

SECRECIÓN ECTÓPICA DE ACTH POR CARCINOMA NEUROENDOCRINO DE CÉRVIX

EUGENIA C. AUTHIER CIPOLLA¹, MARA R. TOURIÑAN², CAROLINA B. LAMONICA²,
AGOSTINA R. BAZZI², NOELIA Y. SCAGLIARINO¹, SILVINA TORMO¹, JULIETA GUYOT³,
PAOLA C. VIGNA³, EVANGELINA GIACIOIA¹

¹Servicio de Endocrinología, ²Servicio de Clínica Médica, ³Servicio de Anatomía Patológica,
Hospital Nacional Prof. A. Posadas, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Eugenia C. Authier Cipolla, Hospital Nacional Prof. A. Posadas, Av. Pte. Illia s/n y Av. Marconi, 1684 El Palomar, Buenos Aires, Argentina

E-mail: eugeniaauthier@gmail.com

Recibido: 26-VI-2024

Aceptado: 1-XI-2024

Resumen

El síndrome de Cushing debido a secreción ectópica de ACTH (SEA) es consecuencia de una secreción desregulada de ACTH por parte de neoplasias neuroendocrinas con distinta localización, más comúnmente del tórax. Los tumores neuroendocrinos representan menos del 2% de todos los cánceres invasivos de cérvix. Suelen ser altamente agresivos, con rápido crecimiento y metástasis a distancia al momento del diagnóstico.

Se presenta a una paciente de 25 años, sin antecedentes relevantes, que consultó por un cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por lesiones acneiformes en rostro, cuello y tórax, edema facial y visión borrosa, a lo que agregó delirio, discurso incoherente e ideación suicida. Se constataron registros hipertensivos, hipocalcemia, hiperglucemia y alcalosis metabólica. El cuadro se interpretó como un síndrome de Cushing grave, con importante compromiso del estado general y de rápida instauración. Se confirmó el síndrome y su dependencia de ACTH mediante pruebas bioquímicas. Por tomografía computarizada se evidenciaron múltiples lesiones en hígado y columna vertebral sugestivas de secundarismo. Tras referir el antecedente de sangrado postcoital, se realizó especuloscopia y se tomó biopsia del cérvix, así como de las lesiones hepáticas. En ambos casos, el estudio anatomopatológico resultó compatible con un carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, e inició quimioterapia con cisplatino y etopósido.

Este caso constituye un ejemplo de una enfermedad infrecuente, que suele representar un importante desafío diagnóstico y terapéutico. La gravedad del cuadro puede ser consecuencia del grado de agresividad del tumor secretor de ACTH y/o del hipercortisolismo con sus múltiples complicaciones.

Palabras clave: síndrome de Cushing, neoplasias del cuello uterino, síndrome de ACTH ectópico, carcinoma neuroendocrino

Abstract

Ectopic ACTH secretion by neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix

Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion (EAS) is a consequence of deregulated ACTH secretion by neuroendocrine neoplasms with different locations, most commonly in the thorax. Neuroendocrine tumors represent less than 2% of all invasive cervical cancers. They tend to be highly aggressive, showing rapid growth and distant metastasis at the time of diagnosis.

We present a 25-year-old female, with no relevant medical history, who came to our hospital with 1-month-old acne-like lesions on the face, neck, and chest, facial edema, blurred vision, and progressed with delirium, incoherent speech, and suicidal ideation. Hypertension,

hypokalemia, hyperglycemia, and metabolic alkalosis were found. The condition was interpreted as a severe, rapid-onset Cushing's syndrome, with significant compromise in general condition. The syndrome and its dependence on ACTH were confirmed by biochemical tests. Computed tomography revealed multiple lesions in the liver and spine suggesting metastatic cancer. After reporting a history of postcoital bleeding, a speculoscopia was performed, and a biopsy was taken of the cervix, as well as the liver lesions. In both cases, histopathological findings revealed the presence of small cell neuroendocrine carcinoma, and chemotherapy with cisplatin and etoposide was initiated.

This case represents an example of an uncommon disease that usually implies an important diagnostic and therapeutic challenge. The severity of this condition may be a consequence of the aggressiveness of the ACTH-secreting tumor and/or hypercortisolism with its multiple complications.

Key words: Cushing syndrome, uterine cervical neoplasms, ACTH syndrome, ectopic, carcinoma, neuroendocrine

El síndrome de Cushing debido a secreción ectópica de ACTH (SEA) es consecuencia de una secreción desregulada de ACTH por parte de neoplasias neuroendocrinas (NE) que pueden tener distinta localización y diversos grados de agresividad¹.

Las NE representan solo el 1.4% de los cánceres de cérvix invasivos. Están asociadas al virus papiloma humano (HPV), especialmente a la variante 18. Suelen ser altamente agresivas, con rápido crecimiento y metástasis a distancia al momento del diagnóstico². Las de células pequeñas están asociadas a peor pronóstico, aun en estadios tempranos. Debido a la rareza de estos cuadros, su algoritmo de diagnóstico y tratamiento aún no está definido. Ocasionalmente, se pueden presentar con sangrado postcoital, vaginal o con síntomas urinarios bajos³. Las pacientes consultan habitualmente con enfermedad avanzada con escasa o nula respuesta a los tratamientos convencionales^{2,4}. Se presenta un caso clínico de secreción ectópica de ACTH por un carcinoma neuroendocrino de cuello uterino debido a su dificultad diagnóstico-terapéutica y la infrecuencia de esta enfermedad.

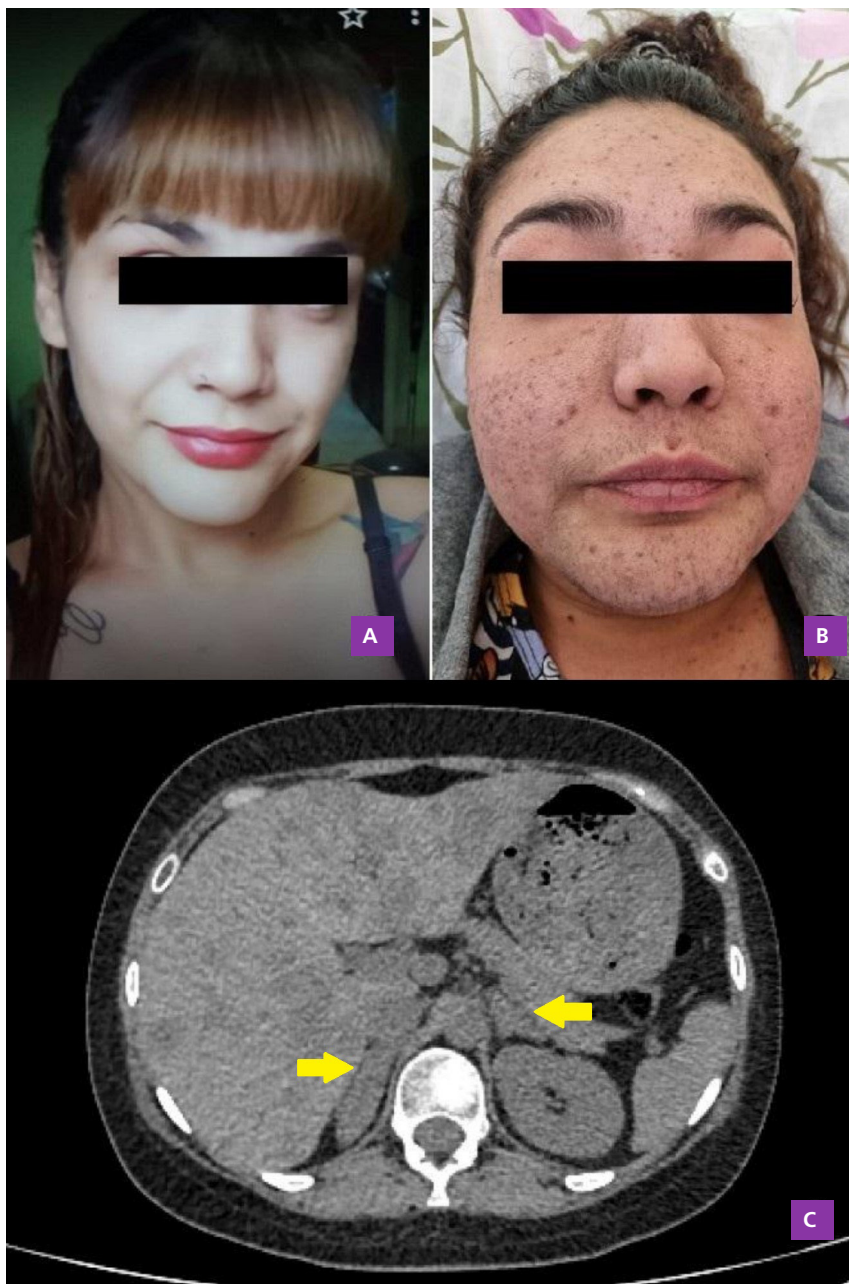
Caso clínico

Mujer de 25 años de edad, nuligesta, sin controles ginecológicos de rutina. Inició cuadro clínico de un mes de evolución caracterizado por lesiones acneiformes en rostro, cuello, tórax, edema facial y visión borrosa. En primera instancia, acudió a otro centro donde se constataron registros hipertensivos, hipocalemia, y una ecografía mostró lesiones múltiples a nivel hepático compatibles con proceso neoproliferativo. Posteriormente, agregó delirio, discurso incoherente e ideación suicida, por lo que fue traída por familiares a la guardia de nuestro hospital.

Asu ingreso se encontraba hipertensa (160/112 mmHg), desorientada, con conducta agresiva y delirio paranoide. Presentaba lesiones acneiformes en rostro y tórax, hirsutismo marcado en rostro, pecho y dorso, facies de luna llena, giba dorsal, almohadillas supraclaviculares y debilidad muscular generalizada (Fig. 1).

Su laboratorio de ingreso evidenció hiperglucemia, hipocalemia, hipertransaminasemia y alcalosis metabólica. Una tomografía computarizada (TC) y una resonancia magnética nuclear (RMN) de encéfalo no mostraron hallazgos significativos. Ante la sospecha de encefalitis, se realizó punción lumbar con el único hallazgo relevante de hiperproteinorraquia. Se internó para su estudio y tratamiento, interpretándose como un síndrome de Cushing grave con importante compromiso del estado general y de rápida instauración. Se realizaron pruebas bioquímicas confirmatorias: test de Nugent con resultado de cortisol 8 AM >60 ug/dL (positivo > 1.8 ug/dL), test de inhibición con dexametasona 8 mg a las 23 h: cortisol >60 ug/dL, cortisol salival nocturno de 1610.2 ug/dL (VN <7). Se constató la dependencia de ACTH con valores francamente elevados. Por la gravedad y rapidez de la instauración del cuadro se orientaron los estudios hacia la detección de un tumor primario responsable de una secreción ectópica de ACTH. Se realizó una TC que informó múltiples opacidades nodulillares menores a 3 mm bilaterales en tórax, glándulas adrenales hiperplásicas, lesiones en hígado y en cuerpos vertebrales de región sacra, L3 y dorsales, sugestivas de secundarismo (Fig. 1). Al reinterrar a la paciente, comentó haber presentado sangrado postcoital semanas antes del inicio del cuadro clínico. Se realizó una ecografía transvaginal que evidenció un cuello uterino aumentado de tamaño, tras lo que se procedió a una especuloscopia en la que se observó un cérvix con características patológicas y se tomó biopsia. Se realizó asimismo punción biopsia guiada por ecografía de lesiones hepáticas. Otros estudios realizados: fondo de ojo que mostró edema macular central seroso en ojo izquierdo.

Figura 1 | A: Una fotografía de la paciente poco antes del inicio del cuadro clínico. B: Misma paciente dos meses después, durante su internación, con un síndrome de Cushing florido. Nótese la cara de luna llena, acné e hirsutismo. C: Tomografía computarizada donde se evidencian metástasis hepáticas y aumento de tamaño de ambas glándulas suprarrenales (flechas)

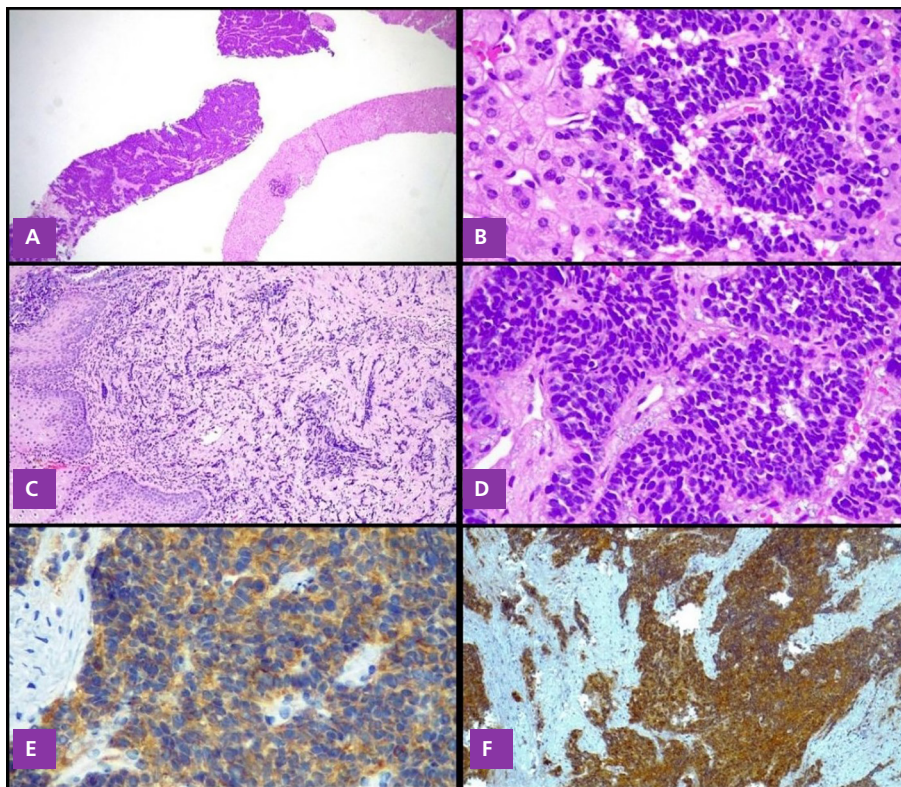


Durante su internación, evolucionó con hipocalcemia grave que persistía a pesar de reposiciones. Recibió espironolactona, y ketoconazol a dosis crecientes hasta llegar a 1200 mg/día. Se adicionó mifepristona, pero debió suspenderse a los 7 días por hipocalcemia grave. En el estudio histopatológico se observó parénquima hepático y mucosa exocervical infiltrados por proliferación neoplásica compuesta por células pequeñas con escaso citoplasma,

núcleos de cromatina fina y granular, con positividad para citoqueratina, cromogranina, sinaptofisina, CD56, p16, con un índice de proliferación Ki 67 mayor al 75% (Fig. 2). Con estos hallazgos se arribó al diagnóstico de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas.

Inició quimioterapia con cisplatino y etopósido, evolucionó con un shock séptico secundario a neutropenia febril y falleció a los 6 días.

Figura 2 | Examen histológico. A-B: Parénquima hepático (HE 2,5x y 20x), y C-D: Mucosa exocervical (HE 10x y 40x), infiltrados por proliferación neoplásica de células pequeñas, de núcleos redondos y azules. E: Cérvix. Técnica de inmunohistoquímica para sinaptofisina, que evidencia tinción citoplasmática granular y difusa. F: Cérvix. Técnica de inmunohistoquímica para p16 que evidencia tinción nuclear y citoplasmática intensa y difusa



La paciente firmó el correspondiente consentimiento informado para la publicación del caso.

Discusión

El síndrome de Cushing endógeno es dependiente de ACTH en el 80-85% de los casos. Se calcula que tan solo un 9-18% se debe a secreción ectópica de un tumor extrahipofisario, mientras que la mayoría es consecuencia de un adenoma hipofisario. La secreción ectópica de CRH es aún más rara^{1,5}.

La presentación clínica de la SEA varía desde una aparición abrupta de signos y síntomas de hipercortisolismo grave, a menudo asociada a neoplasias malignas agresivas, hasta una lenta y gradual aparición del síndrome, similar a la presentación de la enfermedad de Cushing⁶. Isidori y col. realizaron un estudio retrospectivo de 40 pacientes que presentaban SEA para evaluar su origen: 21 presentaban una NE (12 de ellos carci-

noides bronquiales) y 7 carcinoma pulmonar de células pequeñas (SCLC)⁷. Otras etiologías fueron carcinoma medular de tiroides, carcinoides tímicos y pancreáticos, NE de ganglios linfáticos, entre otras. El pulmón fue el órgano principal que albergaba un tumor con SEA (47.5%). Ninguno fue consecuencia de un carcinoma de cuello uterino. Hayes y Young también publicaron que la mayoría de los tumores primarios responsables de SEA se encuentran en el tórax, entre los cuales los más comunes son NE bien diferenciadas ubicadas en los bronquios (carcinoides), que representan 20-40% de todos los casos de SEA en series recientes^{1,6}.

En el estudio de la causa de un síndrome de Cushing ACTH dependiente, las pruebas de estimulación con desmopresina y CRH han demostrado ser útiles para distinguir entre tumores hipofisarios y ectópicos⁸. La prueba con supresión con dosis altas de dexametasona, aunque

tiene baja precisión, aún se utiliza, y en nuestra paciente resultó compatible con la SEA. El catesterismo de senos petrosos inferiores (CSPI), que permite medir la ACTH en el drenaje venoso hipofisario y el periférico, ha sido durante mucho tiempo el método *gold standard* para excluir la producción ectópica de ACTH^{1,6,8}.

Como es frecuente en la SEA, la paciente presentaba un hipercortisolismo grave, de instalación rápida y con ACTH elevada, por lo que el diagnóstico de síndrome de Cushing no tuvo mayores dificultades. La gravedad de este síndrome empeora significativamente el pronóstico y puede ser fatal, incluso en ausencia de progresión tumoral, debido a complicaciones como hipocalcemia, hiperglucemia, hipertensión arterial, trombosis venosa, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, distrés respiratorio agudo, infecciones, miopatía corticoidea, fracturas óseas y complicaciones psiquiátricas, muchas de las cuales presentó nuestra paciente. Cuando el cuadro clínico conlleva riesgo de vida, un algoritmo diagnóstico que requiera mucho tiempo puede no ser acorde a la urgencia de tratar el hipercortisolismo. Las evaluaciones bioquímicas deberían limitarse a una o dos mediciones de cortisol y ACTH, y el CSPI puede no ser adecuado tanto por la urgencia de tratar como por el estado general del paciente¹. La TC de tórax, abdomen y pelvis es una opción rápida, sencilla y accesible para identificar una lesión macroscópica que pueda ser fuente de ACTH ectópica, prescindiendo del CSPI. Las características clínicas del síndrome de Cushing en el caso descrito, asociadas a la presencia de imágenes compatibles con secundarismo, guiaron rápidamente los esfuerzos a la búsqueda de un tumor primario mediante TC y estudios ginecológicos con el fin de detectar y tratar el probable origen tumoral del exceso hormonal, a la vez que se buscó disminuir el hipercortisolismo. Los hallazgos de las biopsias de cuello uterino y hepáticas permitieron confirmar esta sospecha.

Menéndez González y col. publicaron recientemente un caso de NE de células pequeñas de cérvix con SEA e hipocalcemia refractaria; es importante tenerla en cuenta como diagnóstico diferencial ante esta alteración bioquímica⁹.

Las NE de cérvix de alto grado tienen una mayor tasa de metástasis linfáticas y hematógenas en comparación con los carcinomas escamosos y adenocarcinomas. En cuanto a experiencia nacional, en el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo se diagnosticaron 4 casos de carcinomas neuroendocrinos de cérvix sin SEA entre 2008 y 2017, 3 de los cuales presentaban metástasis al momento del diagnóstico¹⁰. Una revisión de 2023 encontró solo 11 casos publicados de carcinoma de cérvix con SEA¹¹. Ha sido reportada una asociación entre este tipo de tumores y la presencia de HPV 16 y, principalmente, HPV 18². En nuestra paciente, el análisis inmunohistoquímico de la biopsia de cérvix mostró positividad difusa para la proteína p16, cuya sobreexpresión se ha considerado un buen sucedáneo de la infección por HPV¹².

El tratamiento recomendado para los carcinomas neuroendocrinos de cérvix metastásicos es paliativo con cisplatino y etopósido^{2,3}. El pronóstico general es pobre, siendo la sobrevida global en estadios avanzados (III y IV) de 0-7% a los 5 años².

La gravedad que puede revestir un tumor maligno secretor de ACTH puede ser consecuencia del grado de agresividad del cáncer y/o del hipercortisolismo con sus múltiples complicaciones. Tal como sucedió en este caso, esta inusual afección suele suponer un desafío para el equipo tratante, que se torna mayor cuando urge el diagnóstico y tratamiento específico.

Agradecimientos: Se agradecen los aportes del personal médico y no médico del Hospital Nacional Prof. A. Posadas que intervino en el caso.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar

Bibliografía

1. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. Management of endocrine disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol* 2020; 182: R29-R58.
2. Salvo G, Gonzalez Martin A, Gonzales NR, Frumovitz M. Updates and management algorithm for neuroendocrine tumors of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29: 986-95.
3. Di Filippo L, Vitali G, Taccagni G, et al. Cervix neuroendocrine carcinoma presenting with severe hypokalemia and Cushing's syndrome. *Endocrine* 2020; 67: 318-20.
4. Rico JG 2nd, Bou Zgheib N, Pramrod S, Olajide O. Recurrent neuroendocrine tumor of the cervix presenting with ectopic Cushing's syndrome. *Cureus* 2022; 14: e31541.
5. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2015; 386: 913-27.
6. Hayes AR, Grossman AB. Distinguishing Cushing's disease from the ectopic ACTH syndrome: Needles in a haystack or hiding in plain sight? *J Neuroendocrinol* 2022; 34: e13137.
7. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 371-7.
8. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 847-75.
9. Menéndez González D, Rosado C, Carreño Cornejo G, Felipe MC, Manzanedo R, Navas Jiménez MÁ, Martín García J. Hypokalemia associated with neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Nephrol Dial Transplant* 2024; 39 Suppl 1: gfae069-1799-2026.
10. Pujovich S, Ortega Chahla E, Gil A, Alsina F, Prost DM. Experiencia de una institución argentina en tumores neuroendocrinos de cérvix. *Oncol Clin* 2017; 22: 20-3.
11. Patel H, Kishlyansky D, Köbel M, Alshamma Z, Glaze S, Ghaznavi S. Cervical small cell neuroendocrine carcinoma with ectopic ACTH secretion and acute pancreatitis. *J Endocr Soc* 2023; 7: bvac192.
12. da Mata S, Ferreira J, Nicolás I, et al. P16 and HPV genotype significance in HPV-associated cervical cancer: a large cohort of two tertiary referral centers. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 2294.