38. **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.
 39. **Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, Morris DG, Jenkins P, Chew SL, et al.** Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5299-5306.
 40. **Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, et al.** Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1640-1645.
 41. **Invitti C, Pecori Giraldi F, de Martin M, Cavagnini F.** Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 440-448.
 42. **Raff H, Findling JW.** A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med* 2003; 138: 980-991.
 43. **Korbonits M, Kaltsas G, Perry LA, Putignano P, Grossman AB, Besser GM, et al.** The growth hormone secretagogue hexarelin stimulates the hypothalamo-pituitary-adrenal axis via arginine vasopressin. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2489-2495.
 44. **Lindsay JR, Nieman LK.** Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 403-421, x.
 45. **Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH.** Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994; 120: 817-820.
 46. **Choyke PL.** Commentary on "computed tomography in the diagnosis of adrenal disease" and "non-functioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography". *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 568-570.
 47. **Honigschnabl S, Gallo S, Niederle B, Prager G, Kaserer K, Lechner G, et al.** How accurate is MR imaging in characterisation of adrenal masses: update of a long-term study. *Eur J Radiol* 2002; 41: 113-122.
 48. **Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR.** The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004; 25: 309-340.
 49. **Sohaib SA, Rockall AG, Reznick RH.** Imaging functional adrenal disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 293-310.
 50. **Kurtaran A, Traub T, Shapiro B.** Scintigraphic imaging of the adrenal glands. *Eur J Radiol* 2002; 41: 123-130.
 51. **Avram AM, Fig LM, Gross MD.** Adrenal gland scintigraphy. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 212-227.
 52. **Gross MD, Avram A, Fig LM, Rubello D.** Contemporary adrenal scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 547-557.
 53. **Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JD, Dacie JE, Thakkar C, Afshar F, et al.** 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.
 54. **Colao A, Faggiano A, Pivonello R, Pecori Giraldi F, Cavagnini F, Lombardi G.** Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 499-507.
 55. **Utz A, Biller BM.** The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51: 1329-1338.
 56. **Ilias I, Chang R, Pacak K, Oldfield EH, Wesley R, Doppman J, et al.** Jugular venous sampling: an alternative to petrosal sinus sampling for the diagnostic evaluation of adrenocorticotropin hormone-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3795-3800.