

SÍNDROME DE CUSHING ACTH DEPENDIENTE, SECRECIÓN ECTÓPICA: DESARROLLO DE UN CASO

ESTEFANÍA PUSTILNIK,* RAQUEL DOBRY, LILIAN ANCA, MARÍA ISABEL LÓPEZ, SALVADOR BAYO, ADRIÁN GONZÁLEZ

Servicio de Endocrinología, Hospital Español, Rosario, Argentina

Resumen

Se presenta el caso de un paciente varón de 32 años, derivado a nuestro servicio para evaluación de cuadro de 8 meses de evolución caracterizado por edema y rubicundez facial, obesidad central, edema en miembros inferiores e hipertensión arterial, compatible con síndrome de Cushing clínico. Aportaba estudios previos con cortisol sérico 29,8 y 33 µg/dl (determinaciones realizadas con un mes de diferencia), ACTH 72,8 pg/ml, cortisol salival 2,1 µg/dl, cortisol libre urinario (CLU) 993,4 µg/24 hs. Los estudios imagenológicos (ecografía doppler renal, TAC de abdomen y pelvis c/contraste oral y e.v., TAC de cráneo s/contraste y RMI de cráneo c/contraste e.v.) no aportaron datos relevantes. Se confirmó bioquímicamente el síndrome de Cushing dependiente de ACTH: cortisol sérico (8 hs) 34,8 µg/dl, ACTH (8 hs) 72 pg/ml, cortisol libre urinario 828 µg/24 hs. El test de Nugent no mostró freno. El test de Liddle (8 mg oral dexametasona 23 hs) produjo un descenso del cortisol plasmático de solo 21%. La función tiroidea, las gonadotrofinas y la prolactina séricas eran normales. La radiografía de tórax mostró mediastino ensanchado e imagen nodular parahiliar basal derecha; esto se confirmó por TAC. La formación nodular medía 20 x 13 mm, era de bordes lisos y aspecto inespecífico. Se exploró quirúrgicamente esta lesión, con diagnóstico intraoperatorio de población linfoide de pequeño tamaño. Se realizó nodulectomía por toracotomía con la sospecha de lesión linfoproliferativa. El diagnóstico anatomopatológico definitivo: tumor neuroendócrino bien diferenciado. A los 5 días postcirugía se habían normalizado el cortisol sérico y urinario y la ACTH plasmática. Durante el postoperatorio presentó astenia, debilidad general, náuseas y pérdida de 10 kg de peso. Se constató insuficiencia suprarrenal y se comenzó tratamiento con hidrocortisona oral (20 mg fraccionados), con mejoría clínica. En seguimiento tomográfico de tórax, abdomen y pelvis c/contraste oral y e.v., se observó pequeña imagen nodular de 7 mm en el segmento lateral de lóbulo pulmonar medio derecho, donde también se identificaron trazos lineales densos con aspecto cicatrizal. No se observaron adenomegalias mediastinales patológicas. Se acordó de manera interdisciplinaria tener conducta expectante con nuevo control imagenológico y bioquímico luego de 3-6 meses. El síndrome de Cushing ectópico (SCE) es una causa poco frecuente pero potencialmente grave de hipercortisolismo, pudiendo producir la muerte por los efectos hipercatabólicos, metabólicos e inmunológicos secundarios a esta disendocrinia, o por la propia enfermedad de base. Cerca de la mitad de las lesiones tumorales que lo originan están en el tórax. En la actualidad su etiología más frecuente son los tumores neuroendócrinos.

Palabras clave: hipercortisolismo; secreción ectópica de ACTH; tumores neuroendócrinos

* Correo electrónico: estefania_pustilnick@hotmail.com

ACTH DEPENDENT CUSHING SYNDROME DUE TO ECTOPIC SECRETION: REPORT OF A CASE

Summary

The case of a male patient aged 32, referred to our service for evaluation of 8-month history of facial redness and edema, central obesity, lower limb edema and arterial hypertension consistent with clinical Cushing syndrome is presented. He had previous studies showing serum cortisol 29.8 and 33 mg/dl (determinations performed one month apart), ACTH 72.8 pg/ml, salivary cortisol 2.1 µg/dl, urinary free cortisol (UFC) 993.4 µg/24 h. Imaging studies (renal ultrasound doppler, CT of the abdomen and pelvis with oral and iv contrast, skull CT without contrast and skull RMI with iv contrast) did not provide relevant data. Serum cortisol (8 hours) 34.8 µg/dl, ACTH (8 h) 72 pg/ml, urinary free cortisol 828 µg/24 h: an ACTH-dependent Cushing's syndrome was biochemically confirmed. Nugent's test was negative. Overnight Liddle's test (8 mg oral dexamethasone 23 h) resulted in a modest decrease (21%) in plasma cortisol. Thyroid function, serum gonadotropins and prolactin were normal. The chest radiograph showed widened mediastinum and a right basal parahilar nodular image; this was confirmed by CT. The nodule measured 20 x 13 mm, it had smooth edges and nonspecific appearance. This lesion was explored surgically, with intraoperative diagnosis of small lymphoid population. Lumpectomy was performed by thoracotomy. The final pathological diagnosis was well-differentiated neuroendocrine tumor. Serum and urinary cortisol and plasma ACTH were normalized 5 days after surgery. Postoperatively the patient presented adrenal insufficiency which was treated with oral hydrocortisone (20 mg/d), with clinical improvement. In tomographic monitoring of chest, abdomen and pelvis, a small nodule 7 mm in diameter was observed in the right paracardiac area, where dense linear strokes also were identified with scar appearance. No pathological mediastinal lymph nodes were observed. The Tumor Board recommended follow-up with new imaging and biochemical control after 3-6 months. Ectopic Cushing syndrome (SCE) is a rare but potentially serious cause of hypercortisolism that can cause death due to hypercatabolic, metabolic and immunological side effects of the endocrine disturbance, or due to the primary disease itself. About half of tumor lesions that originate this entity are in the thorax. Nowadays its most common etiology are neuroendocrine tumors.

Key words: hypercortisolism; ectopic ACTH secretion; neuroendocrine tumors

El síndrome de Cushing (SC) comprende un conjunto de síntomas y signos ocasionados por la exposición prolongada a (unos) niveles inapropiadamente altos de glucocorticoides (GC) plasmáticos libres.¹ Este hiper-cortisolismo puede ser exógeno o por sobreproducción endógena, tanto dependiente como independiente de ACTH (hormona adrenocorticotropa).

En caso de ser dependiente de dicha hormona, su origen puede deberse a:

- adenoma pituitario o enfermedad de Cushing (EC) (75-80%),
- producción ectópica de dicha hormona (10%),
- producción ectópica de CRH.¹⁻³

A propósito de lo mencionado, presentamos el caso de un paciente de sexo masculino de 32 años de edad derivado a nuestra institución para evaluación por SC clínico.

Ocho meses previos a la evaluación tuvo un cuadro caracterizado por edema y rubicundez facial, obesidad central, edema en miembros inferiores e hipertensión arterial. Refería también dolor lumbar de 2 meses de evolución, no irradiado, continuo, que empeoraba con movimientos y aliviaba parcialmente con analgésicos comunes. Tenía HTA de reciente diagnóstico. Era padre de dos hijos.

Hábitos: Negaba consumo de alcohol, tabaco o drogas.

Medicación: enalapril + hidroclorotiazida (5/12,5 mg) c/12 hs desde hacía 7 meses.

Examen físico: TA 140/80 mmHg; FC 76/min, ritmo regular.

Edema y rubicundez facial (cara de luna llena), acné en región anterior y posterior de tórax, obesidad central, giba dorsal, estrías rojo vinosas en abdomen y lesiones petequiales en miembros inferiores, que desaparecían a la presión.



Figura 1. Paciente de 32 años con síndrome de Cushing. *Facies de luna llena.*



Figura 2. Paciente de 32 años con síndrome de Cushing. Obsérvense la rubicundez, la obesidad central y las estrías abdominales.

Espinopalpación lumbar dolorosa. Signo de Lasègue negativo. Funciones cognitivas superiores conservadas. Sin focalidad neurológica.

Edemas (godet ++) en ambos miembros inferiores. Sin signos de trombosis venosa profunda. Evaluación cardiovascular, respiratoria y abdominal sin particularidades.

Tabla I. Bioquímica aportada por el paciente en la primera evaluación.

	10/06/13	31/07/13
Glóbulos blancos	10.300/mm ³	
Neutrófilos/Linfocitos	83%/15%	
PCR	0,1 mg/l	
Uremia	38 mg/dl	45 mg/dl
Creatininemia	1,53 mg/dl	1,1 mg/dl
Na⁺/K⁺	136 mEq/l 3,23 mEq/l	147 mEq/l 2,6 mEq/l
Glicemia	129 mg/dl	
Orina competa	Hematuria +++ Proteinuria +++	
Cortisol sérico	29,8 µg/dl (VN 5-20)	33 µg/dl
Cortisol salival	2,1 µg/dl (VN<0,3)	
ACTH	72,8 pg/ml (VN 7,2-63,3)	
Cortisol libre urinario (CLU)	993,4 µg/24 hs	
Diuresis	2300 ml/24 hs	

Ecodoppler de arterias renales, TAC de abdomen y pelvis con contraste oral y EV (24/05/13), TAC de cráneo y macizo facial sin contraste (29/05/13): no mostraron hallazgos patológicos relevantes en el contexto del cuadro clínico.

RMI de hipófisis *FLAIR* (12/06/13): imagen nodular de 7 x 6 mm hiperintensa en T2 e hipointensa en

T1, sin realces con el contraste EV. Formación quística. RMI cerebral 3 Tesla *c/contraste* (24/07/13): sin hallazgos patológicos.

Se realizó reposición con cloruro de potasio e.v. y v.o., y se indicó analgesia. Se solicitaron y las determinaciones que se detallan en la Tabla II.

Tabla II: evolución bioquímica durante la internación.

	10/08/13	11/08/13	12/08/13	13/08/13
Glicemia	97 mg/dl			
Uremia	47 mg/dl			
Creatininemia	1 mg/dl			
Na⁺/K⁺	140 mEq/l 2,8 mEq/l			
Fosfatasa Alcalina	360 UI/l			
Gamma glutamil transpeptidasa	21 UI/l			
Transaminasa glutámico pirúvica	60 UI/l			
Transaminasa glutámico oxalacética	20 UI/l			
Lactato deshidrogenasa	1.449 U/l			
Colinesterasa	6.215 UI/l			
Tirotrófina (TSH)		0,63 µUI/ml		
Tiroxina libre		0,94 µg/dl		
Cortisol sérico		34,8 µg/dl 8 hs (VN 6,7-22,6)		44,7 µg/dl 8 hs
Adrenocorticotrofina (ACTH)		72 pg/ml 8 hs (VN 8hs 10-46 18hs 8-35)		134 pg/ml 8 hs
CLU		828 µg/24 hs (VN 10-100)		
Diuresis		2500 ml/24 hs		
Hormona folículo estimulante (FSH)			2,9 mUI/ml (VN 2-19)	
Hormona luteinizante (LH)			1,9 mUI/ml (VN 1,7-8,6)	
Testosterona libre			2,4 pg/ml (VN 8,9-42,5)	
Prolactina			22,4 ng/ml (VN 4,1-18,4)	

Test de Nugent (dexametasona 1 mg v.o. 23 hs) (13/08/13): Cortisol sérico 8 hs 44,7 ug/dl y ACTH 8hs 134 pg/ml.

Dado el material aportado por el paciente y los iniciales resultados obtenidos se arribó al diagnóstico preliminar de síndrome de Cushing ACTH dependiente, centrándose los ulteriores esfuerzos en delimitar el origen de dicha hipersecreción hormonal.

Radiografía de tórax (09/08/13): mediastino ensanchado, con imagen nodular parahiliar basal derecha (Figura 3).



Figura 3. Radiografía de tórax frente, muestra radiopacidad parahiliar derecha.

TAC de tórax c/contraste e.v. (12/08/13): formación nodular ovoidea de 20 x 13 mm, en base pulmonar derecha situación anterior, de bordes lisos. Aspecto inespecífico.

Posteriormente se obtuvo informe de tomografía realizada con anterioridad al ingreso (26/07/13) en otra institución. Hallazgos torácicos similares, con lesión pulmonar de 17 mm y discreta proliferación de grasa mediastinal con pequeñas lesiones ganglionares no megálicas. Abdomen y pelvis sin alteraciones de jerarquía.

Radiografía de columna lumbosacra (15/08/13): disminución del espacio L4-L5. Mínima reducción de altura del cuerpo vertebral L4. No se identificaban alteraciones óseas líticas o blásticas.

Test de Liddle (8 mg dexametasona a las 23 hs): Cortisol sérico basal 40,4 pg/ml y 31,8 pg/ml 8 hs el día posterior a la toma (descenso de cortisol sérico 21% postdexametasona).

Se realizó la exploración quirúrgica de la lesión pulmonar, obteniéndose diagnóstico intraoperatorio de población linfóide de pequeño tamaño, motivando la realización de una nodulectomía por toracotomía dada la sospecha de lesión linfoproliferativa.

Diagnóstico anatomopatológico definitivo: tumor neuroendócrino bien diferenciado. Inmunohistoquímica: neoplasia neuroendócrina. Citoqueratina (AE1/AE3) y cromogranina positivos. Índice de proliferación KI 67 2%.

Cinco días post cirugía: Cortisol sérico 8hs 11,4 ug/dl; ACTH 8hs 35 pg/ml; CLU 32 ug/24 hs. Diuresis 1.300 ml/24 hs

En el contexto del hipercortisolismo y probable aplastamiento vertebral de L4, se solicitó estudio del metabolismo óseo y RMI de columna lumbosacra.

RMN columna lumbo-sacra (27/08/13): reducción en la altura de todos los cuerpos vertebrales lumbares con concavidad en sus platillos vertebrales y signos de edema óseo en L1 y de menor jerarquía en L2 y L3. Sin signos de compresión medular. Leves protrusiones discales L3-L4, L4-L5, sin compromiso radicular.

Densitometría de columna lumbar (11/09/13): densidad ósea severamente reducida, T-score promedio -2,3 (y -2,9 en L4).

El paciente fue dado de alta con analgesia v.o., consejo dietético sobre aportes de calcio y suplementos de citrato de calcio v.o., vitamina D más bifosfonatos orales.

Durante el control ambulatorio postcirugía el paciente refirió astenia, debilidad general, náuseas y pérdida de 10 kg de peso. Se constató insuficiencia suprarrenal: Na⁺ 140 mEq/l; K⁺ 4 mEq/l; cortisol sérico basal 1,36 ug/dl (VN 5-25); ACTH 4,6 pg/ml; CLU 14 ug/24 hs (VN 36-137).

Test de estímulo con ACTH i.m.: cortisol sérico basal 3,23 ug/dl; 60 min post ACTH 2,24 ug/dl (respuesta insuficiente). Inició tratamiento con hidrotisona 20 mg fraccionados, con mejoría clínica. Evolucionó con buen estado general y mejoría del fenotipo cushingóide. Normotenso sin medicación antihipertensiva, ha reanudado su actividad laboral en tareas livianas y refiere escasa utilización de analgésicos no esteroides debido a atenuación del dolor lumbar.

Seguía en control ambulatorio por oncología. Seis meses postcirugía se realizó TAC de tórax, abdomen y pelvis con contraste oral y e.v. Abdomen y pelvis sin hallazgos de jerarquía. En tórax pequeña imagen nodular

Tabla III. Metabolismo fosfocálcico.

Calcio iónico 4,5 mg/dl	P 3 mg/dl	Mg 1,8 mg/dl	Calciuria 166 mg/24 hs (VN 60-300) Diuresis 1.300 ml/24 hs	Hidroxiprolinuria 58,8 mg/24 hs (VN 27-75)
PTH 22,3 pg/ml (VN 9-75)	25OHD 14,7 ng/ml	FA ósea Termolábil 25% (VN 20-40%)	FA hepática Termoestable 75% (VN 45-80%)	



Figura 4 A y B. RMN de columna lumbar, frente y perfil.

de 7 mm en el segmento lateral de lóbulo medio, donde también se identificaron trazos lineales densos con aspecto cicatrizal. En mediastino se visualizaba, adyacente al nacimiento del bronquio fuente derecho, pequeña estructura ganglionar de 10 mm, sin observarse adenomegalias mediastinales patológicas.

Dado que el paciente presentó cuadro de insuficiencia suprarrenal constatada con actual requerimiento de remplazo glucocorticoideo, marcada mejoría clínica y sin signosintomatología compatible con SC, se acordó

de manera interdisciplinaria (cirugía, oncología y endocrinología) conducta expectante y nuevo control imagenológico/bioquímico en 3-6 meses.

DISCUSIÓN

El síndrome de Cushing ectópico (SCE) es una causa poco frecuente pero potencialmente grave de hipercortisolismo, pudiendo producir la muerte por los efectos hipercatabólicos, metabólicos e inmunológicos secundarios a éste o por la propia enfermedad de base.⁴

Los tumores que originan la hipersecreción son diversos desde el punto de vista de su histología y localización, lo que dificulta su diagnóstico.⁴

Cerca de la mitad están en tórax, y en la actualidad su etiología más frecuente son los tumores neuroendócrinos (TNE).⁴

Característicamente el SCE supone un cuadro clínico, que a diferencia de la EC, es de inicio rápido, con importante pérdida de peso, debilidad muscular, alcalosis hipopotasémica, intolerancia a la glucosa e hipertensión. Estos síntomas se asocian generalmente a tumores poco diferenciados por unos niveles de cortisol y ACTH muy elevados, en cambio la presentación clínica de un TNE bien diferenciado se asemeja más a la enfermedad de Cushing (EC) con niveles no tan elevados de ACTH plasmática,¹⁻⁴ como en el caso descripto.

En la mayoría de estos pacientes existe una evidente enfermedad neoplásica de base, siendo comúnmente un carcinoma pulmonar de células pequeñas. Sin em-

bargo, tumores relativamente benignos y de crecimiento lento como los carcinoides, producen un síndrome a veces indistinguible de la EC.³ Por esto la localización de una fuente ectópica no siempre es sencilla, e incluso puede llevar meses o años.²⁻⁴

CONCLUSIONES

El SC es una patología poco frecuente y un desafío endocrinológico diagnóstico y terapéutico.

La alta sospecha e impresión clínica deben, invariablemente, guiar el abordaje diagnóstico y el uso racional y escalonado de exámenes complementarios.

El caso representa un ejemplo de la importancia del manejo interdisciplinario del SCE desde el aspecto etiológico y sus consecuencias, requiriendo en este caso la interacción de los servicios de endocrinología, cirugía torácica, traumatología, hematología, cardiología.

(Recibido: mayo de 2014. Aceptado: julio de 2014)

REFERENCIAS

1. Stewart PM. *La corteza suprarrenal*. En: Williams Tratado de Endocrinología, 10ª edición (Larsen, Kronenberg, Melmed, Polonsky, eds). Elsevier; Madrid, 2004. Pp 539-602.
2. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, y col. *The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab 93: 1526-40, 2008.
3. Bhansali A, Rama W, Rana SS, y col. *Ectopic Cushing's syndrome: experience from a tertiary care center*. Indian J Med Res 129: 33-41, 2009.
4. Young J, Espinosa OMC. *Síndrome de Cushing secundario a secreción ectópica: un desafío diagnóstico*. Rev Chil Endocrinol Diab 6: 147-54, 2013.
5. Hashemzadeh S, Asvadi Kermani A, Ali-Asgharzadeh A, Halimi M, Soleimani M, Ladan A. *Ectopic Cushing's syndrome secondary to pulmonary carcinoid tumor*. Ann Thorac Surg 95: 1797-9, 2013.
6. Sugiyama M, Sugiyama T, Yamaguchi M, y col. *Successful localization of ectopic ACTH-secreting bronchial carcinoid by selective pulmonary arterial sampling*. Endocr J 57: 959-64, 2010.
7. Tritos NA, Biller BMK, Swearingen B. *Management of Cushing disease*. Nature Rev Endocrinol 7: 279-89, 2011.