

Síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH. A propósito de cinco casos

GOIZALDE SOLANO-ITURRI^{1,2}, NAHIA ARÓSTEGI-URIBE¹, ITXASO LOMBIDE-AGUIRRE¹, ANA SANTANDER-BILBAO^{1,2}, OIHANE OROKIETA-RINCÓN¹ Y ALFONSO GUTIÉRREZ-MACÍAS^{1*}

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Basurto; ²Departamento de Medicina, Universidad Pública del País Vasco (UPV/EHU). Bilbao, España

RESUMEN

Presentamos cinco casos de síndrome de Cushing por secreción ectópica de hormona adrenocorticotropa (ACTH) (SCSEA) diagnosticados en un servicio de medicina interna en los últimos cinco años, en los que se revisan las manifestaciones clínicas más relevantes, los datos de laboratorio, las pruebas de imagen y anatomía patológica de la lesión tumoral primaria, el tratamiento recibido, la respuesta al mismo y la evolución. Destacamos la etiología neoplásica (80%), el cuadro clínico de instauración abrupta, en el que predominan los síntomas asociados a la existencia de una neoplasia diseminada, la mala respuesta al tratamiento y la elevada mortalidad precoz (60% en el primer mes tras el diagnóstico).

Palabras clave: Síndrome de Cushing. Secreción ectópica de ACTH. Síndrome paraneoplásico.

ABSTRACT

We present five cases of Cushing syndrome related to ectopic adrenocorticotrophic hormone (ACTH) secretion observed in an Internal Medicine Department in a five-year period. We review clinical presentation, laboratory values, imaging procedures and pathology of the underlying tumor, therapy and clinical evolution. In our series malignant etiology reached 80 %, clinical presentation was abrupt, and symptoms were mostly related to the existence of a disseminated neoplasm. Response to therapy was poor and mortality was 60 % in the first month after diagnosis. (REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2019;6:33-6)

Corresponding author: Alfonso Gutiérrez-Macías, alguna6725@outlook.es

Key words: Cushing syndrome. Ectopic ACH secretion. Paraneoplastic syndrome.

Dirección para correspondencia:

*Alfonso Gutiérrez-Macías

E-mail: alguna6725@outlook.es

Fecha de recepción: 13-11-2018

Fecha de aceptación: 06-12-2018

INTRODUCCIÓN

El SCSEA es una entidad clínica infrecuente asociada a la producción extrahipofisaria de hormona adrenocorticotropa (ACTH) por tumores neuroendocrinos (TNE), principalmente tumores carcinoides bronquiales, carcinoma pulmonar de células pequeñas (CPCP) o, más raramente, carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma u otras neoplasias. Se estima que supone entre un 10 y 15% de los casos con diagnóstico de síndrome de Cushing endógeno^{1,2}. A continuación presentamos los casos de SCSEA diagnosticados en los últimos cinco años en el Servicio de Medicina Interna de nuestro hospital, revisamos sus aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos más relevantes, y realizamos una breve revisión de la literatura médica al respecto.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas y los datos de laboratorio más relevantes se recogen en la tabla 1. En el periodo estudiado identificamos cinco pacientes (cuatro varones y una mujer) con una mediana de edad de 62 años (rango: 55-65). El diagnóstico fue de CPCP en dos casos, adenocarcinoma pulmonar en uno y TNE tímico también en un solo caso. En el quinto caso no se obtuvo confirmación histológica; sin embargo, se sospechó un origen pulmonar con técnicas de imagen.

El tiempo de evolución de los síntomas fue inferior a un mes en cuatro casos, siendo el diagnóstico del tumor y del síndrome de Cushing simultáneo en todos los casos. Los síntomas más frecuentes fueron: astenia (5/5), pérdida de peso (4/5), debilidad muscular, edema y diabetes *mellitus* de reciente comienzo (3/5). En la exploración física los pacientes presentaron hipertensión arterial (4/5) y fenotipo cushingoide e hiperpigmentación cutánea en un caso cada uno. En los datos de laboratorio destacó alcalosis metabólica e hipopotasemia en todos los casos; la hipopotasemia fue grave (< 2 mmol/l) en cuatro pacientes.

No se adoptó ninguna estrategia orientada a detectar posibles casos; por otra parte, la elección de las pruebas diagnósticas y su secuencia quedaron a

criterio del facultativo responsable en cada caso. El diagnóstico de hipercortisolismo dependiente de ACTH se estableció ante elevación de cortisoluria de 24 h, falta de supresión de la secreción de cortisol tras 1 mg de dexametasona (DXM) y niveles elevados de ACTH. Para determinar que se trataba de un SCSEA se requirió la demostración de una lesión tumoral (anatomopatológicamente y/o con pruebas de imagen) y la ausencia de lesiones hipofisarias significativas, o la falta de supresión del cortisol tras DXM a dosis altas (8 mg). Hemos incluido un caso en el que no se cumplían estos criterios. Se trataba de un paciente con un CPCP metastásico, con cifras muy elevadas de ACTH y cortisoluria que falleció a los pocos días del diagnóstico sin que fuera posible completar la evaluación diagnóstica. En ningún caso se realizó cateterismo de senos petrosos.

Los niveles medios de cortisol fueron de 76.6 $\mu\text{g/dl}$ (valores de referencia [VR]: 6.2-25), los de ACTH de 226.8 pg/ml (VR: 0-20) y la cortisoluria de 24 h de 8,385 $\mu\text{g}/24$ h (normal de 36-137). En todos los casos se demostró interrupción del ritmo circadiano de secreción de cortisol y falta de supresión a dosis bajas de DMX. La administración de dosis altas de DXM no suprimió la secreción de cortisol en los tres casos en que se realizó la prueba, y en dos de ellos la cifra de cortisolemia incluso se elevó ligeramente. En todos los casos se realizó tomografía computarizada (TC) toracoabdominal y en cuatro se identificó el tumor primario (tres en pulmón y uno en timo). Los tres casos de tumor pulmonar presentaban enfermedad metastásica extensa en el momento del diagnóstico. En el caso en que la TC no mostró evidencia del tumor, se observó captación pulmonar patológica en el octreoscan. En dos casos se realizó resonancia magnética (RM) hipofisaria, en uno de los cuales se practicó como parte del estudio de hipercortisolismo y se observó una imagen de 8 mm, interpretada como un hallazgo incidental, ante la falta de supresión de la secreción de cortisol con dosis altas de DXM y la presencia de una neoplasia metastásica. La situación clínica no aconsejó la realización de un cateterismo de senos petrosos y el paciente falleció a las dos semanas del diagnóstico. En el otro caso la RM se realizó ante un cuadro bioquímico de hipopituitarismo y diabetes insípida, y mostró una lesión metastásica en el tallo hipofisario.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas, datos de laboratorio, tratamiento y evolución de los casos de SCSEA

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Edad/Sexo	62/Varón	56/Varón	62/Varón	65/Mujer	55/Varón
Origen	Cáncer de pulmón (probable)	TNE tímico	CPNM	CPCP	CPCP
Clínica	Astenia, PP, DM	Astenia, PP, HTA, DM, edema	Astenia, HTA, DM, edema	Astenia, PP, HTA, pigmentación cutánea	Astenia, PP, HTA, DM, edema, fenotipo Cushing
Laboratorio	Hipo-K	Hipo-K	Hipo-K	Hipo-K	Hipo-K, panhipo
Cortisol (6.2-25 µg/ml)	98.8	52.8	68.4	49.3	93.9
Cortisoluria (36-137 µg/24 h)	5.839	3.978	13.381	2.224	16.505
ACTH (0-20 pg/ml)	103	173	377	290	191
Dexa-F	No supresión	No supresión	No supresión	NR	NR
Tratamiento sintomático	Keto, mitotane	Keto, etomidato	No	No	Keto
Tratamiento del tumor	No	Cirugía	No	CBDP-VP16	CBDP-VP16, RT
Evolución	Fallece a las 2 semanas	Vivo a los 12 meses	Fallece a las 4 semanas	Fallece a las 2 semanas	Fallece a los 10 meses

Las unidades y los VR de los datos de laboratorio figuran junto a cada determinación.

CPNM: carcinoma pulmonar no microcítico; PP: pérdida ponderal; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; Hipo-K: hipopotasemia; Panhipo: panhipopituitarismo; Dexa-F: test de supresión con dexametasona a dosis altas (8 mg); NR: no realizado; Keto: ketoconazol; CBDP-VP-16: carboplatino-etopósido; RT: radioterapia.

Como tratamiento de la enfermedad de base, se realizó cirugía sobre el TNE tímico y se utilizó quimioterapia (carboplatino-etopósido) en los dos casos de CPCP. Los otros dos casos fueron tratados de forma sintomática. Se utilizaron como inhibidores de la esteroidogénesis ketoconazol (3/5) y etomidato (1/5); además, recibieron espironolactona 3 pacientes y mitotane y desmopresina un caso cada uno. En el momento actual han fallecido cuatro pacientes: tres en menos de un mes después del diagnóstico y el cuarto a los 10 meses. El paciente que sobrevive en la actualidad es el diagnosticado de TNE tímico, en el que se realizó una exéresis quirúrgica completa de la lesión. En este caso se ha demostrado la resolución bioquímica del síndrome de Cushing.

DISCUSIÓN

El SCSEA es una causa rara de hipercortisolismo que representa entre un 10 y 15% del total de las causas de síndrome de Cushing endógeno^{1,2}. La diferencia en incidencia tiene relación con la procedencia de las series, por lo que en los centros de referencia oncológicos ésta

es más alta^{1,3}. Estudios recientes consideran que es un síndrome infradiagnosticado debido a la variabilidad de su presentación clínica, en ocasiones atípica, la heterogeneidad de los tumores subyacentes a los que se asocia y la dificultad diagnóstica en algunos casos³.

Como se observa en nuestros pacientes, la clínica es de instauración rápida y se caracteriza por síntomas inespecíficos como astenia, pérdida ponderal, debilidad muscular y edema. El fenotipo cushingoide y la hiperpigmentación cutánea, en cambio, son menos frecuentes^{4,5}. La alcalosis metabólica y la hipopotasemia, que puede ser grave, son constantes⁶. Otras manifestaciones incluyen hipertensión arterial y diabetes (presentes en la mayoría de nuestros pacientes), así como obesidad, hiperlipidemia, osteoporosis, hematomas, irregularidades menstruales, enfermedad psiquiátrica y aumento del riesgo trombótico^{3,7}. La incidencia de infecciones, en ocasiones graves, es muy elevada, alcanzando hasta un 50% de los casos⁵. Las características clínicas de nuestra serie derivan de su procedencia de un servicio de medicina interna de un hospital general, y se observa un predominio de la clínica derivada de la existencia de una neoplasia diseminada (astenia, pérdida ponderal, etc.), presente en un 80% de nuestros casos,

sobre las manifestaciones asociadas a la hipersecreción hormonal. En este sentido, probablemente existe un sesgo de procedencia que explica que sean ligeramente diferentes a las series recopiladas en centros de referencia oncológicos³ o en servicios de endocrinología^{6,8}.

La fuente de ACTH ectópico suele corresponder a tumores con diferenciación neuroendocrina de localización y comportamiento biológico muy variable. Predominan los tumores de localización intratorácica, que comprenden hasta el 60% de los casos^{6,7}. En nuestra serie, los casos asociados a neoplasias pulmonares (CPCP u otros) son más frecuentes que los asociados a TNE (bronquial, pancreático, tímico, entre otros), a diferencia de lo que ocurre en series amplias recientes^{4,7,9}. Como se ha explicado antes, este hecho probablemente se relaciona con el marco en el que se ha realizado el estudio. Por otra parte, en todos nuestros casos se identificó el tumor primario con diferentes estudios de imagen; sin embargo, en otras series el porcentaje de tumor primario no identificado asciende al 20%, a pesar de un estudio diagnóstico exhaustivo, que puede incluir la realización de diferentes pruebas de imagen (TC, RM, tomografía por emisión de positrones, octreoscan) e incluso de cateterismo de senos petrosos^{4,7}.

Los estudios hormonales muestran una secreción de cortisol muy elevada que no se suprime con DXM a dosis altas⁷. Este hipercortisolismo conduce a una elevada comorbilidad, debido a sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos, el sistema cardiovascular, la remodelación ósea y el sistema inmune, lo que puede conducir al fallecimiento del paciente, en ocasiones con mayor rapidez que el causado por la propia progresión tumoral; de ahí la importancia de iniciar de manera precoz el tratamiento para controlar la secreción hormonal, además del específico para el tumor^{4,6}.

La presencia de metástasis a distancia, el grado de hipercortisolismo, la presencia de hipopotasemia y de diabetes son factores pronósticos negativos⁴. La mortalidad es muy elevada, con una media de supervivencia global entre 24.2 y 32.2 meses, con grandes oscilaciones que dependen de la estirpe histológica del tumor subyacente^{3,5}. En el caso concreto del SCSEA asociado a carcinoma pulmonar, el pronóstico es ominoso. En nuestros casos, la presentación clínica

abrupta y la mortalidad precoz muy alta (60% en el primer mes tras el diagnóstico) se relacionan con el predominio de las neoplasias diseminadas como causa del SCSEA.

Consideramos que el principal interés de nuestro trabajo radica en mostrar el diagnóstico de SCSEA en un entorno no endocrinológico ni oncológico, contribuyendo así a elevar el índice de sospecha en contextos diferentes a éstos. Sin embargo, la procedencia de la serie –pacientes ingresados en un servicio de medicina interna– introduce un sesgo muy importante en el que los enfermos con un síndrome constitucional muy agresivo y con neoplasias metastásicas están sobrerrepresentados, mientras que los que presentan cuadros más larvados, en los que la evolución de la enfermedad puede permitir el desarrollo de los rasgos somáticos del síndrome de Cushing, o al menos una presentación clínica menos aguda, son menos frecuentes que en otras series, procedentes de otros entornos. Por otra parte, la extrema gravedad de nuestros pacientes (mortalidad del 60% en el primer mes) ha condicionado la realización de pruebas diagnósticas, motivo por el cual la evaluación diagnóstica no ha sido completa en todos los casos y no se ha realizado en ninguno cateterización de senos petrosos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015;386:913-27.
2. Valassi E, Franz H, Brue T, Feelders RA, Netea-Maier R, Tsarakis S, et al. Diagnostic tests for Cushing's syndrome differ from published guidelines: data from ERCUSYN. *Eur J Endocrinol* 2017;176:613-24.
3. Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, Hu MI, Waguespack SG, Jimenez C, et al. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *Cancer* 2011;117:4381-89.
4. Davi MV, Cosaro E, Piacentini S, Reimondo G, Albiger N, Arnaldi G, et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2017;451-59.
5. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institute of Health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4955-62.
6. Araujo Castro M, Palacios García N, Aller Pardo J, Izquierdo Álvarez C, Armengod Grao L, Estrada García J. Ectopic Cushing syndrome: report of 9 cases. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65:255-64.
7. Ferone D, Albertelli M. Ectopic Cushing and other paraneoplastic syndromes in thoracic neuroendocrine tumors. *Thorac Surg Clin*. 2014;24:277-83.
8. Sathyakumar S, Paul TV, Asha HS, Gnanamuthu BR, Paul MJ, Abraham DT, et al. Ectopic Cushing syndrome: a 10-year experience from a tertiary care center in southern India. *Endocr Pract* 2017;23:907-14.
9. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frayese V, Newell-Price J, Reznak RH, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:371-7.