



REVISIÓN

La enfermedad de Cushing en 2012

Gabriel Obiols Alfonso^{a,*}, Betina Biagetti Biagetti^a,
Ana Chacón Oreja^b y Javier Salvador Rodríguez^b

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 12 de febrero de 2013; aceptado el 15 de mayo de 2013

Disponible en Internet el 14 de septiembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Cushing;
Hiperkortisolemia;
Calidad de vida

KEYWORDS

Cushing's disease;
Hypercortisolism;
Quality of life

Resumen El objetivo de este trabajo es una revisión de los trabajos publicados y las principales comunicaciones a congresos sobre la enfermedad de Cushing desde octubre de 2011 a septiembre de 2012. La selección de los trabajos se ha realizado bajo el criterio de los autores y han sido agrupados en los apartados siguientes: percepción de la enfermedad y calidad de vida, clínica y fisiopatología, comorbilidades, diagnóstico y tratamiento. Se comentan los resultados y las conclusiones de cada trabajo.

© 2013 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Cushing's disease in 2012

Abstract The aim of this study was to review the literature published and the most important papers presented to meetings on Cushing's disease from October 2011 to September 2012. The selection has been performed according to the authors' criteria. Articles have been classified into five groups: quality of life and perception of the disease, clinical features and pathophysiology, comorbidity conditions, diagnosis, and treatment. The results and conclusions of each publication are discussed.

© 2013 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Cushing (EC) deriva de un tumor hipofisario productor de ACTH que provoca un aumento de la secreción de cortisol. Es una enfermedad grave, potencialmente

letal debido a comorbilidades importantes, con gran afectación de la calidad de vida. Conlleva una gran dificultad diagnóstica, tanto del hiperkortisolismo como de la localización del origen del exceso de ACTH. Aunque el tratamiento es quirúrgico, la cirugía hipofisaria no ofrece el éxito en todos los casos y deberemos utilizar otras opciones de tratamiento.

Una selección de los avances publicados o comunicados desde finales de 2011 hasta septiembre de 2012 constituye el objetivo de la presente revisión.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gobiols@vhebron.net (G. Obiols Alfonso).

Percepción de la enfermedad y calidad de vida

La calidad de vida relacionada con la salud ha sido reconocida como un aspecto importante en el manejo de la EC. Desde 2008 disponemos del primer cuestionario de calidad de vida específico para el SC: el CushingQol¹. Tiemensma et al.^{2,3} han publicado 2 artículos sobre la percepción de la enfermedad. En el primero se observa que existe una correlación estrecha entre calidad de vida y percepción de la enfermedad, con índices mucho peores que los registrados en otros procesos caracterizados por la presencia de dolor crónico. En un segundo trabajo utilizan la percepción de la propia imagen corporal reflejada en dibujos para comparar las diferencias existentes antes y después del tratamiento. De ambos estudios se derivan 2 conclusiones importantes: la propia afectación de la calidad de vida, y que esta se prolonga después de lograr la remisión de la enfermedad.

La publicación más relevante relacionada con la calidad de vida consiste en el desarrollo de una nueva metodología específica para la EC, el Tuebingen-CD25^{4,5}. La versión final contiene 25 ítems agrupados en 6 subcategorías que engloban el 72% de la varianza de la calidad de vida en la EC: depresión, actividad sexual, relación con el entorno, conducta alimentaria, discapacidades corporales y capacidad mental.

Esta afectación sigue una distribución bimodal, de forma que es mayor en menores de 31 años y entre los 51 y los 60 años, mientras que es menor entre los 31 y los 50 años y en los mayores de 60.

La calidad de vida no se relaciona con las concentraciones de cortisol o ACTH, excepto el cortisol libre urinario (CLU) para las subcategorías de conducta alimentaria, agilidad mental o capacidad de concentración.

En un segundo estudio, los autores establecen unos valores de referencia con la población adulta ajustados a edad y sexo. En el 25% existe una moderada afectación de la calidad de vida y en el 41% se detecta un deterioro grave. Respecto a la población de referencia, para cada una de las subcategorías observamos que aproximadamente dos tercios de los casos tienen un afectación moderada o grave. Las mujeres tienen una mayor afectación que los hombres.

Los autores resaltan que la puntuación es mayor en mujeres que en hombres, lo cual refleja una menor calidad de vida y que afecta el entorno social, actividad sexual, capacidad física y conducta alimentaria. Las mujeres tienen todas las subcategorías afectadas y los hombres únicamente la capacidad física y la capacidad de concentración o agilidad mental. Como limitación de esta conclusión, hay que tener en cuenta que la población masculina se reduce a 11 casos con EC.

Clínica y fisiopatología

Destaca, en primer lugar, el trabajo de Mathioudakis et al.⁶, que compara la actividad hormonal con el tamaño del tumor y encuentra que no existe relación entre ellos. Incluso las manifestaciones clínicas pueden ser más discretas en los grandes tumores, por lo que puede ser difícil sospechar el hiperkortisolismo. De hecho, únicamente el cortisol plasmático y la ratio cortisol/ACTH son significativamente más

bajos en macro que en microadenomas. Los tumores de mayor tamaño tienen, además, menos fragilidad cutánea y menos debilidad muscular. Solo la cefalea es más frecuente en los macroadenomas.

Pecori Giraldi et al.⁷ analizan esta variabilidad en la capacidad secretora en respuesta a pruebas de estimulación y frenación. Comparan 72 tumores secretores de ACTH incubados con CRH o dexametasona (DXM). Como controles utilizan cultivos de células hipofisarias de rata. La gran variabilidad de la respuesta obtenida indica la existencia de múltiples fenotipos entre los pacientes con EC. Los controles no presentan esta variabilidad.

Consideraron como positiva una variación superior al 20% respecto a muestras no estimuladas y observaron que la ACTH aumentó en el 70% de los casos a las 4 h y en el 54% a las 24 h. Solo en la mitad de los casos la ACTH aumentó más del 50%.

La frenación con DXM solo es superior al 75% en la mitad de los casos, en el 30% no varía e incluso el 20% tiene un aumento paradójico.

Estos resultados reflejan la variabilidad de las respuestas in vivo a CRH y DXM que presentan los pacientes con EC.

La desmopresina (DDAVP) es capaz de estimular células corticotropas tumorales y, por tanto, distingue la EC del estado de pseudo-Cushing. Wang et al.⁸ estudian las respuestas a DDAVP y CRH antes de cirugía y una inmunohistoquímica (IHQ) para analizar la expresión del receptor del CRH (CRHR) y de los 3 subtipos de receptor de vasopresina (V1R, V2R y V3R).

Estos autores encuentran que V1R, V3R y CRHR se encuentran ampliamente expresados en todos los casos. Por contra, la expresión de V2R es muy variable y menor en macroadenomas. Las respuestas in vivo de ACTH a DDAVP se correlacionan con el tamaño tumoral y la expresión de V2R, pero no V1R o V3R. La respuesta de ACTH a CRH no se correlaciona con la expresión de CRHR. Los autores sugieren que los cambios en la respuesta a DDAVP en la EC se deben a la expresión de V2R por parte de estos tumores.

En cuanto a marcadores del pronóstico y agresividad de la EC, Evang et al.⁹ estudian las concentraciones de cadherina E y la expresión de su gen. La disminución de la expresión de esta proteína de membrana de las células epiteliales ha sido descrita en varios tipos de cáncer y se relaciona con su capacidad invasiva y el desarrollo de metástasis¹⁰. En somatotropinomas, esta baja expresión se ha relacionado con resistencia a los análogos de somatostatina¹¹. Para la IHQ se han utilizado 2 anticuerpos que reconocen epitopos intra y extracelulares. El dominio intracelular de la cadherina E muestra una tinción de membrana y también del núcleo. Con este anticuerpo podemos estudiar la fracción de cadherina E unida a la membrana y la que se ha internalizado hacia el núcleo. Con la tinción del dominio extracelular solo se analiza la fracción expresada en la membrana.

Dividen los casos en microadenomas, macroadenomas y síndrome de Nelson, como reflejo de la agresividad de los diferentes tumores. Se observa una diferencia significativa en la expresión nuclear, que se va haciendo más intensa conforme aumenta la agresividad.

La expresión de los genes de cadherina E y de proopiome-lanocortina (POMC) se ha relacionado con la distribución de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2773583>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2773583>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)