



1. Síndrome de Cushing ectópico. A propósito de un caso.

Dra. Marcela Cherner Kevorkian¹, Dra. Inmaculada Navarro Hidalgo², Dr. Severino Rey Nodar³, Dra Belén Roig Espert⁴.

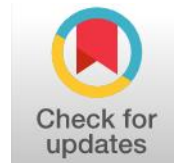
¹ Especialista en Medicina Interna, Hospital Manises

² Especialista en Endocrinología y Nutrición, Hospital Manises

³ Jefe de Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Manises

⁴ Jefe de Servicio de Medicina Interna, Hospital de Manises

Correspondencia: editor@archivosdepatologia.org



Resumen

El síndrome de Cushing ectópico es una causa infrecuente de hipercortisolismo caracterizada por la secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) por tumores con diferenciación neuroendocrina, tales como el carcinoma de células pequeñas del pulmón, el carcinóide bronquial, el carcinoma medular del tiroides, el carcinoma tímico, tumores neuroendocrinos pancreáticos, entre otros. El síndrome de Cushing dependiente de ACTH producida por un tumor ectópico supone aproximadamente el 15% de los síndromes de Cushing endógenos y, dependiendo de la agresividad del tumor, pueden ser más o menos evidentes las manifestaciones del hipercortisolismo. Presentamos el caso de un hombre de 61 años que consulta por edema en cara y miembros inferiores, astenia y herpes zoster en piel de la región cervical y al que en estudio clínico-radiológico se le detectan dos masas retroperitoneales de gran tamaño que histológicamente correspondieron a tumor neuroendocrino productor de ACTH.

Palabras claves: síndrome de Cushing, ACTH ectópica, tumor neuroendocrino

Abstract

Ectopic Cushing syndrome is an infrequent cause of hypercortisolism characterized by the secretion of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) by tumors with neuroendocrine differentiation, such as small cell carcinoma of the lung, bronchial carcinoid, medullary carcinoma thyroid, thymic carcinoma and pancreatic neuroendocrine tumors, among others. The ACTH-dependent Cushing syndrome due to an ectopic tumor accounts for approximately 15% of endogenous Cushing syndrome and, depending on the aggressiveness of the tumor, the manifestations of hypercortisolism may be evident or not. We report a 61-year-old man who consulted for edema of the face and lower limbs, asthenia and cutaneous herpes zoster in the cervical region which during the clinical-radiological studies was diagnoses of two large retroperitoneal masses histologically corresponding to an ACTH-producing neuroendocrine tumor.

Key words: Cushing's syndrome, ectopic ACTH, neuroendocrine tumor



<https://doi.org/10.47579/AP.20.04.0024>



Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 España (CC BY-NC-ND 3.0 ES)

This Work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License

Los tumores neuroendocrinos (TNE) se originan a partir de células neuroendocrinas que están ampliamente distribuidas por todo el cuerpo. Constituyen un grupo heterogéneo de tumores que se definen como neoplasias epiteliales con una diferenciación predominantemente neuroendocrina. Aunque las localizaciones más frecuentes son el páncreas, el tracto digestivo y el pulmón, pueden surgir en prácticamente cualquier órgano del cuerpo, habiéndose descrito ocasionalmente en ovarios, próstata, ganglios linfáticos y cuello uterino (1).

Los sitios primarios comunes en el sistema gastrointestinal incluyen el intestino delgado, el apéndice, el recto y el páncreas. Los TNE mesentéricos son extremadamente raros y a menudo secundarios a un tumor primario localizado en otra parte (2).

Los TNE secretan diferentes sustancias como ACTH, somatostatina y gastrina.

Caso clínico

Varón de 61 años, con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con Ramipril 5mg, que ingresa por edemas generalizados, más evidentes en cara y miembros inferiores, y astenia intensa, de dos semanas de evolución. A su ingreso en Medicina Interna destacan: tensión arterial 140/60 mmHg, frecuencia cardiaca 50 lpm y SatO₂ 96% aire/ambiente. Presenta edema facial en región parotídea y herpes zoster que afecta región cervical izquierda, cuero cabelludo y conducto auditivo externo, junto con muguet oral. A la auscultación, los tonos son arrítmicos, sin soplos y el murmullo vesicular está conservado. La palpación abdominal generalizada provoca molestias inespecíficas, sin presencia de masas ni megalias. Presenta, además, edema tibio-maleolar bilateral con fóvea, sin signos de trombosis venosa.

En ECG se observa bradicardia sinusal de 45 lpm, con extrasístoles supraventriculares aisladas, y en el estudio ecocardiográfico destacan hallazgos compatibles con cardiopatía hipertensiva.

Los resultados del estudio analítico inicial se describen en la Tabla 1.

<i>Parámetro analítico</i>	<i>Valor</i>	<i>Valor de referencia</i>
Glucosa	252.00 mg/dL	65.00 - 110.00
Sodio	144.00 mmol/L	132.00 - 146.00
Potasio	2.60 mmol/L	3.50 - 5.50
Calcio*	8.4 mg/dL	8.60 - 10.00
NT-proBNP	2260.00 pg/mL	< 125.00
CA 125	6.20 UI/mL	< 35.00



Ferritina	437.90 ng/mL	20.00 - 250.00
Dímero D	3500 ng/ml	< 550
Proteína C-reactiva (PCR)	0.19 mg/L	< 10.00
Hormona Tireotropica (TSH)	0.117 mU/l	0.550 - 4.780
T3 Libre	1.3 pg/mL	2.3 - 4.2
T4 Libre	0.86 ng/dl	0.89 - 1.76
Inmunoglobulina IgG	465.00 mg/dL	650.00 - 1600.00
Inmunoglobulina IgA	77.00 mg/dL	40.00 - 350.00
Inmunoglobulina IgM	104.00 mg/dL	50.00 - 300.00
Leucocitos	13.24 10 ³	3.80 - 11.90
Linfocitos	0.74 10 ³	1.20 - 4.50
Neutrófilos	11.81 10 ³	1.80 - 8.10
Hematíes	4.67 10 ⁶	4.10 - 6.00
Hemoglobina	15.10 g/dl	13.00 - 16.00
Plaquetas	190.00 10 ³	150.00 - 450.00
pH venoso	7,77	7.31 - 7.41
HCO ₃ ⁻	37.80	
Lactato	33.00 mg/dL	5.00 - 20.00

*Calcio corregido con albúmina

Tabla 1: Resultados del estudio analítico inicial



Ante los resultados compatibles con hipotiroidismo de origen central se amplía el estudio hormonal obteniendo los valores que se reflejan en la *Tabla 2*.

<i>Parámetro analítico</i>	<i>Valor</i>	<i>Valor de referencia</i>
Cortisol basal	122 ug/dl	5.00 - 22.00
ACTH	1244.00 pg/mL	5.00 - 46.00
Cortisol salival 23h	> 80 mcg/dl	1,50 - 3,00
Volumen orina 24h	2000.00 mL	700.00 - 2500.00
Cortisol libre orina 24h	>5150 nmol/24 h	30.00 - 197.00
Hormona luteotropa (LH):	0.70 mU/ml	1.50 - 9.30
Hormona folículo estimulante (FSH)	0.70 mU/ml	1.40 - 18.10
Testosterona	79.00 ng/dl	86.00 - 788.00
IGF 1	58.67 ng/mL	17 - 206

IGF-1: Factor de crecimiento insulínico tipo-1

CLU: Cortisol libre en orina

Los resultados obtenidos confirman la existencia de hipercortisolismo endógeno ACTH-dependiente, con hipotiroidismo e hipogonadismo secundarios.

La resonancia magnética (RMN) de hipófisis no evidencia presencia de tumor por lo que se amplía el estudio de imagen evidenciándose mediante tomografía computarizada (TC), una masa de localización retroperitoneal (Figura.1), con significativa expresión de receptores de somatostatina en el estudio gammagráfico con octreótido (Figura.2). Se observa también hiperplasia suprarrenal secundaria a la hiperestimulación por la ACTH producida por el tumor.

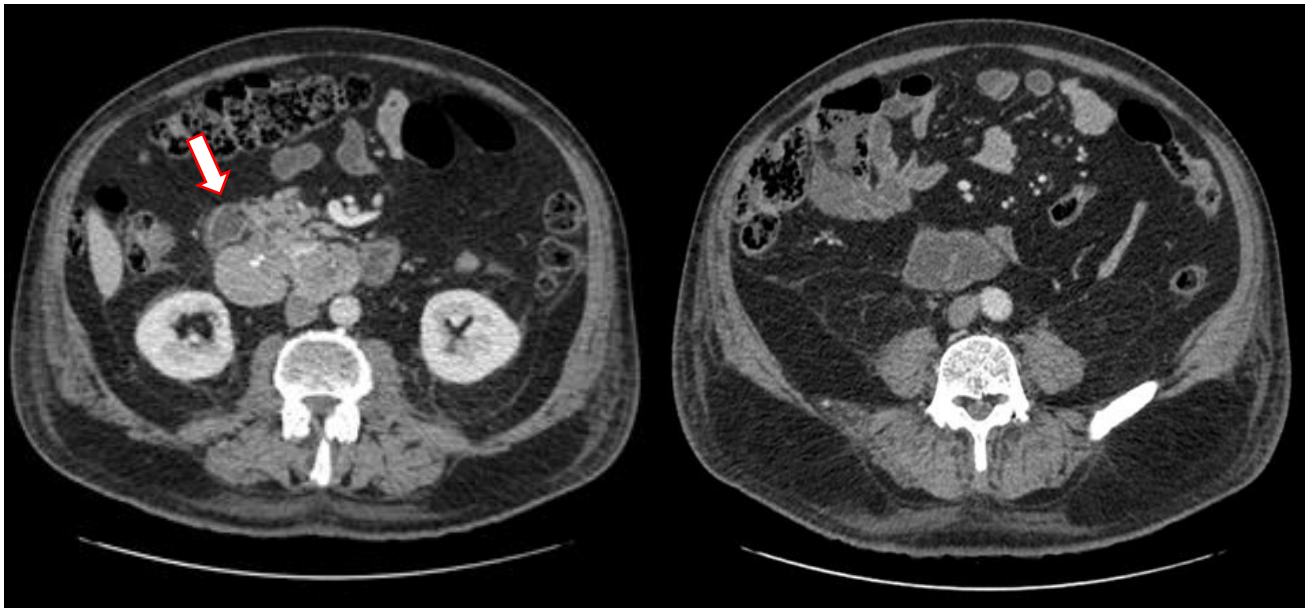


Figura-1: TC toraco-abdomino-pélvica: masa tumoral retroperitoneal de 8,8 x 7 x 3 cm en ejes transverso, craneocaudal y anteroposterior, respectivamente. Es una masa polilobulada, con realce y calcificaciones groseras en su interior. Presenta amplio contacto con segunda, tercera y cuarta porción duodenal y contacta puntualmente con cabeza pancreática y vena cava inferior.

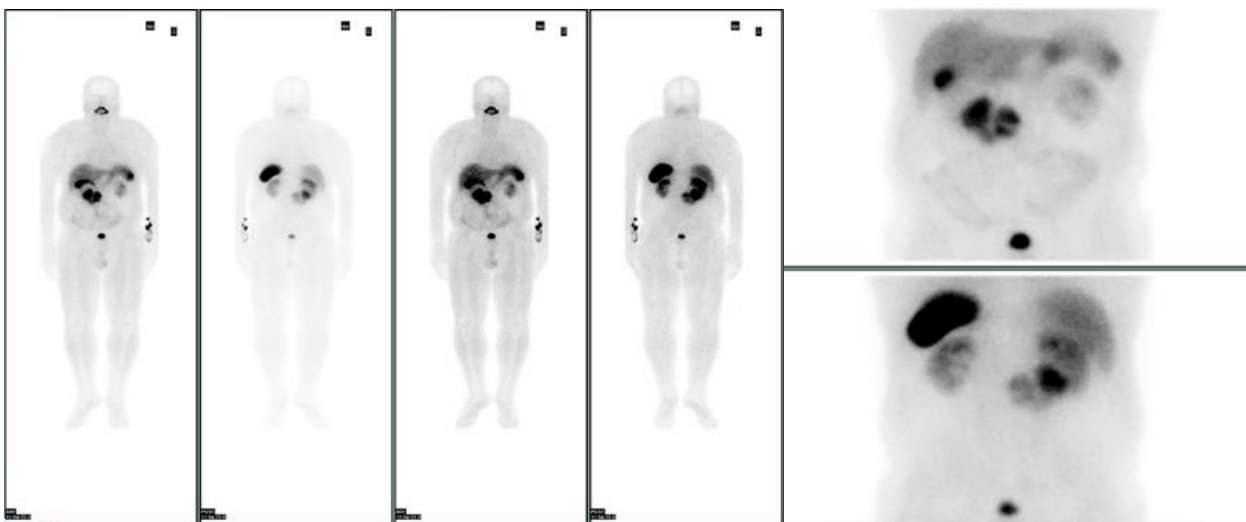


Figura- 2: SPECT-TC: masa/conglomerado retroperitoneal posterior, con calcificaciones, con significativa expresión de receptores de somatostatina. No se observan otras lesiones patológicas que expresen receptores de somatostatina en el resto del organismo.



Con el diagnóstico de **tumor retroperitoneal productor de ACTH y síndrome de Cushing ectópico** se inicia tratamiento con Ketoconazol 200mg cada 8 horas y Sandostatin LAR intramuscular en dosis única, y se programa intervención quirúrgica pero el paciente empeora clínicamente y ante la persistencia de niveles muy elevados de cortisol y ACTH a pesar del tratamiento administrado, se decide iniciar Metopirona 250 mg cada 8h. Finalmente, se realiza intervención quirúrgica extrayéndose dos tumoraciones retroduodenales, bilobuladas, de aproximadamente 6 cm.

Como hallazgo incidental destaca que el duodeno estaba íntimamente adherido al colon transversal observándose una fístula duodenal que fue suturada junto con la realización de una gastroyeyunostomía.

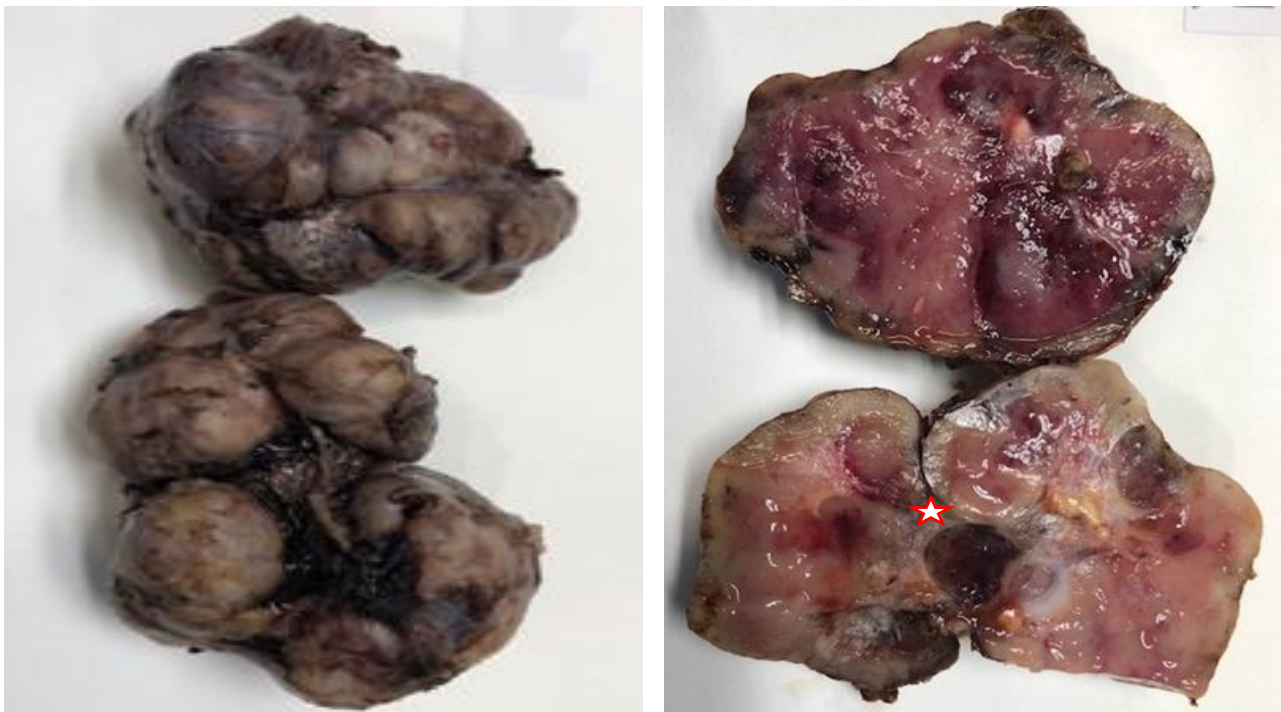


Figura-3. *Aspecto macroscópico de las masas retroduodenales resecadas (6.9 cm y 8.1 cm, respectivamente). Son lobuladas, sólidas, de aspecto carnoso, con macrocalcificaciones de hasta 2cm. **

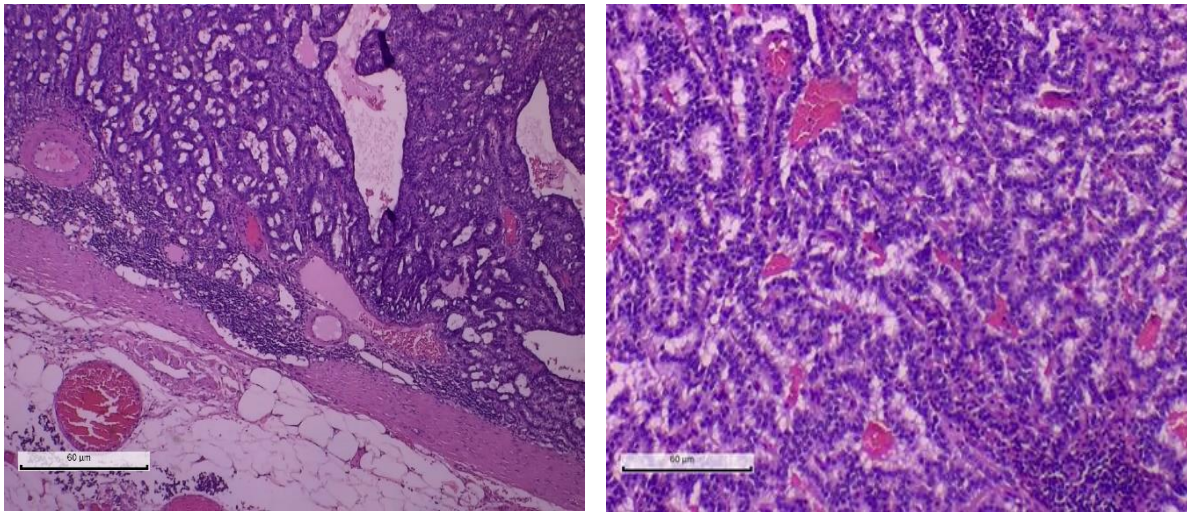


Figura-4. Tumor neuroendocrino bien delimitado por una cápsula conectiva y tejido linfoide remanente en situación subcapsular. El tumor tiene patrón organoide y pseudoglandular. (H&E)

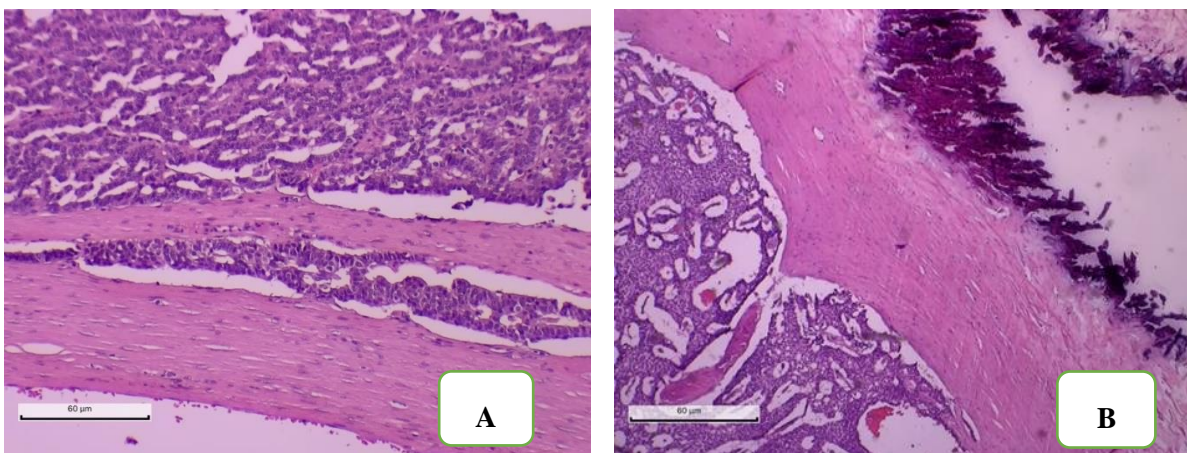


Figura-5. a) Invasión vascular de la cápsula que delimita el tumor. b) Extensa calcificación del tumor. (H&E)

El diagnóstico histopatológico fue concordante con un tumor neuroendocrino bien diferenciado (G2) (Figuras. 3-5), tanto por la morfología como por el valor del Ki-67 (3-20%) (Figura. 6), y las técnicas de inmunohistoquímica (Figuras. 7-9).

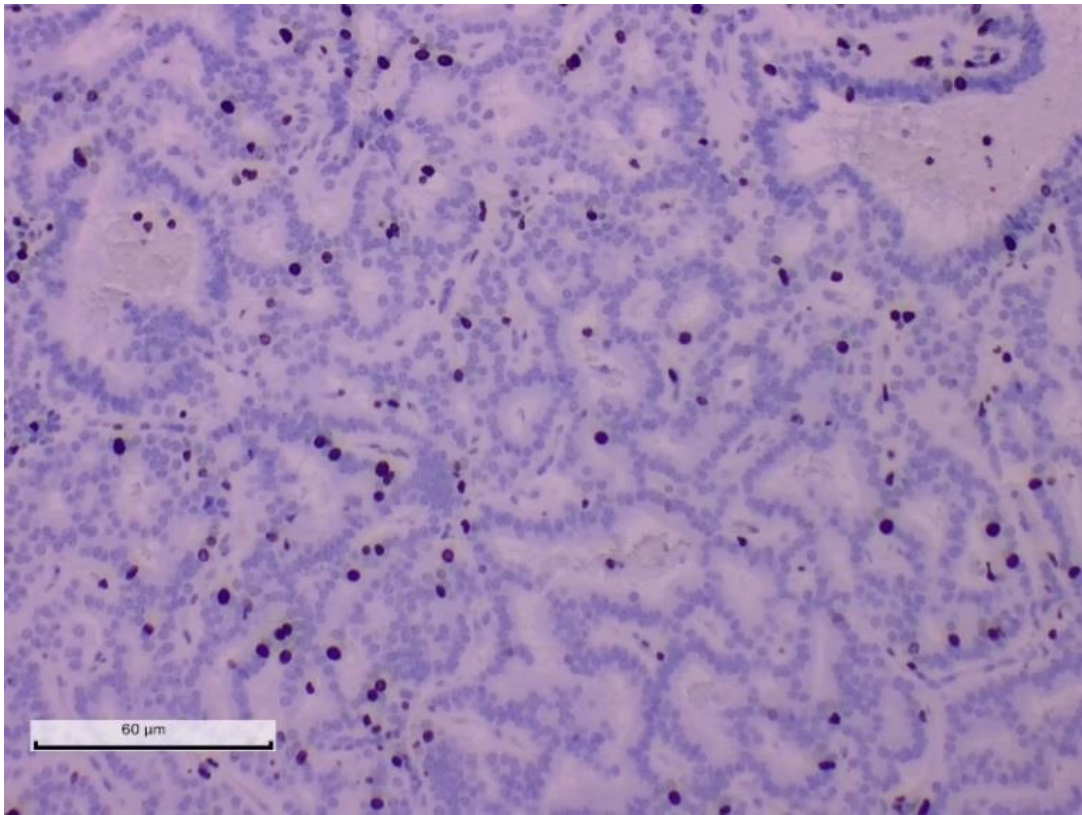


Figura-6. Ki-67. El índice de proliferación es de 6%.

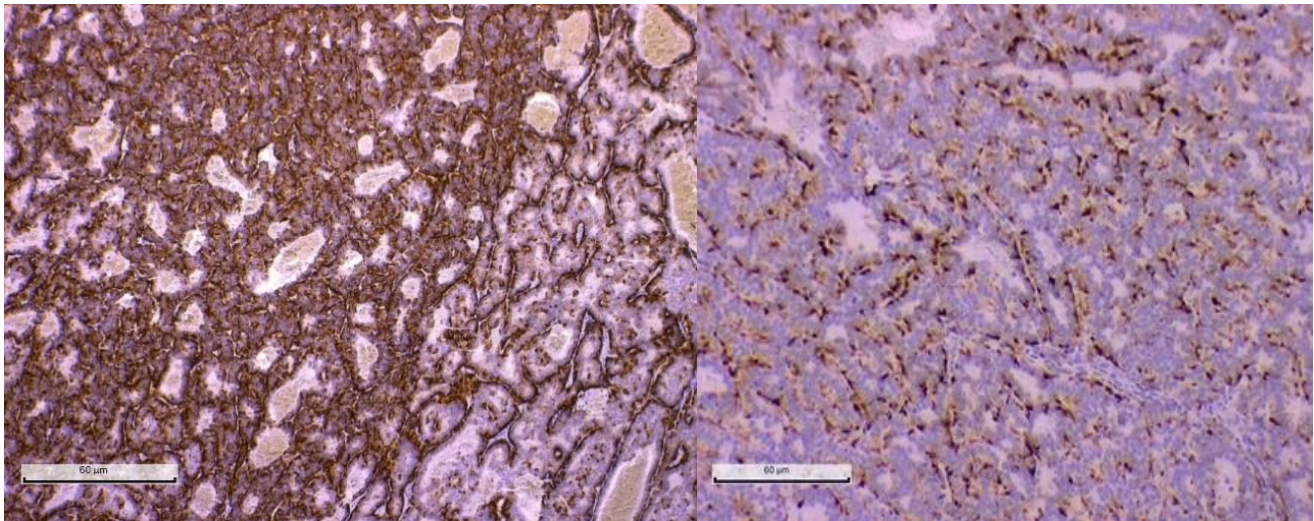


Figura-7. Izq) Positividad intensa del tumor a la sinaptofisina. Der) Cromogranina también positiva, aunque en intensidad moderada.

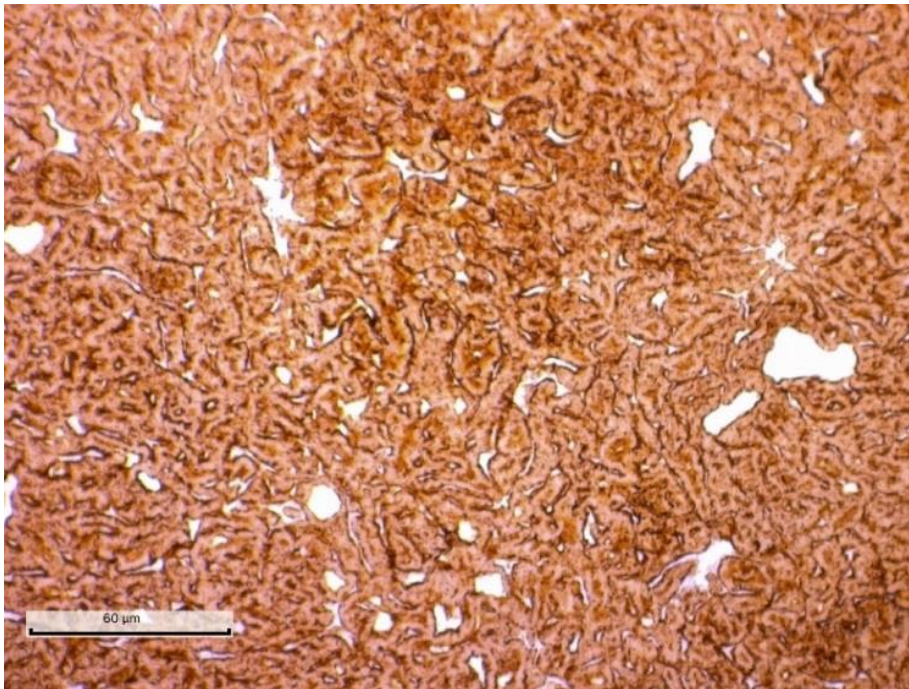


Figura-8. *Tinción inmunohistoquímica para ACTH que demuestra la positividad intensa en casi todas las células del tumor.*

Existen dos posibilidades: que el tumor fuera primario de la pared duodenal con metástasis linfática. La TC demostró su estrecho contacto con la pared duodenal y con el páncreas lo que nos hace pensar como primera posibilidad en un tumor primario del tubo gastroenteropancreático con dos lesiones nodulares retroperitoneales metastásicas.

Como segunda posibilidad, aunque muy rara, no podemos excluir totalmente la opción de un TNE primario de ganglio linfático (que se ha reportado anecdóticamente) con metástasis al duodeno (3) .

En la cirugía no se tomaron muestras del duodeno ni del páncreas.

El paciente ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos durante el posoperatorio inmediato sin presentar complicaciones, se mantiene perfusión de actocortina observándose una mejoría de los parámetros analíticos y consiguiéndose la normalización de los niveles de potasio, corrección de la alcalosis metabólica y normalización de las cifras de glucemia.

Tras 4 días en sala de hospitalización y evolución favorable, presenta episodio de mareo y sudoración al iniciar la sedestación junto con un cuadro de agitación y nerviosismo. En la analítica urgente destaca una notable anemización (hemoglobina de 5,3mg/dl), presentando una hemorragia digestiva alta masiva y falleciendo a pesar de las medidas de reanimación intensivas realizadas.



Discusión

Los tumores neuroendocrinos son un grupo heterogéneo de neoplasias que surgen de células neuroendocrinas y sus precursores ubicados en todo el cuerpo. Son poco frecuentes, con una incidencia anual ajustada por edad de menos de 10 casos por 100.000 habitantes, aunque se ha observado un aumento en su incidencia en los últimos 30 años debido principalmente a la mejoría de las técnicas diagnósticas (4).

Se caracterizan por un comportamiento biológico variable, pero muy a menudo indolente. También, clásicamente, por su capacidad para secretar péptidos que dan como resultado síndromes hormonales distintivos (1,4).

Los tumores neuroendocrinos gastro-entero-pancreáticos (TNE-GEP) son los más frecuentes, localizados en el páncreas y en el tracto digestivo. Se clasifican en función del índice Ki67 que refleja la agresividad tumoral. Actualmente, se distinguen 4 grupos de agresividad creciente: los TNE-GEP Grado 1 (bien diferenciados, Ki67 <3%) con crecimiento más lento y mejor pronóstico, TNE-GEP Grado 2 (bien diferenciados, Ki67 3-20%), los TNE-GEP Grado 3 (bien diferenciados, Ki67 >20%) y los carcinomas neuroendocrinos (pobremente diferenciados, Ki67 >20%), siendo estos últimos los de crecimiento más agresivo y peor pronóstico (1,5).

Otra forma de clasificación es en función de la existencia o no de un síndrome clínico producido por la liberación hormonal en algunos subtipos de estos tumores, de este modo se clasifican en tumores funcionantes o tumores no funcionantes (1).

Los TNE del intestino delgado son los tumores neuroendocrinos no pancreáticos más frecuentes, representando aproximadamente el 25%. Se localizan más frecuentemente en el íleon distal y suelen ser multicéntricos. Son los que producen más frecuentemente síndrome carcinoide (6,7), y son más frecuentes en varones. En el momento del diagnóstico, más de la mitad de los casos presenta enfermedad no localizada. Se han reportado casos con metástasis hasta cinco años después del diagnóstico de TNE (7).

El SCE es una entidad rara provocada por la secreción de ACTH por tumores extra hipofisarios los cuales suelen corresponder a neoplasias con diferenciación neuroendocrina de localización y agresividad variables. El 60% de los casos corresponde a tumores de localización intratorácica, destacando el carcinoma microcítico de pulmón (más frecuente), el carcinoide bronquial y el carcinoide tímico. El 40% restante está constituido por tumores neuroendocrinos pancreáticos, feocromocitomas y carcinomas medulares de tiroides (8), aunque cualquier tumor puede desarrollar una diferenciación neuroendocrina y provocar SCE, y hasta el 20% de los tumores secretores de ACTH pueden permanecer ocultos a pesar de una evaluación exhaustiva (9).

La incidencia del SCE es similar en ambos sexos y la edad media de presentación es de 40 a 50 años. En términos de características clínicas, el SCE es bastante heterogéneo debido al potencial maligno del tumor subyacente y la severidad del hipercortisolismo, existiendo casos graves y formas de curso indolente (10).

EL SCE debe ser diagnosticado y tratado lo más precozmente posible. En aquellos potencialmente curables con cirugía, es importante el tratamiento del hipercortisolismo previo a la intervención para disminuir la morbimortalidad de esta (11).



Conflicto de intereses.

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Bibliografía

- 1- Klimstra DS, Kloppell G, La Rosa S, Rindi G. Classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019. p.16.
- 2- Fasshauer M, Lincke T, Witzigmann H et al. Ectopic Cushing syndrome caused by a neuroendocrine carcinoma of the mesentery. *BMC Cancer* 2006; 6: 108.
- 3- Kim M, K, Warner R, R, P, Ward S, C, Harpaz N, Roayaie S, Schwartz M, E, Itzkowitz S, Wisnivesky J: Prognostic Significance of Lymph Node Metastases in Small Intestinal Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2015;101:58-65. doi: 10.1159/000371807
- 4- Jorge Hernando, Jaume Capdevila. Tumores neuroendocrinos. Página oficial de la SEOM, enero 2020. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tumor-neuroendocrino?showall=1>
- 5- Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2679-2686. doi:10.1002/ijc.30400
- 6- Jorge Hernando, Jaume Capdevila. Tumores neuroendocrinos. Página oficial de la SEOM, enero 2020. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/tumor-neuroendocrino?showall=1>
- 7- Minghao Liu, Diane Hamele-Bena, John Ausiello, and Gabrielle Page-Wilson. Ectopic ACTH Syndrome Emerging 5 Years after the Diagnosis of Neuroendocrine Tumor. *Hindawi Case Reports in Endocrinology*. Vol.2019, Article ID 6583467. <https://doi.org/10.1155/2019/6583467>
- 8- Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnoses, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:371-7.
- 9- Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, et al. Conventional and nuclear medicine imaging in ectopic Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(9):3231-44.
- 10- Ilias I, Torpy DJ, 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.
- 11- K. Kamp, R. A. Alwani, E. Korpershoek, G. J. H. Franssen, W. W. De Herder, and R. A. Feelders, "Prevalence and clinical features of the ectopic ACTH syndrome in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors," *European Journal of Endocrinology*, vol. 174, no. 3, pp. 271-280, 2016.