

# Ministerul Sănătății

## [Imprimare](#)

Ghid din 18/10/2010

Publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 799bis din 30/11/2010

**Intrare în vigoare: 30/11/2010**

**pentru diagnostic și tratament în boala Cushing**

### A. DIAGNOSTIC

#### Definiție

1. Boala Cushing definește totalitatea manifestărilor clinice consecutive hiperstimulării corticosuprarenalei cauzată de secreția excesivă și autonomă de ACTH de la nivelul unui adenom hipofizar.

Boala Cushing reprezintă cea mai frecventă formă a sindromului Cushing (aproximativ 70% dintre cazuri). Afecțiunea este mai frecventă la femei (raport femei/bărbați = 5-8/1). Vârsta medie a diagnosticului este 20-40 ani.

Majoritatea adenoamelor hipofizare secretante de ACTH sunt microadenoame (diametrul maxim < 10 mm; 80-90%). Sub 10% sunt macroadenoame (diametrul maxim  $\geq$  10 mm), frecvent invazive și cu extensie extraselară. Adenomul hipofizar secretant de ACTH malign este extrem de rar.

#### Criterii de diagnostic

A. Criterii clinice: orientative. Obezitate centripeta/vergeturi roșii-violacee/ facies pleoric/fragilitate vasculară cu petesii și echimoze la traume minime/miopatie proximală/fractură vertebrală de fragilitate/sindrom de heterosexualizare/HTA/depresie

În categoria pacienților susceptibili se încadrează:

- pacienți cu obezitate, depresie, diabet zaharat tip II, HTA, tulburări menstruale, osteoporoză secundară
- pacienți cu afecțiuni discordante cu vârsta (osteoporoză, hipertensiune arterială)
- copiii supraponderali cu hipotrofie staturală
- pacienții cu masă suprarenaliană de tip incidentalom
- pacienți cu simptome și semne clinice multiple și progresive ca evolutivitate care ar putea fi sugestive pentru excesul de glucocorticoizi

B. Dozări hormonale în ser sau/și urină: precizează diagnosticul pozitiv.

1. cortizol liber urinar (cel puțin două recoltări diferite), bazat pe anticorpi specifici sau prin HPLC. Se realizează din urină/24 ore conservată la rece (dar fără congelare).

2. 17-hidroxicorticosteroidi urinari, prin metoda Porter Silber - indică metabolismul cortizolului, dar și ai unor mineralocorticoizi.

3. testul de supresie overnight cu 1 mg de dexametazonă, cu dozare de cortizol seric.

4. testul de supresie cu 2 mg de dexametazonă/zi, 48 ore (în anumite situații), cu dozare cortizol seric și/sau cortizol liber urinar sau 17 hidroxicorticoizi urinari

5. cortizolul seric nocturn (la miezul nopții), cu cateter intravenos pus seara și pacient spitalizat minimum 48 ore

6. cortizol salivar la miezul nopții (cel puțin două recoltări diferite) (neimplementat în practica endocrinologică din România) presupune colectarea salivei între orele 23 și 24 în două seri diferite, proba fiind stabilă pentru mai multe săptămâni la temperatura camerei sau frigidier.

#### Diagnosticul pozitiv

Sindromul clinic este orientativ, deși în fazele avansate este extrem de sugestiv. Inițial semnele și simptomele sunt nespecifice, dar de regulă sunt progresive și ajung la un tablou florid, situație în care complicațiile majore sunt frecvente. Diagnosticul pozitiv al sindromului Cushing se bazează pe evidențierea secreției excesive și autonome de cortizol (probe hormonale efectuate în testele menționate).

Testarea inițială presupune efectuarea uneia din dozările hormonale nr. 1-5 (de la Criterii de diagnostic).

Cortizolul liber urinar în urina de 24 ore, în cel puțin 2 recoltări diferite (sau 17-hidroxicorticosteroidii).

Testul de supresie overnight cu 1 mg de dexametazonă presupune administrarea dexametazonei 1 mg în intervalul orar 23-24, cu dozarea cortizolului seric a doua dimineață, între orele 8 și 9. O valoare a cortizolului seric mai mare de 5  $\mu\text{g/dl}$  (140 nmol/l) caracterizează sindromul Cushing.

Testul de supresie cu 2 mg de dexametazonă/zi (0,5 mg la fiecare 6 ore), 48 ore. O valoare a cortizolului seric mai mare de 5  $\mu\text{g/dl}$  (140 nmol/l) caracterizează sindromul Cushing sau/și o valoare ridicată, nesupresată, de cortizol liber urinar sau/și 17-hidroxicorticosteroidi urinari. Pentru dozările urinare, vechiul test Liddle cerea o supresie > 50%, ceea ce asigură diagnosticul în majoritatea (70%), dar nu în toate cazurile. Dozarea cortizolului seric are o acuratețe mai mare decât dozările urinare. Nu se recomandă (conform consensului internațional) pentru diagnosticul de sindrom Cushing cortizolul seric sau plasmatic de-a lungul zilei, ACTH seric de-a lungul zilei, 17-ketosteroidii urinari, testul hipoglicemiei insulinice, explorări imagistice anterioare diagnosticului hormonal.

Confirmarea diagnosticului pozitiv. Se recomandă a fi făcută de endocrinolog, într-un centru de endocrinologie specializat. Se recomandă efectuarea unuia din testele menționate (nr. 3 - 4 din Criterii de diagnostic) și dozare de cortizol seric la miezul nopții.

Cortizolul seric la miezul nopții. Recoltarea se face la pacientul dormind sau la pacientul treaz, cu cateter intravenos pus înainte de culcare și spitalizare minim 48 ore. O valoare a cortizolului seric mai mare de 5  $\mu\text{g/dl}$  (140 nmol/l) la pacientul dormind sau mai mare de 7,5  $\mu\text{g/dl}$  (207 nmol/l) la pacientul treaz caracterizează sindromul Cushing.

În general, două teste negative exclud sindromul Cushing. De asemenea o valoare a cortizolului seric sub 1,8  $\mu\text{g/dl}$  (50 nmol/l) în testele de inhibiție și/sau la miezul nopții de regulă exclude sindromul Cushing.

În cazul în care testele sunt discordante între ele, se recomandă reevaluarea pacientului după 6 luni. În boala Cushing ciclică, cortizolul liber urinar este preferat altor metode.

Diagnostic diferențial al sindromului Cushing

Se face cu:

1. expunerea exogenă la glucocorticoizi (sindrom Cushing iatrogen).
2. condiții fiziologice asociate cu hipercorticism: sarcina (se preferă cortizolul liber urinar în loc de teste de dexametazonă)
3. condiții patologice asociate cu hipercorticism în absența sindromului Cushing (pseudo-Cushing): boli psihice (depresie, anxietate, sindrom obsesiv-compulsiv), diabet zaharat inadecvat controlat, alcoolism, obezitate severă. Deși testul de supresie cu dexametazonă 2 mg x 2 zile este preferat, are specificitate de numai 70% (mai ales la acutizarea unei psihoze ciclice).

Diagnosticul etiologic/etiopatogenic

Testele necesare pentru diagnosticul etiologic se recomandă a fi făcute de endocrinolog, numai la pacienții la care diagnosticul pozitiv este cert.

Dozarea ACTH a jeun, între orele 8 și 9, preferabil cu evitarea stresului puncției venoase. O valoare crescută este o regulă în sindromul Cushing prin ACTH ectopic.

Testul de supresie cu 8 mg dexametazonă (1 mg la fiecare 6 ore per os), 48 ore. Scăderea nivelului cortizolului seric sau/și a cortizolului liber urinar sau a 17-hidrocorticoizilor urinari  $\leq 50\%$  față de valoarea bazală pledează pentru boala Cushing. Lipsa inhibiției apare în tumorile suprarenale secretante de cortizol, în sindroamele paraneoplazice cu ACTH ectopic, dar și în unele cazuri cu boala Cushing, în special prin macroadenom hipofizar.

Diagnosticul diferențial între sindromul Cushing paraneoplazic prin ACTH ectopic și boala Cushing este adesea greu de efectuat și necesită teste speciale:

Testul la CRH presupune administrarea 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  CRH cu dozarea seriată a cortizolului și ACTH-ului. Creșterea ACTH cu 40-50% și a cortizolului cu 15-20% pledează pentru boala Cushing.

Cateterizarea sinusurilor venoase petroase cu testul la CRH, cu determinarea gradientului dintre concentrațiile ACTH-ului central/periferic ( $> 3$  sugestiv pentru boala Cushing) sau a gradientului dreapta/stânga; acesta din urmă oferă indicații asupra localizării adenomului în caz de lipsă a vizualizării imagistice a leziunii.

Imagistica

Explorările imagistice se efectuează după ce s-a precizat diagnosticul pozitiv de sindrom Cushing.

Rezonanța magnetică nucleară a zonei hipotalamo-hipofizare și suprarenale cu substanță de contrast (gadolinium) constituie examinarea de elecție. În boala Cushing aproximativ 40% sunt microadenoame hipofizare, uneori dificil de vizualizat; confuzia cu incidentalomurile hipofizare este posibilă. În boala Cushing RMN suprarenal arată hiperplazie, care uneori poate fi micro sau macronodulară. Aceași hiperplazie apare în sindromul Cushing paraneoplazic. O masă tumorală adrenală unilaterală cu atrofie contralaterală se întâlnește în sindromul Cushing prin adenoame secretante de cortizol.

Computer tomografia cu substanță de contrast are o sensibilitate mai mică decât examinarea RMN.

Ultrasonografia abdominală are sensibilitate mai redusă decât CT în evidențierea modificărilor glandelor suprarenale.

Imagistica funcțională

Scintigrafia suprarenală cu I131-colesterol are valoare limitată în diagnosticul formei etiopatogenice de sindrom Cushing.

Scintigrafia cu octreotid marcat este utilă pentru diagnosticul tumorilor cauzale de sindrom Cushing paraneoplazic și poate da unele indicații de tratament antitumoral.

Diagnosticul de certitudine. Adenomul hipofizar corticotrop, tumora secretantă de ACTH ectopic și tumora suprarenală secretantă de cortizol sunt certificate de examenul anatomopatologic și imunohistochimie pozitivă. Rareori există carcinoame hipofizare ACTH-secretante, dar unele adenoame hipofizare corticotrope pot avea mare putere de invazie locală și sunt dificil de tratat. Tumorile suprarenale secretante de cortizol sunt în majoritate benigne, dar pot fi și maligne.

În concluzie, în toate sindroamele Cushing clinica este similară, cu câteva excepții.

În sindroamele Cushing prin tumori suprarenale imagistica tipică arată o tumoră suprarenală pe o parte și atrofie suprarenală contralaterală, iar toate probele arată lipsa de supresie a cortizolului seric, iar ACTH seric este scăzut.

În boala Cushing există suprarenale de regulă suprarenale netumorale bilaterale, teste de supresie cu dexametazonă în doze mari reduc cortizolul seric, iar ACTH este crescut sau normal.

În sindromul Cushing paraneoplazic se evidențiază o tumoră extraadrenală și extrahipofizară, cortizolul seric este de regulă nesupresat de doze mari de dexametazonă și ACTH seric este în general crescut sau foarte crescut.

Complicații:

Complicațiile cauzate de excesul hormonilor corticosuprarenali constau în HTA, accident cerebro-vascular, insuficiență cardiacă, osteoporoză cu fracturi de fragilitate, diabet zaharat secundar, tromboze venoase, embolia pulmonară, infecții. În macroadenomul corticotrop extensia tumorală extraselară poate provoca sindroame neuro-oftalmice.

## B. GHID TERAPEUTIC

Obiective terapeutice

Tratamentul în boala Cushing are ca obiective normalizarea funcției axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, conservarea funcțiilor hipofizare și prevenirea și tratarea complicațiilor.

Tratamentul bolii Cushing se face de o echipă endocrinolog-chirurg-radioterapeut. Este supravegheat de medicul endocrinolog.

Metode și mijloace terapeutice

### 1. Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical reprezintă tratamentul de elecție al bolii Cushing și se referă fie la chirurgia hipofizei, fie la suprarenalectomia bilaterală.

Chirurgia hipofizară transsfenoidală. Se recomandă efectuarea chirurgiei transsfenoidale în centre specializate, cu experiență în domeniu și dotare tehnică corespunzătoare. Chirurgia transsfenoidală pentru microadenoame are rată înaltă de succes în centrele internaționale experimentate (85%) (majoritatea tumorilor corticotrope sunt microadenoame cu localizare intraselară). Tot în centre europene specializate se operează și hipofize cu adenomul nevizualizat imagistic, după ce un test la CRH combinat cu cateterizarea sinusurilor petroase este sugestiv pentru lateralizarea hipersecției de ACTH și se practică hemihipofizectomia, cu raportarea unei rate de succes. În macroadenoame cu sau fără extensie supraselară rata de succes scade la 25%.

Suprarenalectomia bilaterală totală este indicată ca alternativă în boala Cushing, ca și în sindromul Cushing paraneoplazic cu tumora cauzală rezecată incomplet sau nedepistată. De asemenea se practică dacă chirurgia hipofizară nu a avut succes. Se poate efectua pe cale laparoscopică.

Suprarenalectomia unilaterală este indicația de elecție pentru sindromul Cushing prin tumoră suprarenală secretantă de cortizol.

## 2. Radioterapia hipofizară pentru boala Cushing

Radioterapia convențională fracționată se efectuează în prezent cu echipamente pentru radioterapie supravoltată (accelerator linear sau cobalttron), eventual conformațională sau stereotaxică, sau radiochirurgie (gamma-knife sau cyber-knife). Este indicată ca terapie secundară pentru boala Cushing, mai ales prin tumori hipofizare invazive. Asigură controlul hipercortizolismului în 50 - 60% din pacienți la 3-5 ani. Se indică de asemenea în sindromul Nelson care a complicat suprarenalectomia bilaterală.

## 3. Tratamentul medicamentos

Tratamentul medicamentos este adjuvant.

Nu se cunosc preparate care să supreseze cu succes secreția autonomă de ACTH. Există mai multe clase de medicamente cu efect inhibitor asupra steroidogenezei suprarenale. Au indicație în cazurile severe pentru ameliorarea preoperatorie a efectelor hipercortizolismului sau în tumori nerezecabile. Se pot folosi:

a) ketoconazolul 400-1200 mg/zi în 2 prize cu creșterea progresivă a dozei

Reacțiile adverse constau în tulburări gastrointestinale, disfuncție gonadică și efecte toxice hepatice

b) metopiron 1-4 g/zi în 2-4 prize<sup>^E</sup>

Efectul se instalează lent, iar reacțiile adverse constau în ataxie, vertij, letargie, rash, hipertensiune arterială. Normalizarea cortizolemiei se obține în 50-70% din cazuri

c) o

DDD [Mitotane(R)] 6-12 g/zi în 3-4 prize<sup>^E</sup>. La acest preparat doza eficientă este aproape de doza toxică.

Reacțiile adverse constau în intoleranță digestivă, ataxie, confuzie. Instalarea efectului este lentă cu normalizarea cortizolemiei în aprox 80% din cazuri.

Chimioterapia nespecifică are o rată de succes mică în carcinoamele suprarenale sau hipofizare sau cu secreție paraneoplazică de ACTH. Sunt în investigație noi clase de medicamente de tip temozolomid sau inhibitori mTOR.

Evaluarea postoperatorie (clinic și hormonal) se realizează la 1, 3, 6, 12 luni și, apoi anual în caz de evoluție favorabilă. Evaluarea efectului radioterapiei se face la 1-3 ani. Evaluarea imagistică hipofizară se indică la 3-6 luni postoperator și apoi anual, mai ales la pacienții cu suprarenalectomie bilaterală, pentru detectarea apariției sindromului Nelson.

### Complicații postterapeutice

Complicațiile tratamentului chirurgical hipofizar sunt reprezentate de diabet insipid tranzitor (aproximativ 10% din cazuri) sau permanent, hipopituitarism, rareori complicații neurochirurgicale.

Complicațiile suprarenalectomiei bilaterale sunt reprezentate de insuficiența suprarenală cronică și sindromul Nelson. Sindromul Nelson definind hiperplazia reactivă a celulelor corticotrope survine în 8-29% din cazuri după suprarenalectomia bilaterală și necesită chirurgie hipofizară sau radioterapie.

Complicațiile radioterapiei sunt insuficiența hipofizară, arahnoidita optochiasmatică, dublarea riscului cumulativ de tumori cerebrale la 20 ani după radioterapie (1-2%), creșterea riscului de accidente cerebro-vasculare (controversat).

Complicațiile tratamentului medicamentos se referă la insuficiența corticosuprarenală ce impune ajustarea dozei.

Criterii de eficiență terapeutică sunt:

1. Normalizarea producției de cortizol
2. Absența recurenței/progresiei tumorale
3. Prevenirea și vindecarea complicațiilor

### Prognostic

Prognosticul quo ad vitam este bun la pacienți cu rezecție completă a adenomului. Comparativ cu populația generală, speranța de viață a pacienților cu sindrom Cushing rămâne scăzută.

Prognosticul quo ad integrum depinde de persistența sau recidiva excesului de hormoni corticosuprarenali, asocierea hipopituitarismului și evoluția complicațiilor.

<sup>^E</sup> Centre specializate din Europa

Adaptat pentru România după ghidurile internaționale:

The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab 93: 1526-1540, 2008

Treatment of ACTH-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab.93(7):2454-62, 2008