

SECRECIÓN ECTÓPICA DE ACTH EN UN PACIENTE CON ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD DE CUSHING

AGUSTÍN DAL VERME¹, CARLOS CEJAS², MERCEDES MARGAN¹, DANIEL SIGUELBOIM³, VICTORIA CANOSA¹, CHRISTIAN PERALTA¹

¹Servicio de Clínica Médica, ²Servicio de Cirugía de Tórax, ³Servicio de Anatomía Patológica, Sanatorio San José, Buenos Aires, Argentina

Resumen Hombre de 54 años con antecedentes de enfermedad de Cushing 32 años antes de la consulta. Ingresó por edemas asociados a astenia y adinamia. En el laboratorio se constató hipopotasemia y alcalosis metabólica. Se realizó diagnóstico humoral de síndrome de Cushing secundario a secreción ectópica de hormona adrenocorticotropa (ACTH). En la tomografía de tórax se halló un tumor de 3 × 3 cm en el mediastino anterior. La anatomía patológica de la pieza quirúrgica fue compatible con un carcinóide tímico. Este paciente sufrió en dos oportunidades un síndrome de Cushing, la primera por enfermedad (adenoma hipofisario) y la segunda vez por secreción ectópica de ACTH (SEA) una asociación no descrita, en nuestro conocimiento, en la literatura médica.

Palabras clave: enfermedad de Cushing, secreción ectópica de ACTH, carcinóide tímico

Abstract *ACTH's ectopic secretion in a patient with precedents of Cushing's disease.* A 54-year-old man, with a history of Cushing's disease diagnosed 32 years earlier, presented with edema, asthenia and general malaise. Abnormal laboratory studies depicted hypokalemia and metabolic alkalosis. A CT scan of the chest revealed a 3 × 3 cm tumor in the anterior mediastinum. The pathology was consistent with a thymic carcinoid. These findings led to a diagnosis of biochemical Cushing's syndrome secondary to ectopic secretion of ACTH. Thus, this patient suffered twice of Cushing's syndrome. The first instance was the consequence of an ACTH - secreting pituitary adenoma and the second of an ectopic secretion of ACTH. To the best of our knowledge this is the first such case reported in the medical literature.

Key words: Cushing's disease, ectopic secretion of ACTH, thymic carcinoid

El síndrome de Cushing endógeno es una enfermedad rara. El exceso de glucocorticoides puede ser secundario a un incremento de la ACTH en un 80% de las ocasiones (síndrome de Cushing dependiente de ACTH) o puede ser independiente de esta hormona en un 20%. Aproximadamente un 85% de los pacientes con un síndrome de Cushing dependiente de ACTH presentan un adenoma hipofisario, entidad conocida como enfermedad de Cushing; el restante 15% se debe a secreción ectópica. Si bien prácticamente cualquier neoplasia puede producir ACTH, los que más comúnmente lo hacen son los tumores neuroendocrinos, en particular el carcinoma de células pequeñas¹.

La enfermedad de Cushing es diagnosticada entre 1 y 3 casos por millón de habitantes por año. A su vez, la secreción ectópica de ACTH representa aproximadamente un 10% de todos los síndromes de Cushing. Se presenta

un paciente que desarrolló enfermedad de Cushing a los 23 años, y 32 años después secreción ectópica de ACTH secundaria a una neoplasia neuroendocrina del timo.

Caso clínico

Varón de 54 años con antecedentes de tabaquismo, hipertensión arterial y enfermedad de Cushing en el año 1982 que requirió una cirugía transepto-esfenoidal, con exéresis de un adenoma hipofisario de 8 mm. Las manifestaciones clínicas que el paciente relató fueron compatibles con dicho diagnóstico; estas son: cambios de comportamiento, estrias rojo vinosas en el abdomen, hipertensión y obesidad central.

Quince días previos a la consulta presentó astenia y adinamia progresiva asociadas a edemas en miembros inferiores. Al examen físico la presión arterial era de 145/90 mmHg, frecuencia cardíaca 88 LPM, frecuencia respiratoria de 20 RPM, temperatura de 37 °C y saturación de 97% al aire ambiente; obesidad centrípeta, facies compuesta y edemas infrapatelares sin otros signos de insuficiencia cardíaca. Fuerza muscular 4/5 en todas las regiones exploradas con reflejos 2/4, sin signos de piramidismo y con hipotrofia muscular generalizada.

Datos de laboratorio: hematocrito 36%, hemoglobina 11.9 g%, VCM 80 fl, Gb 8290/mm³, polimorfonucleares 84%,

Recibido: 29-12-2014

Aceptado: 4-V-2015

Dirección postal: Agustín Dal Verme, El Parque 490, 1611 Don Torcuato, Buenos Aires, Argentina

e- mail: agustindalverme@gmail.com

TABLA 1.– Datos de laboratorio

	Primer dosaje	Segundo dosaje	Dosis bajas de dexametasona	Dosis altas de dexametasona
Cortisol matinal (µg/dl)	75	–	54	58
Cortisol libre urinario (Pg/24 h)	630	675	660	510

Dosis bajas de dexametasona: 0.5 mg cada 6 horas por 48 horas.

Dosis altas de dexametasona: 8 mg día por 2 días.

Cortisol libre urinario (CLU): valor normal 10 a 150 µg/ 24 horas.

plaquetas 140 000/mm³, sodio 140 mEq/l, potasio 1.9 mEq/l, cloro 94mEq/l, urea 30 mg%, creatinina 0.48 mg%, hepatograma normal y calcio iónico 1.2 mmol/l. Estado ácido - base: pH 7.55 y bicarbonato de 40. Electrocardiograma y radiografía posteroanterior de tórax sin anomalías. Se solicitó un ionograma en orina de 24 horas, que informó un potasio 104 mEq/l, sugestivo de hipopotasemia por pérdidas renales. En presencia de hipertensión arterial, edemas, alcalosis metabólica e hipopotasemia, se pensaron en dos diagnósticos: hiperaldosteronismo y, de acuerdo a sus antecedentes, en hipercortisolismo. Los resultados de laboratorio se expresan en la Tabla 1. Con estos valores, se interpretó como un síndrome de Cushing. El dosaje de ACTH fue de 48 pg/ml (valores mayores a 10 pg/ml son compatibles con Cushing dependiente de ACTH). Para diferenciar entre enfermedad de Cushing y secreción ectópica de ACTH se utilizó dexametasona a dosis altas (8 mg) y se dosaron nuevamente los niveles de cortisol plasmático y cortisol libre urinario sin que se observen cambios significativos respecto al valor basal. Esta respuesta humoral sugirió secreción ectópica de ACTH. Se solicitó una tomografía de tórax que informó una imagen nodular de 3 por 3 cm adyacente al timo (Fig. 1). En la tomografía de abdomen y pelvis no se observaron alteraciones. Se inició ketoconazol para alcanzar el eucortisolismo y posteriormente se llevó a cabo una videotoracoscopia con

timectomía. La anatomía patológica fue compatible con un tumor neuroendocrino tímico.

Aproximadamente 2 semanas posteriores al alta, presentó una franca mejoría de la fuerza muscular, pudo reinsertarse laboralmente y no presentó nuevos episodios de hipokalemia. El cortisol libre urinario a los dos meses de la cirugía fue de 52.9 mg/24 horas y a los 4 meses 112 mg/24 horas (rango: 10-150 mg/24 horas).

Discusión

En el caso expuesto, el antecedente de enfermedad de Cushing llevó a considerar el hipercortisolismo desde el inicio. Si bien infrecuente, la recurrencia en la enfermedad de Cushing existe. La remisión de los microadenomas es de 86 al 98% y la recurrencia es de un 36%. Cuando esta última se presenta, ocurre entre los 2.3 a 7.2 años, aunque existen casos descritos hasta 10 años posteriores a la cirugía²⁻³. No se encontraron referencias bibliográficas de recaídas 30 años posteriores a la exéresis quirúrgica. Asimismo, los datos de laboratorio eran sugestivos de secreción ectópica de ACTH. Habitualmente, en la enfermedad de Cushing las dosis altas de dexametasona suprimen en un 50% o más el valor de cortisol libre urinario con una sensibilidad del 90% y una especificidad que varía entre un 60 y 100%^{1,4}. Esta disminución de los niveles urinarios de cortisol no ocurrió en nuestro paciente (la caída fue de un 19% respecto al basal y tras la administración de la dexametasona), lo que sugirió SEA. Para que este diagnóstico se confirme, deben existir los siguientes requisitos: que desaparezcan los síntomas y/o que la inmunohistoquímica del tumor primario o una lesión metastásica marque con ACTH y/o que no existan evidencias de hipercortisolismo tras la exéresis tumoral⁵. Excepto la inmunohistoquímica, que no se llevó a cabo, todos los restantes requisitos se cumplieron en nuestro paciente.

La SEA representa hasta un 10% de todas las etiologías⁵. La secreción ectópica de ACTH puede darse en contexto de una enfermedad neoplásica conocida y generalmente avanzada, en cuyo caso se habla de SEA paraneoplásica, o como presentación (SEA clásica). Finalmente, el causante del SEA puede ser reconocido

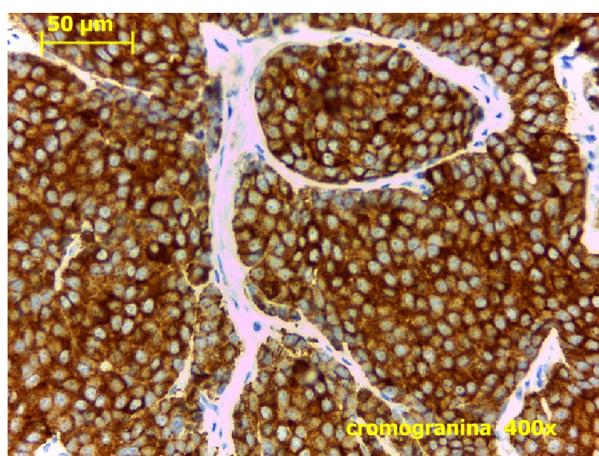


Fig. 1.– Corte histológico marcado con cromogranina. Neoproliferación delimitada dispuesta en nidos sólidos, trabéculas y rosetas, cuyas células exhiben leve pleomorfismo con núcleos redondos a ovals, cromatina granular y muy bajo índice mitótico.

La Figura puede apreciarse en color en www.medicinabuenaosaires.com

rápidamente (SEA evidente), puede ser dificultoso (SEA encubierto), u oculto cuando no puede ser identificado⁵. Prácticamente cualquier tumor puede generar una SEA, pero en la enorme mayoría de las veces, se trata de tumores pulmonares de células pequeñas, tumores neuroendocrinos (en particular el carcinoide bronquial), feocromocitomas y carcinoma medular de tiroides^{5,6}. Dado que hasta 2/3 de los tumores productores de ACTH se encuentran en el tórax y el cuello, se decidió iniciar la búsqueda con una tomografía de tórax. En este escenario clínico, la presencia de un tumor en mediastino anterior llevó a la sospecha de una neoplasia neuroendocrina del timo, también conocida como carcinoide tímico. Este es un tumor infrecuente que representa del 2 al 7% de las neoplasias de mediastino anterior. La relación hombre-mujer es de 3:1 y la edad promedio de 57 años; tiene una agresividad superior a otros tumores neuroendocrinos con una supervivencia a los 10 años de 10 a 35%, aunque puede ser hasta del 60% en caso que la exéresis quirúrgica sea completa^{7,8}. Hasta el 28% de los pacientes con neoplasias neuroendocrinas del timo se asocian a secreción ectópica de ACTH y 25% a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1). El paciente descrito no presentaba antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple ni hipercalcemia, hecho sumamente inusual en pacientes con NEM 1 y de este grupo etario donde el hiperparatiroidismo se da en 100%¹⁰. Además, de los aproximadamente 100 casos de neoplasias neuroendocrinas de timo asociadas a SEA, solo 3 presentaban MEN 1. Es decir, cuando una neoplasia neuroendocrina de timo se asocia a MEN 1, habitualmente es no funcionante¹⁰.

Finalmente, este paciente presentó en dos ocasiones un síndrome de Cushing, primero por un adenoma hipofisario y 32 años después por secreción ectópica de ACTH, una asociación no descrita, desde nuestro conocimiento, en la literatura médica.

Como conclusión, en un paciente con antecedentes de enfermedad de Cushing con signos de recaída, si bien extremadamente infrecuente, no debería dejarse de considerar la secreción ectópica de ACTH. Dentro de los diagnósticos diferenciales de la secreción ectópica de ACTH se debe tener en cuenta el tumor neuroendocrino de timo.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Castinetti F, Morange I, Conte-Devolx B, Brue T. Cushing's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 41.
2. Kelly DF. Transphenoidal surgery for Cushing's disease: a review of success rates, remission predictors, management of failed surgery, and Nelson's Syndrome. *Neurosurg Focus* 2007; 23: E5.
3. Pendharkar AV, Sussman ES, Ho AL, Hayden Gephart MG, Katznelson L. Cushing's disease: predicting long-term remission after surgical treatment. *Neurosurg Focus* 2015; 38: E13.
4. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3121-31.
5. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 117-26.
6. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51: 1217-25.
7. Dixon JL, Borgaonkar SP, Patel AK, Reznik SI, Smythe WR, Rascoe PA. Thymic neuroendocrine carcinoma producing ectopic adrenocorticotrophic hormone and Cushing's syndrome. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: e81-3.
8. Gaur P, Leary C, Yao JC. Thymic neuroendocrine tumors: a SEER database analysis of 160 patients. *Ann Surg* 2010; 251: 1117-21.
9. Callender GG, Rich TA, Perrier ND. Multiple endocrine neoplasia syndromes. *Surg Clin North Am* 2008; 88: 863-95.
10. Neary NM, Lopez-Chavez A, Abel BS, et al. Neuroendocrine ACTH-producing tumor of the thymus-experience with 12 patients over 25 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2223-30.

January 18, 1938

To me the most unsupportable dandy is the intellectual dandy; the man who carries his own minuscule, new interpretation, his own microscopic discovery, in his buttonhole like a gardenia.

Para mí el más insoportable es el *dandy* intelectual; el hombre que lleva su propia minúscula interpretación, su microscópico descubrimiento, en el ojal de la solapa, como una gardenia.

Bernard Berenson (1865-1959)

Morra U. *Conversations with Berenson. Translated from the Italian by Florence Hammond.* Boston: Houghton Mifflin, p 253