

Síndrome de Cushing ectópico (SCE) por tumor mediastinal. Reporte de un caso

IGNACIO ALEJANDRO MARTÍNEZ DELGADO^{1*}, GRACIELA GÓMEZ MARTÍNEZ² Y DIANA GONZÁLEZ CABELLO³

¹Universidad de Monterrey, Monterrey, N.L.; ²Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) n.º 25, Monterrey, N.L.; ³Servicio de Anatomía Patológica, UMAE Hospital de Cardiología n.º 34, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, N.L.

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Cushing ectópico (SCE) ocurre hasta en el 20% de los casos y deriva de tumores carcinoides o carcinomas de células pequeñas del pulmón. **Caso clínico:** Paciente masculino de 29 años. Antecedente de dos internamientos por retención hídrica e hipocalemia, uno asociado a neumonía adquirida en la comunidad. Hipertensión arterial (HTA) de un año de evolución en tratamiento con enalapril 20 mg/día y nifedipino 20 mg/día. Clínicamente presenta fenotipo cushingoide, acantosis *nigricans* cervical, estrías vinosas de 1 cm, debilidad proximal, miembros inferiores con edema +++ hasta las rodillas e hiperpigmentación en las manos y las uñas. **Estudio y tratamiento:** Cortisol en orina de 24 h incrementado hasta 30 veces su límite superior normal (valor normal [VN]: 390-3,480), sin supresión de la prueba con dexametasona 1 y 8 mg, hormona adrenocorticotropa (ACTH): 540 pg/ml (VN: no detectable [ND] a 46). La tomografía computarizada (TC) muestra tumoración mediastinal anterior de 43 × 35 mm y la biopsia por mediastinoscopia, escasas células de carcinoma, IHQ + para ACTH compatible con tumor carcinóide. Recibió quimioterapia sin respuesta; no candidato a cirugía por alto riesgo de complicación quirúrgica,

ABSTRACT

Introduction. Ectopic Cushing syndrome occurs in up to 20% and is derived from carcinoid tumors or from small cells of the lung. **Clinical Case.** We present the case of a 29-year-old male who was previously hospitalized for fluid retention, hypokalemia, and community-acquired pneumonia. The patient was hypertensive and treated with enalapril and nifedipine. Clinically, the patient presented a Cushingoid phenotype, cervical acanthosis nigricans, purplish streaks of 1 cm, proximal weakness, lower limb edema +++ up to the knees, and hyperpigmentation in the hands and nails. Biochemical study of 24-hour urinary cortisol (twice) showed up to 30 times the normal upper limits. Dexamethasone test results were 1 and 8 mg without suppression and ACTH 540 pg/ml (not detectable: 46). Computed tomography demonstrated anterior mediastinal tumor (43 × 35 mm). Biopsy was carried out via mediastinoscopy, showing scarce cancer cells. Positive immunohistochemistry for ACTH was compatible with carcinoid tumor. A bone scan revealed tumor activity at multiple levels. The tumor was not resectable due to a high risk of surgical complications. There was no response to chemotherapy and partial response to

Dirección para correspondencia:

*Ignacio Alejandro Martínez Delgado
Sevilla, 124

Col Jardines de las Cumbres, C.P. 64345, Monterrey, N.L.
E-mail: imartinez_delgado@hotmail.com

Fecha de recepción: 29-08-2014

Fecha de aceptación: 03-02-2015

presento respuesta parcial a octreotide de larga acción y ketoconazol. Se sometió a una adrenalectomía bilateral reportándose hiperplasia suprarrenal bilateral. Cursó dos años posteriores al diagnóstico con HTA y diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) controlada, sin hipocalcemia y con hiperpigmentación generalizada; el gammagrama óseo mostró actividad tumoral a múltiples niveles. **Conclusión:** El síndrome de Cushing (SC) continúa siendo un desafío para el clínico. En este caso, el reto principal fue el control del exceso de cortisol utilizando análogos de somatostatina, inhibidores de esteroidogénesis y, finalmente, adrenalectomía bilateral. Todo ello evidencia que el desarrollo de la tecnología ha mejorado el diagnóstico, pero el tratamiento continúa siendo complejo y el pronóstico, reservado.

Palabras clave: Síndrome de Cushing ectópico. Tumor carcinoide.

octreotide LAR and ketoconazole. Bilateral adrenalectomy reported adrenal hyperplasia. During the course of the two-year treatment, the patient exhibited arterial hypertension and controlled type 2 diabetes mellitus without hypocalcemia. He died three years after the diagnosis. **Conclusion.** Cushing syndrome continues to be a clinical challenge. Control of hypercortisolism is the main focus. Technological advances have improved the diagnosis, but treatment continues to be complex and the prognosis is guarded. (REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2015;2:50-4)

Corresponding author: Ignacio Alejandro Martínez Delgado, imartinez_delgado@hotmail.com

Key words: Ectopic Cushing syndrome. Carcinoid tumor.

INTRODUCCIÓN

La asociación entre cáncer y SC fue reconocida por primera vez en 1928 en un paciente con carcinoma de células de avena de pulmón¹. Hasta la década de 1960 se hizo una conexión entre el SC ACTH dependiente y otros tumores no pituitarios².

El diagnóstico diferencial del SC ACTH dependiente, sea hipofisario o ectópico, constituye un desafío muy importante, dado que plantea el manejo del paciente y, en consecuencia, el éxito de su tratamiento.

En una revisión a 20 años³ se encontró un origen distinto de los tumores ectópicos: neuroendocrinos (por ejemplo, bronquiales, del timo, del páncreas), aunque los carcinomas de células pequeñas de pulmón, el feocromocitoma, el cáncer medular de tiroides y el de próstata también pueden ser posibles fuentes.

En este reporte presentamos a un paciente con SCE que presentó inicialmente retención hídrica, hipocalcemia y neumonía adquirida en la comunidad. El reto principal fue el control del hiper cortisolismo utilizando análogos de somatostatina, inhibidores de esteroidogénesis y finalmente adrenalectomía bilateral. Todo ello evidencia que el avance de la tecnología en el laboratorio, gabinete y patología ha mejorado el diagnóstico, pero el tratamiento continúa siendo complejo y el pronóstico, reservado.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 29 años con antecedente de retención hídrica y neumonía adquirida en la comunidad; ocho meses previos a la consulta inicial, se produce un segundo internamiento por edema e hipocalcemia. Presenta HTA de un año de evolución en tratamiento con enalapril 1 × 2 y nifedipino 10 mg 1 × 2.

Tensión arterial: 110/70 mmHg; peso: 83 kg; talla: 1.67 cm; índice de masa corporal: 29.4. Presenta fenotipo cushingoide, acantosis *nigricans* cervical, tiroides no palpable, giba dorsal, obesidad centripeta, estrías vinosas de 1 cm, extremidades atróficas, debilidad proximal, miembros inferiores con edema +++ hasta las rodillas e hiperpigmentación en las manos y las uñas.

La evaluación endocrina y tratamiento instituido (2011-13) es mostrado en la tabla 1.

La TC (Fig. 1) mostró una tumoración mediastinal anterior de 43 × 35 mm (adherida a grandes vasos), adrenales sin alteraciones. La biopsia realizada mediante mediastinoscopia fue positiva para escasas células de carcinoma neuroendocrino, IHQ cóctel de CK positivo en más del 90% y con intensidad +++. Ki67 positivo en el 20% de los núcleos (marcador de proliferación celular) y ACTH positiva en más del 40% de los elementos celulares con intensidad ++, compatible con tumor carcinoide.

Tabla 1. Evaluación endocrina y tratamiento instituido (2011-2013)

Estudio bioquímico	Resultados	VN
Cortisol en orina de 24 h sin extracción:		
– 1. ^a determinación	115,826 ng/24 h	390-3,480 ng/24 h
– 2. ^a determinación	89,182 ng/24 h	
Cortisol basal	411.61 ng/ml	
Cortisol posdexametasona 1 mg	424.68 ng/ml	87-224 ng/ml
Cortisol posdexametasona 8 mg	484.47 ng/ml	
ACTH basal	287.00 y 540 pg/ml	ND a 46 pg/ml
Tratamiento OCT LAR		
– Cortisol 4. ^a dosis	149 ng/ml	
– Cortisol 6. ^a dosis	799 ng/ml	
– ACTH 6. ^a dosis	1,197 pg/ml	
OCT LAR + ketoconazol 600 mg/día		
– Cortisol 8. ^a dosis	257 ng/ml	
– Cortisol en orina de 24 h sin extracción	29,249 ng/24 h	
– ACTH	614 pg/ml	
Adrenalectomía + OCT LAR		
– Cortisol basal	93.02 ng/ml	
– ACTH	501 pg/ml	
– Cortisol en orina de 24 h sin extracción	3,524 ng/24 h	

Recibió quimioterapia sin respuesta, no candidato a cirugía por alto riesgo de complicación quirúrgica; presentó una respuesta parcial a OCT LAR y ketoconazol; se sometió a una adrenalectomía bilateral que reportó hiperplasia suprarrenal bilateral. Cursó dos años posteriores al diagnóstico con HTA y DM2 controlada, sin hipocalcemia, con hiperpigmentación generalizada y fenotipo aún cushingoide; el gammagrama óseo presentó actividad tumoral a múltiples niveles. El paciente tuvo una sobrevida de 36 meses.

DISCUSIÓN

La semiología en el SC ACTH dependiente (hipofisario o ectópico) es habitualmente indistinguible, por lo que es necesario resaltar algunos puntos:

El SCE causado por carcinoides bronquiales puede semejar la enfermedad de Cushing con un desarrollo gradual y florido de los síntomas, pero una evolución más rápida⁴.

Esta neoplasia puede secretar altos niveles de ACTH, estimulando así la síntesis de cortisol y causando

hiperplasia adrenal. En casos muy raros se produce hormona liberadora de ACTH en el tumor, que causa una estimulación directa de ACTH, produciendo hiperpigmentación cutánea (debido al exceso de proopiomelanocortina/hormona estimulante de melanocitos [POMC/ α -MSH])⁵ y, por su efecto mineralocorticoide, HTA descontrolada, hipocalcemia y edema por los niveles elevados de la enzima 11 β -hidroxiesteroide dehidrogenasa renal, encargada de la conversión de cortisol a cortisona en ese órgano⁶.

Los datos clínicos presentes en el SCE³ se muestran en la tabla 2.

Nuestro paciente presentó, además del fenotipo característico, debilidad muscular, HTA, hipocalcemia, edema e hiperpigmentación cutánea, siendo congruente con lo reportado en la literatura.

Aunque existen protocolos de evaluación bioquímica del SC ACTH dependiente desde el escrutinio hasta la localización⁷⁻⁹, no fue necesario continuarlos, dado que, en las pruebas de localización, la de dosis alta no fue concluyente y los niveles de ACTH y los datos clínicos orientaron hacia el origen del SCE. Se realizó una TC de tórax que mostró

tumoración (Fig. 1) en el mediastino anterior. Se practicó una biopsia mediante mediastinoscopia (Fig. 2), y el estudio inmunohistoquímico permitió realizar el diagnóstico de carcinoma neuroendocrino con ACTH positiva en más del 40% de los elementos celulares con intensidad ++, compatible con tumor carcinoide. Se omitió la prueba de estimulación con CRH, el muestreo del seno petroso inferior e incluso el gammagrama con OCT marcado con indio.

El manejo de los pacientes con SCE requiere el control del hipercortisolismo tan pronto como el diagnóstico sea establecido; cuando es posible, la cirugía es lo ideal, pero cuando no es el tratamiento de elección, es necesario considerar la terapia médica⁴, ya sea por las complicaciones agudas de la SC, como la psicosis aguda y la hipertensión severa, ya sea por las infecciones oportunistas. Estas condiciones potencialmente peligrosas para la vida se asocian principalmente al SCE y se requiere la rápida reducción del exceso de cortisol.

En ocasiones se ofrece la terapia médica precirugía con el objetivo de mejorar el estado del paciente, es decir: disminuir el catabolismo, mejorar la regulación de la presión sanguínea, la homeostasis de la glucosa, la morbilidad perioperatoria y el riesgo de hemorragia en el área quirúrgica.



Figura 1. TC de tórax que muestra una tumoración mediastinal anterior de 43 x 35 mm adherida a grandes vasos.

Tabla 2. Datos clínicos en SCE

Datos	Frecuencia (%)
Debilidad muscular	66-82
Ganancia de peso	48-70
HTA	60-78
Irregularidades menstruales	78
Acné e hirsutismo	60-75
Hipocalemia	70-71
Desordenes psiquiátricos	53-54
Equimosis	49-52
Diabetes <i>mellitus</i>	37.5-50
Edema	37-38
Hiperpigmentación cutánea	19-31

El tratamiento médico adicional puede ser considerado en pacientes con EC con poca probabilidad de cura (adenoma paraselar), después de cirugía no curativa, enfermedad metastásica (tumores neuroendocrinos productores de ACTH) y carcinomas adrenales productores de cortisol, o en pacientes con cualquier causa de SC con alto riesgo quirúrgico.

Cuantitativamente, los pacientes con SC persistente o recurrente dependiente de hipófisis representan el grupo más grande que necesita tratamiento médico para controlar el hipercortisolismo.

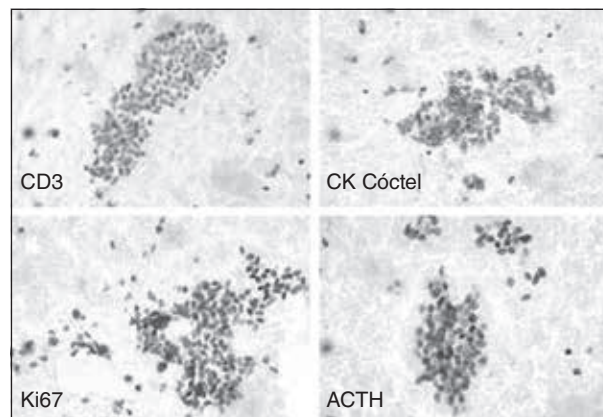


Figura 2. Inmunohistoquímica. Biopsia mediastinal. Microfotografía de luz, con tinción negativa para células tumorales de CD3, solamente positiva en linfocitos acompañantes; cóctel de CK positivo en más del 90% y con intensidad +++. Ki67 positivo en el 20% de los núcleos (marcador de proliferación celular) y ACTH positiva en más del 40% de los elementos celulares con intensidad ++.

Tabla 3. Tratamiento médico en el SC

Grupo	Fármaco	Dosis	Efectos secundarios
Fármaco blanco pituitarias	Cabergolina	↑ 7 mg/semana	Cefalea, mareo, distensión abdominal
Inhibidores de la esteroidogénesis adrenal	Pasireotida	750-2,400 µg/día	Hiperglucemia, deficiencia de GH, distensión abdominal
	Ketoconazol	400-1,600 mg/día	Hepatotoxicidad, ginecomastia y distensión abdominal
	Metirapona	0.5-4.5 g/día	Mareo, <i>rash</i> , distensión abdominal, descontrol de la HTA, acné, hirsutismo
	Mitotano	3-5 g/día	Ginecomastia, hepatotoxicidad, hipercolesterolemia
Antagonistas del receptor de glucocorticoide	Etomidato	0.1-0.3 mg/kg/h	Nefrotoxicidad
	Mifepristone	300-1,200 mg/día	Hipocalemia, descontrol de la HTA, insuficiencia suprarrenal aguda, hiperplasia endometrial, distensión abdominal

GH: Hormona de crecimiento.

Dado que el objetivo de este reporte no es la revisión del tratamiento médico, en la tabla 3 se resumen las diferentes opciones terapéuticas.

En el caso de nuestro paciente, se utilizó OCT LAR dado que hasta el momento en nuestro centro no contamos con pasireotida, que se considera de elección en los análogos de somatostatina, ya que expresa los subtipos del receptor de somatostatina 1, 2, 3 y 5¹⁰. También pueden ser utilizados OCT y lanreotida, aunque se menciona que generalmente son ineficaces por dirigirse a los subtipos del receptor de somatostatina 2 y 5. Nuestro paciente normalizó el cortisol a la cuarta dosis, pero escapó a su efecto con la sexta aplicación, haciendo evidente lo antes descrito, por lo que fue necesario utilizar inhibidores de la esteroidogénesis adrenal; sólo se disponía de ketonazol, con el que hubo mejoría, pero, dado que la fuente de estimulación fue irreseccable por alto riesgo quirúrgico, fue necesario realizar una adrenalectomía bilateral, que brindó al paciente calidad de vida y una sobrevida de 36 meses.

CONCLUSIONES

Aunque han pasado 100 años desde la primera descripción del SC, aún sigue siendo un desafío para el clínico. En el caso de este paciente, el tratamiento se retrasó aproximadamente casi 12 meses. Hay que insistir en la importancia de sospechar hipercortisolismo en casos no característicos, como el descrito,

cuyo tratamiento debió ser quirúrgico y posiblemente hubiese sido reseccable al 100% si se hubiese detectado en etapas más tempranas. Ello no fue posible por el alto riesgo quirúrgico (imagen de TC), por lo que el principal reto fue el control del exceso de cortisol utilizando análogos de somatostatina, inhibidores de esteroidogénesis y finalmente adrenalectomía bilateral. Todo esto evidencia que el desarrollo de la tecnología en el laboratorio, en radiología y en patología ha mejorado el diagnóstico, pero el tratamiento continúa siendo complejo y el pronóstico, reservado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome. «Diabetes of bearded women». *Lancet*. 1928;2:1022-3.
2. Liddle GW, Nicholson WE, Island DP, Orth DN, Abe K, Lowder SC. Clinical and laboratory studies of ectopic humoral syndromes. *Recent Prog Horm Res*. 1969;25:283-314.
3. Ilias I, Torpy DV, Pacak K, et al. Cushing's Syndrome Due to Ectopic Corticotropin Secretion: Twenty Years' Experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4955-62.
4. van der Pas R, de Herder WW, Hofland LJ, Feelders RA. New developments in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(6):R205-23.
5. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332(12):791-803.
6. Ulick S. Cortisol as mineralocorticoid. *J Clin Endocr Metab*. 1996;81(4):1307-8.
7. Espinosa de los Monteros Sánchez AL. Evaluación bioquímica del síndrome de Cushing dependiente de hormona adrenocorticotropica: desde el escrutinio hasta la localización del problema. *Focus Neuroendocrinológico*. 2012;1:5-8.
8. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526-40.
9. Findling JW, Raff H. Cushing's syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3746-53.
10. Boscaro M, Ludlam W, Atkinson B, et al. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):115-22.