

## SUPRESION NOCTURNA CON ALTA DOSIS DE DEXAMETASONA Y TEST DE METOPIRONA EN EL DIAGNOSTICO ETIOLOGICO DEL SINDROME DE CUSHING

MARIA A. ROSSI, RAUL A. CHERVIN, OSCAR D. BRUNO

*División Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires*

**Resumen** El síndrome de Cushing (SC) es un trastorno grave aunque curable para el que se han propuesto diferentes estrategias de diagnóstico etiopatogénico. Entre ellas, los tests que exploran la regulación de la secreción de cortisol son de gran utilidad aunque no existe homogeneidad de criterios respecto a la elección de los mismos. En este estudio se investigaron 61 pacientes de 13-61 años con SC, quienes fueron clasificados según hallazgos quirúrgicos, patológicos y evolución post-tratamiento, en: de origen pituitario 41, por tumor adrenal 16 y SC ectópico 4. En la totalidad de los pacientes se realizó una prueba de inhibición de la cortisolemia con una dosis nocturna de 8 mg de dexametasona. En 43 de ellos, se efectuó además un test de metopirona con medición de 11-desoxicortisol sérico. Ambas pruebas evidenciaron valores elevados de sensibilidad, especificidad, índice de validez y poder predictivo positivo, obteniéndose los porcentajes mayores (97, 100, 98 y 100%, respectivamente) con su empleo conjunto. El uso combinado de ambos tests constituye un medio simple y con elevados criterios de validez para el diagnóstico etiológico del SC.

**Palabras clave:** hipercortisolismo, prueba dexametasona, prueba metopirona, síndrome de Cushing

El diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing (SC), constituye uno de los problemas más complejos dentro de la endocrinología. Con las nuevas técnicas para la determinación de ACTH, las pruebas bioquímicas y los estudios por imágenes, se pueden separar con bastante certeza los síndromes de Cushing ACTH-independientes, producidos por tumores adrenales (TA) secretores de cortisol<sup>1</sup>. Sin embargo, en el grupo de síndromes ACTH-dependientes, el diagnóstico diferencial entre origen pituitario [enfermedad de Cushing (EC)] y secreción ectópica de ACTH y/o CRH [síndrome de Cushing ectópico (SCE)] pue-

de ser problemático. Ello se debe a las respuestas variables que estos últimos pueden presentar en la evaluación dinámica del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal<sup>2-3</sup>, a la dificultad para detectar la localización tumoral ectópica clínica o radiológicamente<sup>4</sup> y al hecho que, en aproximadamente 40% de las EC, un microadenoma pituitario puede escapar a la resolución de la resonancia nuclear magnética<sup>5</sup>.

Por todo ello, la combinación de tests bioquímicos dinámicos constituye una excelente base para orientar la realización de estudios adicionales o para sustentar una propuesta terapéutica en condiciones de difícil diagnóstico. El propósito de este estudio fue evaluar la sensibilidad, especificidad, índice de validez y valor predictivo positivo de las pruebas de metopirona (MP) y supresión nocturna con 8 mg de dexametasona (Dx), separadas y combinadas, en el diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing.

-----  
Recibido: 22-III-95

-----  
Aceptado: 4-VII-1996

Dirección postal: Dra. María A. Rossi, División Endocrinología, Hospital de Clínicas, Avda. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina

## Pacientes y Métodos

Se investigaron 61 pacientes (51 mujeres y 10 hombres) entre 13 y 61 años de edad con signos y síntomas de hipercortisolismo. El diagnóstico positivo de SC se confirmó mediante la realización de un test de Nugent y/o determinación de cortisol libre urinario (CLU) en una muestra horaria vespertina y/o de cortisol libre urinario en orina de 24 hs y/o medición de 17-hidroxicorticosteroides (17-OHCS) urinarios, demostrándose la presencia de valores elevados de esteroides y/o falta de supresión adecuada de los mismos con dexametasona. Estos estudios fueron efectuados en la siguiente forma:

a) Test de Nugent: Se administró 1 mg Dx a las 23 hs efectuándose una extracción de sangre a las 8 hs del día siguiente para determinación de cortisol sérico. Se consideró supresión normal una disminución a menos de 5,0 µg/dl; valores entre 5,0 y 10,0 fueron considerados dudosos y mayores de 10,0 µg/dl confirmatorios de SC<sup>6</sup>.

b) CLU vespertino: Se descartó la orina de las 22 hs y se recolectó la muestra emitida a las 23 hs en un recipiente conteniendo 100 mg de ácido bórico; se consideró normal una excreción menor de 30 ng de cortisol por mg de creatinina<sup>7, 8</sup>.

c) CLU o 17-OHCS en orina de 24 hs: se realizó una recolección de toda la cantidad de orina emitida desde las 8 hs (micción descartada) de un día hasta las 8 hs (micción incluida) del siguiente. Se aceptaron como normales valores de 20-90 µg/24 hs para CLU y de 3-8 mg/24 hs para 17-OHCS.

Para el diagnóstico etiológico se realizó un test de supresión nocturno con 8 mg Dx (n = 61), un test oral de MP clásico (n = 23) o nocturno (n = 20) y determinación de ACTH plasmático (n = 53). Los estudios dinámicos fueron efectuados como se describe a continuación:

### 1) Prueba de metopirona

a) Clásica en 6 dosis: se obtuvo una muestra basal de sangre a las 8 hs, administrando luego 0,5 gm de MP en forma horaria durante 6 horas (3 gm en total) y se tomó otra muestra de sangre a las 16 hs, determinándose 11-desoxicortisol (11-DC) en ambas muestras. El test se realizó en 23 pacientes: 17 EC, 5 TA (4 adenomas y 1 carcinoma) y 1 SCE.

b) Nocturna en una sola dosis: se obtuvo una muestra basal a las 8 hs, se administró una única dosis de 30 mg de MP por kg de peso con un vaso de leche a las 23 hs y se extrajo otra muestra de sangre a las 8 hs del día siguiente. Se midió 11-DC en ambas muestras. Este test se realizó en 20 pacientes: 13 EC, 5 TA (4 adenomas y 1 carcinoma) y 2 SCE.

Once voluntarios (9 mujeres y 2 hombres) de 18 a 46 años de edad, normopesos, sanos y sin antecedentes de

toma de medicamentos sirvieron de controles para el test clásico y otros 8 voluntarios (3 mujeres y 5 hombres) de 27 a 46 años, para el nocturno.

### 2) Prueba de supresión nocturna con 8 mg Dx:

El test se realizó en los 61 pacientes comparando la concentración de cortisol plasmático a las 8 hs, antes y después de administrar 8 mg Dx, en única dosis, a las 23 hs; una supresión de la cortisolemia mayor de 50% con respecto a la concentración basal fue considerada compatible con el diagnóstico de enfermedad de Cushing. En 43 de los 61 pacientes se realizó además la prueba de metopirona. Todos los pacientes fueron investigados en forma ambulatoria, con la excepción de 3 portadores de carcinomas adrenales y 1 de carcinoma medular tiroideo quienes, dado su mal estado general, fueron evaluados durante su hospitalización.

El diagnóstico etiológico fue completado con diversos procedimientos radiológicos (tomografía computada adrenal, pituitaria o de tórax, resonancia nuclear magnética de hipófisis) y la asignación etiológica definitiva se realizó luego de efectuados los procedimientos terapéuticos indicados (adenomectomía transesfenoidal, adrenalectomía o toracotomía), tomando en consideración el hallazgo quirúrgico, diagnóstico anatomopatológico y/o evolución clínica.

De acuerdo a los mencionados criterios, los 61 pacientes fueron clasificados como enfermedad de Cushing 41; tumores adrenales 16 (11 adenomas y 5 carcinomas) y síndrome de Cushing ectópico 4 (2 carcinoides bronquiales y 2 carcinomas medulares de tiroides).

La determinación de cortisol se realizó por radioinmunoanálisis (RIA) usando un kit comercial (DPC, Los Angeles, CA) en forma directa en suero o previa extracción de muestras urinarias con diclorometano. La medición de 11-DC sérico se realizó en forma directa en las muestras basales y sobre una dilución apropiada (1/10 a 1/50) en las muestras post-estímulo con metopirona, empleando un kit de RSL (Carson, CA). La determinación de ACTH plasmático se realizó sobre una muestra sanguínea recogida con ácido etilendia-minotetracético (EDTA) en un tubo de poliestireno frío, centrifugada, separada y congelada de inmediato; se utilizaron para esta medición kits de RSL o de CEA-SORIN. La determinación de 17-OHCS urinarios fue realizada siguiendo el método de Porter y Silber<sup>9</sup>.

Para la evaluación de los tests diagnósticos dinámicos empleados, se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E), índice de validez (IV) ("diagnostic accuracy") y valor predictivo positivo (VPP) para las pruebas de metopirona y de supresión con altas dosis de dexametasona, de acuerdo a Sackett y colaboradores<sup>10</sup>, empleando las siguientes fórmulas:

$$S = \frac{VP}{VP + FN} \times 100 \quad E = \frac{VN}{VN + FP} \times 100$$

$$IV = \frac{VP + VN}{N} \times 100 \quad VPP = \frac{VP}{VP + FP} \times 100$$

N = población general considerada; VP = verdadero positivo; VN = verdadero negativo; FN = falso negativo; FP = falso positivo.

Los cálculos estadísticos fueron realizados con un programa ABstat (Copyright 1984, Anderson-Bell Co), realizándose las comparaciones de grupos mediante el uso del test t de Student.

## Resultados

En la Tabla 1 se representan los promedios, desvíos standard y rango de valores hallados para los tests confirmatorios del diagnóstico de síndrome de Cushing. En todos los pacientes se efectuó uno o más de los tests reseñados: en 45/61 casos el diagnóstico fue corroborado por el resultado anormal del test de Nugent (en 22/45 se constató además la presencia de valores elevados de CLU de 24 hs y en 27/45 un incremento en la excreción vespertina de CLU de 22-23 hs); en 3/45 pacientes el test de Nugent fue considerado dudoso (valores post-Dx: 7,4, 9, 6 y 9,2 µg/dl) y el diagnóstico de SC fue confirmado por elevación de los valores de CLU de 24 hs. En los 13 casos restantes del total de 61, el diagnóstico positivo de SC se confirmó por la demostración de aumento en la excreción de CLU de 24 hs en 1 paciente, por incremento del valor de CLU de 22-23 hs en 2 y por ambos en 2; en 7 pacientes el diagnóstico fue confirmado por el aumento

en la excreción de 17-OHCS urinarios en 24 horas y, finalmente, en 1 caso con SCE el diagnóstico se corroboró por cortisol sérico aumentado y no supresible con 8 mg Dx (33,4 y > 50,0 µg/dl, respectivamente).

Según ilustra la Fig. 1, los resultados de la determinación de ACTH plasmático fueron 10-840 pg/ml (n = 37) en EC, no detectable - 46 pg/ml (n = 13) en TA y 157-235 pg/ml (n = 3) en SCE.

Con respecto a la prueba de Metopirona, en los sujetos controles se comparó la respuesta en 11-DC entre las pruebas efectuadas en forma clásica vs nocturna, no observándose diferencias significativas entre ambas, ya que los valores correspondieron a 151 ± 53 vs 202 ± 74 ng/ml, respectivamente (media ± DS), a partir de concentraciones basales que oscilaron de 1 a 9 ng/ml. Esto llevó a constituir un solo grupo de referencia con 19 sujetos controles cuya respuesta a la MP fue de 150 ± 46 ng/ml (rango: 95 a 259). En base a estos valores, concordantes con datos previamente publicados<sup>11</sup>, se consideró una respuesta positiva a la MP cuando el 11-DC post-estímulo fue mayor de 90 ng/ml, a partir de valores basales menores de 9 ng/ml.

Con la prueba de MP clásica, los pacientes con enfermedad de Cushing probada mostraron un basal de 11-DC de 6 ± 2 y post-MP de 206 ± 102 ng/ml, en tanto que los pacientes estudiados con la prueba nocturna arrojaron un basal de 7 ± 3 y post estímulo de 247 ± 133, diferencias no significativas que también llevaron a conformar un solo grupo. En la Fig. 2 están representadas las respuestas en 11-DC sérico a la MP. Los pacientes con enfermedad de Cushing (grupo conjunto) presentaron valores basales de 6 ± 3 con una elevación de los mismos a 224 ± 116 ng/ml, luego de la metopirona; sólo 3 de ellos tuvieron valores post-MP inferiores a 90 ("falsos negativos"). Por

TABLA 1.— Resultados de los estudios para diagnóstico positivo de síndrome de Cushing

	F post 1 mg Dx µg/dl	CLU µg/24 hs	CLU 22-23 hs ng/mg cr.	17-OHCS mg/24 hs
media ± DS	21,3 ± 8,1	498 ± 448	220 ± 142	21,5 ± 8,9
rango	7,4 - 43,0	103 - 2307	44 - 523	12,5 - 37,2
n:	48	25	31	7
v.r.:	< 5,0	< 100	0 - 30	3 - 8

F: cortisol sérico; cr: creatinina

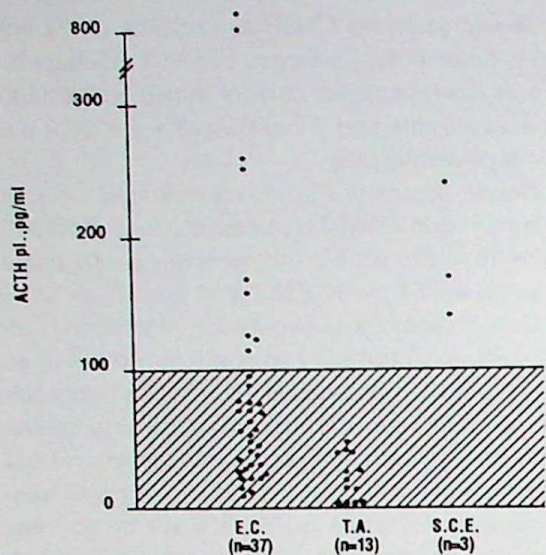


Fig. 1.— Concentración de ACTH plasmático en 53 pacientes con diferentes causas de síndrome de Cushing.

el contrario, en los sujetos con síndrome de Cushing de origen adrenal las respuestas fueron inferiores a 62 ng/ml, tanto con el test clásico como con el nocturno; sólo 1 paciente con carcinoma adrenal evidenció un valor post-MP elevado, a partir de una concentración basal muy alta (405 ng/ml) reflejando la secreción esteroidea

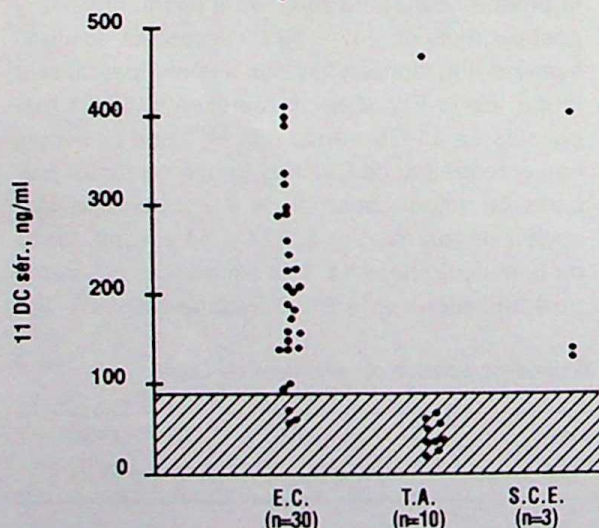


Fig. 2.— Concentración de 11-desoxicortisol sérico post-metopirone en 43 pacientes portadores de síndrome de Cushing de diferentes causas. Los valores ubicados en la zona rayada son considerados hiporrespuestas.

anárquica que puede observarse en estos tumores. Los 3 pacientes con SCE estudiados evidenciaron concentraciones de 11-DC post-MP similares a las halladas en la EC; uno de los pacientes con SCE por carcinoma medular de tiroides arrojó un valor de 141 pero a partir de una concentración basal elevada (126 ng/ml), para la que no encontramos una explicación satisfactoria.

En referencia a la prueba de supresión nocturna con 8 mg Dx (Fig. 3), 35 de los 41 pacientes con EC suprimieron el valor de cortisol a menos del 50% de su basal (= supresión mayor del 50%). Sólo 6 mostraron falta de respuesta ("falsos negativos"). La repetición de la prueba en estos pacientes (sospechados de presentar EC por otros estudios) mostró una supresión adecuada en 4 (a 22, 26, 8 y 11% de sus basales) en tanto que los 2 restantes continuaron evidenciando ausencia de supresión. No se obtuvo supresión significativa en ninguno de los 16 pacientes con TA ni en los 4 pacientes con SCE.

Cuarenta y tres pacientes fueron estudiados con ambas pruebas y, en 34 de ellos, las mismas fueron concordantes en lo que se refiere a la orientación etiopatogénica más tarde confirmada. En la Tabla 2, podemos observar los casos en los que encontramos discordancia entre ambos tests. En los pacientes 1 y 2 se comprobó pobre respuesta

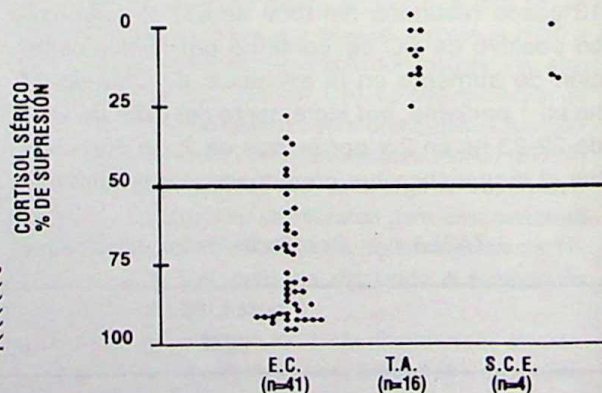


Fig. 3.— Porcentaje de supresión del cortisol sérico con el test nocturno de 8 mg Dx en 61 pacientes con hipercortisolismo de diversa etiología. La línea llena horizontal representa el valor mínimo de supresión compatible con el diagnóstico de enfermedad de Cushing.

TABLA 2.— Resultados discordantes de tests de metopirona y supresión nocturna con 8 mg Dx en 9 pacientes con síndrome de Cushing

Paciente	Dx-8 mg F, µg/dl		MP 11-DC, ng/ml		Diagnóstico
	basal	post	basal	post	
1	25,1	9,9	7,5	71,0	EC
2	23,4	1,7	6,5	50,0	EC
3	28,0 (39,0)	18,0 (4,2)	5,7	61,2	EC
4	34,0 (28,5)	19,0 (6,2)	4,8	195,0	EC
5	10,8 (19,5)	6,6 (5,0)	5,4	99,0	EC
6	23,4 (25,5)	15,4 (2,6)	5,5	417,0	EC
7	34,0 (29,0)	22,2 (25,7)	8,5	142,0	EC
8	25,0 (37,5)	21,5 (25,0)	9,7	130,0	SCE
9	64,9 (76,9)	56,2 (68,3)	15,6	408,0	SCE

Los valores entre paréntesis representan los resultados obtenidos con la repetición del test.

a la metopirona en tanto que los pacientes 4 a 9 no suprimieron en forma adecuada con alta dosis de dexametasona. El paciente 3 respondió inicialmente en forma negativa a ambas pruebas configurando un patrón compatible con origen adrenal del síndrome. En los pacientes 3 a 9 se repitió el test de supresión con alta dosis de DX: en los sujetos 3 a 6 la supresión de cortisol fue mayor del 50%, compatible con enfermedad de Cushing. Los 3 restantes mantuvieron su patrón no supresible y fueron evaluados con otras determinaciones y con los estudios por imágenes correspondientes: de ellos, 2 fueron finalmente clasificados como SCE (hallazgos por imágenes) y el restante como EC luego de exploración pituitaria indicada sobre la base del test de MP, con resección exitosa de un adenoma corticotropo.

Los valores de sensibilidad, especificidad, índice de validez y valor predictivo positivo de la prueba de MP para el diagnóstico de EC fueron de 90, 85, 88 y 93% respectivamente. Por su parte, la prueba de supresión nocturna con alta dosis de Dx realizada en el mismo grupo de pacientes brindó una S de 83%, E de 100%, IV 88% y un VPP de 100%. Si consideramos la totalidad de 61 pacientes a los que se les efectuó la prueba

de supresión con Dx, los valores correspondientes a S, E, IV y VPP fueron 85, 100, 90 y 100%, respectivamente; con la repetición del test en los 6 pacientes previamente mencionados y en 2 con SCE, la S y el IV incrementaron a 95 y 97%, respectivamente. Los valores de sensibilidad y especificidad para ambas pruebas combinadas aparecen superiores, aunque no significativos desde el punto de vista estadístico, a los obtenidos para cualquiera de ellas por separado: S 97, E 100. (Tabla 3).

TABLA 3.— Criterios de validez de los tests de metopirona y supresión nocturna con 8 mg Dx para el diagnóstico de enfermedad de Cushing

Prueba	N	S %	E %	IV %	VPP %
MP	43	90	85	88	93
Dx-8 mg	43	83	100	88	100
Dx-8 mg	61	85 (95)	100	90 (97)	100
Dx-8 mg + MP	43	97	100	98	100

Los valores entre paréntesis representan la repetición del test en los casos falsos negativos (ver texto).

## Discusión

El SC es un trastorno grave y potencialmente letal que, con un diagnóstico y tratamiento adecuados, puede en la mayoría de los casos revertir espectacularmente. La decisión terapéutica reposa en gran medida en los resultados de los test bioquímicos que son imprescindibles para determinar, junto a los estudios por imágenes, la etiología del síndrome. En esta serie, la medición de ACTH no brindó una orientación etiológica clara en la mayoría de pacientes con TA, así como en 3 pacientes con EC quienes tenían valores bajos, sugestivos de origen adrenal. Este tipo de resultados en el SC ha sido relatado con el empleo de RIA con anticuerpos policlonales, como los utilizados en nuestro caso. Por el contrario, el uso de sistemas ultrasensibles con anticuerpos monoclonales (que resultan de costos elevados para su uso rutinario en nuestro medio) permite separar mucho mejor las variantes ACTH-dependientes e independientes, aunque comporta la posibilidad de no detectar elevaciones producidas por la cosecreción de otros péptidos de la proopiomelanocortina (POMC) en el SCE<sup>12</sup>.

Dadas las limitaciones señaladas con la determinación de ACTH para el diagnóstico etiológico de SC, es habitual la realización de tests que exploran la afectación del sistema de feedback que controla el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Su interpretación se ha basado en la persistencia de cierta supresibilidad por altas dosis de dexametasona y de estimulación por metopirona en la EC, en contraposición a su escasa o nula respuesta en casos de hipercortisolismo por TA y en el SCE. Sin embargo, esta noción ha sido controvertida por el hallazgo de respuestas anómalas en pacientes con SCE producido por carcinoides que pueden simular el patrón habitual de datos hallados en la EC<sup>2, 13</sup>. El test más empleado para el diagnóstico etiológico en el SC ha sido el de Liddle con 8 mg/día de Dx durante 48 hs, cuya línea de corte para separar EC de TA y SCE es de 50% de supresión respecto del basal<sup>14</sup>. Aron et al.<sup>15</sup> diseñaron un test con única dosis nocturna de 8 mg Dx y resultados comparables a los del test de Liddle; publicaciones posteriores confirmaron dichas conclusiones<sup>16, 17</sup>. Dichek y col.<sup>18</sup>, con mayor número de muestras basales y post-Dx y modificando en ambas pruebas la línea de corte, logran una sensibilidad de

91% y una especificidad de 100%. Sin embargo, cuando se producen resultados confusos, la sensibilidad puede aumentar hasta 94% con una especificidad y VPP de 100% meramente repitiendo el test en su versión original, mucho más práctica y económica<sup>16</sup>. El uso del test de metopirona en el diagnóstico del SC fue propuesto por Sparks et al.<sup>11</sup>; su técnica fue utilizada en un grupo de pacientes del presente estudio, midiendo 11-DC sérico en lugar de 17-OHCS urinarios. El test fue luego simplificado administrando una dosis nocturna única de MP y determinando 11-DC sérico al día siguiente a las 8 hs<sup>19, 20</sup>.

Existen diversas opiniones respecto a estos estudios para el diagnóstico etiológico de SC. Kaye y Crapo<sup>1</sup> apoyan el uso de la prueba nocturna con 8 mg Dx en reemplazo del test de Liddle y concluyen que, de demostrarse su utilidad en pacientes ambulatorios, el test nocturno debería pasar a ser el estudio de elección; al respecto, nuestro grupo aclaró<sup>21</sup> que en su publicación original<sup>16</sup> el test había sido realizado ambulatoriamente, lo que le brinda el valor adicional requerido. Por otro lado, Carpenter<sup>22</sup> y Schteingart<sup>23</sup> apoyan el uso de ambas pruebas, señalando este último que la metabolización rápida de la metopirona y dexametasona que se produce en algunos pacientes puede inducir resultados contrarios a lo esperado. Finalmente, Sindler y colaboradores<sup>24</sup> prefieren la prueba de metopirona ya que les permitiría separar correctamente el síndrome de ACTH ectópico; esto puede deberse por un lado a que efectúan la prueba de supresión de Liddle con medición de cortisol libre urinario lo que expone al error en la recolección de la muestra, y por otro a que su único paciente con SCE no estimula con metopirona, contrariamente a lo hallado en los dos carcinoides estudiados por nosotros. Estas diferencias son comunes de encontrar dado el ya mencionado comportamiento irregular de estos síndromes frente a las pruebas bioquímicas. En la tabla 4 se pueden observar los resultados de la evaluación de los criterios de validez de los test diagnósticos, comparativamente con datos obtenidos de la literatura. Si bien Tyrrell et al.<sup>17</sup> obtienen mayor sensibilidad y eficacia diagnóstica, sus valores no difieren mayormente de los nuestros.

En el presente estudio, se encontró discordancia entre ambos tests en 9 de 43 pacientes, lo que pudo ser debido a variaciones en la absorción

TABLA 4.— Resultados comparativos de criterios de validez de los tests de metopirona y de supresión con alta dosis de dexametasona

Test	Referencia	S	E	IV	VPP
		%	%	%	%
Dx-8 mg (F ur.)	Sindler et al <sup>24</sup>	78	86	81	-
Dx-8 mg (F pl.)	Tyrrell et al <sup>17</sup>	92	100	93	100
Dx-8 mg (F pl.)	Presente estudio	85	100	90	100
MP (11-DC pl.)	Sindler et al <sup>24</sup>	100	100	100	-
MP (11-DC pl.)	Presente estudio	90	85	88	93

Los números entre paréntesis representan citas bibliográficas

intestinal de la metopirona o de la dexametasona ocasionando menores niveles plasmáticos y de biodisponibilidad de la droga. Estos factores podrían ser parcialmente controlados determinando los niveles plasmáticos de Dx o de cortisol post-MP y correlacionándolos con el grado de supresión o de estimulación producido. Puede concluirse que la realización de ambas pruebas parece ser más útil que la de cada una por separado para diferenciar EC de SCE. En los casos en que hubo coincidencia pudimos indicar el abordaje quirúrgico con mayor certeza, aún en ausencia de una imagen clara de adenoma pituitario en los estudios por imágenes, mientras que el hallazgo de discordancia llevó a la búsqueda de un síndrome de ACTH ectópico, hallado en dos pacientes de la presente serie<sup>25</sup>. Dada la dificultad actual para la obtención de metopirona sugerimos, en casos de dudosa supresión con 8 mg Dx, repetir sistemáticamente un segundo test nocturno que puede contribuir a aclarar el panorama en muchos casos.

Ultimamente, se ha preconizado el uso diagnóstico del cateterismo selectivo de senos petrosos inferiores, con estímulo de CRH y medición de ACTH plasmático, para la localización funcional de microadenomas causales de EC<sup>26</sup>. Sin embargo, se trata de una técnica costosa y no exenta de riesgos<sup>27</sup> y el uso de CRH se halla limitado a escasos centros de investigación. Por ello, dicho procedimiento debe reservarse para situaciones especiales en las que no se ha podido determinar el diagnóstico definitivo con los procedimientos habituales. Entre estos últimos, el test de supresión nocturna con 8 mg Dx combi-

nado con el test de metopirona, continúan conservando una gran potencia diagnóstica que permite resolver el diagnóstico etiológico del SC en la gran mayoría de los casos.

### Summary

*Validity of nocturnal high dose dexamethasone and metyrapone tests for the etiological diagnosis of Cushing syndrome*

Different approaches are used to determine the cause of Cushing's syndrome (CS). In this study we evaluated the validity of nocturnal high dose dexamethasone and metyrapone tests in patients with CS of different etiology. A total of 61 patients (51 women, 10 men), aged 13-61, were studied. Definitive etiological diagnosis was established on imaging, surgical and pathological findings, and/or the clinical evolution after treatment. On that basis, the patients were classified as follows: 41 with Cushing's disease, 16 with adrenal tumors (11 adenomas and 5 carcinomas) and 4 with ectopic CS. Nocturnal dexamethasone (8 mg) test was carried out in all the patients; in 43 out of the 61 patients, 11-deoxycortisol responses to metyrapone were also determined. The sensitivity, specificity, accuracy and positive predictive power for the diagnosis of pituitary CS were calculated for both tests. For the nocturnal dexamethasone test, values were 85, 100, 90 and 100%, respectively (n = 61); the sensitivity and specificity increased to 95 and 97% by repeating the test in six false negative patients. Results for the metyrapone test were 90, 85, 88 and 93%, respectively (n = 43). When both tests were considered together, the values were 97, 100, 98 and

100% higher, although not significantly, than those for each separate test (n = 43). In conclusion, we believe that the combination of metyrapone and nocturnal high dose dexamethasone tests carried out on an outpatient basis has enough sensitivity, specificity, diagnostic accuracy and positive predictive value to be employed as an easy and low cost strategy in the etiological diagnosis of CS.

## Bibliografía

1. Kaye TB, Crapo L. The Cushing's syndrome: An update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1990; 112: 434-44.
2. Becker M, Aron DC. Ectopic ACTH syndrome and CRH-mediated Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin NA* 1994; 23: 585-606.
3. Leinung MC, Young WF Jr, Whitaker MD, Scheithauer BW, Trastek VF, Kvols LK. Diagnosis of corticotropin-producing bronchial carcinoid tumors causing Cushing's syndrome. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1314-21.
4. De Stephano DB, Lloyd RB, Schteingart DE. Cushing's syndrome produced by a bronchial carcinoid tumor. *Human Pathol* 1984; 15: 890-2.
5. Doppman JL, Frank JA, Dwyer AJ, et al. Gadolinium DTPA enhanced MR imaging of ACTH-secreting microadenomas of the pituitary. *J Comput Assist Tomogr* 1988; 12: 728-35.
6. Nugent CA, Nichols T, Tyler FH. Diagnosis of Cushing's syndrome. Single dose dexamethasone suppression test. *Arch Intern Med* 1965; 116: 172-6.
7. Contreras LN, Hane S, Tyrrell B. Urinary cortisol in the assessment of pituitary-adrenal function: Utility of 24-hour and spot determination. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 965-9.
8. Contreras LN, Masini AM, Rossi MA, Bruno OD. Spot urinary cortisol in assessing circadian variability in patients with Cushing's syndrome (CS), obesity, hyper and hypothyroidism. *Journées Internationales Henri-Pierre Klotz d'Endocrinologie Clinique*, Paris, 1988.
9. Porter CC, Silber RH. A quantitative color reaction for cortisone and related 17, 21-dihydroxy-ketosteroids. *J Biol Chem* 1950; 185: 201-7.
10. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. The interpretation of diagnostic data. In: *Clinical Epidemiology*. Boston: Little, Brown 1985, p 59.
11. Sparks LL, Smilo RP, Palatos FC, Forsham PH. Experience with a rapid oral metyrapone test and the plasma ACTH content in determining the cause of Cushing's syndrome. *Metabolism* 1969; 18: 175-92.
12. Findling JW. Clinical application of a new immunoradiometric assay for ACTH. *The Endocrinologist* 1992; 2: 360-5.
13. Howlett TA, Drury LP, Perry DL, Doniach I, Rees LH, Besser GM. Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: Comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin Endocrinol* 1986; 24: 699-713.
14. Liddle GW. Test of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1960; 20: 1539-61.
15. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB, Fitzgerald PA, Forsham PH. The overnight high-dose dexamethasone suppression test: a rapid method of differential diagnosis in Cushing's syndrome. *Horm Res* 1980; 13: 334.
16. Bruno OD, Rossi MA, Contreras LN, et al. Nocturnal high-dose dexamethasone suppression test in the aetiological diagnosis of Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol* 1985; 109: 158-62.
17. Tyrrell JB, Findling JW, Aron DC, Fitzgerald PA, Forsham PH. An overnight high-dose dexamethasone suppression test for rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 104: 180-6.
18. Dichek HL, Nieman LK, Oldfield EH, Pass HI, Malley JD, Cutler GB. A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test and the overnight 8 mg dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 418-22.
19. Jubiz W, Wayne Meikle A, West CD, Tyler FH. Single-dose metyrapone test. *Arch Intern Med* 1970; 125: 472-4.
20. Spiger M, Jubiz W, Wayne Meikle A, West CD, Taylor FH. Single-dose metyrapone test. *Arch Intern Med* 1975; 135: 698-700.
21. Bruno OD, Rossi MA, Contreras LN. Diagnosis of Cushing's disease (letter to the editor). *Ann Intern Med* 1990; 113: 807.
22. Carpenter PC. Diagnostic evaluation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin NA* 1988; 17: 445-72.
23. Schteingart DE. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin NA* 1989; 18: 311-38.
24. Sindler BH, Griffing GT, Melby JC. The superiority of the metyrapone test versus the high-dose dexamethasone test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1983; 74: 657-62.
25. Bruno OD, Estivariz F, Contreras LN, De Nicola A, Rossi MA. Regulación de la secreción de cortisol en el síndrome de ACTH-ectópico por carcinoma bronquial. *Medicina (Buenos Aires)* 1987; 47: 609.
26. Findling JW, Doppman JL. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin NA* 1994; 23: 511-37.
27. Miller DL, Doppman JL, Peterman SB, et al. Neurologic complications of petrosal sinus sampling. *Radiology* 1992; 185: 143-7.