

Doble Cushing

María Aguilera-García, Miguel Martínez-Martín

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Princesa. Madrid. España

Recibido: 26/04/2017

Aceptado: 29/06/2017

En línea: 31/08/2017

Citar como: Aguilera-García M, Martínez-Martín M. Doble Cushing. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2017 (Ago); 2(2): 97-99.

Autor para correspondencia: María Aguilera García. m.aguilera@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Síndrome de Cushing
- ▷ Ectópico
- ▷ Carcinoma de células pequeñas

Keywords

- ▷ Cushing Syndrome
- ▷ Ectopic
- ▷ Oat-cell lung carcinoma

Resumen

Varón de 73 años, exfumador, hipertenso y con artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial asociada, en tratamiento crónico con prednisona y metotrexato. Inicia estudio por síndrome constitucional, mal control de tensión arterial, y hallazgo de alcalosis metabólica e hipopotasemia. En pruebas complementarias se objetivan datos compatibles con aumento de actividad mineralocorticoide pero con niveles de aldosterona y renina plasmática suprimidos, e hipercortisolismo con confirmación bioquímica de síndrome de Cushing (SC) ectópico. Paralelamente se llega al diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas como neoplasia justificante del síndrome paraneoplásico.

Abstract

73 year-old male, ex-smoker, with hypertension, rheumatoid arthritis and associated interstitial lung disease. He is undergoing chronic treatment with prednisone and methotrexate. He starts study because of wasting syndrome, poor control of blood pressure, and the discovery of metabolic alkalosis and hypokalemia. In additional tests we find signs of increased mineralocorticoid activity but suppressed levels of aldosterone and plasma renin. In addition, we find hypercortisolism with biochemical confirmation of ectopic Cushing Syndrome. In parallel, we reach the diagnosis of oat-cell lung carcinoma as the neoplasia that justifies the paraneoplastic syndrome.

Puntos destacados

- ▷ Debemos sospechar un SC paraneoplásico cuando la velocidad de desarrollo y la intensidad de las manifestaciones debidas al hipercortisolismo es desproporcionado a lo esperado en un paciente que está bajo tratamiento esteroideo.

Introducción

El síndrome de Cushing (SC) viene definido por una serie de síntomas y signos que son el resultado de la exposición crónica a altos niveles de glucocorticoides¹. Se puede clasificar en ACTH-dependiente y ACTH-independiente. La causa más frecuente de síndrome de Cushing es la exógena o farmacológica, englobada dentro del grupo ACTH-independiente. Una vez excluida ésta, la causa más común es la enfermedad de Cushing (producción hipofisaria de ACTH) que corresponde aproximadamente al 70% de los casos. En aproxima-

damente un 15% este síndrome se asocia a tumores extrahipofisarios productores de ACTH, y se conoce como síndrome de ACTH ectópica o síndrome de Cushing ectópico².

Ante la sospecha de síndrome de Cushing, en primer lugar es esencial hacer una historia clínica detallada que excluya la causa exógena. Posteriormente se debe confirmar bioquímicamente la presencia de hipercortisolismo, identificar si la causa es dependiente o no de la producción de ACTH, y en último lugar localizar la fuente de exceso hormonal³.

Historia clínica

Varón de 73 años, exfumador importante (IPA 75), hipertensión arterial controlada con IECA a dosis bajas, dislipemia, artritis reumatoide seropositiva diagnosticada en 2015, un año y medio antes de la valoración en consulta de Me-

dicina Interna con enfermedad pulmonar intersticial asociada. En tratamiento con prednisona 7.5 mg diarios, metotrexato 15 mg semanales, enalapril 20 mg y simvastatina 20 mg diarios.

Derivado a Medicina Interna desde Servicio de Urgencias en enero de 2017 para estudio de síndrome constitucional asociado a hiperglucemia e hipopotasemia. El paciente refiere astenia e hiporexia de 6 meses de evolución, pérdida de peso hasta el inicio de tratamiento con prednisona (septiembre 2016). Debilidad muscular de predominio proximal. Ha notado hinchazón en la cara y tendencia a la somnolencia, mal control de tensión arterial, a pesar de buen cumplimiento terapéutico, y disnea de menor esfuerzo con tos seca ocasional. Inicialmente esta sintomatología fue atribuida a la toma de esteroides exógenos por su problema inflamatorio articular y pulmonar, pero la velocidad de instauración de sintomatología con deterioro franco del paciente hizo sospechar otra etiología.

A la exploración física destaca tensión arterial de 160/95 mmHg, saturación arterial basal de oxígeno 91%. Hiperpigmentación cutánea de predominio torácico superior y facies de "luna llena" (Figura 1). Auscultación pulmonar con crepitantes tipo "velcro" bilaterales, y ausencia de edemas.



Figura 1. Hiperpigmentación cutánea

Pruebas complementarias

- Radiografía de tórax: extensa afectación pulmonar bilateral compatible con fibrosis avanzada. Ensanchamiento mediastínico con aumento de densidad paratraqueal derecho compatible con adenopatías.
- Analítica: gasometría arterial (alcalosis metabólica): pH 7.46 (7.35-7.45), pCO₂ 55 mmHg (35-45), pO₂ 67 mmHg (> 80), bicarbonato 39.1 mmol/L (21-28).
Bioquímica: potasio 2.5 mEq/dl (3.5-5). Potasio urinario 52 mmol/L (< 20 en situación de hipopotasemia). Aldosterona 30 pg/ml (25.2-392). Renina

directa 3.1 ug/mL (4.4-46.1). Relación aldosterona/renina directa de 9.55 (< 30). Cortisol libre de en orina de 24 h de 754 µg (< 176). Cortisol basal 36.5 ug/ml (3.7-19.4). ACTH basal 367 pg/ml (7.2-63.3) (tomando prednisona 5 mg). Cortisol plasmático a las 23:00 h 27.5 ug/dl, tras supresión con 8 mg de DXM 52.7 ug/ml (< 5).

- TC toracoabdominal: masas adenopáticas mediastínicas derechas que comprimen vena cava inferior y bronquio derecho. Aparición de nódulo subpleural paramediastínico en lóbulo inferior derecho. Múltiples lesiones focales hepáticas compatibles con metástasis.
- Biopsia transbronquial de masa de adenopatías: carcinoma neuroendocrino de célula pequeña.

Evolución

Tras el diagnóstico se plantea supresión suprarrenal con Ketoconazol 200 mg cada 12 horas que se suspende por potencial efecto inductor sobre etopósido durante el ciclo inicial de tratamiento quimioterápico. Se inicia tratamiento con carboplatino 350 mg + etopósido 170 mg. El paciente desarrolla diabetes secundaria a hipercortisolismo que requiere tratamiento con insulina.

Diagnóstico

- Carcinoma microcítico de pulmón estadio IV con metástasis hepáticas.
- Síndrome de Cushing ectópico (síndrome paraneoplásico) y exógeno (toma crónica de corticoides).

Discusión y conclusiones

Las manifestaciones habituales de hipercortisolismo (obesidad, hipertensión, hirsutismo, diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia) son poco específicas para su diagnóstico dada la alta prevalencia de las mismas en la población general³. Dependiendo de la existencia de hormona ACTH o su supresión, el SC se clasifica en causas ACTH dependientes o independientes. Dentro de las causas ACTH dependientes podemos encontrar patología hipofisaria responsable o producción ectópica de dicha hormona. Para determinar la existencia de ACTH se realiza extracción sanguínea en la mañana (9 h), siendo su valor normal o elevado indicativo de causa ACTH dependiente.

La producción ectópica de ACTH por tumores no hipofisarios tiene una prevalencia del 10-15% entre las causas de SC⁴. Estos tumores pueden dividirse en aquellos con alto nivel de malignidad como el carcinoma microcítico de pulmón, que constituye casi el 50% de los casos, y otros tumores neuroendocrinos (por ejemplo tumores pancreáticos u otros más indolentes como carcinoides bronquiales, etc).

Existe un amplio espectro de síntomas y signos de hipercortisolismo. La presentación clínica en cada caso dependerá de la causa del mismo. Aquellos pacientes con SC ectópico suelen presentar síndrome constitucional, debilidad e hiperpigmentación cutánea. El establecimiento de los síntomas suele ser rápido y progresivo, normalmente en menos de 3 meses, ya que los niveles de ACTH y cortisol circulantes suelen ser extremadamente altos, a diferencia de las situaciones de hipercortisolismo exógeno a lo que se atribuyó la clínica de nuestro paciente inicialmente⁵. El exceso de cortisol sobrepasa la capacidad de metabolización de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (encargada de inactivar el

Bibliografía

cortisol en cortisona en condiciones fisiológicas), lo que genera una hiperactividad mineralocorticoidea inducida por el cortisol que favorece la aparición de hipertensión arterial, alcalosis metabólica e hipopotasemia en estos pacientes⁶. En nuestro paciente la sintomatología estaba interferida por la toma crónica de corticoesteroides para su artritis reumatoide con afectación intersticial pulmonar. La hiperpigmentación es secundaria al incremento de ACTH, ocurriendo por tanto con mayor frecuencia en los casos de producción ectópica, y nunca en los pacientes con tumores adrenales o hipercortisolismo exógeno¹. Para diferenciar un síndrome de Cushing ACTH dependiente de causa ectópica frente a uno de causa hipofisaria se emplean las técnicas de supresión fuerte con dexametasona (DXM 8 mg a la noche anterior a extracción de muestra o DXM 2 mg cada 6 h durante las 48 horas previas a extracción analítica, que haría caer las cifras de cortisol plasmático un 50% respecto a basal en caso de enfermedad hipofisaria) o el test de estímulo con CRH o con vasopresina.

Por último, se recurriría a un cateterismo de senos petrosos para conseguir una localización exacta⁷, aunque autores recientes³ proponen realización de dicho cateterismo en todos los pacientes con ACTH elevada ante la elevada prevalencia de adenomas hipofisarios no funcionantes presentes en población y detectados con pruebas de imagen hipofisaria y la falta de supresión frecuente en los tests de supresión en pacientes con síndrome metabólico.

1. Uptodate. Lynette K Nieman MD. Epidemiology and clinical manifestations of Cushing's syndrome. Jan 11, 2017. Uptodate Waltham, Massachusetts. Disponible en <http://uptodate.com>.
2. Guillín C, Bernabeu I, Rodríguez-Gómez IA, Casanueva FF. Hipercortisolismo de origen adrenal. *Medicine-Programa de Formación Médica Continua Acreditado*. Editado por Elsevier. 2016;12(14):781-6. Accesible en www.medicineonline.es
3. Loriaux D L. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376;15. 1451-1459.
4. Uptodate. Lynette K Nieman MD. Causes and pathophysiology of Cushing's syndrome. Feb 15, 2017. Uptodate Waltham, Massachusetts. Disponible en <http://uptodate.com>.
5. Paul M. Stewart and John D.C. Newell-Price. The adrenal cortex. *Williams Textbook of Endocrinology*. Thirteenth Edition. Chapter 15, 489-555.
6. Luque Ramírez M, Alpañés Buesa M, Álvarez Blasco F, Escobar Morreal HF. Hiperaldosteronismo primario y secundario. *Medicine-Programa de Formación Médica Continua Acreditado*. Editado por Elsevier. 2012;11(15):871-82. Accesible en www.medicineonline.es
7. Blanco Carrera C, Fernández-Fernández C, Escribano Taioli P. Adenomas funcionantes de la hipófisis. *Medicine-Programa de Formación Médica Continua Acreditado*. Editado por Elsevier. 2016;12(15):838-49. Accesible en www.medicineonline.es