



CASO CLÍNICO

Síndrome de Cushing: una causa infrecuente de hiperglucemia Paraneoplastic Cushing's syndrome: an infrequent cause of hyperglycemia

Autores: Matesanz López C¹, Río Ramírez MT¹, Canal casado E¹, Mena Melgar CF², García Prieto F¹, Juretschke Moragues MA¹

¹Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid

²Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid

Resumen:

El síndrome de Cushing ectópico (SCE) se produce como resultado de la producción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) desde neoplasias extrahipofisarias. El SCE es un problema médico poco frecuente y difícil de diagnosticar.

Se presenta el caso de un varón de 55 años, fumador activo, sin antecedentes médicos relevantes, que acude al servicio de urgencias por polidipsia y poliuria. Finalmente, tras diversas pruebas complementarias, se establece el juicio clínico de síndrome de Cushing secundario a un carcinoma de célula pequeña.

Palabras clave: nódulos pulmonares; carcinoma células pequeñas; síndrome de Cushing ectópico.

Abstract:

Ectopic Cushing's syndrome (ECS) results from autonomous adrenocorticotrophic hormone (ACTH) production from extrapituitary malignancies. ECS is a rare and difficult to diagnose medical problem.

We report the case of a 55 year old male, smoker, with an unremarkable medical history. He presented to the emergency department with polydipsia and polyuria. Finally, following several medical tests a diagnosis of ECS secondary to small cell cancer was made.

Keywords: pulmonary nodules, small-cell lung cancer, ectopic's Cushing.

Introducción:

El SCE fue descrito por primera vez en 1928 por Denny Brown¹. Se denomina síndrome de Cushing a un conjunto de síntomas que aparecen como consecuencia de un exceso de glucocorticoides en sangre. Este exceso puede ser debido a un aumento de la producción endógena o iatrogénica por la administración mantenida de esteroides (causa más común). La producción endógena comprende tres orígenes: hipofisario, suprarrenal y ectópico. El carcinoma microcítico de pulmón supone hasta el 50% de los casos de producción ectópica de ACTH².

En caso de una liberación ectópica por un tumor agresivo, los síntomas suelen diferir con respecto a las manifestaciones típicas del síndrome, presentando con mayor frecuencia alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipocloremia), hiperglucemia, miopatía proximal e hiperpigmentación. Estos pacientes presentan un peor pronóstico debido a una mayor susceptibilidad a las infecciones severas y fenómenos tromboembólicos, junto al diagnóstico tardío que suele realizarse del síndrome, dada su escasa prevalencia y la baja especificidad de sus síntomas.

Observación clínica:

Se presenta el caso de un varón de 55 años, fumador activo de 40 cigarrillos diarios, con un índice paquete-año (IPA) de 60. Soldador de profesión, en paro desde

hace 5 años. Sin exposición aparente a productos químicos, inorgánicos, sin sensibilización a aeroalérgenos ni contacto con mascotas en el domicilio. Como únicos antecedentes médicos de interés presenta un trastorno depresivo adaptativo desde hace 5 años a raíz de la pérdida de su empleo y epilepsia mioclónica juvenil sin crisis documentadas desde hace 16 años.

El paciente acude al servicio de Urgencias por presentar, de forma progresiva, desde hace 2 semanas, polidipsia, poliuria, astenia generalizada y malestar general. A su llegada presenta cifras tensionales repetidamente elevadas de 221/119 mmHg, destacando en la exploración física edemas bilaterales y obesidad troncular, índice de masa corporal (IMC) de 34.37 kg/m², junto con hiperpigmentación generalizada, incluyendo mucosas orales y encías.

Se solicita analítica en la que destaca glucemia de 563 mg/dL sin cetoacidosis, hipopotasemia de 2.91 mEq/L, cloro de 91 mEq/L y alcalosis metabólica. Ante estos hallazgos se inicia perfusión de insulina y sueroterapia y se añade tratamiento antihipertensivo con enalapril. Establecido el juicio clínico de debut de diabetes mellitus, se cursa ingreso del paciente en el servicio de Endocrinología para comenzar tratamiento con insulina y educación diabetológica.

A lo largo del ingreso se realizan diversas pruebas complementarias, destacando una radiografía torácica.

Se describe la misma por parte del servicio de Radiología, que confirma la existencia de una asimetría de densidad en ambos vértices pulmonares en proyección posteroanterior simple, decidiendo ampliar el estudio con una proyección lordótica para una mejor visualización. En ella se aprecia una lesión nodular apical izquierda de aproximadamente 12 mm asociada a una ocupación mal definida de la ventana aortopulmonar en la proyección lateral, en probable relación con la existencia de adenopatías.



Figura 1. Radiografía de tórax en proyección lordótica: se visualiza una imagen nodular apical izquierda de aproximadamente 12 mm.

Se decide ampliar el estudio por parte del servicio de Neumología con una tomografía computarizada (TC) torácica que confirma la existencia de dos imágenes nodulares en LSI y adenopatías patológicas prevasculares, paratraqueales e hiliares izquierdas. Se identifican, además, múltiples lesiones focales hepáticas sugerentes de metástasis. Ante este hallazgo se realiza una biopsia con aguja gruesa (BAG) hepática guiada por ecografía concluyente con el diagnóstico histológico de carcinoma de célula pequeña. En el PET-TC que se realiza como parte del estudio de extensión, únicamente se identifican, además de las lesiones ya descritas (metabólicamente activas), otras compatibles con metástasis óseas. El estudio de TC craneal fue normal.

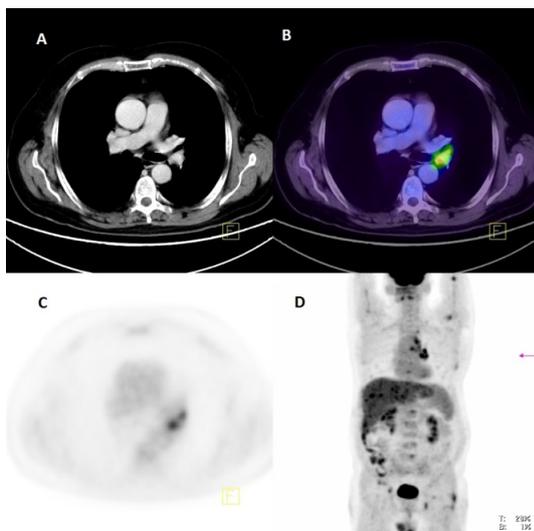


Figura 2. A) Imagen de TC. Imagen nodular parahiliar izquierda. B) Imagen de PET-TC. C) Imagen de PET. D) Reconstrucción de proyección de máxima intensidad (MIP). Además de las lesiones ya descritas, se aprecian metástasis óseas y hepáticas

Ante la sospecha de un síndrome de Cushing se solicita medición de ACTH y cortisol, siendo de 292 pg/mL (valores normales <46 pg/mL) y 70.6 mcg/dL (normal <23 mcg/mL) respectivamente. Excreción de cortisol en orina de 24 horas de 9260 mcg (normal <176 mcg).

Durante su estancia en planta fue necesaria la reposición de potasio, requiriendo para control tensional de hasta tres antihipertensivos. Se comenzó tratamiento con ketoconazol 200 mg. cada 8 horas ante el hallazgo de cortisol en orina francamente elevado.

Una vez establecido el diagnóstico de carcinoma microcítico de pulmón estadio IV junto con síndrome de Cushing ACTH dependiente por secreción ectópica, el paciente pasa a cargo del servicio de Oncología para iniciar tratamiento quimioterápico con cisplatino/etopósido con adecuada tolerancia al mismo y sin toxicidad en los primeros meses de tratamiento.

Discusión:

El síndrome de ACTH ectópico representa el 10-20% de los casos de Cushing dependientes de ACTH². Dentro de este subgrupo, el SCE secundario al carcinoma pulmonar de células pequeñas está descrito en únicamente un 1.6-4.5% de los casos³.

La etiología más frecuente del SCE es el carcinoma microcítico de pulmón seguido del tumor carcinoide (de pulmón en primer lugar, aunque puede ser de cualquier otra localización), el feocromocitoma y el carcinoma medular de tiroides¹. Sin embargo, en revisiones recientes se recoge una tendencia a la inversión en las prevalencias, destacando por frecuencia los tumores carcinoides. A pesar de ello, el síndrome de Cushing secundario al cáncer de pulmón es poco frecuente y existen pocos casos publicados desde que fue descrito por vez primera en 1928 por Brown.

Los signos y síntomas característicos de estos pacientes son: miopatía, hiperpigmentación y alteraciones tanto electrolíticas como metabólicas (alcalosis hipopotasémica e hiperglucemia). Sin embargo, la clínica puede ser muy florida, llegando a presentar clínica neuropsiquiátrica como describieron *Wilkins CM et al*⁴ (síntomas psicóticos, insomnio, depresión mayor...) o incluso síndrome de apnea obstructiva del sueño como reflejaban *Venkatram S et al*⁵, en probable relación con la distribución adiposa en estos pacientes.

La instauración de la enfermedad es de gran importancia en cuanto al predominio de la clínica. En caso de que sea lenta (habitual en los tumores carcinoideos), pueden destacar los síntomas clásicos y el fenotipo cushingoide (facies de luna llena, estrías rojo-vinosas y obesidad centrípeta). Sin embargo, si es rápida, esos pueden estar ausentes y predominar la miopatía, hiperpigmentación y alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas, incluso existiendo pérdida de peso en vez de ganancia del mismo¹.

Para poder hablar de síndrome de Cushing, en primer lugar hay que comprobar la existencia de hipercortisolismo endógeno. Esto se consigue inicialmente con las pruebas de primera línea, como son: niveles de cortisol

libre en orina de 24 horas, la supresión del cortisol plasmático con 1 mg de dexametasona o determinar el cortisol salivar⁶.

La medición de la ACTH es fundamental para orientar la etiología y diferenciar el síndrome de Cushing ACTH dependiente del independiente. No obstante, esto no nos permite diferenciar entre la hipersecreción hipofisaria y la secreción ectópica, excepto en el caso de valores de ACTH muy elevados que suelen deberse a tumores malignos.

Posteriormente, se completaría el estudio con las pruebas de imagen correspondientes. Debemos considerar inicialmente la radiografía simple de tórax. Casi siempre la completaremos con TC tóraco-abdominal, que nos puede permitir detectar el tumor primario.

En caso de que el SCE sea producido por una neoplasia maligna localizada, la mejor opción es la cirugía. Los inhibidores de la esteroidogénesis (ketoconazol, metopirona y aminoglutetimida) se administran tanto en la preparación para la cirugía como con finalidad paliativa. La línea de tratamiento actual en estos pacientes combina los fármacos inhibidores de la esteroidogénesis junto a la quimioterapia. El ketoconazol está hoy en día ampliamente aceptado para el tratamiento de estos pacientes, sin embargo, conviene recordar que aumenta el riesgo de toxicidad propio de la quimioterapia³.

El SCE resulta una entidad de difícil sospecha diagnóstica, tanto por su baja prevalencia como por la baja especificidad de sus síntomas. Muchas de las manifestaciones como la hiperglucemia, la hipertensión o la obesidad son muy frecuentes en la población general.

Bibliografía:

1. Cieszyński L, Berendt-Obołończyk M, Szulc M, Sworczak K. Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion. *Endokrynol Pol* 2016; 67 (4): 458-464.
2. Aljasseem G, Aljaseem H. Case report: Ectopic Cushing's syndrome in a young male with hidden lung carcinoid tumor. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2017; 11.034 *Int J Surg Case Rep*. 2017 Nov 28;42:13-16.
3. Aoki M, Fujisaka Y, Tokioka S, Hirai A, Henmi Y, Inoue Y et al. Small-cell Lung Cancer in a Young Adult Nonsmoking Patient with Ectopic Adrenocorticotropin (ACTH) Production. *Internal Medicine*. 2016;55(10):1337-1339.
4. Wilkins CM, Johnson VL, Fargason RE, Birur B *Clin Schizophr. Psychosis as a sequelae of paraneoplastic syndrome in Small- Cell Lung Carcinoma: A psycho-neuroendocrine interface. Relat Psychoses*. 2017 Nov. <https://doi.org/10.3371/CSRP.CWVJ.111717>.
5. Venkatram S, Vakde T, Badipatla K, Niazi M, Diaz-Fuentes G. Unusual Triad of Obstructive Sleep Apnea, Uncontrolled Hypertension, and Severe Hypokalemia Due to Ectopic Adrenocorticotrophic Secretion. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology*. 2014;21(2):158-161.
6. Nieman L. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *European Journal of Endocrinology*. 2015;173(4):M33-M38.